



Современные аспекты применения иммуномодуляторов в урологической практике

К.м.н. М.Н. ШАТОХИН, д.м.н., проф. О.В. ТЕОДОРОВИЧ, С.Н. ЧИРКОВ

В статье обсуждается необходимость комплексного лечения хронических инфекционно-воспалительных процессов, которое должно включать как этиотропные химиотерапевтические средства, направленные на элиминацию возбудителя, так и иммуномодулирующие препараты, назначаемые с целью нормализации функционального состояния иммунной системы больного человека. При выборе иммуностропных лекарственных средств рекомендуется отдавать предпочтение иммуномодуляторам, способным корректировать активность иммунной системы в зависимости от исходных значений, не проявляя при этом избыточного стимулирующего или супрессорного воздействия на иммунитет. Одним из таких препаратов является Галавит®, который обладает иммуномодулирующими, противовоспалительными, антиоксидантными свойствами. В клинических исследованиях подтверждена эффективность и безопасность использования Галавита в составе комплексной терапии урогенитальных инфекций, а также комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы.

Введение

Одной из наиболее актуальных проблем современной урологии являются инфекции мочеполовой системы. На долю инфекций мочевыводящих путей приходится около 40% случаев в структуре госпитальных инфекционных заболеваний и около 70% случаев в амбулаторной практике [1–8]. Необходимо отметить, что в настоящее время прослеживается отчетливая тенденция к увеличению доли мочеполовых инфекций, вызываемых ассоциацией условно-патогенных или оппортунистических микроорганизмов, характеризующихся множественной резистентностью к традиционным

антибиотикам и атипичными биологическими свойствами [3]. Как правило, такие заболевания отличаются вялым, рецидивирующим течением. Они трудно поддаются лечению антибиотиками и другими химиотерапевтическими препаратами [4].

Упорно рецидивирующие мочеполовые инфекции у женщин в возрасте от 35 до 65 лет встречаются в 35% случаев. При этом наиболее частой патологией является цистит. В течение жизни 25–35% женщин испытывают хотя бы один эпизод учащенного мочеиспускания в сочетании с болями над лоном и жжением в области мочеиспускательного канала [9].

У мужчин наиболее распространенным инфекционно-воспалительным заболеванием мочеполовой сферы остается хронический простатит. По сводным данным зарубежных авторов [10–12], заболеваемость хроническим простатитом варьирует от 35 до 98%, хотя доказанная распространенность составляет лишь около 11%, что связано с отсутствием четких клиничко-лабораторных критериев болезни и обилием субъективных жалоб. При этом в последнее время отмечается увеличение среди пациентов с хроническим простатитом доли мужчин молодого и среднего возраста. На сегодняшний день почти в 80% случаев заболевание выявляется в возрасте 20–40 лет, то есть в период наибольшей трудовой и репродуктивной активности, что, безусловно, повышает его социальную значимость [13–16].

Не менее значимой для медицины проблемой является такая инфекционно-воспалительная патология мочеполовой системы у лиц обоего пола, как генитальный герпес (ГГ). ГГ в настоящее время относится к наиболее распространенным заболеваниям, передаваемым половым путем. Частота генитального герпеса, регистрирующаяся в разных странах, значительно увеличилась за последние годы, что во многом связано с распространением бессимптомной и недиагностированной герпетической инфекции. По совре-



