

# Рецидивирующий цистит у женщин – принципы рациональной терапии

Е.В. Кульчавеня<sup>1,2,3✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>, urotub@yandex.ru

С.Ю. Шевченко<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3210-7860>, shevchenko\_s@list.ru

Д.П. Холтобин<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6645-6455>, urology-avicenna@mail.ru

<sup>1</sup> Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза; 630040, Россия, Новосибирск, Охотская ул., д. 81а

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет; 630099, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

<sup>3</sup> Медицинский центр «Авиценна»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7

<sup>4</sup> Городская поликлиника №26; 630078, Россия, Новосибирск, 1-й переулок Пархоменко, д. 32

## Резюме

**Введение.** Инфекции мочевыводящих путей – одни из наиболее распространенных причин обращения к врачу как в госпитальной, так и в амбулаторной практике. Несмотря на доброкачественность заболевания, острый неосложненный цистит достаточно часто переходит в хронический (рецидивирующий), и результаты лечения зачастую остаются неудовлетворительными.

**Цель.** Определить эффективность и переносимость фуразидина в лечении больных хроническим рецидивирующим циститом в стадии обострения.

**Материал и методы.** В исследование включили 56 пациенток, 28 из которых получали ципрофлоксацин (группа сравнения – ГС) и 28 – фуразидин (основная группа – ОГ). Пациентки ОГ получали фуразидин по 100 мг трижды в сутки в течение семи дней. В ГС больные получали ципрофлоксацин по 500 мг дважды в день в течение семи дней. Вторым этапом проанализировали истории заболевания 37 пациенток с туберкулезом мочевого пузыря (ТМП) 4-й стадии с целью оценить влияние неоптимальной антибактериальной терапии по поводу ИМП на своевременность диагностики урогенитального туберкулеза.

**Результаты.** По окончании антибактериальной терапии дизурия сохранялась у одной пациентки в ОГ и у двух в ГС. Нормализация показателей общего анализа мочи наступила в обеих группах у 96,4% пациенток. Рост уропатогенов определялся в одном случае в каждой группе. За 6 мес. в ОГ было отмечено 5 эпизодов обострения, а в ГС таковых было 11 ( $p < 0,05$ ). Побочных эффектов в ОГ не отмечено, в ГС нежелательные реакции развились у 9 пациенток (32,1%).

Пациентки с ТМП имели ежегодно от 4 до 7 обострений цистита, всем назначали фторхинолоны; поиск *M. tuberculosis* не проводили.

**Выводы.** Непосредственные результаты в группах пациентов, больных циститом и получавших фуразидин и ципрофлоксацин, статистически значимых различий не имели, однако толерантность терапии ципрофлоксацином была ниже ( $p < 0,01$ ). Отдаленные результаты продемонстрировали достоверное преимущество фуразидина в комплексном лечении рецидивирующего цистита. Все случаи ТМП 4-й стадии – ятрогенные; необратимое инвалидизирующее осложнение развилось в результате нерациональной терапии (в первую очередь фторхинолонами) ИМП, под маской которых протекал туберкулез.

**Ключевые слова:** урогенитальные инфекции, урогенитальный туберкулез, острый цистит, хронический цистит, рецидивирующий цистит, ошибки диагностики, маски урогенитального туберкулеза, нитрофураны, фуразидин, фурагин, урофурагин, фторхинолоны

**Для цитирования:** Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Холтобин Д.П. Рецидивирующий цистит у женщин – принципы рациональной терапии. *Медицинский совет.* 2022;16(5):128–134. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-128-134>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Recurrent cystitis in women: principles of rational therapy

Ekaterina V. Kulchavenya<sup>1,2,3✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>, urotub@yandex.ru

Sergey Yu. Shevchenko<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3210-7860>, shevchenko\_s@list.ru

Denis P. Kholto bin<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6645-6455>, urology-avicenna@mail.ru

<sup>1</sup> Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis; 81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630099, Russia

<sup>3</sup> Avicenna Medical Center; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia

<sup>4</sup> Municipal Polyclinic No. 26; 32, 1<sup>st</sup> Parkhomenko Lane, Novosibirsk, 630078, Russia

## Abstract

**Introduction.** Urinary tract infections (UTIs) are one of the most common disease among women.

**Aim.** To determine the efficacy and tolerability of furazidin in the treatment of patients with exacerbation of chronic recurrent cystitis.

**Material and methods.** a purpose was to determine the efficacy and tolerance of furazidin in the treatment of patients with chronic recurrent cystitis. In the study 56 female patients were enrolled, 28 of whom received ciprofloxacin (CG) and 28 – furazidin (FG). The patients received furazidin 100 mg three times a day for seven days (FG) or 500 mg of ciprofloxacin twice a day

for seven days (CG). As well we analyzed the histories of 37 patients with bladder tuberculosis (TMP) stage 4 in order to estimate the negative effect of non-optimal antibiotic therapy for UTI on the timely diagnosis of urogenital tuberculosis.

