

Применение иммуномодуляторов при рецидивирующих бактериальных и вирусных инфекциях в урологии

О.Б.Жуков^{1,3,4}, М.В.Мезенцева², В.В.Евдокимов^{1,4}, В.Б.Стоянов⁵, М.Б.Жуматаев^{3,4}

¹НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

²Центр по интерферонам и цитокинам при Федеральном научно-исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, Москва, Российская Федерация;

³Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация;

⁴Ассоциация сосудистых урологов и репродуктологов, Москва, Российская Федерация;

⁵Герпетический центр, Москва, Российская Федерация

Цель. Установить эффективность применения препарата аминоксидогидрофталазиндиона натрия в комплексном лечении рецидивирующих инфекций, передающихся половым путем (РИППП), сопровождаемых антибиотикорезистентной формой хронического бактериального простатита (ХБП).

Пациенты и методы. В исследование были включены 40 больных в возрасте от 18 до 57 лет (средний возраст $35 \pm 5,3$ лет) с наличием рецидивов ХБП и ИППП, возникших в течение 3–6 месяцев от начала лечения. Всем больным проведены клинические исследования: сбор анамнеза, анкетирование по шкале оценки симптомов ХП (NIH CPSI), оценка сексуального здоровья мужчины – шкала МИЭФ-5, клиническое и урологическое обследование. В контрольную группу исследования включены 20 больных с рецидивирующим ХБП.

Аминоксидогидрофталазиндион натрия назначался пациентам основной группы в сочетании с антибактериальной или противовирусной терапией по 100 мг/сут на курс 15 суппозиторияев. В контрольной группе антибактериальная терапия проводилась в течение 20 дней, противовирусная – 10 дней.

Результаты. При анализе результатов анкетирования в контрольной группе до лечения суммарный показатель шкалы оценки ХП составил $30,3 \pm 4,1$ баллов, после проведенного – $24,1 \pm 3,4$, т.е. у 20,5% больных выявлено улучшение симптоматики течения ХП. Среднее значение уменьшения объема простаты было сопоставимо в группах – $2,34 \text{ см}^3$ ($22,15\text{--}19,81 \text{ см}^3$) и $2,74 \text{ см}^3$ ($24,31\text{--}21,57 \text{ см}^3$) в основной и контрольной соответственно. У всех больных основной группы были выявлены нарушения иммунного ответа, но частота рецидивов после лечения составила всего 10% в течение 9 месяцев наблюдения по сравнению с 30% – в контрольной группе. Большинство больных основной группы (63,1%) после лечения отметили уменьшение болей в области полового члена и после семяизвержения, что свидетельствует об улучшении психологической составляющей копулятивного цикла мужчины при выздоровлении, либо улучшении метаболизма гладкомышечных клеток кавернозных синусов и семявыносящих путей на фоне лечения аминоксидогидрофталазиндионом натрия.

Заключение. Галавит в комплексной терапии ХБП в сочетании с ИППП позволяет добиться более значимого купирования клинической симптоматики ХП, увеличить сроки ремиссии заболевания и продолжительность безрецидивного периода у большинства больных. Включение препарата Галавит в схемы лечения ХБП способствует улучшению эрекции и эякуляторной составляющей копулятивного цикла мужчины.

Ключевые слова: иммуномодуляторы, иммунитет, Галавит, хронический простатит, ИППП, интерфероны, инфекции, аминоксидогидрофталазиндион натрия

Для цитирования: Жуков О.Б., Мезенцева М.В., Евдокимов В.В., Стоянов В.Б., Жуматаев М.Б. Применение иммуномодуляторов при рецидивирующих бактериальных и вирусных инфекциях в урологии. Вопросы урологии и андрологии. 2017; 5(4): 5–15. DOI: 10.20953/2307-6631-2018-1-5-15

The use of immunomodulators in recurrent bacterial and viral infections in urology

O.B.Zhukov^{1,3,4}, M.V.Mezenceva², V.V.Evdokimov^{1,4}, V.B.Stoyanov⁵, M.B.Zhumataev^{3,4}

¹N.A.Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Для корреспонденции:

Жуков Олег Борисович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов, заведующий отделом лучевых методов диагностики и лечения НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Адрес: 105425, Москва, 3-я Парковая, 51

Телефон: (499) 164-4921

E-mail: ob.zhukov@yandex.ru

Статья поступила 23.10.2017 г., принята к печати 13.03.2018 г.

For correspondence:

Oleg B. Zhukov, MD, PhD, associate professor faculty of professional development of medical workers of the Russian University of Friendship of Peoples (RUDN University), head of department of radiology and treatment at the N.A.Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 51/4, 3rd Parkovaya str., Moscow, 105425, Russia

Phone: (499) 164-4921

E-mail: ob.zhukov@yandex.ru

The article was received 23.10.2017, accepted for publication 13.03.2018

²Interferon and Cytokine Centre of the N.F.Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

³People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation;

⁴Association of Vascular Urologists and Reproductologists, Moscow, Russian Federation;

⁵Herpes Centre, Moscow, Russian Federation

The objective. To establish the efficacy of using a sodium amino-dihydrophthalazinedione preparation in complex treatment of recurrent sexually transmitted infections (RSTI), accompanied by an antibiotic-resistant form of chronic bacterial prostatitis (CBP).

Patients and methods. The study included 40 patients aged 18 to 57 years (mean age 35 ± 5.3 years) with relapses of CBP and STI, occurring within 3–6 months from the beginning of therapy. All patients underwent clinical examinations: collection of medical histories, chronic prostatitis symptom questionnaires (NIH CPSI), assessment of man's sexual health by the IIEF-5 scale, clinical and urological examination. The control group comprised 20 patients with recurrent CBP. Sodium aminodihydrophthalazinedione was administered to patients of the basic group in combination with antibacterial or antiviral therapy 100 mg/day, 15 suppositories per one course. In the control group, antibacterial therapy was administered for 20 days, antiviral – for 10 days.

Results. Analysis of the results of questionnaire survey in the control group before treatment showed that the total sum of scores of the CP assessment index was 30.3 ± 4.1 , after treatment – 24.1 ± 3.4 , i.e. CP symptoms improved in 20.5% of patients. The average decrease of prostate volume was comparable – 2.34 cm^3 ($22.15\text{--}19.81 \text{ cm}^3$) and 2.74 cm^3 ($24.31\text{--}21.57 \text{ cm}^3$) in the basic and control groups, respectively. Impaired immune response was found in all patients of the basic group, but the frequency of relapses after treatment was only 10% for 9 months of follow-up as compared with 30% in the controls. Most patients of the basic group (63.1%) after treatment reported of reduced pain in the prostate gland area and after ejaculation, which is indicative of improvement of the psychological component of man's sexual cycle at recovery or improvement of metabolism in smooth muscle cells of the cavernous sinuses and seminal ducts against the background of treatment with sodium aminodihydrophthalazinedione.

Conclusion. Galavit in complex therapy of CBP in combination with STI permits to obtain a more significant alleviation of clinical symptoms of CP, to increase the terms of disease remission and duration of the recurrence-free period in most patients. Inclusion of Galavit in CBP therapy schemes promotes improvement of erectile and ejaculatory components of man's sexual cycle.

Key words: immunomodulators, immunity, Galavit, chronic prostatitis, sexually transmitted infections, interferons, infections, aminodihydrophthalazinedione

For citation: Zhukov O.B., Mezenceva M.V., Evdokimov V.V., Stoyanov V.B., Zhumataev M.B. The use of immunomodulators in recurrent bacterial and viral infections in urology. *Vopr. urol. androl. (Urology and Andrology)*. 2017; 5(4): 5–15. (In Russian). DOI: 10.20953/2307-6631-2018-1-5-15

В настоящий момент основными критериями для назначения иммуномодуляторов в урологии является клиническая картина инфекционно-воспалительного процесса, трудно поддающегося адекватному лечению антибактериальными или противовирусными препаратами. Как правило, иммуномодуляторы применяются в комплексе с основными препаратами с целью нанесения «двойного удара» по возбудителю. Механизм действия иммуномодуляторов основан на повышении способности иммунной системы элиминировать возбудителя из организма. Монотерапия иммуномодуляторами назначается в случае неполного выздоровления или хронического носительства вирусного заболевания, сочетающегося с обострениями 4 раза в год и чаще. Важно отметить, что изолированное снижение какого-либо параметра иммунитета без наличия соответствующей клинической картины не является показанием для назначения иммуномодуляторов. И напротив, наличие соответствующей клинической картины вторичной иммунологической недостаточности, связанной с наличием хронического рецидивирующего заболевания, может самостоятельно без дополнительного подтверждения иммунного статуса быть основанием для назначения иммуномодуляторов.

