

В.В. КУЗЬМЕНКО,
д.м.н., профессор,
зав. кафедрой урологии
Воронежской ГМА
им. Н.Н. Бурденко

Применение препаратов интерферона в форме суппозиторий при лечении хронического цистита

Среди инфекций нижних мочевых путей ведущее место занимает воспаление мочевого пузыря (цистит). Он занимает первое место по числу случаев временной нетрудоспособности среди урологических заболеваний. Хронический цистит часто приводит к временной или постоянной потере трудоспособности, а реабилитация требует дополнительных бюджетных ассигнований. Данное заболевание может стать причиной развития воспалительного процесса в почках.

При хроническом воспалении стенки мочевого пузыря и интрамурального отдела мочеточника развивается несостоятельность уретровезикальных соустьев, возникают пузырьно-мочеточниковый и мочеточниково-лоханочный рефлюкс. Нарушение функции устьев мочеточников с регургитацией мочи при длительно существующем цистите отмечено у 83% девочек. У каждой четвертой женщины, перенесшей в течение жизни 3 и более эпизода обострений цистита, обнаруживается рак мочевого пузыря, а у каждой 5-й развивается интерстициальный цистит.

Среди урологических больных пациенты с циститом составляют 67%. Ежегодная заболеваемость циститом высока и составляет 15000-20000 случаев на 1 млн жителей в год. Заболеваемость циститом у женщин достигает 150-200, а у мужчин – 6-8 случаев на 10000 населения в год. Столь значимые половые различия обусловлены анатомо-физиологическими особенностями

женской мочевой системы.

Цистит является полиэтиологическим заболеванием, однако ведущим этиологическим фактором являются инфекционные агенты – разнообразные бактерии, вирусы, хламидии, грибы, простейшие и т.д. Основная роль в развитии циститов принадлежит уропатогенным бактериям, относящимся к микробиоценозу толстого кишечника (в первую очередь – семейству *Enterobacteriaceae*). Согласно данным международного многоцентрового исследования ECO-SENS (252 клиники в 16 странах Европы и Канады), закончившегося в 2003 году, было установлено, что у 77,7% пациенток инфекция мочевых путей была вызвана *E. coli*, у 5,2% – *Proteus mirabilis*, у 2,8% – *Klebsiella spp.*, у 3,9% – другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*, у 4,6% – *Staphylococcus saprophyticus* и у 5,8% – другими микроорганизмами.

К факторам риска развития цистита можно отнести анатомические дефекты мочевых путей, функциональные нарушения уродинамики, тяжелые сопутствующие заболевания, использование инструментальных (инвазивных) методов обследования и лечения, пожилой возраст, иммунодефицитные состояния, дисбиоз кишечника и влагалища, хронический венозный застой в органах таза.

Как правило, развитию инфекционно-воспалительного процесса предшествует снижение местного и системного иммунитета, что создает благоприятные условия для жизнедеятельности уропатогенных микроорганизмов. Кроме того, пер-

систирующая бактериальная инфекция приводит к повреждению клеток уротелия, препятствуя синтезу собственного интерферона.

Это позволяет допустить, что включение в состав комбинированной терапии хронического цистита препаратов интерферона может повысить эффективность лечения за счет активизации клеточных иммунных реакций, фагоцитоза и восполнения дефицита эндогенного интерферона.

Среди новых препаратов интерферона интерес представляет отечественный препарат Генферон® (ЗАО «БИОКАД», Россия) – новая лекарственная форма интерферона-α в виде свечей для вагинального и ректального введения. Основными компонентами препарата Генферон® являются интерферон человеческий рекомбинантный α2b, таурин и анестезин. Комбинация активных и вспомогательных веществ, входящих в состав Генферона®, обеспечивает не только сохранение активности и физических свойств препарата, но также усиление и расширение спектра действия основных его компонентов.

Генферон® обладает выраженным противовирусным, противомикробным и иммуномодулирующим действием. Противовирусный эффект опосредован рецептор-зависимой активацией внутриклеточных ферментов 2'5'-олигоаденилатсинтазы и протеинкиназы, а также белков группы МХ, ингибирующих репликацию вирусов. Иммуномодулирующее действие проявляется в активации CD-8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, NK-клеток, усилении

дифференцировки В-лимфоцитов и продукции ими антител со сменой их изотипа и повышением аффинности, активацией моноцитарно-макрофагальной системы и фагоцитоза, а также усилении экспрессии молекул МНС-I, что способствует, в первую очередь, амплификации клеточно-опосредованных реакций иммунной системы.

