

Рецидивирующий цистит и бактериальный вагиноз: как избежать полипрагмазии

Е.В. Кульчавеня^{✉1,2}, А.А. Бреусов³

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

³Медицинский центр «Биовэр», Новосибирск, Россия

✉urotub@yandex.ru

Аннотация

Введение. Структура инфекций нижних мочевыводящих путей имеет четко выраженные гендерные различия. Микробиота влагалища является ключевым фактором в патогенезе инфекций нижних мочевыводящих путей: аэробный вагинит предрасполагает к их инфицированию и повышает частоту развития цистита в 2,9 раза.

Цель. Определить эффективность нифуратела как монотерапии у больных хроническим циститом с сопутствующим бактериальным вагинозом (БВ).

Материалы и методы. Дизайн исследования: открытое несравнительное пилотное одноцентровое проспективное исследование, в которое вошли 23 пациентки, страдающие рецидивирующим циститом и БВ. Всем женщинам проведена монотерапия нифурателом (Макмирор производства Doppel Farmaceutici S.r.l., Италия) в таблетках по 200 мг трижды в день в течение 7 дней. Контрольные визиты осуществляли через 7, 90 и 180 дней.

Результаты. БВ диагностирован у всех пациенток; у 19 (82,6%) женщин также обнаружен кандидоз влагалища. По окончании терапии у 17 (73,9%) пациенток отмечен отличный результат, у 4 (17,4%) – существенное улучшение, отсутствие эффекта – у 2 (8,7%). Через 3 мес после окончания терапии из 22 оставшихся в исследовании пациенток 18 (81,8%) жалоб на нарушение мочеиспускания и влагалищные выделения не предъявляли. Клинический анализ мочи у них в норме. Молекулярно-генетическое исследование биоценоза влагалища выявило умеренный дисбиоз; *Candida* spp. определялась только в 3 (13,6%) случаях. На 4-й визит явились 18 пациенток. В течение полутора после завершения монотерапии нифурателом пациентки не предъявляли жалоб. У всех восстановился нормоценоз влагалища с достаточным количеством *Lactobacillus* spp.

Заключение. Монотерапия пациенток с рецидивирующим циститом и БВ высокоэффективна в отношении обоих заболеваний: у 73,9% женщин достигнута стойкая нормализация анализов мочи и микробиоты влагалища, прекращение бактериурии. Двухнаправленное действие нифуратела позволяет избежать полипрагмазии у данной категории пациенток.

Ключевые слова: цистит, хронический цистит, острый цистит, рецидивирующий цистит, бактериальный вагиноз, нитрофураны, нифурател, Макмирор.

Для цитирования: Рецидивирующий цистит и бактериальный вагиноз: как избежать полипрагмазии. Гинекология. 2020; 22 (4): 17–21.

DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200275

Original Article

Recurrent cystitis and bacterial vaginosis: how to avoid polypharmacy

Ekaterina V. Kulchavenya^{✉1,2}, Aleksandr A. Breusoff³

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

³Medical Center "Biover", Novosibirsk, Russia

✉urotub@yandex.ru

Abstract

Background. The structure of lower urinary tract infections has clear sex-based differences. The vaginal microbiota is a key factor in the pathogenesis of lower urinary tract infections: aerobic vaginitis predisposes to infection and increases the incidence of cystitis by 2.9 times.

Aim. To determine the effectiveness of Nifuratel as monotherapy in patients with chronic cystitis and concomitant bacterial vaginosis (BV).

Materials and methods. Study design: an open-label, non-comparative, pilot, single-center, prospective study, which included 23 patients with recurrent cystitis and BV. All women received monotherapy with Nifuratel (Macmiror manufactured by Doppel Farmaceutici S.r.l., Italy) in tablets of 200 mg 3 times a day for 7 days. Control visits were performed in 7.90 and 180 days.