менным оценкам, в России число больных, обращающихся по поводу генитального герпеса, составляет около 15% от реальной частоты заболевания, а общее число больных, страдающих острыми и рецидивирующими формами генитального герпеса, может составлять около 8 млн человек. В целом у 90% взрослого населения в крови содержатся антитела к вирусу простого герпеса, при этом многие из них ни разу не перенесли клинически выраженного эпизода заболевания. Согласно данным исследователей, только 20% инфицированных вирусом простого герпеса имеют диагностированный генитальный герпес, 60% – нераспознанный симптоматический генитальный герпес (атипичную форму) и 20% – бессимптомный герпес. Бессимптомная форма представляет наибольшую эпидемиологическую угрозу, так как больные с бессимптомным генитальным герпесом чаще всего становятся источниками инфицирования, а беременные женщины – источником инфицирования ребенка. Герпетическая инфекция, наряду с цитомегаловирусной, является одним из главных тератогенных факторов, повышая частоту самопроизвольных аборт, преждевременных родов и рождения детей с патологией центральной нервной системы и внутренних органов. Кроме того, многочисленные исследования показали наличие связи между рецидивирующей герпесвирусной инфекцией и развитием онкологической патологии у женщин, что еще раз подчеркивает актуальность и социально-экономическую значимость данной проблемы. По мнению большинства исследователей, одной из главных причин роста заболеваемости инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовой системы и частоты хронизации урогенитальных инфекций является снижение иммунологической резистентности организма, позволяющее маловирулентным возбудителям проявлять свои патогенные свойства. В настоящее

время не вызывает сомнений, что иммунореактивность организма играет решающую роль на всех стадиях развития любой воспалительной реакции, в том числе возникающей в ответ на патологическую активность различных микроорганизмов [17]. Элиминация любого инфекционного возбудителя является результатом синергического взаимодействия защитных сил макроорганизма и антимикробных агентов. В этой связи становится понятной причина их малой эффективности при лечении хронических инфекционных процессов, особенно в тех случаях, когда патогенные микроорганизмы проявляют множественную, перекрестную антибиотикорезистентность. Именно поэтому применение только этиотропной терапии не позволяет в полной мере справиться с растущей заболеваемостью урогенитальными инфекциями и снизить частоту их рецидивирования и хронизации. Очевидно, что лечение хронических инфекционно-воспалительных процессов должно быть комплексным и включать как этиотропные химиотерапевтические средства, направленные на элиминацию возбудителя, так и иммуномодулирующие средства, назначаемые с целью нормализации функциональной активности иммунной системы больного человека.

Несмотря на то что назначение иммуномодуляторов находится в компетенции иммунолога и требует изучения иммунологического статуса пациента, на практике, особенно в амбулаторном звене, такое исследование проводится достаточно редко по причине высокой стоимости и сложности интерпретации результатов. В соответствии с рекомендациями иммунологов показанием для назначения иммуномодуляторов в составе комплексной терапии является клиническая картина вторичного иммунодефицита, характеризующаяся наличием у пациента хронического, часто рецидивирующего инфекционно-воспалительного процесса, трудно поддающегося

традиционной фармакотерапии. При выборе иммуностимулирующих лекарственных средств следует отдавать предпочтение, прежде всего, так называемым «истинным» иммуномодуляторам – препаратам, способным корректировать активность иммунной системы в зависимости от исходных значений, не проявляя при этом избыточного стимулирующего или супрессорного воздействия на иммунитет [10].

На отечественном фармацевтическом рынке иммуномодулирующих лекарственных средств особый интерес вызывает препарат Галавит®, обладающий не только иммуномодулирующими и противовоспалительными, но и антиоксидантными свойствами. Механизм действия Галавита связан с его способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров). Кроме этого, Галавит® нормализует антителообразование, опосредованно стимулирует выработку эндогенных интерферонов (интерферон-альфа и интерферон-гамма). При воспалительных заболеваниях препарат обратимо на 6–8 часов ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6, других провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, уровень которых определяет степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации и уровень оксидантного стресса. Нормализация функционального состояния макрофагов приводит к восстановлению антигенпредставляющей и регулирующей функций макрофагов, снижению уровня аутоагрессии. Галавит® стимулирует активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям. Данный препарат доказал свою эффективность в лечении и профилактике различных инфекций бактериальной и вирус-

Урология



ной этиологии. При применении Галавита побочные эффекты практически отсутствуют, за исключением редких случаев индивидуальной непереносимости.