Таурин – серосодержащая аминокислота, образующаяся в организме в процессе метаболизма цистеина – широко применяется при целом ряде заболеваний. Таурин способствует нормализации метаболических процессов, обладает регенерирующими, репаративными, мембрано- и гепатопротекторными свойствами. Таурин действует и как антиоксидантное средство, непосредственно взаимодействует с активными формами кислорода, избыточное накопление которых способствует развитию патологических процессов (воспаление, интоксикация и т.д.). Сочетание интерферона с таурином в одной лекарственной форме позволяет обеспечить широкий спектр действия препарата и пролонгировать действие интерферона.

Анестезин, являясь местным анестетиком, устраняет болезненные ощущения, зуд, жжение при обострении воспаления.

В качестве вспомогательных компонентов в состав Генферона® входит ряд веществ, разрешенных МЗ и СР РФ для изготовления медицинских лекарственных форм: «твердый жир», декстран 60000, полиэтиленоксид 1500, твин 80, эмульгатор Т2, натрия цитрат, кислота лимонная.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности применения препарата Генферон® (ЗАО «Биокад», Россия) в составе комбинированной терапии хронического цистита в сравнении со стандартной терапией. Оценка проводилась на основании устранения клинических проявлений заболевания, нормализации лабораторных показателей и цистоскопической картины, а также отсутствия рецидивирования через 3 месяца после лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Открытое сравнительное рандомизированное проспективное клиническое исследование.

Исследование было выполнено на базе кафедры урологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко (ВГМА) и урологического отделения ОАО «Дорожная клиническая больница на станции Воронеж-1» в течение 2008 года.

В исследовании приняли участие 60 пациентов, страдающих хроническим циститом. Они были распределены в две равные по количеству испытуемых группы при условии соответствия критериям включения по результатам скрининга. Распределение пациентов по группам (основной и сравнения) проводилось рандомизированно методом случайной выборки.

В первую группу (основная группа) вошли 30 пациентов с хроническим циститом, которые получали стандартную терапию в сочетании с препаратом Генферон® 1 000 000 МЕ ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней, с последующим назначением препарата в режиме 1 раз в два дня (параллельно стандартной этиотропной терапии) в течение последующих 20 дней. Исследуемый препарат вводится ректально, на ночь. Во вторую группу (группа сравнения) вошли 30 пациентов с хроническим циститом, которые получали только стандартную этиотропную терапию. Суммарная продолжительность участия в исследовании одного пациента составила 90 дней.

Стандартная этиотропная терапия включала норфлоксацин *per os* 400 мг 2 раза в день в течение 4 недель. Данные обо всех побочных эффектах применения Генферона® заносились в индивидуальные регистрационные карты, а затем анализировались согласно критериям оценки переносимости препарата. Оценка эффективности лечения препаратом Генферон® в группах осуществлялась на основании анализа динамики жалоб, симптомов и клинико-лабораторных показателей.

Критерии включения:

- пациенты обоих полов в воз-

расте от 18 до 59 лет;

- подтвержденный клинический диагноз хронического цистита (с длительностью течения более 1 года);

- возможность выполнять все процедуры исследования.

Критерии исключения:

- наличие сопутствующих серьезных соматических, онкологических или инфекционных заболеваний (в т.ч. ВИЧ, туберкулез и т.д.);

- гиперчувствительность к препаратам интерферонов или другим компонентам препарата, которая

Комбинация активных и вспомогательных веществ, входящих в состав Генферона®, обеспечивает не только сохранение активности и физических свойств препарата, но также усиление и расширение спектра действия основных его компонентов.

устанавливается по данным анамнеза или в момент первого введения препарата;

- интерстициальный или эозинофильный цистит, а также цистит нейрогенной этиологии;

- органическая инфравезикальная обструкция (критерий отсутствия – возможность беспрепятственного проведения по мочеиспускательному каналу и выведения оливообразного бужа №28 по шкале Шарьера);

- наличие врожденных или приобретенных дефектов мочеполовой системы, требующих хирургического вмешательства;

- наличие психоневрологических заболеваний (в том числе компенсированных или возникших на фоне лечения);

- наркомания, алкоголизм;

- неспособность выполнять требования протокола;

- одновременное участие в других клинических исследованиях или предшествующее участие пациента в данном исследовании.

