

© Коллектив авторов

И.А. АПОЛИХИНА^{1,2}, А.С. САИДОВА¹, Т.А. ТЕТЕРИНА¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЦИСТИТОМ

¹ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Г.Т. Сухих), Москва, РФ²Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Ежегодно в России регистрируют 26–36 млн случаев инфекций мочевыводящих путей. Обострение цистита в течение 6 месяцев после возникновения первичного эпизода возникает примерно у трети пациенток, а у 10% оно переходит в хроническую рецидивирующую форму. Именно рецидивирующий характер хронического цистита существенно ухудшает качество жизни пациенток и увеличивает количество случаев временной нетрудоспособности, что обуславливает социально-экономическую значимость данного заболевания.

Цель исследования. Оценить эффективность комплексного лечения пациенток с рецидивирующим хроническим циститом с использованием локальной цитокинотерапии (Суперлимф) в сочетании с антибактериальной терапией.

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное исследование были включены 60 женщин, средний возраст которых составил $34,7 \pm 15,7$ года. После периода скрининга пациентки были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1 – с применением комплексной терапии (30 женщин, получающих антибактериальную терапию + Суперлимф) и монотерапии (30 женщин, получающих антибактериальную терапию). Контрольную группу составили 10 здоровых женщин (средний возраст $29,8 \pm 9,3$ года). Пациентки 1-й группы Суперлимф применяли ректально, по 1 суппозиторию (25 ЕД) 1 раз в сутки 10 дней на 1-м визите и 3-м визите. Общая продолжительность терапии составила 20 суток. В качестве антибактериального препарата в обеих группах использовался фосфомицина трометамол 3 г, однократно на ночь. Исследование включало в себя 4 запланированных визита и состояло из следующих этапов: скрининга, терапии и наблюдения. Для оценки выраженности заболевания использовали дневники мочеиспусканий и шкалу симптомов острого цистита (ACSS).

Результаты. Дизурические расстройства (болезненное, учащенное мочеиспускание, жжение и др.) отмечены у всех пациенток, включенных в исследование. При анализе дневников мочеиспусканий было выявлено, что средняя частота мочеиспускания за сутки составила $12,8 \pm 5,3$, дневного мочеиспускания – $9,6 \pm 4,5$, ночного мочеиспускания – $3,5 \pm 0,9$. При этом urgentные позывы на мочеиспускание зарегистрированы у 57 (95,0%) пациенток, а у 3 (5,0%) отмечено urgentное недержание мочи. Легкая степень тяжести симптоматики диагностирована у 7 (11,7%) пациенток, умеренная – у 48 (80,0%) и тяжелая – у 5 (8,3%) больных. Пациентки 1-й группы, получавшие комплексное лечение (антибактериальная терапия + Суперлимф), отмечали значительное снижение клинической симптоматики (на $24,6 \pm 3,7$ балла по опроснику ACSS), также отмечались уменьшение лейкоцитурии по данным общего анализа мочи и нормализация флоры мочи в сравнении с 2-й группой (на $13,1 \pm 4,9$ балла), находившейся на монотерапии ($p < 0,001$). По данным проведенного исследования, после терапии в 1-й группе значительно уменьшилась доля патогенной и условно-патогенной микрофлоры по сравнению с исходными данными.

Заключение. Полученные результаты исследования показывают, что включение в комплексное лечение хронического рецидивирующего цистита препарата Суперлимф позволяет повысить эффективность лечения в 2,6 раза, удлиняет ремиссию между обострениями в среднем на $30,3 \pm 5,9$ дня и улучшает качество жизни пациенток.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий цистит, дизурические расстройства, цитокинотерапия, качество жизни.

Вклад авторов. Аполихина И.А.: разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста; Саидова А.С., Тетерина Т.А.: получение данных для анализа, анализ и систематизация полученных данных, обзор публикаций по заявленной теме, написание текста рукописи, редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Аполихина И.А., Саидова А.С., Тетерина Т.А. Эффективность применения локальной цитокинотерапии в комплексном лечении пациенток с хроническим циститом. Акушерство и гинекология. 2019; 12: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12>.