**Results.** At the end of antibacterial therapy, dysuria persisted in one patient in the FG and in two in the CG. Urinalysis was normal in both groups in 96.4% of patients. The growth of uropathogens was in one case in each group. For 6 months, there were 5 recurrence episodes in the FG, and there were 11 relapses in the CG ( $p < 0.05$ ). There were no side effects in the FG, but in the CG, adverse reactions developed in 9 patients (32.1%). Patients with TMP had annually from 4 to 7 exacerbations of cystitis, fluoroquinolones were prescribed to all; none investigations for *M. tuberculosis* were performed.

**Conclusion.** Immediate results did not show statistically significant differences between the groups of patients treated with furazidin and ciprofloxacin, however, the tolerance of ciprofloxacin was lower ( $p < 0.01$ ). Long-term results have demonstrated a significant advantage of furazidin in the complex treatment of recurrent cystitis. All cases of stage 4 TMP are iatrogenic; an irreversible disabling complication was developed as a result of non-optimal therapy (primarily fluoroquinolones) for UTIs, which hid tuberculosis.

**Keywords:** urogenital infections, urogenital tuberculosis, acute cystitis, chronic cystitis, recurrent cystitis, diagnostic errors, masks of urogenital tuberculosis, nitrofurans, furazidin, furagin, urofuragin, fluoroquinolones

**For citation:** Kulchavenya E.V., Shevchenko S.Yu., Kholobin D.P. Recurrent cystitis in women: principles of rational therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(5):128–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-128-134>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одной из наиболее частых причин обращения женщин за медицинской помощью [1]. Вероятность заболеть ИМП у женщин в течение года составляет 15%, а в течение жизни превышает 50% [2]. На ИМП приходится большая доля антибиотиков, назначаемых в поликлиниках. В регионе Калгари (Канада), который охватывает около 1,2 млн человек, в 2004–2005 гг. было диагностировано 40 618 эпизодов ИМП у 30 851 жителя (общая ежегодная заболеваемость составила 17,5 на 1 000 населения) [3]. ИМП регистрируются в числе наиболее распространенных заболеваний как в амбулаторной, так и в госпитальной практике [4]. Несмотря на доброкачественность заболевания и кажущуюся простоту терапии, острый неосложненный цистит достаточно часто переходит в хронический (рецидивирующий), и результаты лечения зачастую остаются неудовлетворительными [5]. Таких причин, на наш взгляд, может быть несколько. Это растущая резистентность микроорганизмов, увеличение числа сопутствующих заболеваний, вредные привычки пациенток, отсутствие информированности о рациональном поведении (оптимальная контрацепция, мочеиспускание после полового акта, удобное нижнее белье, отказ/ограничение алкоголя и т. д.) [6]. И разумеется, бесконтрольная антимикробная и патогенетическая терапия [7]. В России рациональный выбор антибиотика при лечении ИМП имеет место лишь в 49,2% случаев. Злоупотребление антибиотиками групп фторхинолона и амикацина приводит к несвоевременному выявлению туберкулеза мочеполовой системы, который демонстрирует тенденцию маскироваться под неспецифические ИМП [8]. Повышение эффективности лечения больных острым циститом, увеличение межрецидивного периода при хронической ИМП возможно только при оптимальном подборе антибактериального препарата [7].

**Цель** – определить эффективность и переносимость фуразидина в терапии хронического рецидивирующего цистита в стадии обострения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполнено в два этапа. На первом этапе мы провели открытое сравнительное исследование с целью определить эффективность и переносимость фуразидина в лечении больных хроническим рецидивирующим циститом в стадии обострения. Всего в исследование включили 56 пациенток, 28 из которых получали цiproфлоксацин (группа сравнения – ГС) и 28 – фуразидин (основная группа – ОГ). В настоящем исследовании мы использовали фуразидин под торговым названием Урофурагин® (Urofuragin) производства Адамед Фарма АО (Польша). Урофурагин был выбран нами из-за отсутствия в составе в качестве вспомогательных веществ лактозы, что снижает риск непереносимости препарата.

### Критерии включения:

- Женский пол.
- Отсутствие осложняющих факторов.
- Симптомы обострения цистита (боль в области мочевого пузыря, усиливающаяся при наполнении, дизурия, пиурия, бактериурия).
- Согласие на участие в исследовании.

### Критерии исключения:

- Заболевания, передающиеся половым путем.
- Беременность и лактация.
- Прием антибактериальных препаратов по любому поводу в течение месяца, предшествующего включению в исследование.
- Интеркуррентные инфекционно-воспалительные заболевания, требующие антибактериальной терапии.
- Соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Методы обследования включали тщательное изучение анамнеза, сбор и анализ жалоб, осмотр на гинекологическом кресле, общий анализ мочи и микробиологическое исследование средней порции самостоятельно выпущенной мочи. Для идентификации микроорганизмов использовали методику времяпролетной масс-спектрометрии на масс-спектрометре Microflex (Германия, Bruker). Для части культур видовая идентификация и определение резистентности к антибиотикам была проведена на комбинированных панелях BD Phoenix™, для грамотрицательных, грамположительных бактерий и стрептококков – с применением автоматической системы определения микроорганизмов и чувствительности Phoenix 100 США Becton Dickinson. Для стандартизованного диско-диффузионного метода использовали диски, импрегнированные антибиотиками, агар Мюллера – Хинтона и диспенсеры для нанесения дисков Bio-Rad США.

