

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТИЛТИОНИНИЯ (МЕТИЛЕНОВОГО СИНЕГО) В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА

Спиридоненко В.В.

Украинский институт сексологии и андрологии

Условия для эффективной терапии инфекций нижних мочевых и половых путей у мужчин подразумевают предварительную чёткую верификацию нозологии по критериям Европейской Ассоциации урологов. Согласно современным представлениям об этиопатогенезе хронических инфекционно-воспалительных заболеваний простатовезикулярного комплекса (ПВК), инфицирование его структур может протекать скрыто, с отсутствием каких-либо симптомов или иметь скудную симптоматику [1, 2]. Нарушение акта мочеиспускания может играть как инициальную роль в формировании заболевания (нейрогенные расстройства конгенитальные, первичная детрузорно-сфинктерная диссинергия), так и быть нейрогенным осложнением с расстройством акта мочеиспускания инфекционного генеза (хронический простатит). Детрузорно-сфинктерная диссинергия разной степени выраженности часто является процессом, протекающим волнообразно, с постепенной утратой полноценного обеспечения регуляции функции автономной нервной системы мочевого пузыря. Наиболее частой причиной последнего является очаговый воспалительный процесс в структурах ПВК и шейки мочевого пузыря [6].

Широко распространённые в мире инфекции мочевыводящих путей (ИМП) характеризуются высоким риском осложнений (формирование хронических воспалительных процессов) и значительными финансовыми затратами в системе здравоохранения. Реализация ИМП в человеческом организме происходит на фоне определённых иммуннозависимых /независимых защитных реакций, однако их выраженность не всегда позволяет справиться с развитием инфекционно-воспалительного процесса. Эволюция уропатогенных штаммов группы Enterobacteriaceae способствовала формированию ряда факторов вирулентности: образованию микробных биопленок на уротелии, ингибированию миграции нейтрофилов в очаг воспаления, возможности снижения иммунного ответа при реинфекции, возможности выживать внутри макрофага и устойчивости к антибиотикам [5].

Колонизация уропатогенами протоков предстательной железы происходит уретрогенно и зависит от анатомо-физиологических условий в мочевых путях. Аномальное расположение, дистрофические (кристаллические или белковые структуры в протоках) изменения, воспаление, ятрогенные или травматические повреждения, а также ряд других

факторов способствуют развитию нейрогенных нарушений в сфинктерном аппарате детрузора и предстательной железы. Это выражается в дисфункции сфинктерной системы, с несинхронным сокращением, повышением внутрипузырного и внутрипростатического давления. Такие условия создают прецедент «внутрипростатического рефлюкса» - быстрого инфицирования внутрипростатических протоков и размножения там уропатогенов с формированием воспалительной реакции. Масса инфицированного детрита за счёт высокого интраацинарного давления поступает в структуры интерстициальной ткани, запуская там каскад воспалительных реакций. Такое воспаление не является специфическим и характеризуется миграцией лейкоцитов в интраплазматические пространства [3]. Включение иммунных реакций защиты может ослабить или нивелировать бактериальное воспаление, приводя к быстрой регрессии его очагов, с исходом в очаговый склероз, что мы часто видим у лиц с т.н. «первично хроническим простатитом»). Другим вариантом исхода является полноценная острая воспалительная реакция с развитием клинических симптомов. Именно такая форма требует активного лечения и часто осложняется хронизацией процесса с рецидивами заболевания. Воспалительная реакция в паренхиме также резко нарушает поступление лекарственных веществ из кровотока, что сказывается на результатах лечения. Последнее касается нерациональной антибиотикотерапии, когда курсовые дозы являются недостаточными или неадекватными.

Формирование устойчивой антибиотикорезистентности флоры мочевых путей к традиционным антибактериальным препаратам требует новых средств для лечения и профилактики ИМП. Актуальными остаются препараты, альтернативные антибиотикам (вакцины, бактериофаги, уросептики растительного происхождения). Часто используемыми средствами при лечении ИМП второй линии являются растительные уросептики, неспецифические противовоспалительные средства, про- и пребиотики, препараты D-маннозы, иммуностропные средства) [6, 7]. Фитопрепараты, применяемые при ИМП очень разнородны по механизму действия, долгосрочности эффектов и комплаентности, обладают уросептическими эффектами, требуют длительного применения, а их состав в большинстве своём является комбинированным. Фитотерапия сопровождает антибиотикотерапию в большинстве случаев, т.к. доказано, что её влияние на уропатогены способствует повышению эффективности последней.

Современными реалиями применения антибиотикотерапии при ИМП и половых заболеваниях у мужчин являются: 1) широкое использование эмпирической терапии с формированием высоких уровней устойчивых грамотрицательных штаммов и повышением экономических затрат; 2) применение традиционных схем, низкий уровень внедрения новых

диагностических технологий (тест амплификации нуклеиновых кислот, масс-спектрометрия, биосенсоры, методы капельной микрофлюидики) [8, 9]; 3) построение антибиотикотерапии без учёта региональных особенностей чувствительности антибиотиков к уропатогенам и т.д.

Широко используемый в медицинской практике 20-го века, метиленовый синий (МС) в настоящее время применяется редко, хотя по данным иностранных источников его использование имеет широкие перспективы в случаях резистентности микробной флоры к антибактериальным препаратам или необходимости улучшения их эффективности. Согласно современным научным исследованиям, МС остается эффективным антисептиком, применяемым в промышленности и медицине [10 - 14].

В настоящее время ось интересов к эффектам МС сместилась в сторону перспектив его применения у лиц с симптомами нижних мочевых путей (СНМП) инфекционного и неинфекционного генеза, а также при выявленном этиологическом факторе [15 -22].