Согласно современной классификации, основанной, в том числе на механизме действия эти препараты подразделяются на следующие классы [1]:

1. Микробные – лизаты, рибосомы и компоненты клеточной стенки бактерий (Бронхо-мунал, Ликопид, Рибомунил и др.).
2. Тимические иммуномодуляторы (Тактивин, Имунофан, Тимоген и другие).
3. Костномозговые (Миелопид).

4. Цитокины (Суперлимф).
5. Нуклеиновые кислоты (Деринат, Полудан).
6. Химически чистые (Галавит, Гепон, Полиоксидоний).
7. Интерфероны и индукторы интерферона (Виферон, Амиксин, Циклоферон).

Несмотря на то, что каждый класс препаратов может обладать специфическим механизмом действия, конечный эффект его воздействия на иммунную систему всегда будет комплексным и многогранным. Иммуномодуляторы применяются для лечения аллергических и аутоиммунных заболеваний, а также вторичной иммунной недостаточности. В урологической практике иммунодефицит участвует в патогенезе большинства инфекционно-воспалительных заболеваний, в частности хронического бактериального простатита (ХБП) и рецидивирующих инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Среди воспалительных заболеваний мужского мочевого тракта хронический простатит (ХП) занимает первое место. Известно, что в России до трети мужчин трудоспособного возраста страдают ХП. Хронический простатит рассматривается большинством специалистов как воспалительное заболевание инфекционного генеза с возможным присоединением аутоиммунных нарушений, характеризующееся поражением паренхиматозной и интерстициальной ткани предстательной железы [2–4].

В статье речь пойдет о хроническом бактериальном простатите (ХБП), который относится ко II категории по классификации NIH [5–7]. Доля ХБП среди всех категорий ХП не превышает 10–12% [8]. При лечении ХБП клиническая эффективность антибиотикотерапии не превышает 40% в связи с отсутствием прямой связи между элиминацией

патогенного микроорганизма и излечением больного. Кроме того, по мнению ряда авторов, отсутствует этиопатогенетическая достоверная причинно-следственная связь между перенесенным острым простатитом и ХБП [9, 10]. Вероятно, ХБП представляет собой самостоятельную нозологическую единицу и имеет специфические звенья патогенеза.

Иммунологические нарушения могут играть определяющую роль в патогенезе ХБП и являться причиной неэффективности монотерапии антибактериальными препаратами. В частности, в группе пациентов с ХБП выявлены разнонаправленные изменения факторов врожденного иммунитета: активация системы комплемента при супрессии функции нейтрофилов, что свидетельствует о дезадаптации механизмов врожденного иммунного ответа [11]. Кроме того, при ХБП наблюдается снижение фагоцитарной активности иммунной системы: у 52% пациентов индекс фагоцитоза снижен, в то время как среднее значение показателя в группе приближается к нижней границе нормы [12]. Следствием снижения фагоцитарной активности, а также хронической воспалительной реакции может быть снижение Т-клеточного иммунного ответа: в группе пациентов с ХБП выявлено снижение количества активированных Т-лимфоцитов. Подавление активированных Т-лимфоцитов, вероятно, связано с повышением количества супрессорных CD4⁺25⁺Т-лимфоцитов, что свидетельствует о хронической воспалительной реакции [12]. В иммунологическом исследовании [13] пациентов с ХП (категории IIIa, IIIb, IV) выявлены нарушения, характерные, в большей степени, для дефицита гуморального звена иммунного ответа. В данной группе пациентов наблюдаются аналогичные иммунологические нарушения, в частности, снижена фагоцитарная активность нейтрофилов крови. Однако уровень Т-супрессоров в крови больных ХП был значительно ниже по сравнению с контрольной группой. Недостаточность уровня Т-супрессоров указывает на вероятный аутоиммунный характер воспаления при ХП (IIIa, IIIb, IV). Дополнительно в исследовании выявляется повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови исследуемой группы пациентов, что может быть следствием, с одной стороны, продукции аутоантител В-лимфоцитами на фоне сниженной активности Т-супрессоров, а с другой стороны, сниженной фагоцитарной активности, которая не справляется с избытком ЦИК. По мнению авторов [14], аутоантитела могут возникать в результате всасывания застойного секрета простаты, либо вследствие трансформации белков секрета простаты в чужеродный белок под действием ферментов микроорганизмов. Очевидно, что в патогенезе как при хроническом бактериальном, так и при абактериальном простатите присутствуют аутоиммунные механизмы и иммунодефицит, требующие коррекции назначением иммуномодуляторов.

Рецидивирующий характер ИППП также указывает на неадекватность иммунного ответа, направленного против инфекционного агента. В настоящее время особенностью течения всех урогенитальных инфекций является их частая ассоциация друг с другом, малосимптомность клинических проявлений, многоочаговость поражения, что определяет трудность терапии и тяжесть развивающихся осложнений. Смешанные инфекции при ИППП выявляются в 52% случаев, из них в 34% имеются сочетания трех и более возбудите-

лей. Причем они выявляются зачастую не одновременно, а последовательно, одна за другой в процессе этиотропной терапии, особенно при торпидном характере течения заболевания. ИППП, вызываемые смешанной инфекцией протекают тяжелее, более длительно, не всегда проявляются в манифестной форме. Давая большое разнообразие клинических симптомов, они взаимодействуют между собой и организмом больного, нарушая защитные специфические и неспецифические иммунологические процессы, циклические взаимоотношения макроорганизма и возбудителя [15–20].

ИППП, а именно, урогенитальный хламидиоз и папилломавирусная инфекция оказывают либо супрессивное, либо активирующее действие на иммунную систему организма. И в том, и в другом случае происходит дезадаптация иммунной системы и, как следствие, поддержание воспалительного процесса при простатите. Исследование параметров иммунитета у больных с рецидивизирующим урогенитальным хламидиозом (РУХ) и ВПЧ-инфекцией выявило недостаточность врожденного и адаптивного иммунитета [21]. При РУХ обнаружено снижение субпопуляции CD16⁺Т-лимфоцитов, которые отвечают за продукцию гамма-интерферона, а также различные нарушения адаптивного клеточного и гуморального иммунитета. В крови больных с рецидивизирующей ВПЧ-инфекцией достоверно определяется повышение количества и гиперплазия NK-клеток, которая сочетается со сниженным фагоцитарным индексом. В половине случаев недостаточность противовирусной защиты, несмотря на активацию NK-клеток, может быть связана со снижением фагоцитарной активности нейтрофилов. Примечательны признаки декомпенсации адаптивной иммунной защиты, которые выражались в истощении содержания CD4⁺Т-клеток у трети, снижении фагоцитарного индекса у половины и нарастании количества регуляторных CD4⁺25⁺Т-клеток, способных подавлять функции других Т-клеток, у 100% больных рецидивизирующими остроконечными кондиломами. Описанные иммунологические сдвиги могут служить механизмом сохранения инфекционного агента в организме больного, а также поддержания воспалительного процесса в предстательной железе. В связи с этим, пациентам с ХБП требуется комплексное обследование на ИППП и комплексная терапия.

Сочетание рецидивизирующих ИППП и ХБП ставит перед врачом сложные задачи. Во-первых: не пропустить латентную инфекцию, не манифестирующую в период обследования; во вторых: подобрать эффективные противомикробные препараты для лечения ХБП и ИППП; в третьих: установить характер иммунологических нарушений на основании иммунограммы и определить эффективный иммуномодулятор по показателям иммунного и интерферонового статуса. На сегодняшний день достоверные доказательства этиологической роли ИППП в развитии ХБП отсутствуют [4], однако описаны иммунологические нарушения, которые могут являться причиной персистенции бактерий и хронического воспаления в предстательной железе.