Пациентки ОГ получали фуразидин (Урофурагин) по 100 мг через каждые 8 ч (три раза в сутки) после еды в течение семи дней. В качестве вспомогательной терапии принимали канефрон по две таблетки три раза в день в течение месяца и уроваксом по одной капсуле в день в течение трех месяцев. В ГС пациентки получали ципрофлоксацин по 500 мг дважды в день или 1 000 мг однократно в течение семи дней, а также аналогичную патогенетическую терапию.

Результаты оценивали через 7 дней – непосредственно по завершении антибактериального лечения и через 6 мес. Переносимость антибактериальной терапии оценивали по ее завершении.

Вторым этапом мы ретроспективно проанализировали истории заболевания 37 пациенток с туберкулезом мочевого пузыря (ТМП) 4-й стадии (истинное сморщивание мочевого пузыря), поступивших в ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России для выполнения реконструктивных операций. У всех пациенток были определены сроки от появления первых симптомов до постановки диагноза «туберкулез», спектр ошибочно поставленных диагнозов, под видом которых скрывался туберкулез, виды проведенной терапии и количество полученных курсов лечения, а также их исходы.

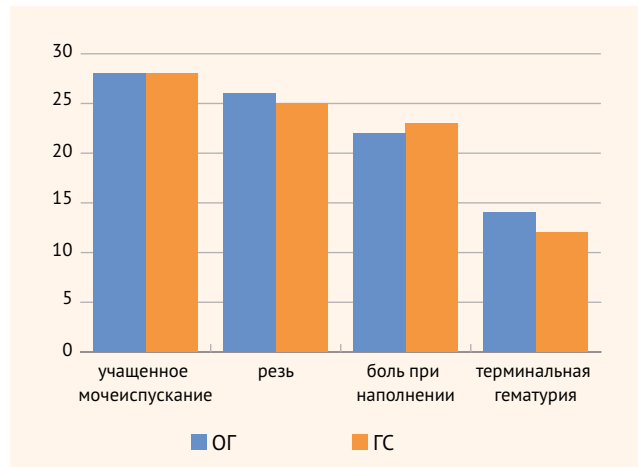
**Статистические методы исследования.** Определение значимых различий между двумя независимыми выборками проводили по U-критерию Вилкоксона – Манна – Уитни. Для оценки значимости различий двух связанных совокупностей использовали парный критерий знаков Вилкоксона. Уровень  $p < 0,05$  определяли как статистически значимый.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Абсолютно все пациентки как в основной группе, так и в группе сравнения на момент обращения предъявляли жалобы на нарушение мочеиспускания, спектр дизурии представлен на рис. 1. Статистически значимых различий ни по одному пункту не установлено, группы были идентичны.

● **Рисунок 1.** Структура жалоб больных циститом в обеих группах (n = 56)

● **Figure 1.** The spectrum of complaints in both groups (n = 56)



При микробиологическом исследовании мочи выявлено существенное преобладание кишечной палочки в обеих группах. В спектре уропатогенов статистически значимых различий также не установлено. Наряду с микробной флорой, у двух пациенток в каждой группе был получен рост *Candida spp.* Микробный пейзаж показан в табл. 1.

На второй визит через неделю пришли все пациентки. Дизурия сохранялась только у одной пациентки в ОГ и у двух пациенток в ГС. Нормализация мочи наступила в обеих группах у 96,4% пациенток. Рост уропатогенов определялся в одном случае в каждой группе, но в низком титре ( $10^2$  КОЕ/мл). Ни в одном случае после завершения терапии не наблюдалась гематурия. Таким обра-

● **Таблица 1.** Результаты бактериологического исследования мочи пациентов обеих групп, (n = 56)

● **Table 1.** Results of bacteriological examination of urine of patients of both groups, (n = 56)

Возбудитель	ОГ (n = 28)		ГС (n = 28)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Грамотрицательная микрофлора					
<i>Citrobacter spp.</i>	1	3,6	0	0	>0,05
<i>E. coli</i>	18	64,3	19	67,9	>0,05
<i>Enterobacter spp.</i>	2	7,1	1	3,6	>0,05
<i>Klebsiella spp.</i>	4	14,3	3	10,7	>0,05
<i>Proteus spp.</i>	1	3,6	1	3,6	>0,05
Неферментирующие грамотрицательные бактерии					
<i>Acinetobacter spp.</i>	1	3,6	2	7,1	>0,05
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	0	0	1	3,6	>0,05
Дрожжеподобные грибы					
<i>Candida spp.</i>	2	7,1	2	7,1	>0,05
Грамположительные кокки					
<i>Enterococcus spp.</i>	1	3,6	1	3,6	>0,05