Сутью применения коммерческих фенотиазиновых красителей - метилтиониния и толуидинового синего, является использование их фотосенсибилизирующего эффекта для инактивации патогенных организмов, включая вирусы, бактерии и грибы [23]. Бактерицидные свойства МС используются в различных отраслях медицины, благодаря эффектом фотоповреждения и создания вирулицидных [24], антифунгицидных и антибактериальных эффектов [25 - 28]. МС способен вызывать эффект фотоповреждения различных видов аденовирусов [29], герпетических вирусов, одонтогенных бактерий (грамположительные и грамотрицательные), грибов *Kluuveromyces fragilis* и *Candida albicans* [30], вирусу Influenza, *Helicobacter* [31]. При наличии большого потенциала у фенотиазиновых красителей в аспекте противовирусных и антимикробных средств, в литературе имеется недостаточно исследований, посвященных данной теме и они разрозненны [32 - 38].

Механизм воздействия МС заключается в развитии между МС и бактериями метахроматической реакции, с дополнительной димеризацией структур красителем [35].

Полнота фотобактерицидной эффективности красителя объясняется полнотою его метахроматической реакции с липополисахаридами биомембран и белками наружных мембран бактериальных клеток [36].

Фотоинактивация вирусной клетки с помощью МС, когда общей мишенью выступает нуклеиновая кислота, способна вызывать энергозависимое мембранное возмущение с усиленным образованием

активных форм кислорода и повреждением чужеродной ДНК и митохондрий. Эффект противогрибкового влияния МС заключается в развитии митохондриальной дисфункции, нарушении окислительно-восстановительного и мембранного потенциала в клетках мицелия гриба, с ингибированием перехода дрожжей *S. albicans* в гиф [39].

Отдельно, в контексте целесообразности применения, следует рассмотреть доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ) – достаточно распространенное заболевание мужской половой сферы, с преимущественным поражением лиц после 50 лет. Морфологический дебют ДГПЖ может возникать у мужчин в возрасте 30 и более лет (в среднем – у 20% мужчин в 40 и 90% мужчин в 90 лет), однако клинические проявления в виде симптомов нижних мочевых путей (СНМП) появляются после 45 – 50 лет [40]. Увеличение числа регистрации впервые возникших случаев ДГПЖ на протяжении последнего десятилетия является актуальной проблемой современной урологии [1-2]. К СНМП традиционно относят вялую струю мочи, императивные позывы к мочеиспусканию днём и ночью, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, выделение мочи в виде капель в конце акта, недержание при переполнении мочевого пузыря, а также острую задержку мочи. Острая задержка мочи (частота 3,0/1000 пациентов в год в возрасте 40-49 лет и 34,7/1000 пациентов в год в возрасте 40-49 лет) является состоянием, требующим немедленного вмешательства [41].

Инфекционно – воспалительный процесс в структурах ПБК формирует развитие гипоксии и выраженного оксидативного стресса в ацинусах и соединительнотканном каркасе, что резко затрудняет физиологический механизм элиминации бактерий, формируя условия персистенции бактериального воспаления. Возникновение пузырно – мочеточникового рефлюкса усугубляет адгезию уропатогенов с последующим образованием биопленок [42].

Метилтиониний обладает всеми свойствами необходимыми в данной клинической ситуации, а именно: а) он способен проникать в толщу биопленок и структуры уротелия благодаря малому молекулярному весу; б) он обладает уросептическим (бактерицидным) эффектом по отношению к Гр (-) микроорганизмам (группа *Enterobacteriaceae*, с ведущим штаммом - *Escherichia coli*); в) облегчает экстернализацию, а так же элиминацию микробного агента (устранение возбудителя, находящегося в глубоких слоях уротелия на границе в подслизистом слое), что особенно важно для предупреждения рецидивов ИМП [34, 37].

Применение МС в случаях инфекций мочевых путей открывает большие возможности влияния на патогенную микрофлору без использования традиционных антибактериальных препаратов. В настоящее время, в Украине

единственным средством, содержащим метилтиониний остается «Пембина-Блю». Механизм фармакологического действия последней заключается в способности при контакте с микробной клеткой вызывать энергозависимое мембранное возмущение её структур, с усиленным образованием активных форм кислорода и повреждением её ДНК. Образование указанных малорастворимых комплексных соединений с мукополисахаридами и белками бактериальной клетки в мочевых пространствах как верхних, так и нижних путей, способствует гибели или резкому снижению жизненных функций различных патогенных микроорганизмов, а растительные компоненты (шалфей) способны потенцировать уросептические эффекты [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить клиническую эффективность Пембина Блю у лиц с хроническим бактериальным простатитом, в качестве компонента комплексной терапии. Оценить влияние Пембина Блю на возможность уменьшения рецидивов на протяжении 3 месяцев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Украинском институте сексологии и андрологии было проведено исследование влияния комбинированной терапии с включением Пембина Блю у лиц с хроническим бактериальным простатитом. У 30 пациентов (I группа) с верифицированным хроническим бактериальным простатитом, в фазе обострения (средний возраст - $29,2 \pm 1,4$ лет) проводилось комплексное медикаментозное лечение в сочетании с применением Пембины Блю по 1 капсуле 2 раза в сутки в течении 20 дней. Анамнез заболевания составлял от 2,2 до 6,7 лет (в среднем $3,2 \pm 0,5$ лет). Группу II (n=30) составляли пациенты с верифицированным хроническим бактериальным простатитом, в фазе обострения (средний возраст $33,2 \pm 1,0$ года), получавшие традиционную комбинированную терапию с включением Пембина Блю в дозе по 1 капсуле 2 раза в день в течении первых 20 дней, с последующим перерывом в 20 дней и курсами 20-ти дневного приёма. Таким образом пациенты II группы получили три 20-ти дневных курса Пембины Блю с равными перерывами в течении 100 дней. Контрольную группу (группа III) составляли 15 пациентов с хроническим бактериальным простатитом в фазе обострения, аналогичного возраста и сходного анамнеза, получавшие медикаментозную терапию без использования растительных препаратов.