Критериями эффективности в данном исследовании являлись: 

Таблица 1. Распределение больных хроническим циститом по возрасту

Возраст	1 группа	2 группа
18-20	1	2
21-30	6	11
31-40	10	12
41-50	11	3
51-59	2	2

Таблица 2. Распределение больных хроническим циститом по длительности заболевания и частоте рецидивов в год

Длительность заболевания	1 группа	2 группа
1-3 лет	14	20
4-6	10	7
7 и >	6	3
Кол-во рецидивов в год		
1-2	9	8
3-4	11	13
4 и >	10	9

Таблица 3. Результаты бактериологического исследования мочи у больных хроническим циститом (визит № 1)

Вид возбудителя	Группа 1		Группа 2	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>E.coli</i>	11	36,7	11	36,7
<i>Enterobacter</i>	3	10,0	4	13,3
<i>Proteus</i>	4	13,3	2	6,7
<i>Ps. aeruginosa</i>	1	3,3	1	3,3
<i>Enterococcus</i>	2	6,7	2	6,7
<i>Staphylococcus</i>	–	–	2	6,7
Микробные ассоциации	2	6,7	2	6,7
Всего	23	76,7	24	80,0

- устранение клинических проявлений заболевания;
- нормализация лабораторных показателей и цистоскопической картины;
- отсутствие рецидивирования через 3 месяца после лечения.

Для сравнения эффективности лечения в различных группах пациентов использовался метод описательной статистики, а также критерии Стьюдента и Вилкоксона и критерий Хи-квадрат.

На скрининговом визите были проведены: сбор анамнеза, физикальное исследование, клинический анализ мочи, УЗИ почек и мочевыводящей системы, анализ мочи по Нечипоренко, бактерио-

логическое исследование мочи, определение чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам, калибровка уретры оливообразными бужами, цистоскопия с мультифокальной биопсией мочевого пузыря и гистологическим исследованием биоптатов.

Хотя допускалось включение в исследование пациентов обоих полов, в данном исследовании все пациенты были женского пола, что согласуется с литературными данными о том, что у женщин цистит встречается значительно чаще, чем у мужчин.

Распределение больных по возрасту, частоте рецидивов в год и длительности заболевания представлены в таблицах 1 и 2. Средний возраст больных первой группы составил $37 \pm 8,3$ лет, второй группы – $35,9 \pm 7,8$ лет. В первой группе длительность заболевания составляла от 1,5 до 12 лет, в контрольной группе она была идентичной.

Наиболее часто длительность заболевания составляла от 1 до 3 лет в обеих группах. У большей части пациентов число рецидивов в год составило от 3 до 4 эпизодов в обеих группах.

Течение заболевания сопровождалось выраженными неприятными субъективными ощущениями. Основными жалобами у всех пациентов обеих групп были болевые ощущения над лоном, рези и боли в уретре при мочеиспускании. При клинико-лабораторном обследовании в обеих группах (визит № 1) в анализах мочи количество лейкоцитов варьировало от 10-15 до $25-50 (18 \pm 4,5)$ и более в поле зрения, наблюдались эритроциты от 1-3 до 10-12 ($3,2 \pm 0,2$) в поле зрения, при исследовании анализа мочи по Нечипоренко количество лейкоцитов составило от $1,2 \times 10^3$ до $12,2 \times 10^3$ (в среднем $6,4 \pm 2,6 \times 10^3$), количество эритроцитов от $0,1 \times 10^3$ до $8,4 \times 10^3$ (в среднем $2,4 \pm 0,3 \times 10^3$) клеток в мл. При бактериологическом исследовании проб мочи был выявлен ряд видов возбудителей хронического цистита, представлена в таблице 3, определена степень бактериурии, чувствительность к норфлоксацину.

Результаты бактериологического исследования проб мочи выявили преобладание в обеих группах больных хроническим циститом грамотрицательной микрофлоры: кишечной палочки – 36,7%, протей – 13,3% и 6,7% соответственно, энтеробактера – 10% и 13,3% соответственно. Грамположительная микрофлора составила всего лишь 6,7%. Степень бактериурии составляла у пациентов обеих групп от 10 до 100 КОЕ/мл. Микробные ассоциации отмечены в 6,7% случаев в обеих группах и представлены в первой группе в одном случае кишечной палочкой + стафилококк и во втором случае кишечной палочкой + грибами рода *Candida*. Во второй группе ассоциации были представлены в одном случае кишечной палочкой + клебсиеллой, во втором – кишечной палочкой + грибами рода *Candida*. В 23,4% (7 пациентов) случаев у больных первой группы и в 20,0% (6 пациентов) случаев у больных второй группы бактериальный посев мочи был стерилен (таблица 3). Все микроорганизмы обладали чувствительностью к норфлоксацину.