- **Таблица 2.** Сравнительная эффективность лечения фуразидином и ципрофлоксацином, (n = 56)
- **Table 2.** Comparative efficacy of furazidin therapy and ciprofloxacin therapy (n = 56)

Признак	ОГ n = 28			ГС n = 28		
	Исходно (абс./%)	Через 7 дн. (абс./%)	Через 6 мес. (абс./%)	Исходно (абс./%)	Через 7 дн. (абс./%)	Через 6 мес. (абс./%)
Число больных с дизурией	28/100	1/3,6*	1/3,6*	28/100	2/7,1*	3/10,7* <sup>1</sup>
Число больных с пиурией	28/100	1/3,6*	1/3,6*	28/100	1/3,6*	2/7,1*
Число больных с бактериурией	26/92,9	1/3,6*	1/3,6*	24/85,7	1/3,6*	2/7,1*
Число больных с гематурией	14/50,0	0	0*	12/42,9	0	0*
Число рецидивов	-	-	5/17,9	-	-	11/39,3 <sup>1</sup>

\* различия статистически значимы при сравнении с исходными данными внутри группы (p < 0,05).  
<sup>1</sup> различия статистически значимы при сравнении между группами (p < 0,05).

зом, комплексная терапия в обеих группах показала хорошие непосредственные результаты; статистически значимых различий между группами не выявлено.

Однако при контрольном обследовании через 6 мес., на которое также явились все пациентки, группа сравнения продемонстрировала худшие результаты. Среди пациенток, получавших фуразидин, за период наблюдения было отмечено 5 эпизодов обострения, а в группе ципрофлоксацина таковых было 11 (p < 0,05). В ОГ через полгода после завершения основной терапии у одной пациентки по-прежнему были жалобы на нарушение мочеиспускания, сохранялась лейкоцитурия и в моче был получен рост *Enterococcus spp.* В ГС через полгода дизурия отмечена у трех пациенток, лейкоцитурия – у двух; в одном случае получен рост *Klebsiella spp.*, еще в одном – *Enterobacter spp.* Сопоставление результатов лечения показано в *табл. 2*.

В группе пациенток, получавших Урофурагин, сколько-нибудь значимых побочных эффектов не отмечено, все пациентки завершили лечение. На фоне приема фторхинолонов пять пациенток отмечали появление головной боли и снижение когнитивных способностей (одна из них выразилась так: «Что-то я поглупела, пока таблетки пила»). Четыре пациентки ГС, которые получали терапию в летнее время, отметили серьезную гиперпигментацию кожи, что является типичным осложнением при приеме фторхинолонов, вызывающих на фоне инсоляции фотодерматоз. В целом нежелательные реакции на ципрофлоксацин развились у 9 пациенток (32,1%).

Таким образом, хотя непосредственные результаты в обеих группах были одинаковы, толерантность терапии ципрофлоксацином была ниже (p < 0,01). Отдаленные результаты продемонстрировали достоверное преимущество фуразидина в комплексном лечении больных рецидивирующим циститом, количество рецидивов в группе пациенток, получавших Урофурагин, было достоверно меньше (p < 0,05).

На втором этапе исследования мы оценили влияние неоптимальной антибактериальной терапии по поводу ИМП на своевременность диагностики урогенитального туберкулеза.

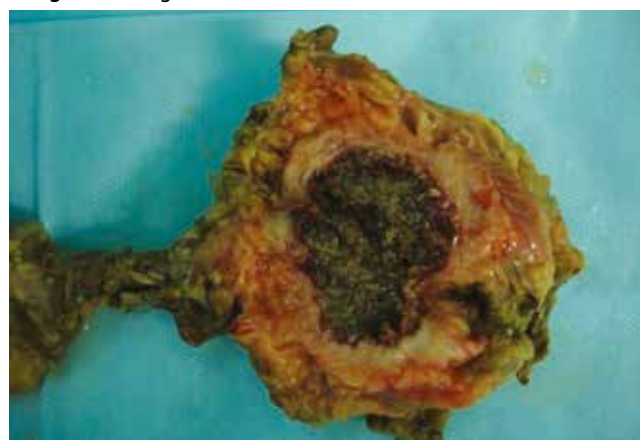
У всех 37 пациенток ТМП 4-й стадии был также диагностирован туберкулез почек. В данной группе пациен-

ток поликавернозный нефротуберкулез диагностировали у 24 (64,9%), кавернозный нефротуберкулез был выявлен у 9 больных (24,3%), а у 4 пациенток одна почка была ранее удалена по поводу поликавернозного туберкулеза в другом лечебном учреждении, и к моменту поступления в Институт у них, наряду с туберкулезом мочевого пузыря, имелся папиллит единственной почки. Таким образом, в 100% случаев была проведена поздняя диагностика туберкулеза мочевой системы на этапе необратимой деструкции почечной паренхимы.