Results. BV was diagnosed in all patients; 19 (82.6%) women also had vaginal candidiasis. At the end of therapy, 17 (73.9%) patients showed an excellent outcome, 4 (17.4%) – a significant improvement, 2 (8.7%) – no effect. After the end of three-month therapy, 18 (81.8%) out of 22 patients who left in the study had no complaints of urinary disorders or vaginal discharge. Their urinalyses were normal. Molecular genetic analysis of the vaginal biocenosis showed moderate dysbiosis; *Candida* spp. was revealed only in 3 (13.6%) cases. 18 patients came for the 4th visit. Within six months after the end of monotherapy with Nifuratel, the patients had no complaints. They all achieved the recovery of vaginal normocenosis with a sufficient amount of *Lactobacillus* spp.

Conclusion. Monotherapy in patients with recurrent cystitis and BV is highly effective for both diseases: 73.9% of women achieved stable normalization of urine and vaginal microbiota analyzes, removal of bacteriuria. The bi-directional action of Nifuratel allows to avoid polypharmacy in this category of patients.

Key words: cystitis, chronic cystitis, acute cystitis, recurrent cystitis, bacterial vaginosis, nitrofurans, Nifuratel, Macmiror.

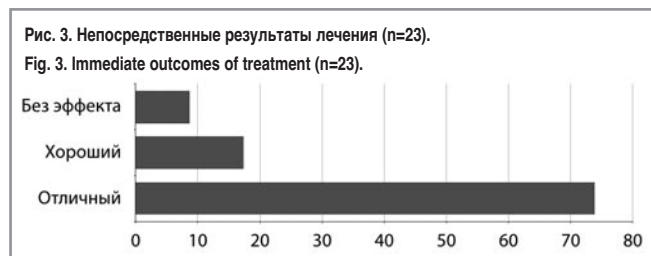
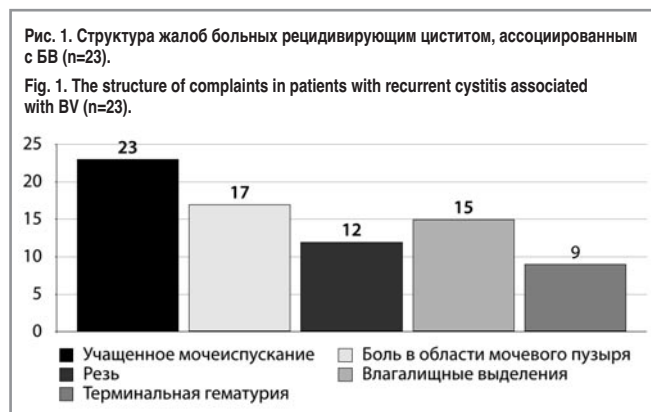
For citation: Kulchavenya E.V., Breusoff A.A. Recurrent cystitis and bacterial vaginosis: how to avoid polypharmacy. Gynecology. 2020; 22 (4): 17–21.

DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200275

Введение

Структура инфекций нижних мочевыводящих путей имеет четко выраженные гендерные различия: в возрасте до 55 лет значительно чаще болеют женщины, и лишь в более старшем возрасте отмечается выравнивание пропорции, в основном за счет развития у пожилых мужчин доброкачественной гиперплазии предстательной железы [1]. Причины кроются как в анатомических особенностях (у женщин уретра короткая и широкая, до 27% отмечается ее гипермобильность, или наружное отверстие располагается низко, что облегчает проникновение инфекции из влагалища), так и в онтофилогенетическом единстве мочевой и

половой систем. Треугольник мочевого пузыря имеет общее происхождение с влагалищем и представляет собой эндокринно-рецепторный орган. С периода половой зрелости плоский эпителий треугольника Льево, как и эпителий влагалища, подвержен циклическим изменениям в течение менструального цикла соответственно гормональным сдвигам. В многослойном плоском эпителии этой зоны мочевого пузыря тоже происходит синтез гликогена – субстрата для молочной кислоты. Постоянная циклическая десквамация и цитоллиз поверхностных клеток плоского эпителия, ферментативное расщепление гликогена до глюкозы и молочной кислоты (концентрация последней поддерживает



кислотность мочи) представляют собой один из механизмов защиты слизистой оболочки мочевого пузыря и влагалища [1, 2]. Любое нарушение в женской половой системе закономерно вызывает расстройство в мочевои. Таким образом, существуют гендерные предпосылки к возникновению и рецидивированию цистита.