При назначении антибиотикотерапии следует помнить, что длительное применение антибактериальных средств при ХБП и ИППП может вызывать осложнения со стороны ЖКТ, мочевыделительной, кроветворной и нервной системы, а также аллергические осложнения. Известно, что при длительном и нерациональном применении антибиотиков раз-

вивается выраженный дисбактериоз кишечника и умеренный иммунодефицит [22, 23]. Данные осложнения ограничивают повсеместное применение монотерапии антибактериальными препаратами у всех пациентов, особенно в случае рецидивирующей или смешанной инфекции. В этих случаях целесообразно проводить рациональную антибиотикотерапию в сочетании с терапией иммуномодулирующими препаратами.

С 1997 г. разрешен для клинического применения отечественный оригинальный иммуномодулятор нового поколения Галавит (аминодигидрофталазиндион натрия), обладающий комплексным механизмом иммунокоррекции. Препарат воздействует на клеточное звено иммунной системы, а именно на функциональную активность клеток фагоцитарного ряда, на моноциты и макрофаги. Он способен избирательно регулировать (повышать или понижать до нормальных значений) секреторную и фагоцитарную активность моноцитов и макрофагов в зависимости от исходного состояния, регулировать выработку ими провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Кроме того, Галавит нормализует фагоцитарную активность нейтрофилов, цитотоксическую активность клеток-киллеров, регулирует пролиферативную активность (активное деление клеток) Т-лимфоцитов.

Помимо действия на клеточное звено иммунной системы, Галавит опосредованно воздействует на гуморальное звено иммунитета. Регулируя функциональную активность иммуноглобулинов, Галавит регулирует синтез эндогенных интерферонов альфа и гамма (ИФН- α и - γ), за счет стимуляции их выработки клетками-продуцентами (Т-лимфоциты киллеры, естественные киллеры). Таким образом, Галавит способствует активизации неспецифического иммунного ответа.

Иммуномодулирующий эффект Галавита дополняется противовоспалительным действием. Противовоспалительные свойства обусловлены способностью препарата обратимо на 6–8 ч ингибировать (блокировать) синтез гиперактивированными макрофагами провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей, интерлейкин-1, интерлейкин-6 и др.), а также активных форм кислорода, определяющих степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации. Нормализация функционального состояния макрофагов приводит к снижению выраженности интоксикационного синдрома и продолжительности воспалительного процесса. При инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта, сопровождающихся провоспалительным гипертрофическим процессом в железисто-паренхиматозных органах, **важное значение играет регенеративное действие Галавита. Проведенные исследования показали, что Галавит стимулирует выработку моноцитами/макрофагами в очаге воспаления ключевых ростовых факторов, регулирующих регенеративные процессы [24]. Интенсификация регенеративного процесса идет путем ускорения процессов ангиогенеза, повышения пролиферации кератиноцитов и регуляции выработки коллагенов.**

В целом, Галавит, обладая комплексным механизмом действия, ускоряет процесс нормальной регенерации, снижает вероятность образования рубцов и способствует сохранению функциональной паренхимы. Описанные эффекты наиболее актуальны при хронических воспалительных

заболеваниях предстательной железы, фиброзных образованиях белочной оболочки и кавернозных тел полового члена и последствий рубцовых процессов при органосохраняющих методах операции.

Наряду с иммунотропным, противовоспалительным и регенеративным действием, Галавит обладает антиоксидантными свойствами, которые проявляются по нескольким направлениям. Во-первых, Галавит может самостоятельно нейтрализовать некоторые реакционные соединения, вступая с ними в химические реакции; во-вторых, Галавит является универсальным окислительно-восстановительным буфером, т.е. он может выступать в окислительно-восстановительных реакциях как донором (отдавать), так и как реципиентом (принимать) электронов, таким образом, стабилизируя реакционные соединения. Кроме того, Галавит оказывает двухфазное действие на антиоксидантные ферменты, сначала повышая, а затем понижая их активность. Таким образом, Галавит способствует снижению уровня оксидантного стресса.

На сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют публикации, описывающие применение аминодигидрофталазиндион натрия в группе урологических пациентов с сочетанием рецидивирующих ИППП и ХБП на фоне клинически предполагаемого нарушения иммунитета.

Пациенты и методы

В 2016–2017 г. в НИИ урологии проведено наблюдательное исследование, целью которого являлось изучение эффективности применения препарата аминодигидрофталазиндион натрия в комплексном лечении ИППП, сопровождаемых антибиотикорезистентной формой ХБП.

В исследование были включены больные от 18 до 60 лет при наличии рецидивов ХБП и ИППП, возникших в течение 3–6 мес от начала лечения. Основную группу составили 40 больных в возрасте от 18 до 57 лет (средний возраст $35 \pm 5,3$ лет).

В контрольную группу исследования включены 20 больных с рецидивирующим ХБП (средний возраст $34 \pm 5,1$ лет).

На основании выявленной сопутствующей патологии больные основной группы были распределены на 3 подгруппы (табл. 1):

1-я подгруппа – 8 больных ХБП без наличия ИППП, (средний возраст $49,6 \pm 4,1$ лет);

2-я подгруппа – 18 больных с сочетанием ХБП и ИППП (микоуреоплазменной, хламидийной, гарднереллезной, смешанной инфекцией), средний возраст – $30,6 \pm 3,2$ лет;

3-я подгруппа – 14 больных с сочетанием урогенитальных вирусных инфекций с ХБП (средний возраст $33,2 \pm 4,6$ лет).

Всем больным, которые были включены в основную группу, проведены клинические исследования: сбор анамнеза, анкетирование по шкале оценки симптомов ХП (NIH CPSI), оценка сексуального здоровья мужчины – шкала МИЭФ-5, клиническое и урологическое обследование (табл. 2).

Лабораторные исследования включали:

- клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи;
- микроскопия с окраской по Грамму мазка из уретры, секрета простаты;

Таблица 1. Общая характеристика больных основной группы по типу выявленных сопутствующих заболеваний, абс.

Заболевания	Всего в основной группе	Подгруппа		
		1	2	3
Болезнь Пейрони	2	2		
Аденома простаты	4	4		
Гипогонадотропный гипогонадизм	8	0	1	7
Варикоцеле	6	1		5
Васкулогенная эректильная дисфункция (ЭД)	16	8	1	7
Хронический эпидидимит, кисты придатков яичек	10	4	4	2
Остроконечные кондиломы крайней плоти	4			4
Грибковые заболевания крайней плоти, простаты	8	2	4	2
Инородные тела крайней плоти, бактериальный баланопостит	8		1	7
Язвенная болезнь желудка	2		2	
Ожирение	6	5		1

- культуральный метод – посев на специальные среды культуры клеток, выделение и идентификация возбудителя из секрета простаты с определением чувствительности к антибактериальным препаратам, либо посев спермы с идентификацией возбудителя и определением чувствительности к антибактериальным препаратам;

- ультразвуковое доплеровское исследование органов мошонки, полового члена, простаты;

- выявление возбудителя методом ПЦР;

- радиоиммунное определение уровня половых гормонов: общего тестостерона (Тобщ), свободного тестостерона, дигидроэпиандростерона (ДГА);

- иммунологический метод (ИФА) – выявление специфических антител к возбудителю в диагностически значимом титре;

- определение показателей иммунного статуса CD4, CD8, CD16, CD95;

- определение показателей интерферонов статуса.

Для оценки критериев плотности простаты применялась соноэластография. Метод основан на ультразвуковом сканировании и позволяет провести оценку тканевой эластичности, в режиме реального времени при помощи компрессии ультразвукового датчика на ткани [21] (рис. 1). На соноэластограммах степень смещения тканей кодируется цветом: Голубой = плотная ткань = незначительный сдвиг, Зеленый = нормальная ткань = средний сдвиг, Красный = мягкая ткань = высокая степень сдвига.