I.A. APOLIKHINA^{1,2}, A.S. SAIDOVA¹, T.A. TETERINA¹

EFFICIENCY OF LOCAL CYTOKINE THERAPY USED IN THE COMBINATION TREATMENT OF FEMALE PATIENTS WITH CHRONIC CYSTITIS

¹V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

²Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

26–36 million cases of urinary tract infections are registered annually in Russia. An exacerbation of cystitis within 6 months after the start of the primary episode occurs in about one-third of patients and it turns into a chronic relapsing form in 10%. It is the recurring nature of chronic cystitis, which substantially worsens quality of life in female patients and increases the number of cases of temporary disability, determining the socioeconomic significance of this disease.

Objective: To evaluate the efficiency of combination treatment in patients with chronic recurrent cystitis using local cytokine therapy (Superlymph) in combination with antibacterial therapy.

Subjects and methods. The prospective randomized study enrolled 60 women whose mean age was 34.7 ± 15.7 years. After the screening period, the patients were randomized into two groups in a 1:1 ratio: 1) 30 women who received combination therapy (antibacterial therapy + Superlymph) and 2) 30 women who used monotherapy (antibacterial therapy). A control group consisted of 10 healthy women (mean age 29.8 ± 9.3 years). A control group consisted of 10 healthy women (mean age 29.8 ± 9.3 years). Group 1 patients used one rectal 25-U Superlymph suppository once daily for 10 days at Visit 1 and Visit 3. The total duration of therapy was 20 days. As an antibacterial drug, fosfomycin trometamol was used at a single 3-g dose overnight in both groups. The investigation involved 4 planned visits and the following steps: screening, therapy, and follow-up. Bladder diaries and an acute cystitis symptom scale (ACSS) were used to evaluate the severity of the disease.

Results. Dysuric disorders (painful, frequent urination, burning, etc.) were noted in all the patients included in the study. Analyzing the bladder diaries revealed that the average number of times to urinate per day was 12.8 ± 5.3 ; daytime and nighttime urinations were 9.6 ± 4.5 and 3.5 ± 0.9 , respectively. At the same time, the urge to micturate was recorded in 57 (95.0%) patients and urge urinary incontinence was noted in 3 (5.0%). Mild, moderate, and severe symptoms were diagnosed in 7 (11.7%), 48 (80.0%), and (8.3%) patients, respectively. Group 1 patients receiving combination treatment (antibacterial therapy + Superlymph) showed a significant reduction in clinical symptoms (by 24.6 ± 3.7 ACSS scores) and also a decrease in leukocyturia, as evidenced by the general urinalysis, and normalization of the urinary flora compared with the monotherapy group (Group 2) (by 13.1 ± 4.9 scores) ($p < 0.001$). The investigation conducted after treatment demonstrated that in Group 1, the proportion of pathogenic and opportunistic microflora significantly decreased compared to the baseline data.

Conclusion. The findings show that the incorporation of Superlymph into combination treatment for chronic recurrent cystitis may enhance therapeutic efficiency by 2.6 times, prolongs remission between exacerbations by an average of 30.3 ± 5.9 days, and improves quality of life in patients.

Keywords: chronic recurrent cystitis, dysuric disorders, local cytokine therapy, quality of life.

Author contributions: Apolikhina I.A.: development of the design of the investigation; writing and editing the text; Saidova A.S., Teterina T.A.: data obtaining for analysis; analysis and systematization of the findings; review of publications on the declared topic; writing the text of the manuscript, editing.

Conflict of interests. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Financing. The investigation has not been sponsored.

For citation: Apolikhina I.A., Saidova A.S., Teterina T.A. Efficiency of local cytokine therapy used in the combination treatment of female patients with chronic cystitis. *Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and gynecology*. 2019; 12: (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12>.

Ежегодно в России регистрируют 26–36 млн случаев инфекций мочевыводящих путей (МВП). Чаще всего они развиваются в возрасте от 25 до 30 лет, а также у женщин старше 55 лет, в постменопаузальном периоде. Особенностью воспалительных заболеваний МВП является тенденция к их рецидивирующему течению: так, по данным литературы, обострение цистита в течение 6 месяцев после возникновения первичного эпизода возникает примерно у 1/3 пациентов, а у 10% оно переходит

в хроническую рецидивирующую форму. Именно рецидивирующий характер хронического цистита (ХЦ) существенно ухудшает качество жизни пациенток и увеличивает количество случаев временной нетрудоспособности, что обуславливает социально-экономическую значимость данного заболевания [1–3].

