№4 сентябрь 2010

Пути повышения эффективности лечения больных хроническим простатитом, ассоциированным с внутриклеточными инфекциями

Е.В. Кульчавеня, А.А. Бреусов, Е.В. Брижатюк, Д.П. Холтобин

Новосибирский НИИ туберкулеза, МЦ «БИОВЭР», Новосибирск

Хронический простатит известен медицине не одно столетие, однако до сих пор нет однозначного ответа относительно этиологии и патогенеза этого заболевания. Существует множество гипотез развития хронического простатита, большое количество методик лечения – но до сих пор есть немалая группа пациентов, которым стандартная этиопатогенетическая терапия не помогает.

Проводимые нами ранее пилотные исследования показали, что причиной неэффективности лечения может быть резистентность банальной микрофлоры, а также ассоциация ее с внутриклеточными возбудителями, передаваемыми половым путем (хламидия, микоплазма, уреаплазма) (1). По поводу хламидийной, микоплазменной и уреаплазменной инфекций также нет единства мнений. Венерологи настаивают, что в лечении больных хламидиозом достаточно однократного приема 1,0 азитромицина для эрадикации возбудителя. Урологи с этим не соглашаются, говоря, что указанная схема рассчитана на больного острым неосложненным хламидиозом, а такая ситуация возможна лишь в том случае, если молодой человек, будучи абсолютно здоровым, начал половую жизнь с женщиной, инфицированной моноинфекцией – хламидией. Причем при появлении симптомов он не должен заниматься самолечением, а немедленно обратиться к компетентному специалисту. Увы, реальность гораздо более сурова, и мы имеем, как правило, больных осложненной полиинфекцией, стандартная терапия которых мало- или неэффективна.

Цель настоящего исследования: разработать и обосновать методику лечения больных хроническим простатитом, ассоциированным с внутриклеточными возбудителями, передаваемыми половым путем.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в двух параллельных, сформированных случайным образом группах больных инфекционным простатитом по 15 человек в каждой. I группа, основная, получавшая Индигал плюс (по 2 капсулы 2 раза в день в течение 3 месяцев) + спарфлоксацин (по 200 мг 2 раза в день в течение 1 месяца) + стандартный комплекс. II группа, контрольная, получавшая спарфлоксацин (по 200 мг 2 раза в день в течение 1 месяца) + стандартный комплекс. Стандартный комплекс патогенетической терапии подразумевал витамины, лазеротерапию, препараты, улучшающие микроциркуляцию, по показаниям – массаж простаты. Всем пациентам проводили обследование, включающее заполнение валидных международных опросников: анкет IPSS и QoL, NIH-CPSI, МИЭФ; общие анализы крови и мочи, анализ крови на простатоспецифический антиген (ПСА), микроскопию и посев секрета простаты, урофлоуметрию, трансректальное исследование (ТРУЗИ) предстательной железы с определением остаточной мочи, лазерную доплерофлоуметрию. До назначения антибактериальной терапии изучался эпидемический анамнез, анализировались данные обзорной рентгенографии органов грудной клетки, моча и эксприматы половых желез исследовались на МБТ с целью исключения туберкулеза половых органов.

Все пациенты были обследованы четырехкратно: при поступлении, через 30, 60 и 90 дней после начала лечения.

Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям: бактериологическая санация секрета простаты, динамика общего показателя шкалы IPSS, динамика показателя индекса хронического простатита (NIH-CPSI), динамика максимальной и средней скорости потока мочи (Q_{max} и Q_{ave}), динамика показателя сексуальной функции (МИЭФ), изменение гемодинамики и микроциркуляции в простате.

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ТЕРАПИИ

Спарфлоксацин (дифторхинолон) – препарат, бактерицидно действующий как на грамположительную, так и грамотрицательную флору, по поводу которой проявляет активность, близкую к аминогликозидам. На грамположительные микроорганизмы оказывает бактерицидное действие только в период деления, на грамотрицательные организмы – и в период покоя, проникает в клетку и является бактерицидным по отношению к внутриклеточным микроорганизмам.