Для оценки степени васкуляризации предстательной железы до и после лечения использовался контрастный препарат SonoVue компании Bracco, а в качестве системы для ультразвуковой диагностики применялся аппарат Epiq-7 компании Philips, позволяющий как визуально оценить степень контрастирования сосудов различных органов, в том числе и предстательной железы, так и получить количественное значение степени акустической плотности на разных этапах контрастирования. Используемый аппаратом режим контрастирования позволяет держать низкий механический индекс (<0,2), не разрушающий микропузырьки контрастного препарата, но обеспечивающий адекватную завышенным условиям визуализацию.

Таблица 2. Схема исследовательских действий

	D0 (визит 1)	D1 (визит 2)	D10 (визит 3)	D30 (визит 4)
Оформление документов и прочие медицинские и исследовательские действия				
Информированное согласие	+			
Лист включения/исключения	+			
Демографические данные	+			
Клиника и анамнез заболевания	+			
Характер проводимой терапии	+			
Шкалы ХП, МИЭФ	+			+
Клинические лабораторные показатели	+	+	+	+
Специфические лабораторные показатели	+		+	+
Оценка иммунного, интерферонов статуса, интерлейкина 2	+			+
Мониторинговый контроль эффективности терапии		+	+	+
Шкала оценки побочной симптоматики		+	+	+
УЗДГА мошонки, простаты, полового члена	+			+

Для оценки больных мужчин с жалобами на нарушение эрекции составляющей копулятивного цикла применяли шкалу МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции) (табл. 2).

Аминодигидрофталазиндион натрия в сочетании с антибактериальной или противовирусной терапией назначался пациентам основной группы в первые 10 дней применялся в виде ректального суппозитория по 100 мг/сут с интервалом через день (5 суппозитория), с 11-го по 31-й день – по 100 мг/сут через два дня, т.е. каждый третий день (10 суппозитория). Всего на курс 15 суппозитория. В контрольной группе антибактериальная терапия проводилась в течение 20 дней, противовирусная – 10 дней. Клинический и лабораторный контроль пациентов осуществлялся на 1-й, 10-й и 30-й дни лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно табл. 1, сопутствующая патология выявлена у больных всех подгрупп. Наиболее часто определялась васкулогенная эректильная дисфункция (ЭД) – у 16 больных (40% случаев).

По нашему мнению, присоединение бактериальных или вирусных поражений урогенитального тракта у мужчин, страдающих ЭД, усугубляет клиническое течение заболевания вплоть до развития вторичных психогенных нарушений эрекции. Диспареуния, часто возникающая при воспалении или раздражении кожи полового члена при урогенитальном герпесе, кандидозном баланите, вторичных генитальных дерматозах, также способствует возникновению функциональной ЭД.

Средние показатели МИЭФ в каждой подгруппе до и после лечения представлены в табл. 3.

Таблица 3. Средние показатели МИЭФ у больных основной группы до и после лечения, баллы

Подгруппа	До лечения	После лечения	Результат
1	15,2 ± 1,4	16,1 ± 2,1	Улучшение
2	19,3 ± 2,3	20,2 ± 3,1	Улучшение
3	17,8 ± 3,2	17,8 ± 1,1	Без изменений

При анализе шкалы МИЭФ у большинства больных основной группы после лечения в основном увеличивалась сумма баллов за счет 5 вопроса: «При попытках совершить половой акт как часто Вы были удовлетворены?». До лечения 22 (55%) больных основной группы отвечали – «изредка, реже, чем в половине случаев», после курса терапии 34 (85%) больных ответили – «часто, гораздо чаще, чем в половине случаев».

При анализе шкалы оценки симптомов ХП в опытной группе выявлено: исходные количественные значения,

характеризующие болевой синдром, составили 14,2, нарушение мочеиспускания – 5,3, оценка качества жизни – 7,8, общая сумма равнялась 27,3 баллов. После лечения на 30-й день наблюдения средняя сумма баллов во всех подгруппах составила $17,8 \pm 5,6$ баллов. Динамика показателей по подгруппам приведена в табл. 4.

Наибольшая выраженность симптомов ХП представлена в старшей возрастной группе. На фоне лечения с включением аминоксидогидрофталазиндиона натрия значительный чаще встречалось улучшение в третьей подгруппе (сочетания ХП

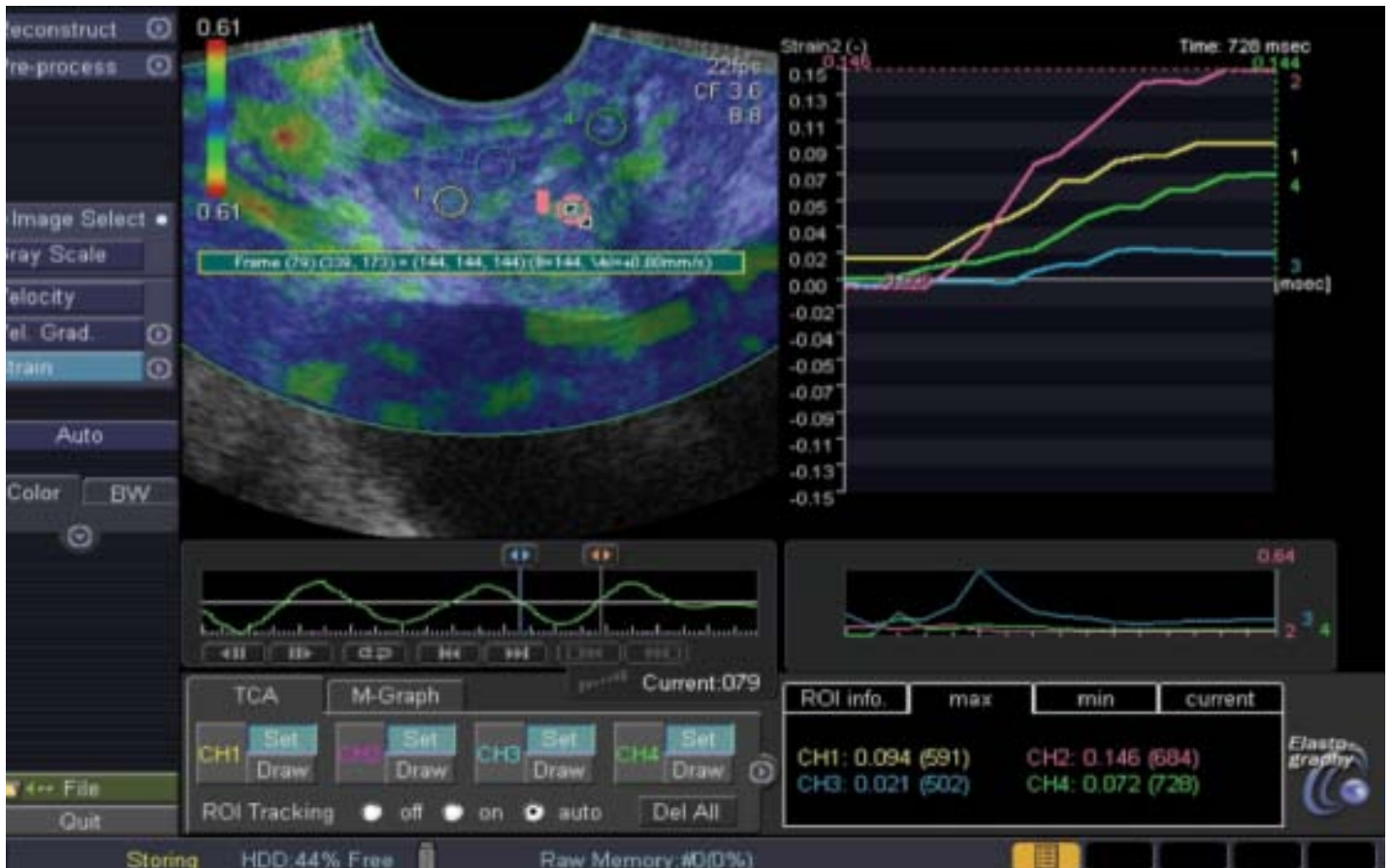


Рис. 1. Соноэластография простаты с построением графика сдвига ткани во времени и получение TLR (Tissue Lesion Ratio) – коэффициента повреждения ткани.