Основным этиологическим фактором ХЦ является бактериальная флора влагалища. Наиболее часто у женщин встречается восходящий путь проник-

новения инфекции в мочевой пузырь, значительно реже – гематогенный, лимфогенный и нисходящий.

В патогенезе рецидивирующего цистита ключевую роль играют механизмы врожденного иммунитета слизистых оболочек и системный иммунитет.

Слизистая оболочка, выстилающая нижние отделы мочевыводящих путей (уротелий), – это один из важнейших факторов резистентности, представленный защитным слоем, обладающим значительной фагоцитарной активностью и способностью к синтезу и секреции специфических мукополисахаридов [4]. Слизистая оболочка мочевого пузыря также обладает бактериостатическими свойствами, антиадгезивным действием, вырабатывает секреторный IgA и ингибиторы роста бактерий. Стоит отметить и защитные физико-химические свойства мочи – низкое значение pH и высокую концентрацию мочевины при неизменной уродинамике [5].

Несостоятельность врожденного иммунитета слизистых оболочек МВП приводит к активации инфекции и развитию острого воспаления, при котором отмечаются вазодилатация, повышение проницаемости сосудистой стенки, хемотаксис лейкоцитов в первичный очаг и запуск каскада биохимических реакций с участием цитокинов: гистамина, кининов, факторов системы комплемента, оксида азота, протеазы и т.д. [6–8].

Отмечено, что инфекционно-воспалительный процесс в уротелии вызывает усиление синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6) и, напротив, – снижение противовоспалительных цитокинов (IL-4, TGF, ИФН- γ). Не менее важная роль в патогенезе цистита принадлежит тучным клеткам, которые усиленно мигрируют в очаг воспаления и продуцируют фактор некроза опухоли альфа (TNF α), замыкая, таким образом, «*circle vitiosus*» между повреждением эпителия и высвобождением провоспалительных цитокинов [9, 10].

Длительный инфекционно-воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря может приводить к развитию гипоксии и ишемии уротелия с последующим нарушением проницаемости слизистой мочевого пузыря. Кроме того, бактериальная флора часто представлена резистентными микроорганизмами к проводимой антибактериальной терапии, что приводит к неэффективности традиционных методов лечения [11]. Таким образом, все эти процессы обуславливают хроническое рецидивирующее течение цистита.

В связи с этим поиск эффективных комплексных методов лечения рецидивирующего ХЦ является актуальной проблемой современной урогинекологии.

Цель исследования – оценить эффективность комплексного лечения пациенток с рецидивирующим ХЦ с использованием локальной цитокинотерапии (Суперлимф) в сочетании с антибактериальной терапией.

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах на базе отделения эстетической гинекологии

и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России среди женщин с рецидивирующим ХЦ.

Критерии включения: 1. возраст женщин от 18 до 50 лет; 2. диагноз: хронический рецидивирующий неосложненный цистит, при появлении острого приступа, сопровождающегося двумя или более симптомами (боли в нижнем отделе живота при мочеиспускании, учащенное мочеиспускание, ложные позывы, недержание мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, жжение при мочеиспускании), лейкоцитурией (количество лейкоцитов более 5 в поле зрения) по данным общего анализа мочи; 3. два эпизода в течение последних 6 месяцев или три эпизода в течение 1 года, 4. подписанное добровольное информированное согласие на участие пациентки в клиническом исследовании; 5. отрицательный результат теста на беременность и согласие на использование механической барьерной контрацепции (презерватив) на протяжении всего исследования; 6. готовность пациентки соблюдать все условия Протокола исследования.

