



Оптимизация лечения больных хроническим простатитом

К.м.н. Е.В. ШПОТЬ¹, к.м.н. Е.А. СУЛТАНОВА²

Одним из путей повышения эффективности антибактериальной и противовоспалительной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях, в том числе и при хроническом простатите, является иммуномодулирующая терапия. В клинике урологии им. Р.М. Фронштейна Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было проведено исследование по оценке клинической эффективности применения в лечении хронического бактериального простатита препарата Полиоксидоний, который обладает иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным и мембраностабилизирующим свойствами. Результаты показали, что наибольшая эффективность лечения больных хроническим простатитом была достигнута при использовании антибактериальных препаратов в сочетании с Полиоксидонием.

Распространенность хронического простатита в общей популяции составляет 5–8% [1]. Это наиболее часто встречающееся урологическое заболевание у мужчин до 50 лет и треть по частоте у лиц старше 50 лет. По данным отечественных и зарубежных авторов, хроническим простатитом страдают от 20 до 35% мужчин в возрасте от 20 до 40 лет [1, 2, 3]. В настоящее время используется классификация простатита, разработанная Национальным институтом здоровья в 1995 г. (табл. 1), которая учитывает не только формы простатита, но и стадии инфекционно-воспалительного процесса. При неэффективном лечении острого простатита (категория I) процесс переходит в хроническую форму. Элиминация возбудителя при

хроническом бактериальном простатите (категория II) не всегда приводит к исчезновению клинических проявлений, что означает наступление следующей стадии – синдрома хронической тазовой боли (категория IIIA). В свою очередь, нормализация других лабораторных показателей при синдроме хронической тазовой боли также не всегда дает клинический эффект, что соответствует категории IIIB простатита (синдром невоспалительной хронической тазовой боли).

Хронический простатит и синдром хронической тазовой боли являются серьезной медико-социальной проблемой, так как эти заболевания приводят к значительному снижению качества жизни мужчин. По мнению ряда авторов, качество жизни пациен-

тов с хроническим простатитом иногда сопоставимо с качеством жизни пациентов с такими заболеваниями, как инфаркт миокарда, стенокардия и болезнь Крона [4]. На сегодняшний день для лечения простатита применяется огромное количество препаратов, включая биологически активные добавки, что отражает низкую эффективность стандартных схем терапии, а также приводит к полипрагмазии. Среди причин неэффективности традиционных схем лечения больных хроническим простатитом можно выделить следующие:

- изменение спектра возбудителей хронического простатита;
- выбор антибактериального или противомикробного препарата, плохо проникающего в предстательную железу, или препарата с низкой антибактериальной активностью;
- короткий курс лечения (менее 4 недель);
- полирезистентная флора.

Наиболее распространенными возбудителями хронического простатита были и остаются грамотрицательные бактерии, которые попадают из желудочно-кишечного тракта:

- *Escherichia coli*;
- *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*;
- *Enterobacter* (*Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter amnigenus*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*);
- *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* и *Proteus penneri*;



- *Klebsiella pneumoniae*;
- *Pseudomonas aeruginosa*;
- *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus*;
- *Staphylococcus epidermidis*.

Следует отметить, что еще несколько лет назад в структуре возбудителей хронического простатита превалировала *E. coli*. В настоящее время все чаще выявляются представители рода *Enterobacter*, а также *Enterococcus faecalis*. Эти возбудители отличаются спектром антибактериальной чувствительности, а также высоким процентом антибиотикорезистентных штаммов [5]. Необходимо отметить рост числа резистентной флоры. По данным European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), процент резистентных *E. coli* составляет в среднем от 25 до 50% (рис. 1). Схожая ситуация складывается и в России. По данным микробиологического мониторинга, отмечается высокая частота резистентности возбудителей инфекций мочевых путей к различным группам антибиотиков. Согласно данным бактериологических исследований лаборатории Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, частота резистентности к наиболее часто используемым при хроническом простатите антибактериальным и противомикробным препаратам (фторхинолоны, тетрациклины, ко-тримоксазол) составляет более 50% (рис. 2).