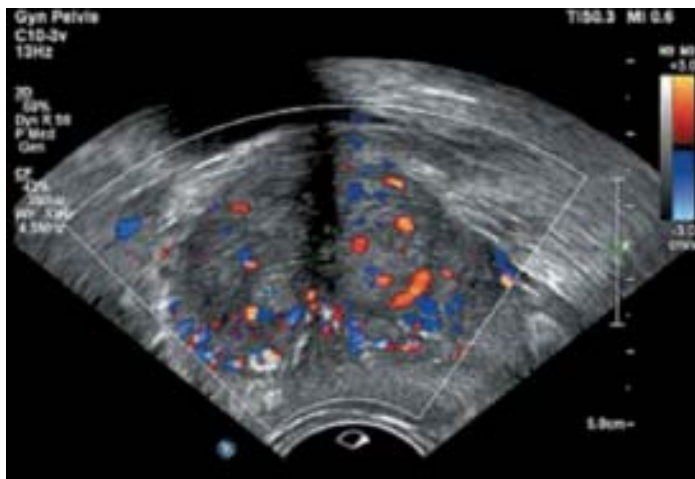


Рис. 2. ТРУЗИ простаты в триплексном режиме больного 57 лет до лечения.

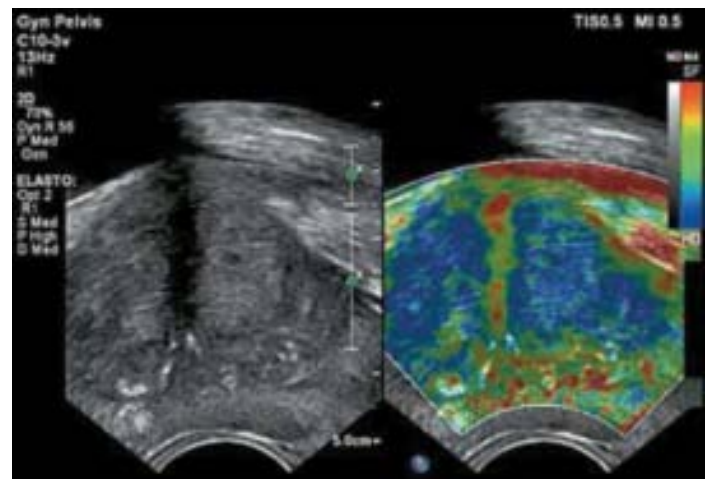


Рис. 3. ТРУЗИ простаты в режиме соноэластографии больного 57 лет до лечения.

и вирусных инфекций уrogenитального тракта). В этих случаях коррекция иммунологических нарушений приводит к нормализации клинического ответа на лечение. Наибольшее внимание привлекает тот факт, что большинство больных (63,1%) основной группы после лечения отметили уменьшение болей в области полового члена и после семяизвержения. Данное обстоятельство может свидетельствовать об улучшении психологической составляющей копулятивного цикла мужчины при выздоровлении, либо улучшении метаболизма гладкомышечных клеток кавернозных синусов и семявыносящих путей на фоне лечения аминокислотами.

При анализе результатов анкетирования в контрольной группе до лечения суммарный показатель NIH CPSI (шкалы оценки ХП) составил $30,3 \pm 4,1$ баллов, болевой синдром – $15,1 \pm 3,7$ баллов, нарушение акта мочеиспускания $6,8 \pm 2,1$ баллов, качества жизни – $8,4 \pm 1,3$ баллов. При последующем анкетировании после проведенного антибактериального лечения на 30-е сутки мониторингового наблюдения общий суммарный бал составил $24,1 \pm 3,4$, т.е. у 20,5% больных выявлено улучшение симптоматики течения ХП. В основном это касалось уменьшения составляющей болевого синдрома – 3,2 балла, нарушения акта мочеиспускания – 2,7 балла, качества жизни – 1,2 балла. Данные факты могут свидетельствовать о недостаточности применения только антибактериальной терапии при лечении ХБП.

При нарушениях эрекционной составляющей копулятивного цикла мужчины (по данным клинического исследования и шкалы МИЭФ (<18 баллов) исследовался пенильный кровоток у 16 (40%) больных основной группы. Из них у 10 выявлены признаки венокорпоральной ЭД, у 6 – артериальной недостаточности полового члена. У шести больных с признаками венокорпоральной ЭД при дополнительном исследовании выявлено варикоцеле: в четырех случаях двустороннее, в двух – левостороннее.

Ультразвуковое доплеровское исследование простаты всем группам больных проводилось дважды – до и после лечения. По данным УЗИ простаты в серошкальном В-режиме и при соноэластографии в подавляющем большинстве случаев вне зависимости от степени клинических проявлений заболевания выявлены гиперэхогенные участки фиброзной ткани, кальцинаты и мелкие конкременты в перипростатальной и центральной зонах.

При трансабдоминальном УЗИ простаты в основной группе объем предстательной железы при мониторинговом наблюдении уменьшился у 22 мужчин. Среднее значение уменьшения объема простаты составило $2,34 \text{ см}^3$ ($22,15\text{--}19,81 \text{ см}^3$). В контрольной группе уменьшение объема простаты составило $2,74 \text{ см}^3$ ($24,31\text{--}21,57 \text{ см}^3$), что сравнимо по результатам исследования, несмотря на несоответствие по численности групп. В импульсно-волновом режиме в зонах выявленного интереса (перипростатических венах) определялось снижение скорости венозного кровотока до $2,0\text{--}3,2 \text{ см/с}$ (в норме $4,5\text{--}8,0 \text{ см/с}$), индекса периферического сопротивления сосудов RI до $0,56\text{--}0,69$. В режиме цветового энергетического доплеровского картирования выявлялась асимметрия, обеднение сосудистого рисунка простаты. После лечения существенных изменений ультразвуковой картины и гемодинамики простаты не происходило. Однако в режиме

Таблица 4. Средние показатели шкалы оценки ХП в исследуемых подгруппах

Подгруппа	Суммарный показатель симптомов ХП		Результат
	до лечения	после лечения	
1	$29,5 \pm 4,8$	$20,1 \pm 3,9^*$	Улучшение
2	$22,3 \pm 2,4$	$17,9 \pm 4,4$	Улучшение
3	$25,7 \pm 3,5$	$15,4 \pm 2,2^*$	Улучшение

$p < 0,05$

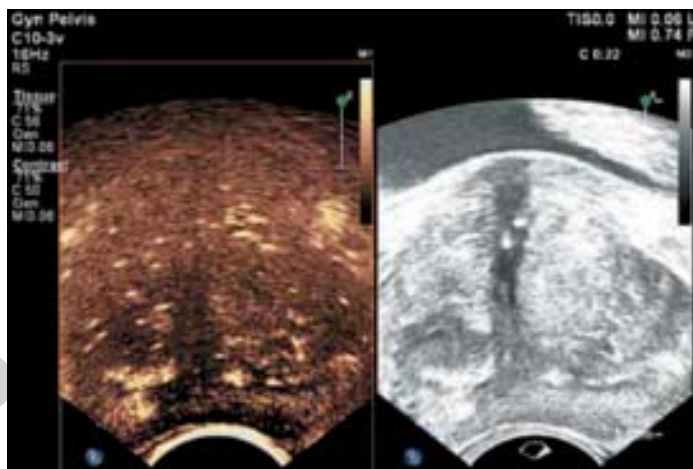


Рис. 4. Снижение накопления эхо-контрастного препарата SonoVue в ткани простаты больного 57 лет до лечения.

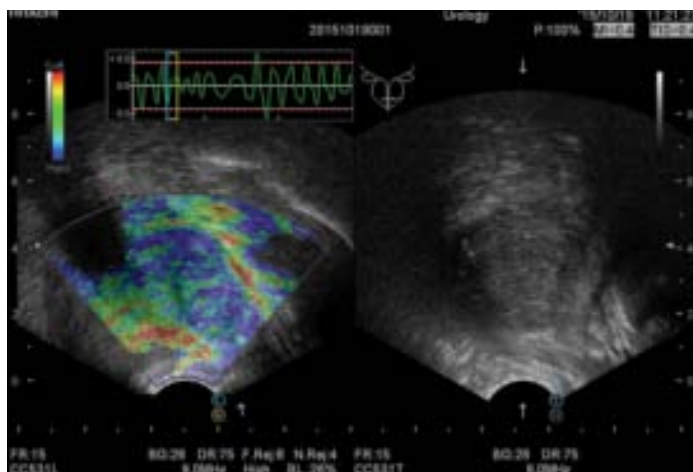


Рис. 5. ТРУЗИ простаты в режиме соноэластографии больного 57 лет после лечения через 3 месяца.