Цистит у женщин – одно из наиболее частых заболеваний в урологической и терапевтической практике [3]. К сожалению, до того, как попасть к специалисту, пациентка, как правило, пытается поставить диагноз и подобрать лечение самостоятельно, руководствуясь советами работников аптек и пользователей Интернета. Бесконтрольный прием антибиотиков не только ведет к селекции устойчивых штаммов микроорганизмов, но и маскирует туберкулез мочеполовой системы [4, 5].

Хорошо известны и другие негативные последствия бесконтрольной антибактериальной терапии – в первую очередь это дисбиоз кишечника и влагалища. Клинические проявления нарушения кишечного микробиоценоза варьируют по степени тяжести от легкой диареи до тяжелого колита со смертельным исходом и могут проявляться отсроченно: зафиксированы случаи развития псевдомембранозного ко-

лита спустя 2 мес после завершения курса антибактериальной терапии.

Как известно, микрофлора организма человека подразделяется на индигенную (постоянно присутствует в больших количествах, входит в состав нормофлоры) и транзиторную (занесенные непатогенные микроорганизмы из других биотопов или внешней среды). Дисбиоз влагалища в современной литературе трактуется как бактериальный вагиноз (БВ); по определению Всемирной организации здравоохранения – это эндогенная инфекция репродуктивного тракта человека, связанная с нарушением равновесия между нормальной вагинальной флорой в сторону избыточного роста анаэробных бактерий и недостатка нормальной лактобациллярной флоры [6]. Иными словами, БВ является инфекционным невоспалительным синдромом, характеризующимся заменой нормальной микрофлоры влагалища (до 95% это *Lactobacillus* spp.) на полимикробные ассоциации анаэробов и *Gardnerella vaginalis*. Высокоспецифическим маркером рецидивирующего БВ считается также *Atopobium vaginae*, выявляемый с помощью молекулярно-биологических методов лабораторной диагностики. Особенностью *A. vaginae* считается устойчивость к препаратам группы нитроимидазолов, что требует использования альтернативных метронидазолу схем лечения [7, 8]. БВ создает предпосылки для развития вульвовагинального кандидоза, поскольку изменение показателя pH обеспечивает благоприятные условия для адгезии грибов рода *Candida* к слизистой оболочке влагалища.

Формируется порочный круг: больная рецидивирующим циститом, особенно посткоитальным, почти непрерывно принимает антибиотики, что ведет к развитию нарушения баланса микрофлоры влагалища, кандидоза и появлению дискомфорта в области вульвы и уретры, что многие пациентки считают обострением цистита и достаточным поводом для повторного приема антибактериальных препаратов. Рутинный подход предполагает назначение препаратов для купирования явлений воспаления мочевого пузыря и одновременно назначение лечения по поводу БВ. Современные пациентки, как правило, отличаются коморбидностью и получают определенную терапию по поводу своих сопутствующих заболеваний. В этой ситуации бывает сложно учесть все взаимодействия принимаемых препаратов, следует стремиться максимально избегать полипрагмазии. Такую возможность больным рецидивирующим циститом в сочетании с БВ предоставляет нифурател – противомикробное средство из группы нитрофуранов. Нифурател оказывает противопаразитарное, противогрибковое и антибактериальное действие; полностью выводится из организма почками (30–50% в неизменном виде). Будучи высокоактивным в отношении таких типичных уропатогенов, как *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. и *Acinetobacter* spp., грибов рода *Candida*, нифурател является показанным при инфекциях мочевой системы любой локализации (пиелонефрит, цистит, уретрит).

Цель исследования – определить эффективность нифуратела как монотерапии у больных хроническим циститом с сопутствующим БВ.

Материалы и методы

Дизайн исследования: открытое несравнительное пилотное одноцентровое проспективное исследование, в которое вошли 23 пациентки, страдающие рецидивирующим циститом и БВ.