В результате действия спарфлоксацина не происходит параллельной выработки устойчивости к другим антибиотикам, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспоринам, тетра-

циклинам и многим другим антибиотикам.

К спарфлоксацину высокочувствительны следующие патогенные микроорганизмы: *Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp. Proteus spp., Pseudomonas aeruginosa, Neisseria spp., Staphylococcus spp., Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia spp.* Умеренную чувствительность проявляют *Ureplasma urealyticum, Gardenerella spp., Mycoplasma hominis.* Таким образом, спарфлоксацин перекрывает весь спектр возбудителей, вызывающих инфекционный простатит.

Спарфлоксацин характеризуется высокой активностью в отношении *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), включая множественно резистентные штаммы, поэтому в общей лечебной практике спарфлоксацин не может быть препаратом первого выбора для эмпирической терапии. Во избежание роста устойчивости микобактерий, спарфлоксацин следует применять только в сложных, не отвечающих на стандартную терапию случаях, и только после выполнения посевов патологического материала на МБТ.

В состав препарата Индигал плюс («МираксБиоФарма», Москва) входят три основных действующих компонента: индол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат и экстракт плодов пальмы *Serenoa repens*.

Индол-3-карбинол активирует интерферон-зависимую сигнальную систему (2), что аддитивно ингибирует клеточную пролиферацию и повышает уровень экспрессии белков главного комплекса гистосовместимости I класса, что, в свою очередь, сопровождается повышением уровня экспрессии ассоциированных регуляторных белков (3).

Эпигаллокатехин-3-галлат оказывает противовоспалительный эффект за счет блокировки цитокинзависимых путей стимуляции патологической клеточной пролиферации. Основным индуктором цитокинового пути регуляции клеточного роста является фактор некроза опухоли TNF-α. Известно, что в больших концентрациях этот цитокин активирует проапоптотические рецептор-опосредованные сигнальные каскады, т.е. останавливает процессы клеточного деления и вызывает физиологическую гибель клеток. Эпигаллокатехин-3-галлат ингибирует TNFα-индуцируемую активацию ядерного фактора транскрипции NF-κB, который является конечным эффектором сигнальных путей, индуцируемых провоспалительными цитокинами (4).

Иммуномодулирующие свойства эпигаллокатехин-3-галлата заключаются в нормализации патологического иммунного ответа организма за счет понижения уровня экспрессии высокоаффинного рецептора к иммуноглобулину Е. Кроме того, он восстанавливает баланс Th1- и Th2-подтипов Т-хелперных лимфоцитов – важных участников иммунного ответа (5, 6).

Экстракт плодов пальмы *Serenoa repens* обладает противовоспалительным и противоотечным действием и традиционно применяется в составе комплексной терапии хронического простатита. Механизм действия заключается в ингибировании синтеза простагландинов, что приводит к снижению проницаемости сосудов предстательной железы (7).

Из всего вышесказанного можно заключить, что активные действующие компоненты препарата Индигал плюс эффективно блокируют различные механизмы патогенеза хронического простатита, подавляя воспалительные реакции и повышая при этом общую иммунную реактивность организма. Спарфлоксацин бактерицидно действует как на вне-, так и внутриклеточных возбудителей, а Индигал плюс способствует апоптозу инфицированных клеток, то есть предполагается повышение эффективности при комбинированном применении этих препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены мужчины в возрасте от 26 до 48 лет (в среднем в основной группе – 36,6 ± 6,0 лет, в контрольной – 37,4 ± 7,9 лет). У всех пациентов был хронический бактериальный простатит, ассоциированный с внутриклеточными инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Структура микрофлоры представлена на рисунках 1 и 2. Объем предстательной железы составлял 25,98 ± 4,3 мл в контрольной группе и 24,25 ± 8,9 мл – в основной; уровень ПСА соответственно был 2,0 нг/мл и 1,6 нг/мл. Все больные предъявляли жалобы, характерные