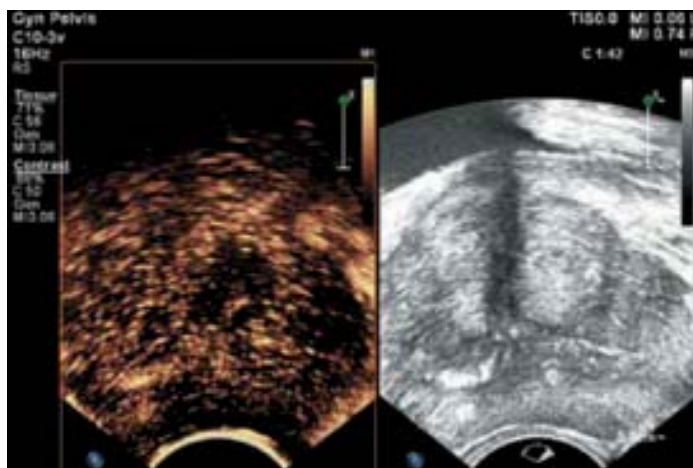


Рис. 6. Увеличение накопления внутрисосудистого эхо-контраста SonoVue у больного через 1 месяц после лечения.

Таблица 5. Бактериальные возбудители ХП у больных основной группы, их чувствительность к антибактериальным препаратам, а также результаты комплексного лечения в сочетании с аминоксидрофталазиндионом натрия

Наименование бактериального возбудителя	Количество больных, абс.	Чувствительность к антибактериальным препаратам	Результат лечения
Коагулазонегативный стафилококк	8	Клиндамицин, амоксиклав	Выздоровление
Энтерококк	5		Выздоровление
Энтерококк + кишечная палочка	1	Ципрофлоксацин	Рецидив – 1
Кишечная палочка	2	Ципрофлоксацин	Выздоровление
Посев роста не дал	5		Выздоровление
Всего	21		

*несоответствие количества посевов количеству больных связано с выявлением нескольких возбудителей ХП у одного больного.

созластографии и УЗ-контрастирования объем гиперэхогенных и эхо-плотных очагов менялся в сторону уменьшения в основной группе, а количество функционирующей и хорошо кровоснабжаемой паренхимы – увеличивалось за счет возможного воздействия препарата (аминоксидрофталазиндиона натрия) на неоангиогенез (рис. 2–6).

В трети случаев венозный кровоток простаты увеличился до 4–5 см/с, что расценивалось нами как позитивный прогностический фактор эффективности лечения.

Нарушение венозной гемодинамики у подавляющего большинства больных является усугубляющим фактором патогенеза заболевания что, по-видимому, объясняет недостаточную биодоступность для антибактериальных препаратов. Снижение венозного кровотока приводит к последующим системным изменениям гемокоагуляции и метаболизма ацинусов простаты, что требует восстановления не только линейных показателей венозного кровотока, но и уменьшения клеточной ишемии за счет системного улучшения гемопоза и восстановления метаболизма клеток простаты. Аминоксидрофталазиндион натрия способствует купированию местной воспалительной реакции и восстановлению трофики ткани предстательной железы, что в итоге приводит к восстановлению биодоступности антибиотиков и, соответственно, позволяет повысить эффективности проводимой антибактериальной терапии и снизить длительность (курсовую дозу) приема антибиотиков.

Бактериальные посевы секрета простаты или спермы выявили следующие причины развития ХБП (табл. 5).

Наиболее резистентным к проводимой терапии оказался ХБП, вызванный сочетанием энтерококка и кишечной палочки.

Во второй подгруппе больных наиболее сложной проблемой была оптимизация антибактериальной терапии в комплексе с аминоксидрофталазиндионом натрия в связи с различной чувствительностью микoureоплазменной или

хламидино-гартнереллезной инфекций и флорой, вызывающий БП. Наиболее часто в этой ситуации применялись два антибактериальных препарата, как правило, группы хинолонов (ципрофлоксацин), макролидов (Вильпрофен) сроком до 20 дней каждый. Аминоксидрофталазиндион натрия назначался в зависимости от количества инфекционных агентов: при 2 и более продолжительность его применения увеличивалась до 30 дней. Следует отметить, что забор материала на исследование ПЦР проводился не только из уретры, но и с крайней плоти головки полового члена, секрета простаты, спермы, что способствовало более точной ПЦР-диагностике инфекции.

Частота встречаемости инфекционных агентов (ИППП) во 2-й подгруппе больных приведена в табл. 6.

Как видно из таблицы, наиболее частое применение антибиотиков хинолонового ряда во 2-й подгруппе больных было оправдано чувствительностью патогенной бактериальной флоры и ИППП.

Локализация инфекции в уретре и/или в сперме определена в трети случаев. Клинические проявления заболеваний у этих больных были «стертыми», и только выявление возбудителя в бактериальном посеве послужили причиной назначения лечения. Мы разделяем точку зрения, что микoureоплазменная инфекция не является причиной ХП. Она относится к условно-патогенным комменсалам урогенитального тракта, которые развиваются только в условиях частичного иммунодефицита и сниженной колонизационной резистентности половых путей.

Отдельно остановимся на третьей, по-видимому, самой сложной подгруппе больных. Следует отметить, что выявление вирусных, особенно латентно протекающих заболеваний, может сложиться не только на этапе диагностики, но и в период уже выявленных инфекций. В нашем исследовании у 7 больных выявлены сочетания бактериальной и вирусной инфекции, подтвержденные ИФА. В 2 случаях определялись IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу простого герпеса 2 типа (ВПГ 2), в 3 случаях латентная вирусная инфекция ВПГ 2, в 2 случаях выявлены IgG к ЦМВ.

У 2 пациентов при наличии вирусной ассоциации ВПГ 2 и ЦМВ применялись препарат прямого противовирусного действия (Валтрекс 0,5–1,0 г в течение 10 дней) и аминоксидрофталазиндион натрия. В остальных случаях пациентам данной подгруппы препараты прямого противовирусного действия не назначались. Был проведен курс антибактериальной терапии в комбинации с Галавитом. Повторное исследование ИФА на наличие антител к вирусу ВПГ 2 и ЦМВ после окончания курса комбинированной терапии было отрицательным у всех пациентов.

У всех пациентов данной подгруппы регистрировались различные изменения иммунного и интерферонового статусу-

Таблица 6. Частота выделения инфекционных агентов во 2-й подгруппе больных

Название возбудителя	Кол-во больных, абс.	Вид бактериальной флоры в секрете простаты	Локализация ИППП		
			уретра	языкулят	крайняя плоть
<i>Mycoplasma hominis</i> (M)	3	Энтерококк + кишечная палочка	2	1	0
<i>Ureaplasma urealyticum</i> (Y)	2	Кишечная палочка	2	0	0
<i>Chlamydia trachomatis</i> (X)	2	Энтерококк	2	1	
<i>Gardnerella vaginalis</i> (Г)	2	Коагулазонегативный стафилококк	2	0	1
Сочетания M/Y, X/Г	2	Коагулазонегативный стафилококк	2	1	0
	1	Энтерококк			

са. У больных опытной группы во второй и третьей подгруппах выявлено снижение не только общего количества Т-лимфоцитов, но и субпопуляций Т-хелперов и Т-супрессоров в периферической крови, снижено соотношение хелперно-индукторных соотношений Т-лимфоцитов, что определяло снижение функциональной активности клеточного звена иммунитета. Характер апоптотической активности клеток Т-ряда определялся нами как прогностический фактор возможного исхода лечения. В случае снижения его исходных значений (CD95 от 15 до 40% или абсолютных значений CD95 от 280 до 400) прогноз выздоровления более благоприятный, чем при нормальных и высоких его значениях (CD95 > 40% или CD95 абс. > 1300).