Критерии исключения: 1. анатомо-функциональные нарушения мочевых путей в анамнезе и/или по данным ультразвукового исследования (гидронефроз, цистоцеле, опущение матки, парауретральная киста); 2. непереносимость или повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту исследуемого препарата (в том числе повышенная чувствительность к белкам свиного происхождения); 3. дефицит сахарозы/изомальтозы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция по данным анамнеза; 4. хроническая болезнь почек в анамнезе (в том числе по данным скорости клубочковой фильтрации); 5. температура тела выше 38 °C; 6. тяжелое органическое поражение печени (в том числе повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) или щелочной фосфатазы (ЩФ) более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы или повышение общего билирубина более чем в 2 раза относительно верхней границы нормы либо развитие желтухи); 7. любые заболевания желудочно-кишечного тракта в фазе обострения; 8. локальные проявления инфекции половых органов, выявление возбудителей инфекций, передающихся половым путем (ИППП); 9. беременность и период лактации; 10. применение Суперлимфа в анамнезе без достижения терапевтического эффекта.

В исследование были включены 60 женщин, средний возраст которых составил $34,7 \pm 15,7$ года. После периода скрининга пациентки были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1 – с применением комплексной терапии (30 женщин, получающих антибактериальную терапию + Суперлимф) и монотерапии (30 женщин, получающих антибактериальную терапию). Контрольную группу составили 10 здоровых женщин (средний возраст $29,8 \pm 9,3$ года). В ходе исследования были исключены 2 пациентки в связи с наступлением беременности.

Препарат Суперлимф представляет собой стандартизированный комплекс цитокинов, среди которых продемонстрирована активность интер-

лейкинов (ИЛ-1, -2, -6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), фактора, ингибирующего миграцию фагоцитов (МИФ), трансформирующего фактора роста (ТФР β). Пациентки 1-й группы применяли Суперлимф ректально по 1 суппозиторию (25 ЕД) 1 раз в сутки 10 дней на 1-м и 3-м визитах. Общая продолжительность терапии составила 20 суток. В качестве антибактериального препарата в обеих группах использовался фосфомицина трометамол (Монурал) 3 г, однократно на ночь.

Исследование включало в себя 4 запланированных визита и состояло из следующих этапов: скрининга, терапии и наблюдения. Также Протоколом были предусмотрены незапланированные визиты и визит досрочного завершения исследования (при рецидиве заболевания). 1-й визит – 0–1–2-й дни исследования; 2-й визит – 11-й день после начала терапии \pm 1 день; 3-й визит – 40-й день после окончания терапии \pm 7 дней; 4-й визит – 90-й день после окончания терапии \pm 7 дней.

Каждый визит включал в себя сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, общий анализ мочи, бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибиотикам, исследование мазка из уретры и цервикального канала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления возбудителей ИППП, УЗИ мочевого пузыря и почек, исследование микробиоты уретры, цервикального канала, заднего свода влагалища, зева и носа.

Также каждая пациентка в течение всего исследования заполняла дневник мочеиспусканий, во время 1-го и 4-го визитов – шкалу симптомов острого цистита (ACSS, Приложение № 1 – доступно на сайте журнала, см. ссылку в конце статьи).

При статистическом анализе использовали русифицированную версию Statistica 13.3, рассчитывали среднее значение и среднее квадратическое отклонение ($M \pm S$). Для сравнения средних величин были использованы непараметрические методы: тест Уайта (был проведен вручную при помощи калькулятора и таблиц значений F).

Результаты и обсуждение

Основные клиничко-анамнестические показатели на момент включения в исследование представлены в таблице.

Дизурические расстройства (болезненное, учащенное мочеиспускание, жжение и др.) отмечены у

всех пациенток, включенных в исследование. При анализе дневников мочеиспусканий было выявлено, что средняя частота мочеиспускания за сутки составила $12,8 \pm 5,3$, дневного мочеиспускания – $9,6 \pm 4,5$, ночного мочеиспускания – $3,5 \pm 0,9$. При этом urgentные позывы на мочеиспускание зарегистрированы у 57 (95,0%) пациенток, а у 3 (5,0%) отмечено urgentное недержание мочи.