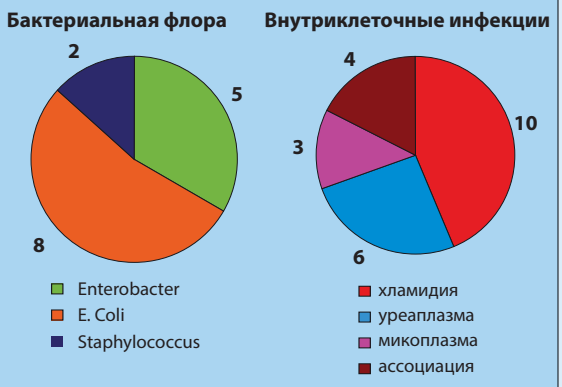


Рисунок 1. Структура микрофлоры больных основной группы (n = 15)

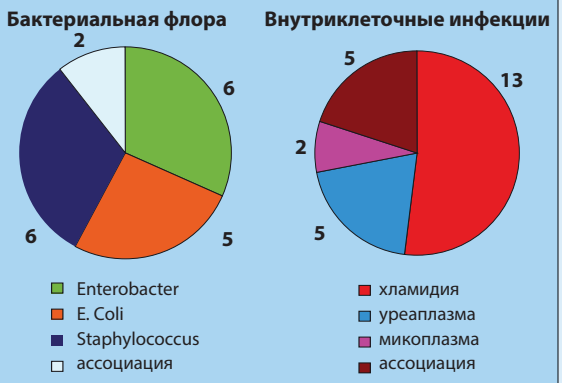
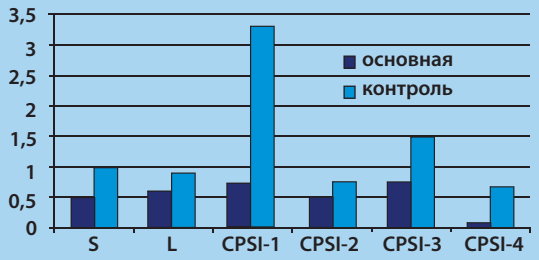


Рисунок 2. Структура микрофлоры больных контрольной группы (n = 15)

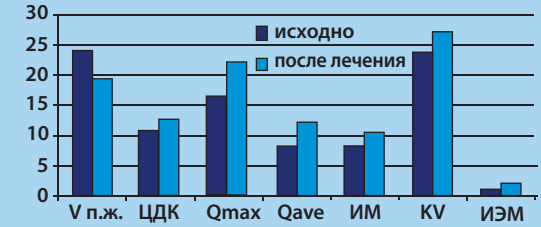
для хронического простатита, причем суммарно в контрольной группе NIH CPSI был 20,2 ± 4,9 баллов, а в основной – 20,3 ± 3,5 баллов, то есть в обеих группах отмечалась умеренная симптоматика. У всех пациентов имелись слабые нарушения сексуальной функции, выражавшиеся по шкале МИЭФ-5 в 20,0 ± 1,1 баллов в контрольной группе и 19,8 ± 0,6 баллов – в основной. Урофлоуметрические показатели были снижены незначительно. Q_{max} в основной группе составляла 16,8 ± 1,9 мл/сек., в контрольной – 17,2 ± 2,0 мл/сек. Средняя скорость потока мочи – 8,4 ± 0,8 мл/сек. и 8,2 ± 0,9 мл/сек. соответственно. Также незначительно было цифровое выражение жалоб на нарушение мочеиспускания по шкале IPSS – 4,7 ± 2,0 баллов в основной группе и 6,3 ± 3,6 баллов – в контрольной. Однако качество жизни пациенты сочли сниженным значительно –до 3,3 ± 0,8 и 3,2 ± 1,0 баллов соответственно.