К настоящему времени накоплен значительный материал экспериментального изучения эффективности Галавита в составе комплексной терапии урогенитальных инфекций.

Изучение эффективности Галавита в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы

На базе Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко изучалась эффективность препарата Галавит® в лечении инфекций мочеполовой системы. В исследование включались пациенты с обострением хронического цистита (n = 10), хронического пиелонефрита (n = 10) и хронического простатита (n = 30) в возрасте 23–50 лет (средний возраст составил 32–34 года). Пациенты были разделены на две группы, характеристика которых приведена в таблице 1. Больные с обострением

хронического цистита и пиелонефрита равномерно распределялись по группам с учетом длительности анамнеза и выраженности клинических симптомов (табл. 2).

В 1-й группе (n = 25) помимо стандартной терапии назначался препарат Галавит® по следующей схеме: в/м по 100 мг/сут ежедневно – 5 инъекций, затем в/м по 100 мг/сут через день – еще 5 инъекций, затем суппозитории ректальные 1 раз в 3 сут – 10 суппозиторияев. Пациенты 2-й группы (n = 25) получали только стандартную терапию.

Оценку эффективности терапии урогенитальных инфекций проводили с учетом динамики данных субъективного (жалобы, общее самочувствие, показатели оценочных шкал выраженности симптомов хронического простатита (модифицированная Международная шкала оценки простатических симптомов (International Prostate Symptom Score, IPSS) и оценочная шкала мужской копулятивной функции (МКФ)) и объективного обследования (иммунограмма, трехстаканная проба мочи, пальцевое ректаль-

ное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, урофлоуметрия).

Проведенные исследования показали, что у пациентов с хроническим простатитом в 1-й группе купирование симптомов отмечено в 80% случаев, при этом выраженность клинической симптоматики по шкале IPSS уменьшалась на 12,5 баллов, а показатели урофлоуметрии улучшились у 9 пациентов. Во 2-й группе купирование симптомов наблюдалось в 53,3% случаев, симптоматика уменьшилась на 10,1 балла, а показатели урофлоуметрии улучшились только у 6 пациентов. Результаты анализов мочи и секрета предстательной железы свидетельствовали о более ранней нормализации показателей у пациентов основной (1-й) группы по сравнению с контрольной.

У больных хроническим циститом и пиелонефритом в 1-й группе отмечалось более раннее купирование клинических симптомов – на 5-е и 7-е сутки, а во 2-й группе – через 7 и 10 дней соответственно. В иммунологическом статусе у больных 1-й группы отмечалось повышение уровня CD3+-, CD4+-, CD8+-лимфоцитов; изменения уровней иммуноглобулинов были незначительными для выбранного периода наблюдения. У больных 2-й группы изменение популяций лимфоцитов было менее выраженным.

Таким образом, результаты клинико-лабораторных и инструментальных исследований продемонстрировали высокую эффективность применения Галавита в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы.

Изучение влияния Галавита на нормализацию иммунологических нарушений при хроническом простатите

В Урологическом центре НУЗ ЦКБ № 1 ОАО «РЖД» г. Москвы (клиническая база кафедры эндоскопической урологии ГБОУ ДПО РМАПО) с 2007 по 2010 г. была проведена сравнительная оцен-

Таблица 1. Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Показатель, диагноз	1-я группа: традиционная терапия + Галавит®	2-я группа: традиционная терапия
Средний возраст, лет	32,5 ± 2,6	34,4 ± 1,9
Хронический простатит	15	15
Хронический пиелонефрит, обострение	5	5
Хронический цистит, обострение	5	5
Всего, чел.	25	25

Таблица 2. Распределение больных с хроническим простатитом по группам в зависимости от выраженности клинической симптоматики

Выраженность симптомов	1-я группа: традиционная терапия + Галавит®		2-я группа: традиционная терапия	
	Абс.	%	Абс.	%
Легкая	5	33,3	4	26,6
Умеренная	7	46,7	9	60
Тяжелая	3	20,0	2	13,4