Все пациентки были опрошены с помощью анкет «Шкала симптомов острого цистита» (The Acute Cystitis Symptom Score, ACSS), которые представлены в Приложениях № 1, 2 (доступно на сайте журнала, см. ссылку в конце статьи). Она позволяет оценить не только степень выраженности симптомов, но и проанализировать динамику изменения состояния пациента и эффективность лечения. Этот опросник состоит из 18 вопросов, которые разделены на четыре категории: 1) вопросы о характерных симптомах (1–5); 2) вопросы для дифференциального диагноза (7–10); 3) вопросы о качестве жизни (11–13); 4) дополнительные вопросы об основном заболевании (14–18). Пороговым значением считается 6 баллов, которое имеет чувствительность 91,2% и специфичность 86,5% в отношении прогнозирования острого цистита. Результаты анкетирования во время 1-го и 4-го визитов представлены на рисунке.

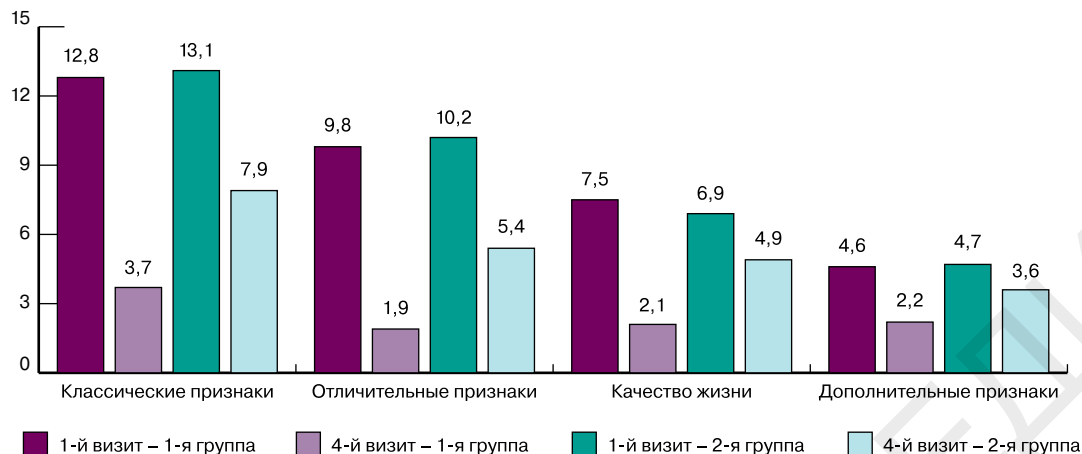
Как видно на рисунке, пациентки 1-й группы, получавшие комплексное лечение (антибактериальная терапия + Суперлимф), отмечали статистически значимое снижение клинической симптоматики и повышение качества жизни в сравнении с 2-й группой, находящейся на монотерапии ($p < 0,001$). Так, сумма баллов «классических» признаков (неприятные ощущения при мочеиспускании) в 1-й группе уменьшилась в 3,5 раза, во 2-й группе – в 1,7 раза, отличительных (боль в поясничной области, гнойные выделения, высокая температура) – в 5,1 и 1,9, дополнительных – в 2,1 и 1,3, а качество жизни улучшилось в 3,6 и 1,4 раза соответственно.

Для оценки микробиоценоза до (1-й визит) и после проведения терапии (4-й визит) была проведена ПЦР-диагностика мазков цервикального канала, заднего свода влагалища, бактериологический посев мазка из зева и носа, уретры. Микрофлора главным образом была представлена факультативно-анаэробными (аэробными) микроорганизмами (*Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*) и облигатно-анаэробными микроорганизмами (*Eubacterium spp.*, *Clostridium*, *Mobiluncus spp.*,

Таблица. Основные клиничко-анамнестические показатели

Параметр	1-я группа, n=28	2-я группа, n=30
Средний возраст, годы	$31,7 \pm 12,5$	$34,2 \pm 10,7$
Длительность заболевания, годы	$8 \pm 4,9$	$6 \pm 7,3$
Средняя частота мочеиспускания за сутки	$13,1 \pm 5,9$	$11,7 \pm 4,6$
Средняя частота дневного мочеиспускания	$10,1 \pm 3,7$	$8,1 \pm 5,7$
Средняя частота ночного мочеиспускания	$3,6 \pm 1,1$	$3,9 \pm 0,7$
Оценка симптомов по шкале симптомов острого цистита (ACSS)	$19,6 \pm 4,3$	$21,1 \pm 3,6$

Рисунок. Динамика показателей 1-й (Суперлимф+Монурал) и 2-й (монотерапия Монуралом) групп по Шкале симптомов острого цистита



Corynebacterium, *Peptostreptococcus spp.* и др.). По данным проведенного исследования, после терапии в 1-й группе значительно уменьшилась доля патогенной и условно-патогенной микрофлоры по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$).

