



Биопленки в эякуляте – одна из причин нарушений фертильности

На 19-й Московской урологической школе, проведенной 15–16 ноября 2024 г. в Москве, были представлены доклады о наиболее распространенных урологических заболеваниях, сохранении репродуктивного здоровья мужчин, современных препаратах с доказанной эффективностью и безопасностью.

В том числе эксперты обсудили преимущества применения бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза®) при воспалительных заболеваниях предстательной железы (ПЖ), а также при одном из их последствий – бесплодии. В настоящее время исследований по данной проблеме становится все больше.

С докладом «Влияние препарата бовгиалуронидазы азоксимера на возможность разрушения биопленок в эякуляте: результаты рандомизированного клинического исследования» выступил Л.Г. Спивак, д.м.н., профессор Института урологии репродуктивного здоровья Сеченовского Университета.

Репродуктивное здоровье мужчин является актуальной проблемой не только современной урологии и андрологии, но и всей отрасли здравоохранения в целом. Докладчик сообщил, что нарушения фертильности

зачастую связаны с воспалительным процессом в ПЖ. По данным Всемирной организации здравоохранения, одна из 5–7 пар репродуктивного возраста страдает бесплодием, и в половине случаев причиной этого является нарушение качества спермы у мужчины [1]. «Это подтверждено рядом исследований, поэтому крайне важно рассматривать воспаление в предстательной железе и с позиции сохранения фертильности», – подчеркнул специалист.

Он также добавил, что хронический простатит (ХП) диагностирует-

ся у мужчин всех возрастов. Но наиболее часто он встречается у мужчин репродуктивного возраста (8–35% пациентов в возрасте от 20 до 40 лет) [2]. Также есть данные, что симптомы ХП хотя бы раз в жизни появляются у 50% мужчин [3]. Среди них у 5% диагностируется бактериальный простатит, у 65% – небактериальный простатит, у 30% – синдром хронической тазовой боли (СХТБ) [3].

В своей практике урологи используют классификацию ХП, созданную Национальным институтом здоровья США в 1995 г. Согласно этой класси-

фикации чаще всего (в 90–95% случаев) развивается абактериальный ХП / СХТБ [4]. Эта категория разделяется на две группы: с повышением и без повышения количества лейкоцитов в секрете ПЖ.

По мнению докладчика, данная теория вызывает ряд вопросов, поскольку большие систематические обзоры, метаанализы исследований свидетельствуют о том, что урогенитальный тракт мужчины не стерилен, содержит разнообразные микроорганизмы [5]. «Корректность термина «абактериальный простатит» вызывает сомнения», – подчеркнул специалист.

Он напомнил также, что микроорганизмы в организме образуют бактериальные колонии, так называемые биопленки [6]. Это сообщества микроорганизмов, встроенных в матрикс внеклеточных полимерных веществ, продуцируемых самими бактериями и включающих в себя белки, полисахариды, нуклеотиды. Планктонные (свободноживущие) формы – это только стадия развития ми-

кробного сообщества. Механизм образования биопленок расценивается как фактор патогенности [6]. «Именно бактериальные колонии позволяют микроорганизмам сохраняться в организме на длительное время и проявлять свою вирулентность», – сообщил профессор Спивак.

Один из самых актуальных вопросов, волнующих урологов, – можно ли вылечить хроническое воспаление в ПЖ или любое другое хроническое воспаление? В настоящее время специалисты придерживаются позиции, что вылечить хроническое воспаление нельзя, но можно увеличить длительность безрецидивного течения заболевания. «Для этого можно: улучшать микроциркуляцию в ткани простаты, увеличивать биодоступность антибиотиков, подавлять гиперплазию соединительной ткани, повышать эластичность рубцово-измененных зон, ингибировать причину – воспалительный процесс, снижать вязкость матрикса соединительной ткани, облегчать движение жидкости в межклеточном простран-

стве. То есть очень много аспектов, на которые мы можем влиять», – отметил эксперт.

«Это было доказано в ряде исследований с применением препарата Лонгидаза®. Это комбинированный препарат. Высокомолекулярный полимер азоксимера бромид, химически соединенный с гиалуронидазой, выполняет роль ее стабилизатора и носителя. Данное лекарственное средство было разработано российскими учеными Института иммунологии РАМН и специалистами компании «Петровакс». Важно, что носитель остается фармакологически активным и сохраняет свои хелатирующие, антиоксидантные, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства. Такая инновационная разработка не имеет аналогов. Она признана Всемирной организацией здравоохранения как оригинальный препарат, получивший собственное международное непатентованное наименование в 2015 году», – сообщил профессор Спивак.