Через 30 дней лечения клинические проявления у больных основной группы стали менее выраженны-



Примечание: S – сумма баллов оценки качества жизни по шкале IPSS, L – сумма баллов оценки нарушений мочеиспускания по шкале IPSS, CPSI-1-4 – сумма баллов оценки симптомов хронического простатита по шкале NIH-CPSI.

Рисунок 3. Сопоставление клинической динамики по данным опросников через 60 дней лечения



Примечание: V п.ж. – объем предстательной железы в см^3, ЦДК – показатель цветного доплеровского картирования (линейная пиковая скорость в см/сек.), Q_{max} – максимальная скорость потока мочи (мл/сек.), Q_{ave} – средняя скорость потока мочи (мл/сек.), ИМ – индекс микроциркуляции в перфузионных единицах, Kv – коэффициент вариации, ИЭМ – индекс эффективного кровообращения в условных единицах.

Рисунок 4. Динамика объективных показателей в группе Индигал плюс

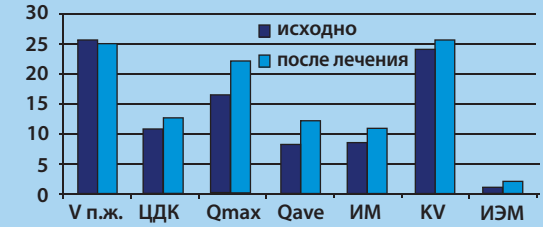


Рисунок 5. Динамика объективных показателей в контрольной группе

ми, чем в контроле; через два месяца тенденция сохранялась (результаты представлены на рисунке 3).

Сумма баллов по шкале симптомов составила в основной группе всего 2,1 ± 1,6, в то время как в контрольной группе – 6,4 ± 2,2, различие статистически достоверно. По МИЭФ-5 зарегистрировано незначительное преимущество в основной группе – 23,9 ± 0,6 против 23,3 ± 0,7 в контроле.

Были отмечены и изменения в скорости потока мочи. Так, в группе Индигал плюса Q_{max} увеличилась до 20,8 ± 2,2 мл/сек., а Q_{ave} – 11,2 ± 1,6 мл/сек. В группе контроля эти параметры равнялись 19,1 ± 2,1 и 9,5 ± 0,9 мл/сек. соответственно. Еще более нагляден показатель V_{comp}, который в основной группе составил 448,5 ± 60,8 мл, а в контроле – 325,7 ± 58,6 мл, различия статистически достоверны.

Рисунки 4 и 5 демонстрируют сравнительную динамику объективных показателей за все время исследования.

Совершенно очевидно превосходство основной группы, как в отношении объема предстательной железы и скорости потока мочи, так и в отношении улучшения микроциркуляции и гемодинамики. Если исключить двоих пациентов с исходно маленькой железой, у которых, естественно, не было динамики, в среднем объем простаты в группе Индигал плюс уменьшился на 22,0%, в то время как в контрольной группе – лишь на 5,3%. Q_{max} увеличилась в основной группе на 32,3%, а в контроле – только на 12,4%; Q_{ave} соответственно на 47,6% и 17,4%.

В отношении субъективных показателей различия в группах оказались недостоверны. Однако, хотя достигнутый по клиническим проявлениям эффект к 90-му дню сравнялся в обеих группах, пациенты основной группы имели несомненное преимущество, так как у них регресс симптомов произошел существенно быстрее.