Объем мочевого пузыря колебался от 87 до 54 мл, составив в среднем 60,8 ± 18,3 мл. Типичный пример туберкулеза мочевого пузыря 4-й стадии представлен на *рис. 2*.

Все больные имели длительный анамнез «урогенитальных инфекций», под маской которых протекал своевременно не распознанный туберкулез, от 3 до 9 лет, в среднем 6,8 ± 2,4 года. Поводом обращения к врачу во всех случаях было нарушение мочеиспускания, в первую очередь учащение, боль при наполнении мочевого пузыря. У 32 пациенток (86,5%) также была постоянная боль в поясничной области, которую они в большинстве случаев считали проявлением остеохондроза или хронического пиелонефрита, и принимали обезболивающее без консультации с врачом. У девяти (24,3%) пациенток в течение срока наблюдения с ошибочным диагнозом

- **Рисунок 2.** Туберкулез мочевого пузыря 4-й стадии
- **Figure 2.** Stage 4 bladder TB



Объем мочевого пузыря снижен до 52 мл, стенки фиброзно деформированы, нерастяжимы

была почечная колика; при обследовании камень не был обнаружен, при этом поиски другой причины колики не проводили. У всех 37 пациенток, несмотря на повторные курсы антибактериального лечения, сохранялась лейкоцитурия; 18 (48,6 %) пациенток отмечали эпизоды гематурии. В 21-м случае (56,8%) был обнаружен тот или иной неспецифический уропатоген, у остальных 16 пациенток (43,2%) роста флоры в моче зафиксировано не было; тем не менее им назначали антибактериальную терапию. Поиск *M. tuberculosis* не проводили.

Все 37 пациенток с туберкулезом мочевого пузыря, протекающим под маской урогенитальных инфекций, получали эмпирическое лечение, идущее вразрез с рекомендациями национальных руководств и Европейской ассоциации урологов. Пациентки имели ежегодно от 4 до 7 обострений цистита, всем назначали фторхинолоны, преимущественно цiproфлоксацин или левофлоксацин, реже – моксифлоксацин; 14 больных (37,8%) получили по несколько курсов амикацина. Это препараты широкого спектра действия, ингибирующие также *M. tuberculosis*. В результате идентификация возбудителя туберкулеза становится невозможна.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Казалось бы – раз фторхинолоны ингибируют *M. tuberculosis*, значит, мы вылечили пациента! К сожалению, это не так – краткосрочные курсы неоптимальной антибактериальной терапии переводят *M. tuberculosis* в состояние персистенции и способствуют развитию широкой лекарственной устойчивости, но не излечивают от туберкулеза.

Популяционное исследование в Англии, основанное на анкетировании 2 424 женщин, показало, что ИМП в течение жизни перенесли 892 респондентки (36,8%). Из них 79% испытали более одного эпизода, и 57% сообщили, что у них было три или больше эпизодов ИМП [9]. Две трети (65%) пациенток обратились по поводу острого цистита к врачу, 13% – к фармацевту, остальные искали помощь у опытных знакомых и в интернете. Врач прописал антибиотики 74% пациенток, но только 63% женщин сообщили, что принимали их [9]. Остальные ограничились фитотерапией, нестероидными противовоспалительными средствами, рекомендациями народной медицины. Причем от 34 до 60% пациенток с ИМП, которым были назначены антибиотики, имели отрицательные результаты микробиологического исследования мочи, т. е. у них не было формального повода для антибиотикотерапии [10]. Почему посева мочи у них не дали роста? Потому что это был вирусный цистит? Или туберкулез?

Дифференциальный диагноз туберкулеза мочевой системы сложен в первую очередь в силу отсутствия патогномичных клинических симптомов и специфической рентгенологической картины [11]. По данным З.А. Зангиевой с соавт. [12], поводом для обращения к фтизиоурологу и последующего обследования пациенток явились изменения в общем анализе мочи (58,7%), дизурические явления (22,1%), боль в поясничной обла-

сти (15,1%) и почечная колика (4,1%). Авторы отметили высокую частоту неспецифической инфекции при урогенитальном туберкулезе (78,3%).

D. Webster et al. считают, что существующая общепринятая практика назначения в качестве эмпирической терапии фторхинолонов при инфекции мочевых путей приводит к запаздыванию с диагностикой туберкулеза [13].