В ходе исследования 2 пациентки выбыли во время 3-го визита в связи с наступлением беременности на фоне применения препарата Суперлимф. Пациентки имели в анамнезе хронический эндометрит, на фоне которого у 1 – 1 выкидыш, у 1 – 2 выкидыша, что было подтверждено данными анамнеза, микроскопии мазков из влагалища, шейки матки и уретры, посевов на условно-патогенную флору и ПЦР-исследованиями отделяемого из цервикального канала и полости матки, трансагинального УЗИ органов малого таза, гистологического исследования соскоба из полости матки. Согласно данным литературы, невынашивание беременности сопровождается не моноинфекцией, а сочетанной урогенитальной инфекцией в субклинической форме. Одним из ключевых моментов в патогенезе считают дисбаланс в системе цитокинов. Повышение продукции провоспалительных цитокинов приводит к неполноценности имплантации. Избыточное отложение циркулирующих комплексов в тканях приводит к иммунопатологическим процессам, которые вызывают нарушения в микроциркуляторном русле. Применение препарата Суперлимф приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов и тем самым создает благоприятные условия для имплантации плодного яйца [12].

Стоит отметить, что в 1-й группе (Суперлимф + Монурал) длительность безрецидивного периода составляла в среднем на $40,5 \pm 19,7$ дня больше в сравнении с 2-й группой (Монурал).

Применение иммуноотропного препарата Суперлимф в комплексном лечении показало статистически значимо более высокую эффективность в сравнении с монотерапией. Благодаря стимуляции функциональной активности клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов), активации фагоцитоза, выработки цитокинов (ИЛ-1, ФНО), он

индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, способствует гибели внутриклеточных микроорганизмов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления, увеличивает активность естественных киллеров, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов.

Заключение

Полученные результаты исследования показывают, что включение в комплексное лечение хронического рецидивирующего цистита препарата Суперлимф позволяет повысить эффективность лечения в 2,6 раза, удлиняет ремиссию между обострениями в среднем на $30,3 \pm 5,9$ дня и достоверно улучшает качество жизни пациенток.

Литература/References

1. Борисов В.В. Диагностика и терапия инфекций мочевыводящих путей. О чем следует помнить всегда (клиническая лекция). Часть 1. Урологические ведомости. 2017; 7(3): 52–9. [Borisov VV. Diagnosis and therapy of urinary infections. What should always remember (clinical lecture). Part 1. Urologicheskie ведомosti. 2017; 7(3): 52–9. (in Russian)]. doi: 10.17816/uroved7352-59
2. Курлович Н.В. Рациональная фармакотерапия хронического бактериального цистита в стадии обострения у женщин. Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. 2017; 22(6): 1676–1679. [Kurilovich N.V. rational pharmacotherapy of the chronic bacterial cystitis in the stage of women exacerbation. Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya Estestvennyye i tekhnicheskie nauki — Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences. 2017; 22(6): 1676–1679. (in Russian)]. doi: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1676-1679
3. Шолан Р.Ф., Гараев Г.Ш., Насруллаева Г.М. Интерстициальный цистит: синдром болезненного мочевого пузыря. Казанский медицинский журнал. 2018; 99(1): 84–91. [Sholan R.F., Garaev G.S., Nasrullaeva G.M. Interstitial cystitis: painful bladder syndrome. Kazan medical journal. 2018; 99(1): 84–91. (in Russian)]. doi: 10.17816/KMJ2018-084
4. Birder L.A., Hanna-Mitchell A.T., Mayer E., Buffington Ch. A. Cystitis, Comorbid Disorders and Associated Epithelial Dysfunction. NeuroUrol Urodyn. 2011; 30(5): 668–72. doi: 10.1002/nau.21109
5. Захарова И.Н., Османов И.М., Касьянова А.Н., Мумладзе Э.Б., Мачнева Е.Б., Лупан И.Н. Протективные факторы слизистой оболочки мочевого пузыря