Еще одним очень важным положительным фактом следует отметить санацию секрета простаты. Прекращение пиоспермии было отмечено в обеих группах к 30-му дню, однако имелись некоторые различия в отношении инфекционного агента. Включение в комплекс лечения патогенетического препарата Индигал плюс, способствующего нормализации апоптоза инфицированных клеток, привело к достоверно более эффективной эрадикации возбудителя. В контрольной группе по завершении этапа антибактериальной терапии у 13,3% больных по-прежнему определялись хламидии, у 6,7% – уреаплазмы, у 26,7% – кишечная палочка, но в сниженном, инфекционно незначимом титре. В основной группе у 6,7% сохранялись микоплазмы и уреаплазмы, еще у 6,7% был получен рост кишечной палочки в сниженном титре.

Переносимость терапии была хорошая, ни в одном случае не отмечено сколько-нибудь значимого объективного или субъективного отрицательного эффекта препарата Индигал плюс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биологически активная добавка Индигал плюс, применяемая в комплексе этиопатогенетической терапии больных хроническим инфекционным простатитом в дозе 1600 мг ежедневно за два приема в течение трех месяцев существенно повышает эффективность лечения. Отмечено значительное уменьшение объема предстательной железы и улучшение показателей мочеиспускания на фоне приема Индигал плюса, усиление антибактериальной активности, более быстрое купирование клинических симптомов. Однако следует отметить, что максимальный эффект был получен уже к 60-му дню терапии, и в дальнейшем существенного улучшения не происходило. Таким образом, двухмесячный курс терапии является достаточным для больных хроническим инфекционным простатитом.

В настоящем исследовании ни у одного пациента не отмечено побочной реакции, связанной с приемом Индигал плюс.

Полученные результаты позволяют рекомендовать Индигал плюс для включения в базовую схему лечения больных хроническим инфекционным простатитом (II категория INH), в особенности ассоциированным с внутриклеточными инфекциями. ЭФ

Литература

1. Кульчавеня Е.В. Новые возможности консервативной терапии в урологии / Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк, Н.Н. Свешникова // Лечащий Врач. 2008. №7. С. 7-11.
2. Xue L., Firestone G.L., Bjeldanes L.F. DIM stimulates IFNgamma gene expression in human breast cancer cells via the specific activation of JNK and p38 pathways. Oncogene. 2005. №24. 2343-2353.
3. Riby J.E., Xue L., Chatterji U. et al. Activation and potentiation of interferon-gamma signaling by 3,3'-diindolylmethane in MCF-7 breast cancer cells. Mol. Pharmacol. 2006. 69(2), 430-439.
4. Jeong W.S., Kim I.W., Hu R., Kong A.N. Modulatory properties of various natural chemopreventive agents on the activation of NF-kappaB signaling pathway. Pharm. Res. 2004. 21(4), 661-670.
5. Fujimura Y., Tachibana H., Yamada K. Lipid raft-associated catechin suppresses the FcepsilonRI expression by inhibiting phosphorylation of the extracellular signal-regulated kinase ½. FEBS Lett. 2004. 556 (1-3). 204-210.
6. В.И. Киселев, А.А. Ляшенко. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М. Димитрейд График Групп. 2005.
7. Lowe F.C., Fagelman E. Phytotherapy for Chronic Prostatitis. Current Urology Reports 2000. I: 164-166.

Индигалплюс®

БЛОК - ПОСТ
НА ПУТИ ПРОСТАТИТА

В комплексе с антибактериальной терапией Индигалплюс® способствует:

- **полной бактериологической санации**
- **быстрому купированию боли**
- **восстановлению показателей уродинамики**
- **сохранению сексуальной функции**

*Е.В. Кульчавеня, А.А. Бреусов, Е.В. Брижатюк, Д.П. Холтобин "Пути повышения эффективности лечения больных хроническим простатитом, ассоциированным с внутриклеточными инфекциями"; ФГУ Новосибирский НИИ туберкулеза Росмедтехнологий; МЦ "БИОВЭР"

Телефон горячей линии
8-800-555-8-800 Звонки по России бесплатно
www.mirax-pharma.ru

Реклама. БАД.
Рег. № 77.99.11.3.У.2762.4.10 от 28.04.2010 г.
Информация для специалистов.