Лонгидаза® решает важные задачи терапии ХП и доброкачественной гиперплазии ПЖ: это уменьшение отека, нормализация параметров секрета ПЖ, улучшение микроциркуляции в ПЖ, антипролиферативная активность (прекращает разрастание стромальной зоны), противовоспалительное действие, уменьшение объема ПЖ [7–9].

Было подчеркнуто, что биопленки – естественная форма существования микроорганизмов и их нужно разрушать. Есть несколько способов разрушения биопленок. Первый – это ультразвук. Применение данного метода изучалось только в экспериментальных исследованиях, до сих пор нет четкого понимания механизма его воздействия, подтверждений эффективности. Второй метод – воздействие на коммуникацию микроорганизмов, именуемое «чувством плеча» (Quorum sensing). Для обмена информацией в пределах биопленки между отдельными клетками одного или разных видов бактерии используют сигнальные молекулы системы

Quorum sensing, что и обеспечивает преимущества биопленок – защищенность от иммунитета и антибактериальных препаратов.

И третий, единственный метод с доказанной эффективностью – ферментативный гидролиз, предполагает применение препарата бовгиалуронидазы азоксимер [10]. Этот способ обладает благоприятным профилем безопасности, преимуществами при комбинировании с антибиотиками, он противодействует развитию антибактериальной резистентности [10].

Докладчик отметил, что научный интерес к гиалуронидазам растет: «Количество научных публикаций по гиалуронидазе в последние годы увеличивается экспоненциально, указывая на ее растущее клиническое значение. Очень часто препараты гиалуронидазы, в частности Лонгидаза®, изучаются в различных областях медицины. Например, недавно мои коллеги представили научные исследования применения препарата Лонгидаза® в пульмонологии – при заболеваниях легких, связанных с фи-

бротическими изменениями, в т. ч. у пациентов, перенесших COVID-19. В ближайшие годы можно ожидать новых показаний для применения гиалуронидазы в хирургии, иммунологии, онкологии и других областях».

Также специалист отметил, что в урологии препарат Лонгидаза® имеет огромное значение, поскольку наиболее распространенные возбудители ХП образуют биопленки [11]. Enterobacteriaceae, в частности Escherichia coli, энтерококк, стафилококк и Pseudomonas spp. – все эти микроорганизмы способны образовывать биопленки, как и Ureaplasma spp., а также заражать клетки ПЖ [11]. Также есть исследования, подтверждающие, что обострение ХП происходит за счет активаций бактерий в биопленке [12]. При этом 63% штаммов Escherichia coli, вызвавших хронический простатит, – продуценты биопленки, в отличие от 40% штаммов Escherichia coli, вызывающих цистит и пиелонефрит [13].

Л.Г. Спивак сообщил, что эффективность бовгиалуронидазы азоксимера



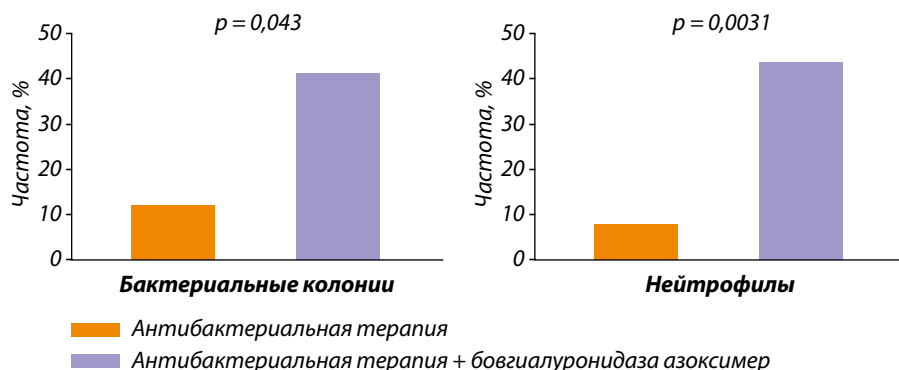


Рис. 1. Частота полной элиминации бактериальных колоний и нейтрофилов, по данным ЭМИС, после лечения