Характер апоптотической активности клеток, определяемый по значениям CD95, предлагается нами как прогностический фактор возможного исхода лечения. В случае снижения его исходных значений (CD 95 от 15 до 40%) прогноз лечения более благоприятный, чем при нормальных и высоких его значениях. В связи с тем, что основное количество ИППП вызывается вирусными и бактериальными агентами, располагающимися внутри клеток, активизация процессов апоптоза пораженных клеток может иметь важное значение, повышая эффективность лечения и предотвращая перенос вирусного материала.

При исследовании интерферонового статуса пациентов основной группы до начала лечения отмечено снижение способности к продукции альфа- и гамма-интерферонов, особенно у пациентов с латентно протекающими вирусными

инфекциями. На фоне терапии с применением Галавита показатели интерферонового статуса нормализовались.

При исследовании содержания интерлейкина-2 (ИЛ-2) в сыворотке крови пациентов основной группы выявлены нарушения этого показателя у 6 пациентов, в основном, подгрупп 2 и 3. На фоне лечения Галавитом нормализовалась продукция ИЛ-2 у 4 пациентов. Известно, что ИЛ-2 является цитокином, продуцируемым Т-хелперами 1-го типа, которые играют важную роль в противовирусном ответе. Нормализация уровня ИЛ-2 в плазме крови может свидетельствовать об активации естественных киллерных клеток, которые подавляют репродукцию вирусов в организме.

При мониторинге наблюдении за больными переносимость лечения во всех группах была удовлетворительная, аллергических реакций не выявлено. Из 19 больных только один отметил кратковременную гипертермию до 37,2°C после приема Галавита, что, впрочем, не послужило причиной его отмены.

Наряду с явным прогрессом в изучении роли ИППП в патогенезе ХБП и бурным развитием терапевтических и диагностических алгоритмов ведения больных, в данной тематике до сих пор остается много открытых вопросов.

Мы полагаем, что невысокая эффективность терапии ХБП связана с отсутствием полноценного представления о механизмах патогенеза заболевания. Характер иммунологических расстройств при ХБП, выпадающий из диагностического поля зрения урологов, возможно, в будущем займет роль прогностического фактора эффективности лечения

ГАЛАВИТ®

ИММУНОМОДУЛЯТОР С ДОКАЗАННЫМ
ПРОТИВОВоспалительным Действием

ПОМОЖЕТ ЗАКОНЧИТЬ ИСТОРИЮ БОЛЕЗНИ

ВОССТАНАВЛИВАЕТ МЕСТНЫЙ И СИСТЕМНЫЙ ИММУНИТЕТ

ПОЗВОЛЯЕТ УСКОРИТЬ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ И УВЕЛИЧИВАЕТ
ПЕРИОД РЕМИССИИ¹

СНИЖАЕТ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОВТОРНЫХ ОБОСТРЕНИЙ¹

ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ
И СНИЖАЕТ ЕЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ²

ВОХДИТ В **ТОП-3** НАЗНАЧАЕМЫХ
препаратов УРОЛОГАМИ³



данной категории больных. На сегодняшний день не вызывает сомнения то, что иммунная система человека выполняет не только роль сторожа, охраняющего от инфекции, но и роль ежедневного труженика, контролирующего все протекающие в организме процессы. В связи с этим, иммунологический статус до лечения и после лечения ХБП может стать определяющим прогностическим фактором, способным повлиять на главный критерий эффективности лечения – продолжительность безрецидивного течения заболевания.

Выявление у всех больных основной группы нарушения иммунного ответа и невысокая частота рецидивов – 10% рецидивов в течение 9 месяцев наблюдения по сравнению с 30% рецидивов в контрольной группе за такой же период времени, говорит в пользу обоснованности применения комбинированной терапии. Данный подход, основанный на синергическом действии современных антимикробных препаратов и иммуномодуляторов, также позволит снизить частоту побочных эффектов, сократить длительность приема (курсовую дозу) антибактериальных средств.

Исследование иммунного статуса больного играет важную роль в объективной оценке степени и характера иммунодефицита, что позволяет спрогнозировать эффективность назначенного лечения и осуществлять индивидуальному подходу к лечению. Исследования параметров ИФН-статуса достоверно выявили дефицит эндогенной продукции ИФН и показали, что аминокислоты гидрофталазиндион натрия обладает иммуномодулирующим действием посредством усиления выработки в организме эндогенного ИФН.

Заключение

Результаты обследования и лечения данной группы больных доказывают обоснованность назначения иммуномодулирующего препарата Галавит в случае сочетанных рецидивирующих ИППП и антибиотикорезистентных форм ХБП на фоне клинически выявляемого иммунодефицита.

Так, Галавит повышает эффективность антибактериальных препаратов, в частности хинолонового ряда, наиболее часто используемых в урологической практике, что позволяет повысить эффективность элиминации возбудителя из организма и сократить длительность приема (курсовую дозу) антибиотиков.

В случае латентной вирусной инфекции (ВПГ и ЦМВ) в сочетании с ХБП Галавит может применяться превентивно, до получения результатов бактериального посева, в виде монотерапии в качестве препарата, вызывающего индукцию продукции эндогенного ИФН и комбинироваться с антибактериальными препаратами при лечении курсом продолжительностью не менее 20 дней.

При применении Галавита сроки лечения ХБП могут сократиться с 4–6 нед, как это рекомендовано ВОЗ, до 3 недель и, соответственно, сократить длительность приема (курсовую дозу) антибактериальных средств.

Галавит в комплексной терапии ХБП в сочетании с ИППП позволяет добиться более значимого купирования клинической симптоматики ХП (по уровню суммарного балла по шкале NIH CPSI), увеличения сроков ремиссии заболевания и продолжительности безрецидивного периода у большинства больных.

Включение препарата Галавит в схемы лечения ХБП способствует улучшению эрекционной и эякуляторной составляющей копулятивного цикла мужчины.

В перспективе, благодаря своему комплексному действию, Галавит может применяться при секреторном типе мужского бесплодия. Антиоксидантный и антипролиферативный эффекты Галавита потенциально применимы при симптомах нижних мочевых путей у мужчин в среднем возрасте при начальных проявлениях аденомы предстательной железы. Дополнительным показанием для назначения Галавита может стать профилактика склеротических изменений при болезни Пейрони и васкулогенной эректильной дисфункции с формирующимся фиброзом кавернозных тел полового члена.

Литература

1. Хаитов РМ, Пинегин БВ. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия. М.: Фармарус Принт, 2005.
2. Мазо ЕБ, Попов СВ. Хронический бактериальный простатит. Врачебное сословие. 2004;1-2:18-28.
3. Петров СБ, Бабкин ПА. Бактериальные простатиты. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 1999;1(3):95-100.
4. Тиктинский ОЛ, Михайличенко ВВ. Андрология. СПб.: Медиа-пресс; 1999, с. 109-23.
5. Nickel J. AUA Annual Meeting. 2000. p. 738.
6. Nickel JC. Prostatitis: evolving management strategies. Urol Clin North Am. 1999 Nov;26(4):737-51.
7. Кубанова АА, Кисина ВИ. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. М.: Литтерра, 2005.
8. Bennet B, Culberson D, Petty C. J Urol. 1990;143:265.
9. Marberger H, Alken CE, Staehler W. Klinische Urologie. Stuttgart; 1973.
10. Лопаткин НА, Перепанова ТС. Рациональная фармакотерапия в урологии. М.: Литтерра, 2006.
11. Шатохин МН, Теодорович ОВ, Конопля АИ, Гаврилюк ВП, Маврин МЮ, Краснов АВ. Иммунометаболические нарушения при хроническом бактериальном простатите и их коррекция. Урология. 2011;5:39-42.
12. Аляев ЮГ, Шпоть ЕВ, Султанова ЕА. Хронический простатит: оптимизация подходов к лечению. РМЖ. 2011;19(32).
13. Терешин АТ, Журавлёв ИЕ, Ходжаев ОГ, Лазарев ИЛ. Показатели местного и системного иммунитета у больных хроническим простатитом. Курортная медицина. 2014;2:58-63.
14. Конопля АИ, Шатохин МН, Гаврилюк ВП. Иммунологические проблемы хронического простатита. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015;2:29-34.
15. Горилловский ЛМ, Зингеренко МБ. Хронический простатит. Лечащий врач. 2003;7:4-8.
16. Дорощев СР, Камалов АА. Современные взгляды на проблему хронического простатита. РМЖ. 2004;7:492.
17. Жуков ОБ. Иммунологическое обследование в выборе диагностического алгоритма у больных с хроническим бактериальным простатитом. Сборник научных трудов 2-й Международной медицинской выставки «Мужское здоровье и долголетие». Москва, 17–19 февраля 2004.
18. Лопаткин НА. Руководство по урологии. Том 2. М.: Медицина, 1998.
19. Лоран ОБ, Пушкарь ДЮ, Сегал АС. Наше понимание хронического простатита. Фарматека. 2002;10:69-75.
20. Лоран ОБ, Сегал АС. Система суммарной оценки симптомов при хроническом простатите. Урология. 2001;5:16-9.
21. Соловьёв АМ, Перламутров ЮН, Корсунская ИМ. Состояние иммунной системы у больных рецидивирующими инфекциями урогенитального тракта. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013;4:49-56.