Рекомендации последних лет предписывают в качестве эмпирической терапии больным острым неосложненным циститом назначать фосфомицин и/или нитрофураны, как альтернатива – цефалоспорины [14, 15]. Аминопенициллины и фторхинолоны не рекомендованы с высокой степенью доказательности [14, 15]. Безусловно, необходима вспомогательная терапия: фитопрепараты (канефрон), иммунопрофилактика рецидивов уроваксомом, по показаниям – краткий курс нестероидных противовоспалительных препаратов, при выраженной боли – феназалгин. В Европейских рекомендациях 2021 г. уже появились доказательства эффективности маннозы в комплексном лечении больных рецидивирующим циститом [14]. Если же такой комплекс сбалансированной терапии оказался неэффективным – мы ошиблись с диагнозом и у пациентки неострый неосложненный цистит. В таком случае не следует увеличивать дозу антибиотиков или менять их на другие – необходимо провести тщательное обследование, чтобы выявить осложняющие факторы и исключить (или подтвердить!) туберкулез [12].

Эффективность Урофурагина показана в исследовании И.В. Кузьмина с соавт. [16] на примере 52 женщин, больных хроническим циститом. Среднее число рецидивов заболевания у них составляло  $5,5 \pm 1,7$  в год. Лечение Урофурагином, проведенное в течение 7 дней по поводу обострения инфекционно-воспалительного процесса нижних мочевыводящих путей, и посткоитальная профилактика (100 мг Урофурагина однократно до или сразу после полового акта) оказались эффективными у всех 52 пролеченных пациенток. Результаты терапии авторы оценивали по Шкале симптомов тазовой боли, urgency и частоты мочеиспускания (PUF Scale). В течение трех месяцев после окончания лечения рецидив ИМП развился у 8 (15,4 %) пациенток. Авторы отмечают, что переносимость Урофурагина была удовлетворительной.

B. Dybowski et al. [17] сравнивали эффективность фурагина и цiproфлоксацина в лечении больных острым циститом и не нашли преимуществ фторхинолона. Более того, авторы отметили существенно более высокую частоту развития побочных эффектов в группе цiproфлоксацина.

Исследования последних лет обнаружили противовоспалительную активность фурагина [18], что открывает новые перспективы его использования в клинической практике. В эксперименте было обнаружено, что фурагин обладает антиоксидантными свойствами [19].

Как отечественные, так и многоцентровые международные исследования подчеркивают рост устойчивости уропатогенов к фторхинолонам [20–22]. Вместе с тем повсеместно сохранена чувствительность микрофлоры к фосфомицину и нитрофуранам. Сохранение активности фуразидина в течение многих лет в значительной степе-

ни объясняется многокомпонентным механизмом его действия, отличным от антибиотиков. Furagin (Furazidone) – производное нитрофуранов, активен по отношению к грамположительным (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus faecalis*) и грамотрицательным микроорганизмам (*Enterobacteriaceae* – *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Enterobacter* и др.). Назначают при инфекциях мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей.

Нитрофураны повреждают рибосомальные белки бактерий, что приводит к подавлению синтеза белка, аэробного энергетического метаболизма, синтеза нуклеиновых кислот и клеточной стенки. Нитрофураны нарушают процесс клеточного дыхания, ингибируя активность ряда дыхательных ферментов клетки. Под влиянием нитрофуранов в микроорганизмах происходит подавление активности дыхательной цепи и цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса), а также угнетение других биохимических процессов, что приводит к разрушению их оболочки или цитоплазматической мембраны. В результате действия нитрофуранов микроорганизмы выделяют меньше токсинов, в связи с чем улучшение общего состояния больного возможно еще до выраженного подавления роста микрофлоры. Нитрофураны, в отличие от многих других противомикробных лекарственных средств, не только не угнетают иммунную систему организма, а, наоборот, активизируют ее путем повышения титра комплемента и стимулируют лейкоциты к фагоцитозу [23]. Уропатогены уже многие десятилетия

не могут приспособиться к столь многоплановой атаке со стороны нитрофуранов, что и объясняет расположение этой группы антимикробных препаратов в первых строках рекомендаций по лечению цистита.

## ВЫВОДЫ

Непосредственные результаты в группах пациенток с циститом, получавших фуразидин (Урофурагин) и ципрофлоксацин, статистически значимых различий не имели, однако толерантность терапии ципрофлоксацином была ниже ( $p < 0,01$ ). Отдаленные результаты продемонстрировали статистически значимое преимущество фуразидина (Урофурагина) в комплексном лечении пациенток с рецидивирующим циститом, которое проявлялось в т. ч. достоверно меньшим количеством рецидивов.

Все случаи ТМП 4-й стадии – ятрогенные. Необратимое инвалидизирующее осложнение сформировалось вследствие неоптимальной терапии (в первую очередь это назначение фторхинолонов и амикацина) по поводу ИМП, под маской которых протекал туберкулез.

Оптимальная антибактериальная терапия при ИМП, не маскирующая туберкулез, не препятствующая выявлению *M. tuberculosis* и имеющая высокую эффективность, включает применение фосфомицина, фуразидина, гентамицина, цефалоспоринов III поколения.