с точки зрения воздействия на биопленки подтверждена в ряде экспериментальных исследований [14]. В частности, докладчик представил результаты исследования А.Р. Каюмова о влиянии изолированного и комбинированного с антимикробными средствами препарата Лонгидаза® на целостность бактериальных пленок и жизнеспособность микроорганизмов. Была продемонстрирована эффективность препарата в разрушении биопленок *in vitro* [15]. На конгрессе Российского общества урологов ректор Смоленского государственного медицинского университета Роман Сергеевич Козлов продемонстрировал результаты нового, только что завершено исследования воздействия препарата Лонгидаза® на матрикс биопленок различных микроорганизмов. Было подтверждено, что препарат работает *in vitro*, в экспериментальных условиях. «Тем не менее нам нужны были клинические следования, чтобы доказать эффективность препарата *in vivo*», – добавил докладчик.

Группа ученых: Л.Г. Спивак, М.А. Газимиев, М.С. Евдокимов, О.А. Мхитарян, К.А. Россоловская, – изучила влияние бовгиалуронидазы азоксимера на возможность разрушения биопленок в эякуляте пациентов с ХП и связанных с ним нарушений фертильности. Это первое исследование *in vivo* в реальной клинической практике. В исследование были включены 98 пациентов в возрасте от 19,5 до 52,7 года. Одна группа пациентов получала стандартную антибактериальную

патогенетическую терапию в комбинации с препаратом Лонгидаза® (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 3000 МЕ, курс – 15 инъекций с интервалом в 3 дня), вторая – только патогенетическую терапию. Основными задачами исследования были: изучение субъективных и объективных изменений у пациентов с ХП и связанных с ним нарушений фертильности на фоне применения препарата Лонгидаза®. Применялись такие методы лабораторной диагностики, как исследование эякулята (Андрофлор), светооптическое семиологическое исследование (спермограмма), электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов (ЭМИС).

Основной задачей исследования было изучение количественных и качественных изменений биопленок при воздействии на них препарата Лонгидаза®. Было показано, что в группе комбинированной терапии

количество бактериальных колоний и нейтрофилов достоверно снижалось. Более того, в группе пациентов, получающих бовгиалуронидазу азоксимера, частота элиминации бактериальных колоний и нейтрофилов, по данным ЭМИС, была значительно выше (рис. 1). Полная элиминация при добавлении бовгиалуронидазы азоксимера достигалась в 4 раза чаще.

Также была показана положительная динамика снижения содержания лейкоцитов при светооптическом микроскопическом исследовании. Значительным показателем эффективности препарата Лонгидаза® было достоверное снижение количества рецидивов в течение 12-месячного периода наблюдения. В группе комбинированной терапии количество обострений было значительно меньше (рис. 2).

Также было отмечено снижение выраженности субъективной симптоматики. Пациенты в первую очередь отмечали уменьшение болевого синдрома и повышение качества жизни (рис. 3).

Докладчик привел несколько клинических примеров применения препарата Лонгидаза® у пациентов с ХП и нарушением фертильности. У них отмечалось снижение количества лейкоцитов, отсутствие агглютинации, увеличение количества подвижных сперматозоидов. «Комплексный анализ эякулята показал, что при применении препарата Лонгидаза® количество подвижных сперматозоидов у пациентов вырастает в 2, 3, 9 раз. Был случай, когда количество спермато-