Критерии включения:

- возраст 18–45 лет;
- диагноз «рецидивирующий (хронический) цистит в стадии обострения»;
- диагноз БВ.

Критерии исключения:

- заболевания, передаваемые половым путем (гонорея, сифилис, хламидиоз);
- инфицирование вирусом иммунодефицита человека;
- беременность, лактация;

- альтернативные инфекционно-воспалительные заболевания в стадии обострения;
- интеркуррентные соматические заболевания в стадии декомпенсации.

При поступлении всем женщинам выполняли комплекс развернутого клинико-лабораторного обследования. Детально изучали анамнез, в том числе эпидемический. Проводили гинекологическое исследование с забором материала (соскоб слизистой влагалища) для анализа молекулярно-генетическим методом с помощью тест-системы «Фемофлор».

Исследовали среднюю порцию мочи для количественного определения лейкоцитурии. Микробиологическое исследование мочи выполняли посредством времяпротечной масс-спектрометрии на масс-спектрометре Microflex (Bruker, Германия). Видовую идентификацию и выявление антибиотикорезистентности осуществляли на комбинированных панелях BD Phoenix™ с применением автоматической системы идентификации микроорганизмов и определения антибиотикоустойчивости Phoenix 100 (Weston Dickinson, США).

Всем пациенткам проведена монотерапия нифурателом (Макмирор производства Doppel Farmaceutici S.r.l., Италия) в таблетках по 200 мг 3 раза в день в течение 7 дней.

Всего пациентки осуществляли **4 визита**:

- 1-й – скрининг, включение в исследование, начало терапии;
- 2-й – на 8-й день, сразу после приема последней дозировки нифуратела;
- 3-й – через 3 мес после окончания терапии, так как БВ считается рецидивирующим, если обострение наступает через 3 мес;
- 4-й, финальный, – через 6 мес после окончания терапии, так как цистит считается рецидивирующим, если обострение возникает 1 раз в полгода или 3 раза в год.

На каждом визите проводили весь цикл клинико-лабораторной диагностики. При возникновении рецидива пациентки сразу обращались в клинику. Женщины с рецидивом цистита или неэффективностью лечения получали альтернативную терапию и из дальнейшего исследования исключались.

Оценку эффективности монотерапии нифурателом при хроническом рецидивирующем цистите в сочетании с БВ выполняли по следующим показателям:

- нормализация/существенное улучшение анализа мочи;
- прекращение бактериовыделения/уменьшение степени бактериурии;
- исчезновение/уменьшение дизурии;
- прекращение/уменьшение избыточных влагалищных выделений;
- нормализация/существенное улучшение микробиоценоза влагалища по результатам молекулярно-генетического

исследования с использованием тест-системы «Фемофлор».

Безопасность монотерапии нифурателом определяли путем качественной и количественной оценки нежелательных явлений.

Результаты

На момент обращения жалобы на учащенное мочеиспускание предъявляли все 23 пациентки, на резь в конце мочеиспускания – 17 (73,9%), боль в области мочевого пузыря при его наполнении – 12 (52,2%), умеренные или обильные влагалищные выделения с неприятным запахом – 19 (82,6%). Выделение капель крови в конце мочеиспускания отмечали 9 (39,1%) женщин. У всех одновременно регистрировались не менее 2 симптомов. Наглядно структура жалоб представлена на рис. 1.

Бактериурия степенью не менее 10^4 КОЕ/мл выявлена у 20 (86,9%) пациенток.

Характеристика уропатогенов представлена на рис. 2.

Таким образом, в микробном пейзаже преобладала кишечная палочка; нифурател активен в отношении всего спектра обнаруженных уропатогенов. При оценке резистентности патогенной микрофлоры установлено, что все штаммы чувствительны по отношению к карбапенемам, фосфомицину и нитрофурантоину. Устойчивость к фторхинолонам имели 14 (70,0%) изолятов, цефалоспорином III поколения – 8 (40,0%) штаммов, амоксициллину – 15 (75,0%) изолятов, гентамицину – 5 (25,0%) штаммов. Высокий уровень резистентности патогенов определялся многолетним предшествующим приемом антибиотиков.