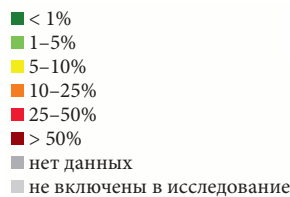
При длительном анамнезе хронического простатита в план обследования пациента необходимо обязательно включать бактериологическое исследование секрета простаты или спермы с определением антибактериальной чувствительности, что позволит правильно выбрать антимикробный препарат [4]. Одним из путей повышения эффективности антибактериальной и противовоспалительной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях, в том числе и при хроническом простатите, является иммуномодулирующая терапия. Различные варианты иммунотерапии весьма популярны

Таблица 1. Классификация синдрома простатита, разработанная Национальным институтом здоровья

Категория	Название	Описание
I	Острый бактериальный простатит	Острый воспалительный процесс в предстательной железе
II	Хронический бактериальный простатит	Рецидивный воспалительный процесс предстательной железы
III	Синдром хронической тазовой боли	Отсутствие явного воспалительного процесса
IIIА	Воспалительный синдром хронической тазовой боли	Воспалительная природа заболевания. Определяются продукты воспаления (лейкоциты) в эякуляте/секрете предстательной железы/моче, полученной после массажа простаты
IIIВ	Невоспалительный синдром хронической тазовой боли	Невоспалительный характер патологического процесса. Отсутствие продуктов воспаления (лейкоцитов) в эякуляте/секрете предстательной железы/моче, полученной после массажа простаты
IV	Бессимптомное воспаление предстательной железы	Асимптоматический инфекционный простатит. В отсутствие клинических симптомов заболевания диагноз устанавливается на основании микроскопического исследования биопсийных образцов предстательной железы или секрета простаты, полученного во время диагностического процесса, предприняемого по поводу иных заболеваний

среди отечественных специалистов. В настоящее время иммунотропные препараты принято делить на три большие группы: иммуномодуляторы – средства, обладающие иммунотропной активностью, в терапевтических

дозах восстанавливающие функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту); иммуностимуляторы и иммунодепрессанты – соответственно стимулирующие и подавляющие функции иммунной системы [6].