Поступила / Received 05.12.2021

Поступила после рецензирования / Revised 01.02.2022

Принята в печать / Accepted 01.02.2022

## Список литературы / References

- Willems C.S., van den Broek D'O'Brien J., Numans M.E., Verheij T.J., van der Velden A.W. Cystitis: antibiotic prescribing, consultation, attitudes and opinions. *Fam Pract.* 2014;31(2):149–155. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmt077>.
- Soytas M., Kactan C., Guven S. Recurrent bladder cystitis: who takes the role? *World J Urol.* 2020;38(11):2755–2760. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03192-1>.
- Laupland K.B., Ross T., Pitout J.D., Church D.L., Gregson D.B. Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment. *Infection.* 2007;35(3):150–153. <https://doi.org/10.1007/s15010-007-6180-2>.
- Kusama Y., Ishikane M., Kihara T., Ohmagari N. Epidemiology of antibiotic treatment for uncomplicated cystitis in adults in Japan. *J Infect Chemother.* 2021;27(1):113–116. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.09.001>.
- Bader M.S., Loeb M., Leto D., Brooks A.A. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med.* 2020;132(3):234–250. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1680052>.
- Кульчавеня Е.В., Брижатык Е.В., Хомяков В.Т., Брейсов А.А. частота возникновения цистита в зависимости от вида контрацепции. *Урология.* 2013;(1):41–43. Режим доступа: [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:aX1Qm5We\\_d:https://urologyjournal.ru/r/archive/article/11594+&cd=4&hl=ru&ct=clnk&gl=ru&client=opera](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:aX1Qm5We_d:https://urologyjournal.ru/r/archive/article/11594+&cd=4&hl=ru&ct=clnk&gl=ru&client=opera). Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Khomyakov V.T., Breisov A.A. Features of the incidence of cystitis depending on the type of contraception. *Urologiya.* 2013;(1):41–43. (In Russ.) Available at: [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:aX1Qm5We\\_d:https://urologyjournal.ru/r/archive/article/11594+&cd=4&hl=ru&ct=clnk&gl=ru&client=opera](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:aX1Qm5We_d:https://urologyjournal.ru/r/archive/article/11594+&cd=4&hl=ru&ct=clnk&gl=ru&client=opera).
- Nace D.A., Hanlon J.T., Crnich C.J., Drinka P.J., Schweon S.J., Anderson G., Perera S. a multifaceted antimicrobial stewardship program for the treatment of uncomplicated cystitis in nursing home residents. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):944–951. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.1256>.
- Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Чердынченко А.Г. Диагностика и лечение цистита: вопросов больше, чем ответов? *Урология.* 2016;(5):37–42. Режим доступа: <https://urologyjournal.ru/r/archive/article/33870>.
- Kulchavenya E.V., Shevchenko S.Yu., Cherednichenko A.G. Diagnostics and treatment of cystitis: more questions than answers? *Urologiya.* 2016;(5):37–42. (In Russ.) Available at: <https://urologyjournal.ru/r/archive/article/33870>.
- Butler C.C., Hawking M.K., Quigley A., McNulty C.A. Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey. *Br J Gen Pract.* 2015;65(639):e702–707. <https://doi.org/10.3399/bjgp15X686965>.
- O'Brien K., Hillier S., Simpson S., Hood K., Butler C. An observational study of empirical antibiotics for adult women with uncomplicated UTI in general practice. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(6):1200–1203. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm108>.
- Кульчавеня Е.В., Жукова И.И. Внелегочный туберкулез – вопросов больше, чем ответов. *Туберкулез и болезни легких.* 2017;(2):59–63. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63>. Kulchavenya E.V., Zhukova I.I. Extrapulmonary tuberculosis – more questions than answers. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2017;(2):59–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63>.
- Зангиева З.А., Жученко О.Г., Грабарник А.Е., Айдамирова Р.М. Ранняя диагностика урологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста во фтизиатрической практике. *Туберкулез и болезни легких.* 2011;(4):149–151. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16494955>. Zangieva Z.A., Zhuchenko O.G., Grabarnik A.E., Aydamirova R.M. Early diagnosis of urological diseases in women of reproductive age in phthisiatric practice. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2011;(4):149–151. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16494955>.
- Webster D., Long R., Shandro C., Pettipas J., Leblanc J., Davidson R., Fanning A. Fluoroquinolone resistance in renal isolates of Mycobacterium tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(2):217–222. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20074414/>.
- Bonkat G., Bartoletti R., Bruyère F., Cai T., Geerlings S.E., Köves B. et al. *The EAU Urological Infections Guidelines.* Available at: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>.
- Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А., Палагин И.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекции почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов: федеральные клинические рекомендации. М.: Уромедиа; 2020.

- Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A., Palagin I.S. *Antimicrobial therapy and prevention of kidney, urinary tract and male genital infections: federal clinical guidelines*. Moscow: Uromedia. 2020. (In Russ.)
16. Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х., Слесаревская М.Н. Лечение и профилактика рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин. *Урологические ведомости*. 2019;(2):5–10. <https://doi.org/10.17816/uroved925-10>.
  - Kuzmin I.V., Al-Shukri S.K., Slesarevskaya M.N. Treatment and prophylaxis of the lower urinary tract recurrent infections in women. *Urology reports (St Petersburg)*. 2019;(2):5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/uroved925-10>.
  17. Dybowski B., Jabłońska O., Radziszewski P., Gromadzka-Ostrowska J., Borkowski A. Ciprofloxacin and furagin in acute cystitis: comparison of early immune and microbiological results. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(2):130–134. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.08.021>.
  18. Pustenko A., Nocentini A., Gratteri P., Bonardi A., Vozny I., Żalubovskis R., Supuran C.T. The antibiotic furagin and its derivatives are isoform-selective human carbonic anhydrase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2020;35(1):1011–1020. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1752201>.
  19. Makareeva E.N., Lozovskaia E.L., Tatikolov A.S., Sapezhinskii I.I. Photosensitizing properties and antioxidant activity of furagin – an antimicrobial drug that is a derivative of nitrofurans. *Biofizika*. 1997;42(2):472–479. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9172693>.
  20. Wagenlehner F., Tandogdu Z., Bartoletti R., Cai T., Cek M., Kulchavenya E. et al. The global prevalence of infections in urology study: a long-term, worldwide surveillance study on urological infections. *Pathogens*. 2016;5(1):10. <https://doi.org/10.3390/pathogens5010010>.
  21. Wagenlehner F., Tandogdu Z., Bartoletti R., Cai T., Cek M., Kulchavenya E. et al. The Global Prevalence of Infections in Urology (GPU) Study: a Worldwide Surveillance Study in Urology Patients. *Eur Urol Focus*. 2016;2(4):345–347. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.03.004>.
  22. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;(2):134–146. <https://doi.org/10.36488/смас.2019.2.134-146>.
  - Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Eidelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S. Antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study “DARMIS-2018”. *Klinicheskaa Mikrobiologia i Antimikrobnaa Himioterapiia*. 2019;(2):134–146. (In Russ.) <https://doi.org/https://doi.org/10.36488/смас.2019.2.134-146>.
  23. Казюлин А.Н. Лечение неосложненных инфекций мочевыводящих путей. место препаратов нитрофуранового ряда в современных условиях. *Лечащий врач*. 2017;(3):84. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436695>.
  - Kazyulin A.N. Treatment of uncomplicated urinary tract infections. Place of nitrofurans in modern therapy. *Lechaschi Vrach*. 2017;(3):84. (In Russ.) <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436695>.

#### Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Кульчавеня Е. В., Шевченко С.Ю., Холтобин Д.П.

Сбор и обработка данных – Кульчавеня Е. В., Шевченко С.Ю., Холтобин Д.П.

Написание текста – Кульчавеня Е.В.

Обзор литературы – Кульчавеня Е.В.

Перевод на английский язык – Кульчавеня Е.В.

Редактура – Кульчавеня Е.В.

#### Contribution of authors:

Research concept and design – Ekaterina V. Kulchavenya, Sergey Yu. Shevchenko, Denis P. Kholobin

Data collection and processing – Ekaterina V. Kulchavenya, Sergey Yu. Shevchenko, Denis P. Kholobin

Text development – Ekaterina V. Kulchavenya

Literature review – Ekaterina V. Kulchavenya

Translation into English – Ekaterina V. Kulchavenya

Editing – Ekaterina V. Kulchavenya

#### Информация об авторах:

**Кульчавеня Екатерина Валерьевна**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза; 630040, Россия, Новосибирск, Охотская ул., д. 81а; профессор кафедры туберкулеза, Новосибирский государственный медицинский университет; 630099, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; научный руководитель отдела урологии, Медицинский центр «Авиценна»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7; [urotub@yandex.ru](mailto:urotub@yandex.ru)

**Шевченко Сергей Юрьевич**, врач-уролог, Городская поликлиника №26; 630078, Россия, Новосибирск, 1-й переулок Пархоменко, д. 32; [shevchenko\\_s@list.ru](mailto:shevchenko_s@list.ru)

**Холтобин Денис Петрович**, заведующий урологическим отделением, Медицинский центр «Авиценна»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7; [urology-avicenna@mail.ru](mailto:urology-avicenna@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Ekaterina V. Kulchavenya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis; 81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040, Russia; Professor of the Department of Tuberculosis, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630099, Russia; Scientific Director of the Department of Urology, Avicenna Medical Center; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia; [urotub@yandex.ru](mailto:urotub@yandex.ru)

**Sergey Yu. Shevchenko**, Urologist, Municipal Polyclinic No. 26; 32, 1<sup>st</sup> Parkhomenko Lane, Novosibirsk, 630078, Russia; [shevchenko\\_s@list.ru](mailto:shevchenko_s@list.ru)

**Denis P. Kholobin**, Head of the Urology Department, Avicenna Medical Center; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia; [urology-avicenna@mail.ru](mailto:urology-avicenna@mail.ru)