С помощью теста «Фемофлор» определили состав аэробной и анаэробной условно-патогенной микрофлоры влагалища. Выраженный дисбиоз обнаружен у всех пациенток; у 19 (82,6%) женщин также выявлен кандидоз влагалища.

Лечение завершили и явились на контрольные визиты все пациентки.

На 2-м визите (по окончании терапии) 17 (73,9%) пациенток никаких жалоб не предъявляли, 4 (17,4%) отметили существенное улучшение, 2 (8,7%) сочли изменение в своем состоянии незначительным. Исходная пиурия полностью прекратилась у 18 (78,3%) женщин, у 4 (17,4%) сохранялась лейкоцитурия, не превышающая 6000 клеток в 1 мл мочи, у 1 (4,3%) пациентки положительной динамики по анализу мочи не отмечено; у нее также сохранялась дизурия. Этой пациентке назначено альтернативное лечение, и она выведена из исследования. Улучшение в структуре влагалищной микрофлоры найдено у всех пациенток. Рост патогенной микрофлоры в моче сохранялся у 2 (8,7%) пациенток, из них только у 1 в диагностически значимом титре. Непосредственный результат монотерапии нифурателом

МАКМИРОР®
КОМПЛЕКС
НИФУРАТЕЛ+НИСТАТИН

**Хорошо, когда рецидивы
не возвращаются**

Местная терапия вульвовагинитов с низкой частотой рецидивов после одного курса терапии¹⁻⁵

**Широкий
антимикробный
спектр¹⁻⁵**

- Бактерии, включая *Atopobium vaginae*³
- Грибы рода *Candida*
- Простейшие – *Trichomonas vaginalis*^{1,2}

Сохранение физиологической флоры влагалища^{1,2}

* – крем вагинальный не имеет ограничений по возрасту у детей.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Макмирор® Комплекс капсулы вагинальные регуд. ПИ№012638/01

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Макмирор® Комплекс крем вагинальный регуд. ПИ№012638/02

3. Togni G et al. In vitro Activity of Nifuratel on Vaginal Bacteria: Could it be a Good candidate for the treatment of bacterial vaginosis antimicrobial agents and chemotherapy. 2011, May, 55(5):2490-2492

4. Werner Mending, Aldo Poli, Paola Magnani Clinical Effects of Nifuratel in Vulvovaginal Infections / A meta-analysis of metronidazole-controlled trials / Arzneimittelforschung Res. 52, No. 10, 725–730 (2002)

5. Qian Liang, Nan Li, Shurong Song, Aihua et al. High-dose nifuratel for simple and mixed aerobic vaginitis: A single-center prospective open-label cohort study. Obstetrics and Gynaecology Research, 2016. doi:10.1111/jog.13052

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



больных рецидивирующим циститом, ассоциированным с БВ, представлен на рис. 3.

К 3-му визиту (через 3 мес после окончания терапии) из 22 оставшихся в исследовании пациенток 18 (81,8%) чувствовали себя хорошо; жалоб на нарушение мочеиспускания и влагалищные выделения не предъявляли. Анализ мочи у этих пациенток был в норме, бактериурия не определялась. Молекулярно-генетическое исследование соскоба влагалища выявило умеренный дисбиоз; *Candida* spp. определялась только в 3 (13,6%) случаях. Четыре (18,2%) пациентки отмечали дизурию; лабораторные исследования выявили у них умеренную лейкоцитурию, у 2 также и бактериурию (протей и клебсиелла). Пациентки с лейкоцитурией, бактериурией и дизурией расценены как имеющие рецидив, и им назначено альтернативное комплексное лечение; из дальнейшего исследования они также исключены.

На 4-й визит явились 18 пациенток. В течение полугода после завершения монотерапии нифурателом они по-прежнему чувствовали себя хорошо; жалоб на нарушение мочеиспускания и влагалищные выделения не предъявляли. Анализ мочи у этих пациенток был в норме, бактериурия не определялась. У всех женщин восстановился нормоценоз влагалища с достаточным количеством *Lactobacillus* spp.