Результаты бактериологического исследования слизистой мочевого пузыря выявили преобладание в обеих группах больных хроническим циститом кишечной палочки (33,3% и 56,6% соответственно). Число случаев обнаружения протей, синегнойной палочки и энтеробактера было одинаковым и составило 6,6% в обеих группах. Бактериальная обсемененность слизистой составляла у пациентов обеих групп от 10 до 10^7 . В 43,4% (13 пациентов) случаев у больных первой группы и в 23,4% (7 пациентов) случаев у больных второй группы бактериальный посев слизистой был стерилен (таблица 4).

При цистоскопии мочевого пузыря отмечалась картина хронического цистита, местами с участками метаплазии уротелия, в основном локализирующимися в области треугольника Льюто и шейки мочевого пузыря. Всем пациентам проведена калибровка уретры бужом № 28 по шкале Шарьера.

При морфологическом исследо-



генферон®

*№1 в комплексной терапии
урогенитальных инфекций*

- Уникальный состав:
- **Интерферон альфа-2**
иммуномодулирующее,
противовирусное,
антибактериальное действие
 - **Таурин**
антиоксидантное,
репаративное действие
 - **Анестезин**
устранение боли,
зуда, чувства жжения



Дополнительную информацию о препарате
Вы можете получить по тел.:(495) 992 82 99

■ www.genferon.ru

 **Биокаг**
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Таблица 4. Результаты бактериологического исследования слизистой мочевого пузыря у больных хроническим циститом (визит № 1)

Вид возбудителя	Группа 1		Группа 2	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>E.coli</i>	10	33,3	17	56,6
<i>Enterobacter</i>	2	6,6	1	3,3
<i>Proteus</i>	2	6,6	2	6,6
<i>Ps. aeruginosa</i>	2	6,6	2	6,6
<i>Enterococcus</i>	1	3,3	1	3,3
Vcero	17	56,6	23	76,6

Таблица 5. Результаты бактериологического исследования мочи у больных хроническим циститом (визит № 2)

Вид возбудителя	Группа 1		Группа 2	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>E.coli</i>	–	–	7	23,3
<i>Enterobacter</i>	–	–	1	3,3
<i>Proteus</i>	3	10,0	1	3,3
<i>Enterococcus</i>	–	–	1	3,3
Vcero	3	10,0	10	32,2

Таблица 6. Результаты бактериологического исследования слизистой мочевого пузыря у больных хроническим циститом (визит № 3)

Вид возбудителя	Группа 1		Группа 2	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>E.coli</i>	2	6,6	12	41,4
<i>Proteus</i>	3	10,0	1	3,5
<i>Ps. aeruginosa</i>	1	3,4	2	6,9
<i>Enterococcus</i>	–	–	1	3,4
Vcero	6	20	16	55,2

вании слизистой мочевого пузыря практически у всех пациентов отмечалась очаговая или диффузная мононуклеарная инфильтрация стромы, истончение высоты уротелия с участками метаплазии.

При ультразвуковом исследовании верхних мочевых путей и мочевого пузыря патологии у пациентов

обеих групп не выявлено.

Согласно дизайну исследования, пациентам первой и второй групп назначено соответствующее лечение.

Через 10 дней (2 визит) полученные клинико-лабораторные данные исследования свидетельствовали об отсутствии клинических симптомов заболевания в обеих группах.

В первой группе в анализах мочи количество лейкоцитов в среднем не превышало 5-8 в поле зрения. Во второй группе количество лейкоцитов составило в среднем 8-10 в поле зрения. В анализах мочи по Нечипоренко отмечалась аналогичная динамика уменьшения количества лейкоцитов и эритроцитов в обеих группах.