Таблица 3. Уровень цитокинов и компонентов системы комплемента в плазме крови у больных хроническим простатитом в зависимости от вида лечения и в сравнении с показателями здоровых добровольцев

Показатель	Здоровые добровольцы (n = 12)	До лечения (n = 71)	Традиционное лечение (n = 20)	Традиционное лечение + Ферровир + Мексидол + Фосфоглив (n = 24)	Традиционное лечение + Галавит® + Олифен + Эссенциале (n = 27)
ФНО-альфа, пг/мл	5,85 ± 0,73	22,1 ± 1,4* ¹	16,3 ± 1,21* ^{1,2}	13,73 ± 0,77* ¹⁻³	7,87 ± 0,34* ¹⁻⁴
ИЛ-1бета, пг/мл	3,33 ± 0,21	14,61 ± 1,16* ¹	10,3 ± 1,06* ^{1,2}	6,12 ± 0,96* ¹⁻³	7,08 ± 1,05* ¹⁻³
ИЛ-6, пг/мл	7,8 ± 1,01	19,09 ± 1,18* ¹	8,46 ± 0,87* ²	7,45 ± 0,55* ²	7,23 ± 1,08* ²
ИЛ-8, пг/мл	2,43 ± 0,13	4,28 ± 0,26* ¹	4,19 ± 0,22* ¹	3,88 ± 0,11* ¹	3,48 ± 0,17* ¹⁻⁴
ИЛ-4, пг/мл	0,87 ± 0,07	4,35 ± 0,41* ¹	5,38 ± 0,31* ^{1,2}	2,02 ± 0,08* ¹⁻³	1,54 ± 0,13* ¹⁻⁴
ИЛ-10, пг/мл	0,54 ± 0,09	1,12 ± 0,2* ¹	2,41 ± 0,27* ^{1,2}	1,88 ± 0,21* ¹⁻³	1,07 ± 0,06* ^{1,3,4}
ИЛ-1РА, пг/мл	432,6 ± 51,2	730,2 ± 45,8* ¹	1050,6 ± 87,2* ^{1,2}	502,8 ± 31,4* ^{2,3}	721,4 ± 22,3* ^{1,3,4}
С3, мг/дл	104,4 ± 3,3	229,8 ± 6,78* ¹	200,4 ± 8,77* ^{1,2}	171,25 ± 5,53* ¹⁻³	121,33 ± 6,96* ¹⁻⁴
С3а, нг/мл	31,1 ± 2,27	108,4 ± 4,23* ¹	89,2 ± 5,21* ^{1,2}	65,0 ± 3,89* ¹⁻³	77,1 ± 5,0* ¹⁻⁴
С4, мг/дл	21,2 ± 1,98	55,4 ± 2,21* ¹	51,7 ± 2,18* ¹	39,0 ± 2,74* ¹⁻³	18,67 ± 1,76* ²⁻⁴
С5, нг/мл	41,1 ± 2,07	71,1 ± 4,44* ¹	65,1 ± 4,09* ¹	54,0 ± 3,45* ¹⁻³	45,1 ± 4,8* ²⁻⁴
С5а, нг/мл	12,1 ± 1,15	33,6 ± 3,0* ¹	30,1 ± 2,38* ¹	20,1 ± 2,05* ¹⁻³	26,1 ± 2,06* ^{1,2,4}
С1-инг., мг/мл	221,97 ± 14,06	205,15 ± 9,98	215,5 ± 14,1	267,98 ± 13,65* ¹⁻³	229,8 ± 18,23
Фактор Н, мг/мл	27,4 ± 3,78	67,4 ± 5,1* ¹	74,2 ± 4,06* ¹	88,3 ± 7,24* ¹⁻³	90,1 ± 4,4* ¹⁻³

* p < 0,05. Цифры рядом со звездочкой означают, по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны: 1 – здоровые добровольцы; 2 – больные до лечения; 3 – пациенты, леченные по традиционной схеме; 4 – пациенты, получавшие традиционное лечение + Ферровир + Мексидол + Фосфоглив.