Ни в одном случае не зарегистрировано сколько-нибудь значимого явления непереносимости нифуратела.

Обсуждение

Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей у женщин имеют большое не только медицинское, но и социальное значение: 56,8% больных хроническим циститом сообщили о негативном влиянии болезни на интимные взаимоотношения [3]. Микробиота влагалища является ключевым фактором в патогенезе инфекций нижних мочевыводящих путей [9]; БВ предрасполагает к инфицированию нижних мочевыводящих путей и повышает частоту развития цистита в 2,9 раза [10].

Другими исследователями [11] убедительно показано, что влагалище может служить резервуаром для колонизации уропатогенов. Некоторые микроорганизмы из влагалищного микробиома обнаруживаются в моче, но не рассматриваются как уропатогены. Роль других видов влагалищных бактерий, вероятно, недооценена в связи с трудностью их идентификации. Авторы настаивают, что мочевыводящие пути могут подвергаться воздействию влагалищных бактерий с повреждением эпителия мочевого пузыря, и предлагают расширить спектр признанных уропатогенов [11].

К сожалению, до сих пор вопреки международным и национальным рекомендациям больные циститом получают в качестве эмпирической терапии фторхинолоны [12]. Нерациональное использование этой группы антибиотиков привело к высокому уровню резистентности к ним уропатогенов [5, 13]; накопленный опыт выявил подводные камни в лечении фторхинолонами за счет их кардиопротективного эффекта, негативного влияния на соединительную ткань и функцию мастоцитов. Комитет по оценке рисков фармаконадзора Европейского агентства по лекарственным средствам (The European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) 05.10.2018 выпустил специальное обращение, призывающее ограничить назначение фторхинолонов [14]. В частности, фторхинолоны строго не рекомендуются в следующих случаях:

- профилактика рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей;
- профилактика инфекции после вмешательств на органах мочеполовой системы, включая трансуретральную резекцию и биопсию простаты;
- лечение сепсиса.

Таким образом, для этиотропной терапии больных острым циститом в России оптимальными препаратами являются фосфомицин, нитрофураны, цефалоспорины.

Фосфомицин – антибиотик широкого спектра действия, активен в отношении большинства грамотрицательных

бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*) и грамположительных (*Staphylococcus* spp., *Aureus*, *Epidermidis*, *Streptococcus* spp., *E. faecalis*). После однократного перорального приема 3,0 фосфомицина через 3 ч в моче создается концентрация, которая значительно выше, чем минимальная ингибирующая концентрация для основных уропатогенных штаммов бактерий, этот уровень сохраняется в течение 72–80 ч.

Среди цефалоспоринов III поколения наряду с парентеральными (оптимально цефтриаксон) существуют и пероральные (цефиксим; существует более комплаентная форма солютэб). В структуре кишечной палочки есть особый пенициллинсвязывающий белок 1β *E. coli*, который является объектом воздействия, в частности β-лактамов. Поскольку цефиксим обладает крайне высоким средством к пенициллинсвязывающему белку 1β, он проявляет высокую бактерицидную активность в отношении *E. coli* и энтеробактерий [15].

В европейских гайдлайнах в качестве одного из препаратов 1-й линии при остром неосложненном цистите указан нитрофурантоин. Однако среди нитрофуранов урологической направленности нитрофурантоин не является лучшим; фуразидин и нифурател превосходят его по антибактериальной активности [16]. В отличие от фуразидина и фосфомицина, нифурател и цефиксим создают терапевтическую концентрацию активного вещества не только в стенке мочевого пузыря и пузырной моче, но и в почках, что может иметь принципиальное значение при восходящей инфекции, пузырно-мочеточниковом рефлюксе и т.п. В случае коморбидности большой циститом с БВ нифурател является безусловным препаратом выбора.