Результаты бактериологического исследования проб мочи во время второго визита выявили отсутствие в первой группе пациентов большинства представителей патогенной микрофлоры, выявленной на первом визите: кишечной палочки, энтеробактера, энтерококка, синегнойной палочки (таблица 5). У 10,0% (3 пациента) была выявлена протейная флора. Степень бактериурии составляла у пациентов первой группы до 10^3 КОЕ/мл. В 90% случаев бактериальный посев проб мочи стерилен. Во второй группе пациентов наблюдалась несколько другая картина микробного пейзажа: кишечная палочка занимает ведущее место (23,3%) по отношению энтеробактеру, протее и энтерококку (по 3,3%, соответственно). Степень бактериурии от 10^3 до 10^5 КОЕ/мл. В 67,8% случаев посев проб мочи оставался стерильным.

Нежелательных явлений у больных первой группы (Генферон®) не отмечено.

На 30 день (3 визит) полученные клинико-лабораторные данные ис-

следования свидетельствовали об отсутствии клинических симптомов заболевания в обеих группах, одна из пациенток второй группы снята с лечения в связи с неявкой (30 – 1 = 29).

В первой группе произошла нормализация общего анализа мочи и анализа мочи по Нечипоренко. Во второй группе наблюдалась несколько худшая картина общего анализа мочи и анализа мочи по Нечипоренко, чем в первой группе.

При бактериальном посеве проб мочи в первой группе в 100% случаев посев стерилен. Во второй группе в одном случае выделен протей 10 КОЕ/мл (видимо, произошла контаминация в результате инструментального исследования), и в одном случае выделен микроорганизм из рода *Candida*.

Микробный пейзаж слизистой мочевого пузыря выявил преобладание в контрольной группе больших кишечной палочки, которая составила 41,4%, в то время как у пациентов первой группы кишечная палочка составила 6,6%. В первой группе преобладала протейная микрофлора, которая составила 10,0%.

В первой группе посев полученного при биопсии материала был стерилен в 80% случаев, во второй группе в 44,8% (таблица 6). Бактериальная обсемененность составила в 1-й и 2-й группах пациентов от 10^1 до 10^4 .

Через 90 дней (4 визит, заключительный) в контрольной группе 2 пациента выбыли из исследования в связи с неявкой (29 – 2 = 27 пациентов), 2 пациентки отказались от цистоскопии и биопсии. В первой группе по той же причине выбыла одна пациентка (30 – 1 = 29 пациентов) и 2 отказались от цистоскопии и биопсии.

Данные по результатам бактериологического исследования мочи и слизистой мочевого пузыря на визите № 4 приводятся в таблицах 7 и 8.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ полученных клинико-лабораторных, инструментальных и аппаратных

Среди новых препаратов интерферона интерес представляет отечественный препарат Генферон® (ЗАО «БИОКАД», Россия) – новая лекарственная форма интерферона-α в виде свечей для вагинального и ректального введения. Основными компонентами препарата Генферон® являются интерферон человеческий рекомбинантный α2b, таурин и анестезин.

методов исследования пациентов обеих групп, страдающих хроническим циститом, показывает преимущество комбинированного лечения, включающего стандартную терапию и препарат Генферон®, по сравнению только со стандартной терапией.

Ультразвуковое исследование верхних и нижних мочевых путей в обеих группах не выявило патологических изменений.

Анализ клиничко-лабораторных данных показывает, что у больных первой группы количество лейкоцитов при общем анализе мочи и анализе мочи по Нечипоренко через 3 месяца после лечения находилось в пределах нормы. У 37% пациентов второй группы количество лейкоцитов при общем анализе мочи и при анализе по Нечипоренко находилось в диапазоне от 5-12 до 15-25 в поле зрения и от $5,1 \times 10^3$ до $8,2 \times 10^3$ клеток/мл.

При бактериальном посеве проб мочи в первой группе через 3 месяца после лечения в 100% случаев посев был стерил. Во второй группе в 25,9% случаев выделены грамотрицательные микроорганизмы. Микробный пейзаж представлен следующим образом в порядке убывания: *E. coli* – 14,8% (4 пациента), степень бактериурии – $10 \cdot 10^5$ КОЕ/мл; *Proteus* – 7,4% (2 пациента), степень бактериурии – $10 \cdot 10^3$ КОЕ/мл; *Ps. aeruginosae* – 3,7% (1 пациент), степень бактериурии – 10^2 КОЕ/мл.