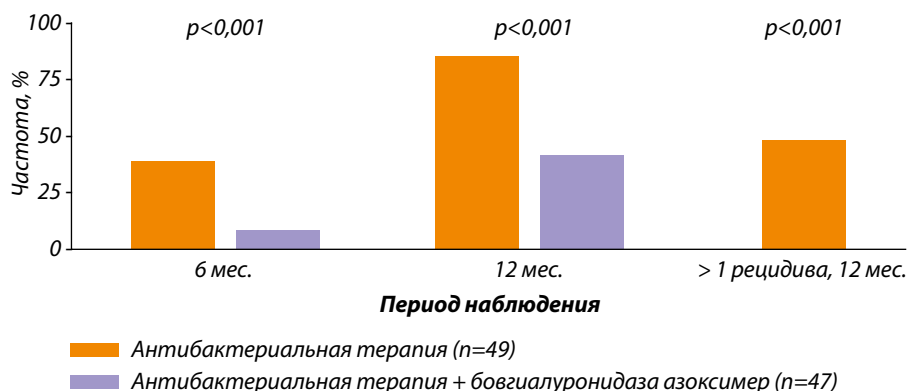


Рис. 2. Частота рецидивов за 1 год наблюдения

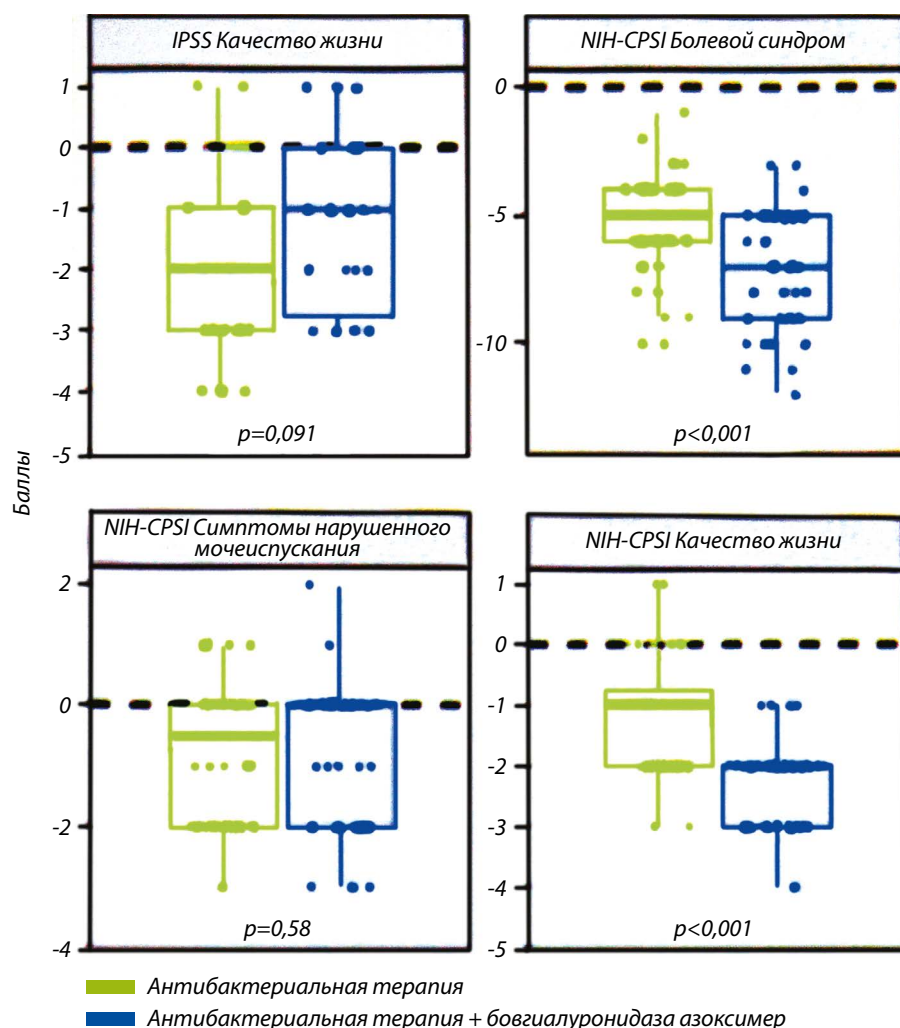


Рис. 3. Изменение выраженности субъективной симптоматики

зоидов у бесплодного пациента увеличилось с нескольких штук до 4 миллионов», – рассказал Л.Г. Спивак.

Специалист представил еще один клинический пример, в котором было продемонстрировано снижение количества биопленок крупных бактерий с мощной клеточной стенкой. До терапии препаратом Лонгидаза® у больного было 8 бактериальных колоний на 100 сперматозоидов. После терапии – 4 бактериальные колонии, окруженные уже не клеточной стенкой, а мембранными слоями. Нейтрофилы не были обнаружены. «Это очень наглядные результаты, – подчеркнул профессор Спивак, – поскольку эякулят – это материал, которым мужчина обменивается с женщиной. Бактериальные микроколонии прикрепляются к головке и жгутику

сперматозоида, и вместе со сперматозоидом в организм женщины попадают биопленки патогенных микроорганизмов».

Докладчик сообщил, что сейчас в Сеченовском Университете проводится исследование влияния бовгиалуронидазы азоксимера на полимикробные биопленки в урогенитальном тракте у женщин репродуктивного возраста с рецидивирующим бактериальным вагинозом. Впервые будет проведен ультраструктурный анализ соскоба эпителия влагалища методом электронной микроскопии до и после комплексного лечения с использованием препарата Лонгидаза®, зарекомендовавшего себя как эффективное средство для разрушения биопленок.