Стандартом в лечении БВ остаются метронидазол и клиндамицин – per os и/или местно. Однако, несмотря на хорошие непосредственные результаты, многие авторы отмечают рецидив заболевания уже через месяц после окончания терапии. Длительный прием метронидазола и клиндамицина негативно влияет на желудочно-кишечный тракт, приводит к развитию периферической нейропатии и колонизации влагалища *Candida* spp. [17–19]. В то же время экспериментальными исследованиями доказано, что нифурател не только способствует эрадикации основных возбудителей БВ – *G. vaginalis* и *A. vaginalis*, но и способствует восстановлению популяции *Lactobacillus* spp. [19], что подтверждают и результаты нашего исследования.

Важной особенностью является способность нифуратела угнетать рост патогенной флоры (*E. coli* с измененной ферментативной активностью, грибы рода *Candida*) в кишечнике, при этом наблюдается рост бифидо- и лактобактерий [20].

Проведен метаанализ клинических исследований по сравнению эффективности терапии нифурателом и метронидазолом при вульвовагинальных инфекциях. Несмотря на то, что терапевтическая эффективность нифуратела оценена более чем у 12 тыс. пациентов, авторы выделили только 7 клинических исследований, соответствующих строгим критериям отбора. В этих исследованиях суммарно приняли участие 1767 пациентов, 832 из которых получали нифурател, а 935 – метронидазол.

Результаты метаанализа подтвердили эквивалентность нифуратела и метронидазола: общая доля вылеченных пациентов в 2 группах составила 88,5 и 90,0% соответственно. По некоторым результатам установлено, что показатель излечения у пациенток со смешанными инфекциями, вызванными *Trichomonas vaginalis* + *Candida*, или *T. vaginalis* и патогенной микрофлорой, или с БВ и смешанной бактериальной флорой, выше в группе нифуратела, чем метронидазола; авторы объясняют это широким спектром действия нифуратела. Препарат проявляет сильную антипротозойную и антибактериальную активность и оказывает определенное фунгицидное действие, при этом не оказывает негативного влияния на нормофлору [21].

Нифурател хорошо зарекомендовал себя при лечении инфекций нижних мочевыводящих путей у детей [22].