Задачи исследования: изучить влияние Пембина Блю на: 1) состояние цитологической картины секрета предстательной железы и осадка мочи; 2) на выраженность СНМП (данные IPSS и QoL); 3) состояние микробного пейзажа в секрете предстательной железы и уринарной культуре.

Критерии для включения пациентов в исследование: а) мужчины в возрасте 25-45 лет, имеющие открытые половые контакты; б) наличие хронического воспалительного процесса в предстательной железе и семенных пузырьках, верифицированное лабораторными и ультразвуковым методами; в) отсутствие эффекта от проводимой консервативной терапии в течении 6 месяцев; г) наличие жалоб, соответствующих ранее верифицированному хроническому инфекционно-воспалительному заболеванию простатовезикулярного комплекса; д) информированность о клиническом исследовании и способность к адекватному сотрудничеству.

Критерии исключения из исследования: использование других методов лечения хронического инфекционно-воспалительного заболевания простатовезикулярного комплекса; наличие сахарного диабета; плазменный уровень PSA выше 3,9 нг/мл; необходимость дальнейшей диагностики состояния; прием более 5 лекарственных препаратов; прием любых других препаратов аналогичного действия и состава и препаратов, прием антибактериальных препаратов.

Критерии оценки клинической эффективности: динамика показателей опросников по шкале IPSS/QoL («отличный эффект» - улучшение до нормы; «хороший эффект» - улучшение всех показателей на 30-50%; «удовлетворительный эффект» - на 10-30%; «без эффекта» - сдвиг основных показателей на $\pm 10\%$; «ухудшение» - снижение показателей на 10% и более); оценка эффективности терапии пациентом и врачом; анализ динамики сока простаты. Оценка эффективности выздоровления заключалась в уменьшении или исчезновении жалоб, нормализации цитологических параметров указанных сред и элиминации бактериального фактора (частичной или полной).

Наблюдение пациентов проводилось в течении 100 дней, с предшествующей диагностикой до начала терапии, затем на 30 и 100 сутки от начала лечения, с оценкой безопасности препарата (уровень побочных эффектов).

Диагностика проводилась с помощью оценки соматического и генитального статуса, проведения ТРУЗИ, цитологического и бактериологического анализа секрета простаты, проведения анкетирования по шкалам IPSS и QoL, опроса с целью выявления нежелательных побочных явлений фармакотерапии (НЯ).

Статистические методы заключались в вычислении показателей существенной разницы по коэффициентам достоверности Стьюдента-Фишера (при $p < 0,05$) и корреляционном статистическом анализе с помощью стандартных компьютерных программ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследований, проведенных до начала лечения, было установлено наличие типичной клинико-лабораторной картины хронического бактериального воспаления в простатовезикулярном комплексе: а) наличие типичных жалоб, с превалированием СНМП по данным анкет IPSS и QoL; б) наличие воспалительной реакции в секрете предстательной железы и моче; в) наличие бактериальной инфекции при микробиологическом исследовании (табл. 1).

Средний срок проведения терапии вышеуказанного состояния составлял 27 ± 4 суток и мало отличался в группах. Было установлено, что лейкоцитарная реакция в секрете предстательной железы имела место в разные периоды воспалительного процесса. В начале лечения у большинства пациентов она не имела той выраженности, какую приобретала к 10-14 суткам, характеризуя дренаж воспалительного содержимого ацинарных протоков ПЖ, проявления которого сохранялись до конца 1 месяца. Высокая лейкоцитарная реакция закономерно имела прямую коррелятивную связь с выраженностью микробного титра в секрете ПЖ. Аналогичные микробно-цитологические характеристики можно было наблюдать и в уринарной культуре, полученной после массажа ПЖ. Разделение последней в момент микции на 1 и 2-ю порции, с целью топической верификации процесса, давало возможность подтверждения наличия изолированного воспалительного процесса в нижних мочевых (половых) путях у мужчины. При сравнении цитологических результатов анализа секрета ПЖ с 1-й порцией мочи было установлено, что у более чем 95% пациентов имелись признаки лейкоцитарной реакции с обеих сред, а также признаки дренажа ацинусов ПЖ в уринарную среду (лецитиновые зерна). Результат нитритного теста в моче, скринингового метода диагностики бактериурии, чётко коррелировал с воспалительной реакцией (лейкоцитарная реакция) и снижением трофической функции (дефицит лецитиновых зёрен, отсутствие феномена кристаллизации) в секрете ПЖ. Данные проявления сочетались с наличием выраженных СНМП (высокие показатели IPSS) и снижением качества жизни (высокие показатели QoL). Подтверждение бактериального генеза вышеуказанных проявлений с помощью микробиологического и ультразвукового исследования способствовало окончательной верификации диагноза (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей до- и после лечения

Показатель	Параметры					
	I группа		II группа		III группа	
	до	100 сутки	до	100 сутки	до	100 сутки

Лейкоциты в моче, в п/зрения (1 порц)	15,0±0,7	4±0,2*	17,0±0,4	2,0±0,2*	14,5±0,8	3,0±0,4*
Нитритный тест в моче	++	-	++	-	++	-
Лейкоциты в секрете простаты, в п/зрения	50,2±10,5	8,0±0,3*	60,5±10,9	5,0±0,4*	57,0±8,7	10,0±0,4*
Лецитиновые зерна, в п/зр	+-	+++	+-	+++	+-	++
Тест кристаллизации секрета простаты	отсутствует	+++	отсутствует	+++	отсутствует	++
IPSS, баллы	17,0±1,4	6,0±0,7*	16,2±1,5	5,2±0,5*	17,3±1,3	8,0±0,8*
QoL, баллы	4,4±0,2	1,0±0,1*	4,0±0,2	1,1±0,1*	4,2±0,2	1,4±0,1*
Средний показатель титра бактериурии, КОЕ/1 мл мочи	4x10 ⁵	стерильно	3x10 ⁵	стерильно	4x10 ⁴	стерильно