ка эффективности комбинаций иммуномодуляторов, антиоксидантов и цитопротекторов (Ферровир + Мексидол + Фосфоглив и Галавит® + Олифен + Эссенциале) в коррекции иммунных и метаболических нарушений при хроническом простатите.

За указанный период под наблюдением находился 71 пациент с обострением хронического простатита. Больные были распределены на 3 группы:

- 1-я группа (n = 20) – было назначено традиционное лечение (обезболивающие препараты, спазмолитики, антибиотикотерапия с учетом микробиологического исследования секрета простаты, препараты, улучшающие тонус сосудов, – Детралекс, Флебодиа 600, физиотерапевтические процедуры, массаж простаты);
- 2-я группа (n = 24) – помимо базовой терапии дополнительно был назначен иммуномоду-

лятор Ферровир (5,0 мл 1,5% раствора в/м 2 р/сут в течение 10 дней), антиоксидант Мексидол (200 мг в/м 2 р/сут в течение 10 дней), цитопротектор Фосфоглив (по 2 капсулы внутрь 3 р/сут в течение 30 дней);

- 3-я группа (n = 27) – помимо базовой терапии дополнительно был назначен иммуномодулятор Галавит® (100 мг в/м 1 р/сут – 5 инъекций, затем 100 мг в/м 1 р в 3 сут – 20 инъекций), антиоксидант Олифен (2,0 мл 7%-ного раствора в/в в 200 мл 5%-ного раствора глюкозы 1 р/сут в течение 7 дней), цитопротектор Эссенциале (5,0 мл в/в 1 р/сут в течение 10 дней).

При поступлении в стационар и по окончании курса лечения у пациентов в плазме крови и секрете предстательной железы были оценены следующие показатели:

- концентрация основных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов;

- концентрация компонентов системы комплемента и ее регуляторов;
- интенсивность процессов перекисного окисления липидов;
- активность антиоксидантной системы плазмы крови;
- концентрация белков острой фазы воспаления.

В качестве контроля исследовалась плазма крови и секрет предстательной железы 12 здоровых добровольцев. Были рассчитаны степени нарушения лабораторных показателей, на основании которых для каждой схемы лечения вычисляли собственные корректирующие эффекты, а затем сумму показателей степеней коррекции.

При поступлении в стационар у больных хроническим простатитом в плазме крови выявлено повышение концентрации провоспалительных (ФНО-альфа, ИЛ-1бета, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-1РА) цитокинов, а также всех

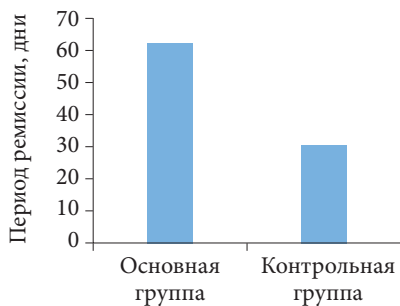


Рис. Длительность клинической ремиссии в основной (терапия Галавитом) и контрольной группах после лечения

исследованных компонентов системы комплемента: как неактивных (С3, С4, С5), так и продуктов их активации (С3а, С5а) (табл. 3). В секрете простаты больных хроническим простатитом концентрации всех изучаемых цитокинов и компонентов комплемента оказались также повышенными. Традиционное лечение позволило у больных хроническим простатитом в плазме крови нормализовать уровень ИЛ-6, частично корригировать концентрацию ФНО-альфа, ИЛ-1бета, С3-, С3а-компонентов комплемента и повысить уровень противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-1РА), а на локальном уровне – частично нормализовать концентрацию ФНО-альфа, ИЛ-1бета, ИЛ-6, ИЛ-8, С3-, С3а-компонентов комплемента, повысить уровень фактора Н и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1РА, ИЛ-4, ИЛ-10).