Заключение

Монотерапия пациенток с рецидивирующим циститом и БВ высокоэффективна в отношении обоих заболеваний: у 73,9% женщин достигнута стойкая нормализация анализов мочи и микрофлоры влагалища, прекращение бактериурии. Двухнаправленное действие нифуратела позволяет избежать полипрагмазии у данной категории пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Болезни мочевого пузыря. Под ред. Е.В.Кульчавеня, В.А.Краснова. Новосибирск: Наука, 2012. [Diseases of the bladder. Ed. E.V.Kulchavenya, V.A.Krasnov. Novosibirsk: Nauka, 2012 (in Russian).]
2. Chan RC, Reid J, Irvin RT et al. Competitive exclusion of uropathogens from human uroepithelial cells by lactobacillus whole cells and cell wall fragments. *Infect Immun* 1985; 45: 84–9.
3. Wagenlehner F, Wullt B, Ballarini S et al. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2018; 18 (1): 107–17. DOI: 10.1080/14737167.2017.1359543
4. Кульчавеня Е.В. Контроль внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008; 85 (9): 16–9. [Kulchavenya E.V. Extrapulmonary tuberculosis control in Siberia and the Far East. *Problems of Tuberculosis and Lung Diseases*. 2008; 85 (9): 16–9 (in Russian).]
5. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. и исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *КМАХ*. 2019; 21 (2): 134–46. DOI: 10.36488/смач.2019.2.134-146 [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dehnic A.V. et al. and the DARMIS-2018 research group. Antibiotic resistance of causative agents of community-acquired urinary tract infections in Russia: results of a multicenter study "DARMIS-2018". *KMAH*. 2019; 21 (2): 134–46. DOI: 10.36488/смач.2019.2.134-146 (in Russian).]
6. Малова И.О., Афанасьева И.Г. Бактериальный вагиноз: есть ли альтернатива традиционным препаратам? *Мед. совет*. 2019; 7: 93–103. [Malova I.O., Afanasyeva I.G. Bacterial vaginosis: is there an alternative to traditional drugs? *Medical Advice*. 2019; 7: 93–103 (in Russian).]
7. Кисина В.И. Бактериальный вагиноз: взгляд дерматовенеролога. *Клин. дерматология и венерология*. 2016; 15 (2): 4–8. [Kisina V.I. Bacterial vaginosis: a view of a dermatovenerologist. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2016; 15 (2): 4–8 (in Russian).]
8. Polati F. Bacterial Vaginosis, *Atopobium Vaginae* and Nifuratel. *Curr Clin Pharmacol* 2012; 7 (1): 36–40. DOI: 10.2174/157488412799218824
9. Stapleton AE. *The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. Microbiol Spectr* 2016; 4 (6): 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016
10. Harmanli OH, Cheng GY, Nyirjesy P et al. Urinary tract infections in women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2000; 95 (5): 710–2. DOI: 10.1016/s0029-7844 (99)00632-8
11. Lewis AL, Gilbert NM. Roles of the vagina and the vaginal microbiota in urinary tract infection: evidence from clinical correlations and experimental models. *GMS Infect Dis* 2020; 8: Doc02. DOI: 10.3205/id000046
12. Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И., Борисенко Д.В., Капсаргин Ф.П. Острый неосложненный цистит: следуем ли мы рекомендациям? *Урология*. 2018; 6: 66–9. DOI: 10.18565/urology.2018.5.66-69 [Kulchavenya E.V., Neymark A.I., Borisenko D.V., Kapsargin F.P. Acute uncomplicated cystitis: are we following the recommendations? *Urology*. 2018; 6: 66–9. DOI: 10.18565/urology.2018.5.66-69 (in Russian).]
13. Wagenlehner F, Tandogdu Z, Bartoletti R et al. The Global Prevalence of Infections in Urology Study: A Long-Term, Worldwide Surveillance Study on Urological Infections. *Pathogens*. 2016; 5: 1–8. DOI: 10.3390/pathogens5010010
14. European Medicine Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-new-restrictions-use-following-review>
15. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Sahaeffer AS. Immunoactive prophylaxis of urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 111–9.
16. Hamilton-Miller JM, Brumfitt W. Comparative in vitro activity of five nitrofurans. *Chemotherapy* 1978; 24 (3): 161–5. DOI: 10.1159/000237776
17. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1899–911.
18. Livengood CH. Bacterial vaginosis: an overview for 2009. *Rev Obstet Gynecol* 2009; 2: 28–37.
19. Togni G, Battini V, Bulgheroni A et al. In vitro activity of nifuratel on vaginal bacteria: could it be a good candidate for the treatment of bacterial vaginosis? *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 2490–2.
20. Иванова М.Д., Домбровский Я.А. Применение нифуратела в терапии инфекций мочевой системы у гинекологических больных. *Почки*. 2015; 1 (11): 68–71. [Ivanova M.D., Dombrovsky Y.A. The use of nifuratel in the treatment of urinary tract infections in gynecological patients. *Kidneys*. 2015; 1 (11): 68–71 (in Russian).]
21. Mendling W, Poli A, Magnani P. Clinical effects of nifuratel in vulvovaginal infections. A meta-analysis of metronidazole-controlled trials. *Arzneimittelforschung* 2002; 52 (10): 725–30. DOI: 10.1055/s-0031-1299958
22. Мордовец Е.М. Применение нифуратела в терапии инфекций мочевыводящих путей у пациентов детского и подросткового возраста. *Почки*. 2015; 2 (12): 52–5. [Mordovets E.M. The use of nifuratel in the treatment of urinary tract infections in patients of childhood and adolescence. *Kidneys*. 2015; 2 (12): 52–5 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кульчавеня Екатерина Валерьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ НИИИТ, проф. каф. туберкулеза ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775

Бреусов Александр Алексеевич – канд. мед. наук, дир. МЦ «Биовэр». E-mail: breusoff@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3539-8042

Ekaterina V. Kulchavenya – D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk State Medical University. E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775

Aleksandr A. Breusoff – Cand. Sci. (Med.), Medical Center "Biover". E-mail: breusoff@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3539-8042

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020