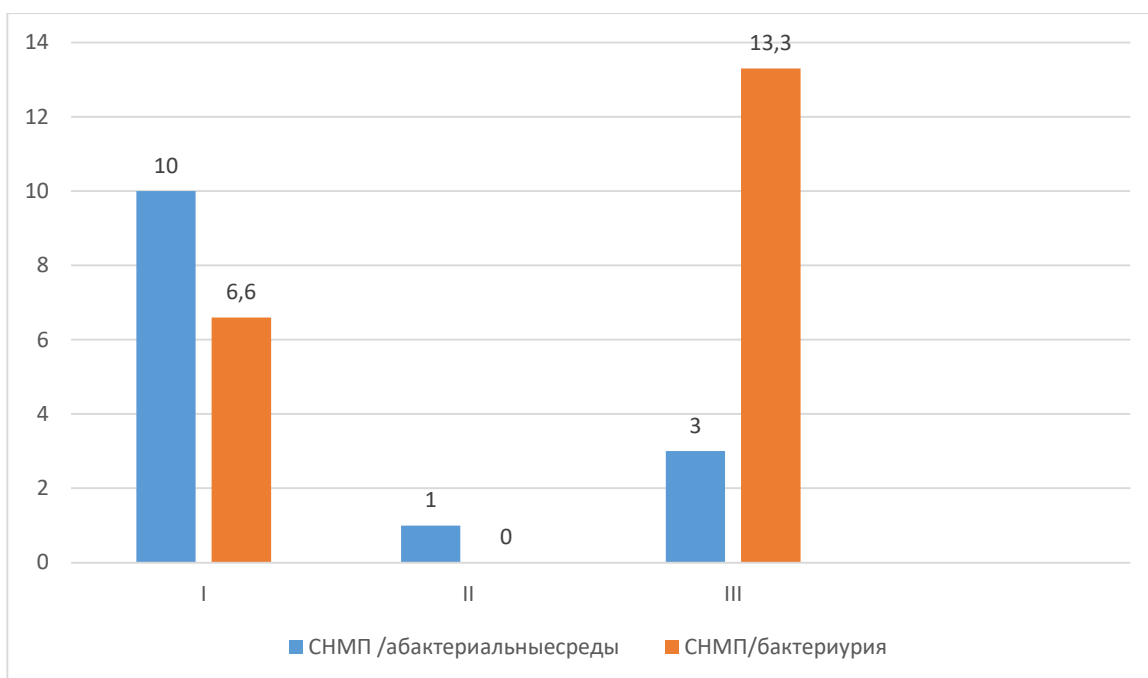
Примечание: * - при p<0,05.

Динамика лечения в группах с различными видами комбинированной терапии указывала на улучшение всех взаимосвязанных между собой показателей. Достоверный клинический эффект к 30 суткам мы наблюдали в I группе – 93,3%, II группе – у 90%, в III группе – у 96,6%. Отличия по клиническим и лабораторным показателям в группах, получавших Пембину Блю и контрольной группе не имели статистической достоверности. На протяжении последующих 70 дней, что в сумме составляло 100 дней мониторинга урологического статуса пациентов, пациенты II группы получали лечение по схеме, а другие группы терапию не получали. К окончанию сроков наблюдения была проведена оценка риска развития раннего рецидива хронического простатита, а также оценка состояния мочеиспускания и качества жизни (IPSS, QoL).

Рисунок 1 содержит данные о количестве рецидивов, возникших у лиц хроническим бактериальным простатитом за период 3-х месяцев. Состояние рассматривалось как рецидив при наличии у пациента СНМП, сопровождающихся воспалительной реакцией в секрете предстательной железы (с/без бактериальной инфекции). Рецидивом считалось и повторное возникновение СНМП с средними или выраженными проявлениями по шкалам IPSS/QoL (12 – 13/ 2 баллов). Все симптомы рецидивов были собраны в группы: СНМП с стерильными средами и СНМП с бактериурией/инфекцией в секрете предстательной железы.

Рисунок 1.

Показатели рецидивов СНМП и бактериурии в динамике



Установлено, что за период терапии более 3-х месяцев уровень рецидивов у пациентов II группы был достоверно ниже (СНМП с бактериурией отсутствовали), нежели у лиц контрольной группы. Уровень рецидивов у пациентов из I группы также был ниже в 2 раза, чем в контроле ($p < 0,05$).

Комплаентность монотерапии Пембиной Блю у лиц II группы была высокой, каких –либо нежелательных клинических эффектов выявлено не было. У лиц I, II и III групп был практически одинаковым и составлял в среднем 6,6% ($n=2$), что не требовало отмены препарата (случаи диспепсии). Низкий уровень нежелательных явлений (НЯ) в группах с применением Пембина Блю, аналогичный таковому в контроле, указывал на его безопасность и хорошую комплаентность.

Анализ эффективности комбинированной терапии установил, что Пембина Блю способствовала улучшению состояния НМП, уменьшению выраженности воспалительной реакции в моче (уменьшение лейкоцитурии и бактериурии), снижению воспалительной реакции в секрете простаты (уменьшение лейкоцитов, повышение уровня лецитиновых зерен, с динамикой восстановления феномена кристаллизации).