Комплексное применение Галавита, Олифена и Эссенциале на локальном уровне нормализовало содержание С3-, С3а-, С4-компонентов комплемента, все изученные показатели метаболического статуса, за исключением повышенной концентрации альфа-1-АТ, а также в большей степени корригировало уровень ФНО-альфа, ИЛ-1бета, ИЛ-8.

На системном уровне обе схемы показали сравнимые результаты, так как суммы степеней коррекции для комбинации «Ферровир + Мексидол + Фосфоглив» составляли 874, а для комбина-

ции «Галавит® + Олифен + Эссенциале» – 789. На местном уровне более эффективным оказалось второе сочетание препаратов, так как сумма степеней коррекции для него составила 1256, а для первой комбинации – 945.

Таким образом, действие традиционного лечения по коррекции иммунных и метаболических нарушений было недостаточным на системном и практически неэффективным на местном уровне. Дополнительное включение в комплексное лечение иммуномодулятора Галавита, антиоксидантов и цитопротекторов способствует более полной нормализации нарушенных показателей иммунного и метаболического статуса как на системном, так и на локальном уровне.

Эффективность препарата Галавит® изучалась в небольших наблюдательных исследованиях у мужчин с хламидийным уретритом и простатитом в КВД № 10 г. Москвы (n = 32). Препарат применялся в форме инъекций (n = 17) и суппозиториях (n = 15). После курса терапии с дополнительным включением Галавита эрадикация возбудителя достигалась в 88 и 86% соответственно. У пациентов с трихомонадным уретритом (n = 13) при добавлении препарата Галавит® (инъекции) эрадикация возбудителя наблюдалась в 100% случаев.

Исследование эффективности Галавита в составе комплексной терапии генитальной герпесвирусной инфекции

Для исследования было отобрано 30 человек в возрасте от 16 до 65 лет с клиническими проявлениями генитальной формы герпесвирусной инфекции, резистентной к противовирусной терапии.

На предварительном этапе отбора методом произвольной выборки были сформированы две группы пациентов. В основную группу вошли 20 человек, которые получали базисную терапию препаратом Валтрекс по 500 мг 2 р/сут в комплексе с Галавитом по 100 мг в/м ежедневно – 5 инъекций, далее

по 100 мг через день – еще 15 инъекций. Контрольную группу составили 10 человек, которые получали только базисную терапию Валтрексом.

Оценка эффективности лечения осуществлялась по первичному и вторичным критериям. Первичным критерием служило время достижения полного выздоровления (полная реэпителизация), вторичными были время, необходимое для образования корочек, и продолжительность местных симптомов (боль, зуд).

В основной группе больных исчезновение везикул и образование корочек на фоне лечения Галавитом отмечались уже на третий день от начала лечения, в то время как в контрольной группе острая фаза местного воспаления купировалась лишь к пятому дню. Полная реэпителизация в основной и контрольной группах наступила к началу седьмого дня лечения. При этом возбудитель вируса простого герпеса 2 типа в мазках методом ПЦР не выявлялся у 97% больных основной группы и у 95% больных группы контроля. В процессе лечения препаратом свежие высыпания ни у кого не наблюдались. Было также отмечено увеличение длительности клинической ремиссии в отдаленном периоде в основной группе до 4 месяцев (в среднем до 68 дней), в контрольной группе она осталась практически без изменений – 35 дней (рис.).

Заключение

Таким образом, приведенные данные литературы и результаты собственных исследований показывают обоснованность назначения иммунотерапии в составе комплексной терапии хронических рецидивирующих урогенитальных инфекций. Для иммунотерапии может быть использован отечественный иммуномодулятор с противовоспалительной активностью – Галавит®, мобилирующий резервы иммунной системы. Галавит® отличается высокой эффективностью, хорошей переносимостью и безопасностью применения. ☺