- ря — ключ к новым подходам к терапии инфекции мочевых путей. Рос вестн перинатол и педиатр. 2018; 63(2): 16–21. [Zakharova I.N., Osmanov I.M., Kasyanova A.N., Mumladze E.B., Machneva E.B., Lupan I.N. Protective factors of the urinary bladder mucous membrane - the key to new approaches of urinary tract infection therapy. Ros Vestn Perinatol i Pediatr. 2018; 63(2): 16–21. (in Russian)]. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-16-21
6. Grover S., Srivastava A., Lee R., et al. Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis. Ther. Adv. Urol. 2011; 3(1): 19–33. doi: 10.1177/1756287211398255
 7. Minardi D., d'Anzeo G., Cantoro D., et al. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. Intern. J. General Med. 2011; 4: 333–4. doi: 10.2147/IJGM.S11767
 8. Persu C., Cauni V., Gutue S., et al. From interstitial cystitis to chronic pelvic pain. J. Med. and Life. 2010; 3(2): 167–74. PMID: PMC3019050
 9. Lamale L.M., Lutgendorf S.K., Zimmerman M.B., Kreder K.J. Interleukin-6, histamine and methylhistamine as diagnostic markers for interstitial cystitis. Urology. 2006; 68: 702–6. doi: 10.1016/j.urology.2006.04.033
 10. Gonzalez E.J., Arms L., Vizzard M.A. The Role(s) of Cytokines/Chemokines in Urinary Bladder Inflammation and Dysfunction. BioMed Research International. 2014; 2014: Article ID 120525. <https://doi.org/10.1155/2014/120525>.
 11. Локшин К.Л. Как терапия урологических заболеваний влияет на микробиом: стандартные подходы в сравнении с альтернативными (реферат статьи). Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 69–72. doi: 10.26442/2075-1753_2018.7.69–72. [Lokshin K.L. How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches (article summary). Consilium Medicum. 2018; 20(7): 69–72. (in Russian)]. doi: 10.26442/2075-1753_2018.7.69-72
 12. Доброхотова Ю.Э., Мандрыкина Ж.А., Нариманова М.Р. Несостоявшийся выкидыш. Причины и возможности реабилитации. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 16(4): 85–90. [Dobrokhotova Yu.E., Mandrykina Zh.A., Narimanova M.R. Missed abortion: Reasons and possibilities for rehabilitation. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa/Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2016; 16(4): 85–90. (in Russian)]. doi:10.17116/rosakush201616485-90.

Поступила 01.11.2019

Принята в печать 29.11.2019

Received 01.11.2019

Accepted 29.11.2019

Приложения № 1, № 2 к статье доступны по ссылкам: <https://aig-journal.ru/articles/Effektivnost-primeneniya-topicheskoi-immunoterapii-v-kompleksnom-lechenii-pacientok-s-hronicheskim-cistitom.html>

Сведения об авторах

Аполыхина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (495) 7351055. E-mail: apolikhina@inbox.ru. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Саидова Айна Салаудиновна, к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7 (926) 206-60-51. E-mail: asekova14@yandex.ru. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Тетерина Татьяна Александровна, к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7 (963) 961-67-44. E-mail: palpebra@inbox.ru. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

About the authors:

Inna A. Apolikhina, MD, PhD, Professor, Head of Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 4, Akademika Oparina st., Moscow, 117997, Russian Federation; I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Federation. 8, 2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation, Tel.: +74957351055. E-mail: apolikhina@inbox.ru.

Aina S. Saidova, PhD, obstetrician-gynecologist of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 4, Akademika Oparina st., Moscow, 117997, Russian Federation, Tel.: +79262066051. E-mail: asekova14@yandex.ru.

Tatyana A. Teterina, PhD, obstetrician-gynecologist of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 4, Akademika Oparina st., Moscow, 117997, Russian Federation, Tel.: +7(963)961-67-44. E-mail: palpebra@inbox.ru.