Применение Пембина Блю, с целью активации рецепции слизистой мочевого системы, угнетения формирования бактериальных биоплёнок уропатогенными штаммами *Enterobacteriaceae*, является научно обоснованным и эффективным клиническим подходом в терапии хронических простатитов. Механизмы формирования воспалительной реакции в простатической ткани, инициированные бактериальным агентом, или являющиеся постбактериальной пролиферативной реакцией в асептических

условиях, являются универсальной моделью хронического простатита и везикулита. Возможность санации мочевых пространств с помощью антисептика метилтиониния является уникальной возможностью элиминации микробного фактора с высокой долей нормализации микробного пейзажа. Пембина Блю, за счёт состава антикристаллурических фитокомпонентов способна положительно влиять на коллоидно-кристаллоидные взаимоотношения в моче, что также способствует снижению воспалительной реакции в нижних мочевых путях.

Таким образом, применение Пембина Блю у лиц с хроническим бактериальным простатитом, как компонент комплексной терапии, создает все условия для реализации антимикробного, противовоспалительного и репарационного эффектов.

Важным положительным моментом такого вида лечения было отсутствие какого-либо отрицательного эффекта при назначении Пембина Блю при наблюдении за пациентами в течении 100 суток. Полученная высокая эффективность классических схем комбинированной терапии с включением Пембина Блю дает возможность рекомендовать целью уменьшения риска развития рецидивов хронического простатита.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированная терапия случаев хронического бактериального простатита, с включением Пембина Блю является эффективной методикой, позволяющей улучшить качество жизни пациента за счёт быстрой ликвидации симптомов нижних мочевых путей, снижения лейкоцитарной реакции в моче и титров бактериурии.
2. Применение Пембина Блю у лиц с хроническим бактериальным простатитом позволяет достоверно уменьшить частоту развития рецидивов заболевания на протяжении срока более 3 месяцев (повышение эффективности элиминации микробного возбудителя, уменьшение выраженности симптомов нижних мочевых путей) и улучшения показателей лечения за счёт повышения качества жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горпинченко І.І., Гурженко Ю.М., Спиридоненко В.В. (2016) Можливості впливу фітотерапії на пригнічення процесів доброякісної гіперплазії передміхурової залози в осіб із супутніми хронічними запальними захворюваннями передміхурової залози // Здоров'є чоловіка. - №1(56). – С. 121 – 126.

2. Горпинченко І.І., Гурженко Ю.М., Спиридоненко В.В. (2014) Сучасні дані про вплив хронічного запалення в патогенезі доброякісної гіперплазії передміхурової залози і раку передміхурової залози // Здоров'є мужчини. - №4. - С.91-94.

3. Спиридоненко В.В. (2016) Хронічний калькульозний простатит: етіологія, патогенез, діагностика та сучасні методи лікування // Здоров'є мужчини. - №4(59). – С. 6-9.

4. Спиридоненко В.В. (2020) Применение метиленового синего в терапии инфекций мочевых путей: современный взгляд // Здоров'є України, №2. С. 2-3.

5. Schwab S, Jobin K, Kurts C. (2017) Urinary tract infection: recent insight into the evolutionary arms race between uropathogenic *Escherichia coli* and our immune system. *Nephrol Dial Transplant*. Dec 1;32(12):1977-1983.

6. Toh SL, Boswell-Ruys CL, Lee BSB, Simpson JM, Clezy KR. (2017) Probiotics for preventing urinary tract infection in people with neuropathic bladder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 8;9:CD010723.

7. Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S. (2018) Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. Dec;15(12):750-776.

8. Осипов ГА, Родионов ГГ. (2013) Применение метода масс-спектрометрии микробных маркеров в клинической практике. *Лабор. диагностика. (Спецвыпуск Лаборатория) № 2, С. 68-73.*

9. Кухтевич ИВ, Жуков МВ, Чубинский-Надеждин ВИ, Букатин АС, Евстапов АА. (2012) Фиксация бактерий *E.Coli* на подложке для измерений в жидкости методом атомно-силовой микроскопии // *Научное приборостроение*. Т. 22. - № 4.

10. Sipos AJ, Urakawa H. (2016) Differential responses of nitrifying archaea and bacteria to methylene blue toxicity. *Lett Appl Microbiol*. Feb;62(2):199-206.

11. Erratum in: *Lett Appl Microbiol*. 2016 Apr;62(4):359-360.

12. Stawicki SP, Sims C, Sarani B, Grossman MD, Gracias VH. (2008) Methylene blue and vasoplegia: who, when, and how? *Mini Rev Med Chem*. May;8(5):472-90.

13. Delport A, Harvey BH, Petzer A, Petzer JP. (2017) The monoamine oxidase inhibition properties of selected structural analogues of methylene blue. *Toxicol Appl. Pharmacol*. Jun 15;325:1-8.

14. Tian RB, Asmar S, Napez C, Lépidi H, Drancourt M. (2017) Effectiveness of purified methylene blue in an experimental model of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Int J Antimicrob Agents*. Mar;49(3):290-295.
15. Gerber G.S., Brendler C.B. (2012) Evaluation of the urologic patient: history, physical examination, and urinalysis. In: Wein A.J., et al.; eds. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders: 75–76.
16. Hanno P., Nordling J., Fall M. (2011) Bladder pain syndrome. *Med Clin North Am*;95(1):55–73.
17. Sri Sivalingam, Manoj Monga. (2014) Management of Ureteral Stent Discomfort in Contemporary Urology Practice. *Urology Practice* 1, 141–145.
18. Kyungtae Ko, Won Ki Lee, Cheol Young Oh et al. (2018) Is A Combination of Antibiotics and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs More Beneficial Than Antibiotic Monotherapy For The Treatment of Female Acute Uncomplicated Cystitis? A Randomized Controlled Pilot Study. *Female Urology*; 15(06):365–369.
19. Kulchavenya E. (2018) Acute uncomplicated cystitis: is antibiotic unavoidable? *Ther Adv Urol*;10(9):257–262.
20. Lars Bjerrum, Morten Lindbæk. (2015) Which treatment strategy for women with symptoms of urinary tract infection? *BMJ* 2015; 351:h6888. Published online. Dec 29.
21. Ramesh Hotchandani, Aggarwal K.K. (2012) Urinary Tract Infections in Women. *Indian Journal of Clinical Practice*; 23(4):187–192.
22. Fischer K.M., Louie M. (2018) Ureteral Stent Discomfort and Its Management. *P. Curr Urol Rep*; 19: 64.
23. Wainwright M. (1997) Non-porphyrin photosensitizers in biomedicine. *Chem Soc Rev*;25:351-359.
24. Wagner SJ, Skripchenko A, Robinette D, Mallory DA, Hirayama J, Cincotta L, Foley J. (2000) The use of dimethylmethylene blue for virus photoinactivation of red cell suspensions. *Dev Biol (Basel)*.;102:125-9.
25. Ito T. (1977) Toluidine blue: The mode of photodynamic action in yeast cells. *Photochem Photobiol*;25:47-53.
26. Wakayama Y, Takagi M, Yano K. (1980) Photosensitized inactivation of *E. coli* cells in toluidine blue-light system. *Photochem Photobiol*;32:601±605.
27. Wilson M. (1994) Bactericidal effect of laser light and its potential use in the treatment of plaque-related diseases. *Int Dent J*;44:181-189.