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

1. Локшин К.Л. Простатит. Интегративная урология. Руководство для врачей под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. М.: Медфорум, 2014:314–326.
2. Аковбян В.А. Рациональная терапия инфекций, передаваемых половым путем: основные принципы и реальность. М.: Медиа Сфера, 2007:129–134.
3. Weninger K., Heiman J.R., Rothman I., Berghuis J.P., Berger R.E. Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. *J Urol.* 1996;155(3):965–968.
4. Классификация хронического простатита Национального института здоровья США, 1995.
5. Farsimadan M., Motamedifar M. Bacterial infection of the male reproductive system causing infertility. *J Reprod Immunol.* 2020;142:103183.
6. Stoodley P., Sauer K., Davies D.G., Costerton J.W. Biofilms as complex differentiated communities. *Annu Rev Microbiol.* 2002;56:187–209.
7. Инструкция по медицинскому применению препарата Лонгидаза.
8. Шатохин М.Н., Теодорович О.В., Конопля А.И., Мальцев В.Н., Локтионов А.Л., Краснов А.В. Коррекция местных иммунометаболических нарушений при аденоме предстательной железы в сочетании с хроническим простатитом. *Урология.* 2010;5:22–26.
9. Кульчаева Е.В., Швецова О.П., Бреусов А.А. Обоснование назначения и эффективность препарата Лонгидаза у больных хроническим простатитом. *Урология.* 2018;4:64–71.
10. Gupta P., Sarkar S., Das B., Bhattacharjee S., Tribedi P. Biofilm, pathogenesis and prevention—a journey to break the wall: a review. *Arch Microbiol.* 2016;198(1):1–15.
11. Mazzoli S. Conventional bacteriology in prostatitis patients: microbiological bias, problems and epidemiology on 1686 microbial isolates. *Arch Ital Urol Androl.* 2007;79(2):71–75.
12. Mazzoli S. Batteri e biofilm nelle infezioni genito-urinarie. Biofilm and bacterial microorganisms in genito-urinary infections. *Infez Med.* 2009;17(Suppl 1):3–9.
13. García-Castillo M., Morosini M.I., Valverde A., Almaraz F., Baquero F., Cantón R., del Campo R. Differences in biofilm development and antibiotic susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolates from cystic fibrosis samples and blood cultures. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(2):301–304.
14. Trizna E., Baidamshina D., Gorshkova A., Drucker V., Bogachev M., Tikhonov A., Kayumov A. Improving the Efficacy of Antimicrobials against Biofilm-Embedded Bacteria Using Bovine Hyaluronidase Azoximer (Longidaza®). *Pharmaceutics.* 2021;13(11):1740.
15. Материалы конгресса Российского общества урологов, Казань, 14–16 сентября 2023 г.



ЛОНГИДАЗА®
Бовгиалуронидаза азоксимер

СВОБОДА ОТ ФИБРОЗА

Лонгидаза® в составе комплексной терапии способствует:

- ◆ снижению выраженности спаечного процесса в очагах хронического воспаления¹
- ◆ уменьшению выраженности симптомов хронического простатита²
- ◆ профилактике рецидивов хронического простатита²
- ◆ повышению биодоступности антибиотиков за счет разрушения биопленок³
- ◆ уменьшению выраженности симптомов при ДГПЖ⁴



 **Petrovax**

ООО «НПО Петровакс Фарм»

142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, Сосновая ул., д. 1. Тел./факс: +7 (495) 730-75-45/60, email: info@petrovax.ru, www.petrovax.ru

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Лонгидаза® ЛСР-002940/07 от 11.08.2022.

² Кульчавеня Е.В. и др. Новые возможности применения гиалуронидазы при хроническом простатите // Журнал Урология. 2020; № 2.

³ Тризна Е.Ю., Байдамшина Д.Р., Виноцкий А.А., Каюмов А.Р. Влияние in vitro изолированного и сочетанного с антибактериальными средствами применения бовгиалуронидазы азоксимер на целостность бактериальной биопленки и жизнеспособность микроорганизмов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020; 83 (2): 38–44. Trizna E., Baidamshina D. et al. Pharmaceuticals. 2021; 13 (11): 1740.

⁴ Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяргиев Т.А., Винник Ю.Ю. Наблюдательное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Лонгидаза® при терапии больных с симптомами нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Урология. 2021; 6: 57–65.

Реклама

PVX/LG-URO/300124R ЛРС-002940/07 от 11.08.2022

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