22. Johansen B, Grüneberg RN, Guibert J, Hofstetter A, Lobel B, Naber KG, et al. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. *European Urology*. 1998;34(6):457-66.
23. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ. *J Urol*. (Baltimore). 1999;163(4):62.
24. Донцов ВИ, Подколзин АА. Галавит – новый иммуномодулятор с биоактивирующим и регенерирующим эффектом. Ежегодник Национального геронтологического центра. 2001;4:70-80.

References

1. Khaitov RM, Pinegin BV. *Sovremennye immunomodulatory. Klassifikatsiya. Mekhanizm deystviya [Modern immunomodulators. Classification]*. Moscow: "Farmarus Print" Publ., 2005. (In Russian).
2. Mazo EB, Popov SV. *Khronicheskii bakterial'nyi prostatit. Vrachebnoe soslovie*. 2004;1-2:18-28. (In Russian).
3. Petrov SB, Babkin PA. *Bakterial'nye prostatity. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 1999;1(3):95-100. (In Russian).
4. Tiktinskii OL, Mikhailichenko VV. *Andrologiya [Andrology]*. St.Petersburg: "Media-press" Publ.; 1999, pp. 109-23. (In Russian).
5. Nickel J. *AUA Annual Meeting*. 2000. p. 738.
6. Nickel JC. *Prostatitis: evolving management strategies. Urol Clin North Am*. 1999 Nov;26(4):737-51.
7. Kubanova AA, Kisina VI. *Ratsional'naya farmakoterapiya zabolevanii kozhi i infektsii, peredavaemykh polovym putem*. Moscow: "Litera" Publ., 2005. (In Russian).
8. Bennet B, Culberson D, Petty C. *J Urol*. 1990;143:265.
9. Marberger H, Alken CE, Staehler W. *Klinische Urologie*. Stuttgart; 1973.
10. Lopatkin NA, Perepanova TS. *Ratsional'naya farmakoterapiya v urologii [Rational pharmacotherapy in urology]*. Moscow: "Litera" Publ., 2006. (In Russian).
11. Shatokhin MN, Teodorovich OV, Konoplya AI, Gavriilyuk VP, Mavrin MYu, Krasnov AV. *Correction of immunometabolic disorders in chronic bacterial prostatitis. Urology*. 2011;5:39-42. (In Russian).
12. Alyaev YuG, Shpot' EV, Sultanova EA. *Khronicheskii prostatit: optimizatsiya podkhodov k lecheniyu. RMJ (Russian Medical Journal)*. 2011;19(32). (In Russian).
13. Tereshin AT, Zhuravlev IE, Eseneev SM, Lazarev IL. *Qinical and immunological characteristics of the patients with chronic prostatitis. Kurortnaya meditsina*. 2014;2:58-63. (In Russian).
14. Konoplya AI, Shatokhin MN, Gavriilyuk VP. *Immunologic problems of the chronic prostatitis. Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2015;2:29-34. (In Russian).
15. Gorilovskii LM, Zingerenko MB. *Khronicheskii prostatit. Lechaschi Vrach Journal*. 2003;7:4-8. (In Russian).
16. Dorofeev SP, Kamalov AA. *Sovremennye vzglyady na problemu khronicheskogo prostatita. RMJ (Russian Medical Journal)*. 2004;7:492. (In Russian).
17. Zhukov OB. *Immunological tests in the selection of the diagnostic algorithm in patients with chronic bacterial prostatitis. Proceedings of the 2nd International Medical Exhibition "Men's health and longevity"*. Moscow, 17–19 Feb 2004. (In Russian).
18. Lopatkin NA. *Rukovodstvo po urologii [Manual of urology]*. Vol. 2. Moscow: "Meditsina" Publ., 1998. (In Russian).

19. Loran OB, Pushkar' DYU, Segal AS. *Nashe ponimanie khronicheskogo prostatita. Pharmateca*. 2002;10:69-75. (In Russian).
20. Loran OB, Segal AS. *Sistema summarnoi otsenki simptomov pri khronicheskome prostatite. Urology*. 2001;5:16-9. (In Russian).
21. Solov'yev AM, Perlamutrov YuN, Korsunskaya IM. *State of the immune system of patients with recurrent urogenital infections. Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2013;4:49-56. (In Russian).
22. Johansen B, Grüneberg RN, Guibert J, Hofstetter A, Lobel B, Naber KG, et al. *The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. European Urology*. 1998;34(6):457-66.
23. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ. *J Urol*. (Baltimore). 1999;163(4):62.
24. Dontsov VI, Podkolzin AA. *Galavit – novyi immunomodulyator s bioaktiviruyushchim i regeneriruyushchim efektom. Ezhegodnik Natsional'nogo gerontologicheskogo tsentra*. 2001;4:70-80. (In Russian).

Информация о соавторах:

Мезенцева Мария Владимировна, доктор биологических наук, заведующий отделом интерферонов и цитокинов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи
 Адрес: 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18
 Телефон: (495) 193-5572
 E-mail: mariam@yandex.ru

Евдокимов Валерий Васильевич, ведущий научный сотрудник отдела андрологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России
 Адрес: 105425, Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4
 Телефон: (499) 164-4921
 E-mail: vvevdok@mail.ru

Стоянов Виктор Борисович, кандидат медицинских наук, заведующий урологическим отделением Герпетического центра
 Адрес: 117036, ул. Гримау, 10А, стр. 2
 Телефон: (499) 126-7047
 E-mail: grimau@herpesclinic.ru

Жуматаев Марат Бугумбаевич, врач-уролог, курсант кафедры эндоскопической урологии факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов
 Адрес: 115446, Москва, Коломенский проезд, 4
 Телефон: (499) 782-3117
 E-mail: zhumataevmb@mail.ru

Information about co-authors:

Maria V. Mezenceva, MD, PhD, DSc in biology head of department of Interferon and Cytokine Centre of the N.F.Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology
 Address: 18 Gamaleya str., Moscow, 123098, Russian Federation
 Phone: (495)193-5572
 E-mail: mariam@yandex.ru

Valery V. Evdokimov, leading research associate of andrology department at the N.A.Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Ministry of Health of the Russian Federation
 Address: 51/4, 3rd Parkovaya str., Moscow, 105425, Russian Federation
 Phone: (499) 164-4921
 E-mail: vvevdok@mail.ru

Viktor B. Stoyanov, MD, PhD, head of department of Urology at Herpes Centre
 Address: 10A/2 Grimau str., Moscow, 117036, Russian Federation
 Phone: (499) 126-7047
 E-mail: grimau@herpesclinic.ru

Marat B. Zhumataev, urologist, graduate student at Department of endourology of faculty of professional development of medical workers at People's Friendship University of Russia (RUDN University)
 Address: 4 Kolomenskii proezd, Moscow, 115446, Russian Federation
 Phone: (499) 782-3117
 E-mail: zhumataevmb@mail.ru