28. Bhatti M, MacRobert A, Meghji S, Henderson B, Wilson M. (1998) A study of the uptake of toluidine blue O by *Porphyromonas gingivalis* and the mechanism of lethal photosensitization. *Photochem Photobiol*;68:370±376.
29. Hiatt C, Kaufman E, Helplin J, Baron S. (1960) Inactivation of viruses by the photodynamic action of toluidine blue. *J Immunol*;84:480±484.
30. Wilson M, Dobson J, Sarkar S. (1993) Sensitization of periodontopathogenic bacteria to killing by light from a low-power laser. *Oral Microbiol Immunol*;8:182-187.
31. Wainwright M, Phoenix DA, Marland J, Wareing DRA, Bolton FJ. (1997) A study of photobacterial activity in the phenothiazinium series. *FEMS Immunol Med Microbiol*;19:75-80.
32. Mohr H, Bachmann B, Klein-Struckmeier A, Lambrecht B. (1997) Virus inactivation of blood products by phenothiazine dyes and light. *Photochem Photobiol*;65:441-445.
33. Wainwright M. (1997) Non-porphyrin photosensitizers in biomedicine. *Chem Soc Rev*;25:351-359.
34. Usacheva MN, Teichert MC, Biel MA. (2001) Comparison of the methylene blue and toluidine blue photobactericidal efficacy against gram-positive and gram-negative microorganisms. *Lasers Surg Med*.;29(2):165-73.
35. Usacheva MN, Teichert MC, Biel MA. (2003) The role of the methylene blue and toluidine blue monomers and dimers in the photoinactivation of bacteria. *J Photochem Photobiol B. Oct 15*;71(1-3):87-98.
36. Usacheva MN, Teichert MC, Sievert CE, Biel MA. (2006) Effect of Ca⁺ on the photobactericidal efficacy of methylene blue and toluidine blue against gram-negative bacteria and the dye affinity for lipopolysaccharides. *Lasers Surg Med. Dec*;38(10):946-54.
37. Pal R, Ansari MA, Saibabu V, Das S, Fatima Z, Hameed S. (2018) Nonphotodynamic Roles of Methylene Blue: Display of Distinct Antimycobacterial and Anticandidal Mode of Actions. *J Pathog. Jan 31*;2018:3759704.
38. de Carvalho Leonel L, Carvalho ML, da Silva BM, Zamuner S, Alberto-Silva C, Silva Costa M. (2019) Photodynamic Antimicrobial Chemotherapy (PACT) using methylene blue inhibits the viability of the biofilm produced by *Candida albicans*. *Photodiagnosis Photodyn Ther. Jun*;26:316-323.
39. Ansari MA, Fatima Z, Hameed S. (2016) Antifungal Action of Methylene Blue Involves Mitochondrial Dysfunction and Disruption of Redox and Membrane Homeostasis in *C. albicans*. *Open Microbiol J. Feb 25*;10:12-22.

40. Diagnosis and Management of Benign Prostatic Hyperplasia (2008). Am Fam Physician.;77(10):1403-1410, 1413.

41. Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). © European Association of Urology 2014.

42 Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention (1997). J Urol. Aug;158(2):481-7.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТИЛТИОНИНИЯ (МЕТИЛЕНОВОГО СИНЕГО) В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА

Спиридоненко В.В.

Украинский институт сексологии и андрологии

Применение метилтиониния в случаях инфекций нижних мочевых путей открывает большие возможности влияния на патогенную микрофлору без использования традиционных антибактериальных препаратов. В настоящее время, в Украине единственным средством, содержащим метилтиониний остается «Пембина-Блю». Механизм фармакологического действия последней заключается в способности при контакте с микробной клеткой вызывать энергозависимое мембранное возмущение её структур, с усиленным образованием активных форм кислорода и повреждением её ДНК. Образование указанных малорастворимых комплексных соединений с мукополисахаридами и белками бактериальной клетки в мочевых пространствах как верхних, так и нижних путей, способствует гибели или резкому снижению жизненных функций различных патогенных микроорганизмов, а растительные компоненты способны потенцировать уросептические эффекты.

Целью исследования было установить клиническую эффективность Пембина Блю у лиц с хроническим бактериальным простатитом, в качестве компонента комплексной терапии, а также оценить влияние Пембина Блю на возможность уменьшения рецидивов этого заболевания на протяжении 3 месяцев.