Анализ данных бактериального посева слизистой мочевого пузыря у пациентов с хроническим циститом показал, что микробный пейзаж у больных первой группы представлен всего лишь двумя видами микроорганизмов: *E. coli* – 3,7% (1 пациент), степень бактериальной обсемененности – 10; *Proteus* – 3,7% (1 пациент), степень бактериальной обсемененности – 10. У пациентов второй группы микробный пейзаж

представлен следующими видами микроорганизмов: *E. coli* – 40,0% (10 пациентов), степень бактериальной обсемененности составила $10 \cdot 10^4$; *Ps. aeruginosae* – 8,0% (2 пациента), степень бактериальной обсемененности – 10^2 ; *Proteus* – 4,0% (1 пациент), степень бактериальной обсемененности составила 10.

Морфологическое исследование биоптатов слизистой мочевого пузыря через три месяца после лечения выявило уменьшение патологических очагов воспаления в обеих группах с существенной разницей между ними: в первой группе уменьшение в сравнении с исходным составило 78,0%, во второй группе – 36%.

Анализ полученных данных исследования показал, что общая эффективность лечения, рассчитанная на основании результирующего значения всех исследуемых параметров, в первой группе пациентов составила 92,6%, во второй группе – 40,0%.

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики. Достоверность разности полученных результатов оценивали с помощью критерия Стьюдента и Хи-квадрат. В соответствии с целью и задачами исследования проведена клиническая оценка эффективности препарата Генферон® у больных хроническим циститом.

При оценке безопасности препарата Генферон® ни у одного пациента в наблюдаемой группе не было зарегистрировано неблагоприятных или серьезных неблагоприятных явлений (НЯ или СНЯ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании изучения терапевтической эффективности и переносимости препарата Генферон® получены убедительные доказательства его клинической эффективности у пациентов с хроническим циститом, что позволяет рекомендовать

Таблица 7. Результаты бактериологического исследования мочи у больных хроническим циститом (визит № 4)

Вид возбудителя	Группа 1		Группа 2	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>E. coli</i>	–	–	4	14,8
<i>Enterobacter</i>	–	–	–	–
<i>Ps. aeruginosae</i>	–	–	1	3,7
<i>Proteus</i>	–	–	2	7,4
<i>Enterococcus</i>	–	–	–	–
Bcero	–	–	7	25,9

Таблица 8. Результаты бактериологического исследования слизистой мочевого пузыря у больных хроническим циститом (визит № 4).

Вид возбудителя	Группа 1		Группа 2	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>E. coli</i>	1	3,7	10	40,0
<i>Proteus</i>	–	–	1	4,0
<i>Ps. aeruginosa</i>	1	3,7	2	8,0
<i>Enterococcus</i>	–	–	–	–
Bcero	2	7,4	13	52,0

данный препарат в клинической практике при лечении вышеуказанной патологии нижних мочевых путей.

ВЫВОДЫ

1. Суппозитории Генферон® являются эффективным препаратом в терапии хронического цистита.
2. Генферон® безопасен при ректальном введении при лечении хронического цистита, хорошо переносится больными, не вызывает развития побочных эффектов.
3. Дозировка 1 000 000 МЕ ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней, с последующим назначением препарата в режиме один раз в два дня в течение последующих 20 дней при лечении хронического цистита является оптимальной.
4. Препарат Генферон® рекомендуется к широкому применению в клинической практике как препарат выбора в комплексной терапии хронического цистита. 

Литература

1. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Лечение и профилактика хронического рецидивирующего цистита у женщин. *Consilium-medicum*. Том 06, № 7/2004.
2. Baily R.R. // *Int.J.Antimicrob.Agents*. 1992. Vol. 2. P. 19-21.
3. Hooton T.M., Stamm W.E. // *Infect. Dis.Clin. N.Am.* 1997. Vol. 11. P.551-581.
4. Durier J.L. *Interstitial Cystitis symposium*, National Institutes of Health, Bethesda. 1995. P. 112.
5. Moller B.R., Freundt E.A. // *Sex. Transm. Dis.* 1983. Vol. 10. № 4 Suppl. P. 359-362.
6. Загребина О.С. Этиологическое значение *Ureaplasma urealyticum* в развитии воспалительных процессов половых и мочевых органов у женщин: Дисс. канд. мед. наук. М., 2001. С. 8-20, 130-136.
7. Priestly C.J., Jones B.M., Dhar J., Goodwin L. // *Genitourin Med.* 1997; 73: 1: 23-28.
8. Gil-Juarez C. Calderon B.A., Montero J. et al. // *Rev Latinoam Microbiol.* 1996; 38:2:81-88.