В Украинском институте сексологии и андрологии было проведено исследование влияния комбинированной терапии с включением Пембина Блю, на течение хронического бактериального простатита. У 30 пациентов (I группа) с верифицированным хроническим бактериальным простатитом, в фазе обострения (средний возраст - $29,2 \pm 1,4$ лет) проводилось комплексное медикаментозное лечение в сочетании с применением Пембины Блю по 1 капсуле 2 раза в сутки в течении 20 дней. Анамнез заболевания составлял от

2,2 до 6,7 лет (в среднем $3,2 \pm 0,5$ лет). Группу II ($n=30$) составляли пациенты с верифицированным хроническим бактериальным простатитом, в фазе обострения (средний возраст $33,2 \pm 1,0$ года), получавшие традиционную комбинированную терапию с включением Пембина Блю в дозе по 1 капсуле 2 раза в день в течении первых 20 дней, с последующим перерывом в 20 дней и курсами 20-ти дневного приёма. Таким образом пациенты II группы получили три 20-ти дневных курса Пембины Блю с равными промежутками в течении 100 дней. Контрольную группу (группа III) составляли 15 пациентов с аналогичными данными, получавшие медикаментозную терапию без использования растительных препаратов.

За период более 3-х месяцев уровень рецидивов у пациентов II группы был достоверно ниже (СНМП с бактериурией отсутствовали), нежели у лиц контрольной группы. Уровень рецидивов у пациентов из I группы был ниже в 2 раза, чем в контроле ($p < 0,05$).

Комплаентность монотерапии Пембина Блю лиц II группы была высокой, каких –либо нежелательных клинических эффектов выявлено не было. У лиц I, II и III групп был практически одинаковым и составлял в среднем 6,6% ($n=2$), что не требовало отмены препарата (случаи диспепсии). Низкий уровень в группах с применением Пембина Блю, аналогичный таковому в контроле, указывал на его безопасность и хорошую комплаентность.

Динамика лечения в группах с различными видами комбинированной терапии указывала на улучшение всех взаимосвязанных между собой показателей. Получение эффекта к 30 суткам мы наблюдали в I группе – 93,3%, II группе – у 90%, в III группе – у 96,6%. Отличия по клиническим и лабораторным показателям в группах, получавших Пембину Блю и контрольной группе не имели статистической достоверности. На протяжении последующих 70 дней, что в сумме составляло 100 дней мониторинга состояния урологического статуса пациентов, пациенты II группы получали перманентно Пембину Блю, а другие группы терапию не получали. Были сделаны вывод, что: а) комбинированная терапия случаев хронического бактериального простатита, с включением Пембина Блю является эффективной методикой, позволяющей улучшить качество жизни пациента за счёт быстрой ликвидации симптомов нижних мочевых путей, эффективном снижении лейкоцитарной реакции в моче и титров бактериурии; б) применение Пембина Блю у лиц с хроническим бактериальным простатитом позволяет достоверно уменьшить частоту развития рецидивов заболевания на протяжении срока более 3 месяцев (повышение эффективности элиминации микробного возбудителя, уменьшение выраженности симптомов нижних

мочевых путей) и улучшить показатели лечения за счёт повышения качества жизни пациента.

Ключевые слова: хронический бактериальный простатит, бактериурия, инфекции мочевых путей, метиленовый синий, метилтиониний.

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТИЛТІОНІНІЯ (МЕТИЛЕНОВОГО СИНЬОГО) В ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО БАКТЕРІАЛЬНОГО ПРОСТАТИТУ

Спиридоненко В.В.

Український інститут сексології та андрології

Застосування метилтіонінію у випадках інфекцій нижніх сечових шляхів відкриває великі можливості впливу на патогенну мікрофлору без використання традиційних антибактеріальних препаратів. У даний час, в Україні єдиним засобом, що містить метилтіоніній є Пембина-Блю. Механізм фармакологічної дії останньої полягає в здатності при контакті з мікробної клітиною викликати енергозалежне мембранне обурення її структур, із посиленням утворенням активних форм кисню і пошкодженням її ДНК. Освіта зазначених малорозчинних комплексних сполук із мукополісахаридами і білками бактеріальної клітини в сечових просторах, спричиняє загибель або різке зниження життєвих функцій різних патогенних мікроорганізмів, а рослинні компоненти (шавлія) здатні потенціювати уросептичні ефекти.

Метою дослідження стало встановлення клінічної ефективності Пембина Блю в осіб із хронічним бактеріальним простатитом, як компонента комплексної терапії, а також оцінити вплив Пембина Блю на можливість зменшення рецидивів цього захворювання у терміні 3 місяців.

В Інституті сексології та андрології й у відділі андрології та сексології ДУ «Інститут урології НАМН України» було проведено дослідження впливу комбінованої терапії з включенням Пембина Блю на перебіг хронічного бактеріального простатиту. В 30 пацієнтів (І група) із верифікованим хронічним бактеріальним простатитом, в фазі загострення (середній вік - $29,2 \pm 1,4$ років) проводилося комплексне медикаментозне лікування в поєднанні із застосуванням Пембина Блю по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 20 днів. Анамнез захворювання становив від 2,2 до 6,7 років (в середньому $3,2 \pm 0,5$ років). Групу II (n=30) становили пацієнти з верифікованим хронічним бактеріальним простатитом, в фазі загострення (середній вік $33,2 \pm 1,0$ року), які одержували традиційну комбіновану терапію з включенням Пембина Блю в дозі по 1 капсулі 2 рази на день протягом перших 20 днів, із наступною перервою в 20 днів і курсами 20-ти денного прийому. Таким чином пацієнти II групи отримали три 20-ти денних курсу Пембина Блю з рівними перервами

протягом 100 днів. Контрольну групу (група III) становили 15 пацієнтів з аналогічними даними, які одержували медикаментозну терапію без використання рослинних препаратів.

За період понад 3-х місяців рівень рецидивів у пацієнтів II групи виявився достовірно нижчим (СНСШ із бактериуриєю були відсутніми), ніж у осіб контрольної групи. Рівень рецидивів у пацієнтів із I групи був нижчим в 2 рази, ніж у контролі ($< 0,05$).

Комплаєнтність подальшого призначення монотерапії Пембина Блю в осіб із II групи була високою, будь які небажані клінічні ефекти виявлені не були. В осіб I, II і III груп їхній рівень був практично однаковим і становив у середньому 6,6% ($n=2$), що не потребувало відміни препарату (випадки диспепсії). Низький рівень в групах із застосуванням Пембина Блю, аналогічний такому в контролі, вказував на його безпечність і гарну комплаєнтність.

Динаміка лікування в групах із різними видами комбінованої терапії вказувала на поліпшення всіх взаємопов'язаних між собою показників. Отримання ефекту до 30 діб ми спостерігали в I групі - 93,3%, в II групі - у 90%, в III групі - у 96,6%. Відмінності за клінічними та лабораторними показниками в групах, які отримували Пембина Блю і контрольною групою не мали статистичної достовірності. Протягом наступних 70 днів, що загалом становило 100 днів моніторингу стану урологічного статусу пацієнтів, пацієнти II групи отримували перманентно Пембина Блю, а інші групи терапію не отримували. Були зроблені висновок, що: а) комбінована терапія випадків хронічного бактеріального простатиту, з включенням Пембина Блю є ефективною методикою, що дозволяє поліпшити якість життя пацієнта за рахунок швидкої ліквідації симптомів нижніх сечових шляхів, ефективному зниженні лейкоцитарної реакції в сечі і титрів бактериури; б) застосування Пембина Блю в осіб із хронічним бактеріальним простатитом дозволяє достовірно зменшити частоту розвитку рецидивів захворювання протягом терміну більше 3 місяців (підвищення ефективності елімінації мікробного збудника, зменшення виразності симптомів нижніх сечових шляхів) і поліпшити показники лікування за рахунок підвищення якості життя пацієнта.

Ключові слова: хронічний бактеріальний простатит, бактериурія, інфекції сечових шляхів, метиленовий синій, метілтїоній.

THE APPLICATION OF METHYLTHIONIUM (METHYLENE BLUE) IN THE THERAPY OF CHRONIC BACTERIAL PROSTATITIS

Spiridonenko V.V.

Ukrainian Institute of Sexology and Andrology

The use of methylthioninium in cases of lower urinary tract infections opens up great opportunities for influencing pathogenic microflora without using traditional antibacterial drugs. At present, in Ukraine, the only drug containing methylthioninium is Pembina-Blue. The mechanism of the pharmacological action of the latter lies in the ability, upon contact with a microbial cell, to cause energy-dependent membrane disturbance of its structures, with increased formation of reactive oxygen species and damage to its DNA. The formation of these poorly soluble complex compounds with mucopolysaccharides and proteins of the bacterial cell in the urinary spaces of both the upper and lower pathways contributes to the death or a sharp decrease in the vital functions of various pathogenic microorganisms, and plant components are capable of potentiating uroseptic effects.

The aim of the study was to establish the clinical efficacy of Pembin Blue in patients with chronic bacterial prostatitis, as a component of complex therapy, and to evaluate the effect of Pembin Blue on the possibility of reducing the recurrence of this disease within 3 months.

At the Ukrainian Institute of Sexology and Andrology, a study was conducted of the effect of combination therapy with the inclusion of Pembin Blue on the course of chronic bacterial prostatitis. In 30 patients (group I) with verified chronic bacterial prostatitis in the acute phase (average age - 29.2 ± 1.4 years), complex drug treatment was carried out in combination with the use of Pembina Blue, 1 capsule 2 times a day for 20 days ... The medical history ranged from 2.2 to 6.7 years (average 3.2 ± 0.5 years). Group II (n = 30) consisted of patients with verified chronic bacterial prostatitis, in the exacerbation phase (mean age 33.2 ± 1.0 years), who received traditional combination therapy with the inclusion of Pembin Blue in a dose of 1 capsule 2 times a day for the first 20 days, followed by a break of 20 days and courses of 20 days of admission. Thus, patients of the II group received three 20-day courses of Pembina Blue at equal intervals for 100 days. The control group (group III) consisted of 15 patients with similar data who received drug therapy without the use of herbal preparations.

Over a period of more than 3 months, the relapse rate in patients of group II was significantly lower (LUTS with bacteriuria were absent) than in the control group. The relapse rate in patients from group I was 2 times lower than in controls ($p < 0.05$).

Compliance with Pembin Blue monotherapy in patients of group II was high, no undesirable clinical effects were found. In individuals of groups I, II and III, it was almost the same and averaged 6.6% (n = 2), which did not require discontinuation of the drug (cases of dyspepsia). A low level in the groups using Pembin Blue, similar to that in the control, indicated its safety and good compliance.

The dynamics of treatment in groups with various types of combination therapy indicated an improvement in all interrelated indicators. We observed the effect by day 30 in group I - 93.3%, in group II - in 90%, in group III - in 96.6%. Differences in clinical and laboratory parameters in the groups receiving Pembina Blue and the control group did not have statistical significance. Over the next 70 days, which in total amounted to 100 days of monitoring the urological status of patients, patients of group II received permanent Pembina Blue, and other groups did not receive therapy. It was concluded that: a) combination therapy of cases of chronic bacterial prostatitis, with the inclusion of Pembina Blue, is an effective technique that improves the patient's quality of life due to the rapid elimination of symptoms of the lower urinary tract, effective reduction of leukocyte reaction in urine and bacteriuria titers; b) the use of Pembina Blue in persons with chronic bacterial prostatitis can reliably reduce the incidence of relapses of the disease over a period of more than 3 months (increasing the efficiency of elimination of the microbial pathogen, reducing the severity of symptoms of the lower urinary tract) and improve treatment rates by improving the patient's quality of life.

Key words: chronic bacterial prostatitis, bacteriuria, urinary tract infections, methylene blue, methylthionin.