■ Люксембург
■ Мальта

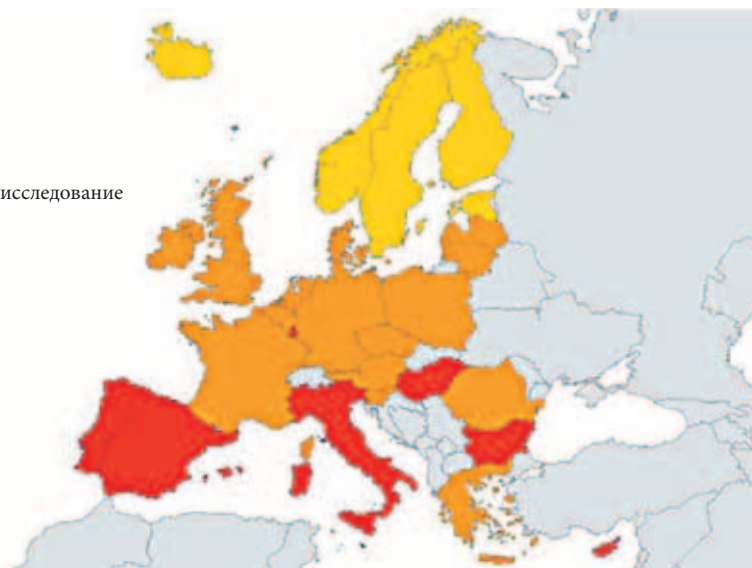


Рис. 1. *E. coli*: резистентность к фторхинолонам в странах Европы

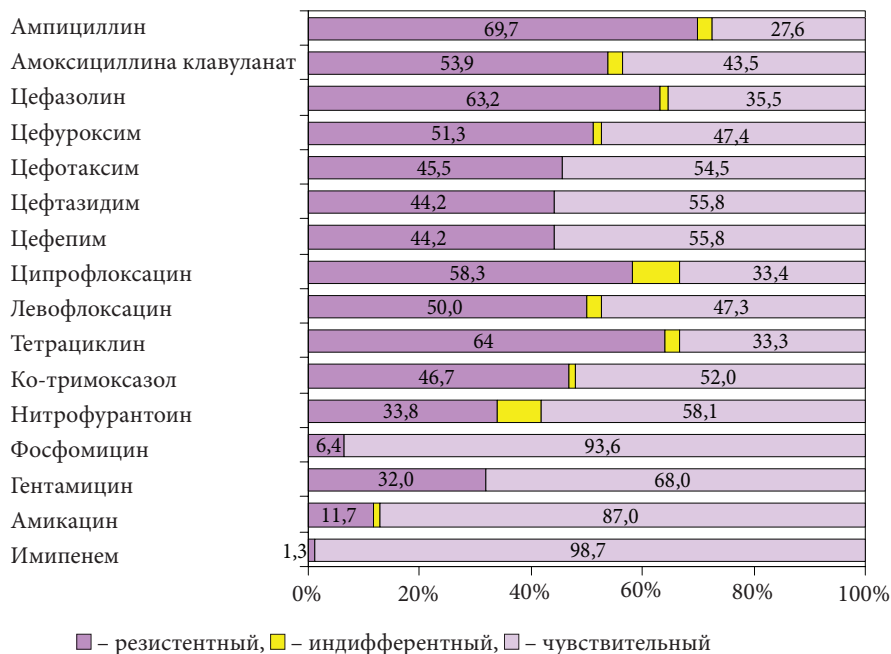


Рис. 2. Резистентность возбудителей ИМП к антимикробным препаратам

В комплексной терапии инфекционных заболеваний наиболее целесообразным является применение иммуномодуляторов, которые воздействуют только на измененные параметры, нормализуя показатели иммунной системы. Возможными причинами возникновения иммунных нарушений при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, таких как простатит, являются, с одной стороны, прямое воздействие токсинов длительно персистирующих микроорганизмов на костный мозг, вилочковую железу, Т- и В-лимфоциты, с другой – длительная антибиотикотерапия, угнетающая иммунную систему. Кроме того, хроническое персистирование инфекционных агентов (в частности, хламидий, уреоплазм, микоплазм) в клеточных структурах уrogenитального тракта приводит к изменению структуры эпителия, активации иммунокомпетентных клеток и развитию аутоиммунного воспаления [7]. Многочисленные исследования, посвященные оценке иммунного статуса при инфекционно-воспалительных заболеваниях уrogenитального тракта, свидетельствуют об изменении имму-

нологических показателей [8–10]. Полученные данные говорят об отсутствии значимых количественных нарушений иммунитета, а выявляемые функциональные отклонения не всегда являются патологией. В то же время многие авторы отмечают положительное влияние ряда иммуотропных препаратов на общую эффективность лечения данной группы заболеваний. В связи с этим необходимо систематизировать иммунотерапевтические подходы, выработать показания к назначению иммуномодуляторов, а также оценить эффективность иммуномодулирующей терапии. В клинике урологии им. Р.М. Фронштейна Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на протяжении более 10 лет проводятся исследования иммунного статуса при различных заболеваниях. Методика исследования иммунного статуса включает определение более 80 показателей:

- определение субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитофлуорометрии с использованием моноклональных антител к различным маркерам лимфоцитов;

- определение функциональной активности Т- и В-лимфоцитов в ответ на активацию фитогемагглютинином (ФГА) и липополисахаридом (ЛПС) в реакции бласттрансформации;
- определение активности естественных киллеров (NK-клеток);
- оценка фагоцитарной способности нейтрофилов;
- определение спонтанной и индуцированной зимозаном и форболмиристацетатом (ФМА) хемилуминесцентной активности фагоцитов крови;
- определение иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA, IgE) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) фотометрическим турбодиметрическим методом.

При исследовании иммунного статуса у больных хроническим простатитом отмечается изменение свойств фагоцитирующих клеток, которое выражается в увеличении относительного и абсолютного числа моноцитов у 67% и 70% больных, что указывает на активацию данного звена иммунитета. Однако индекс фагоцитоза (среднее число бактериальных фагоцитом) остается сниженным у 52% больных, а его среднее значение приближается к нижней границе нормы. Это свидетельствует о дисфункции иммунной системы, когда рост фагоцитарной реакции обратно пропорционален ее незавершенности, и характеризует дефекты опсонизации и киллинга фагоцитирующих клеток или переваривающей способности фагоцитов (рис. 3).

NK-клетки (или натуральные киллеры) способны лизировать клетки, инфицированные возбудителем, или собственные измененные клетки. Известно 3 фенотипа NK-клеток, различающихся наличием на клеточной поверхности рецепторов к Fc-фрагменту IgG (CD16) и молекул клеточной адгезии NCAM (CD56). Отмечено, что общее число NK-клеток и их цитоли-



тические свойства (которые оценивались по содержанию внутриклеточного перфорина) изменены не были. Однако наблюдалось нарушение соотношения между фенотипами в популяции NK-клеток. Количество NK-клеток с низкой и высокой цитолитической активностью (CD16⁺56⁻-NK и CD16⁻56⁺-NK) оказалось значительно выше верхней границы нормы у 61 и 64% больных соответственно, в то время как число NK-клеток с умеренной цитолитической активностью (CD16⁺56⁺-NK), которые составляют большую часть естественных киллеров, было снижено у 64% больных (рис. 4). Возможно, данные изменения свидетельствуют о нарушении клеточного звена иммунной защиты при хроническом воспалительном процессе нижних мочевых путей. При анализе популяционного состава лимфоцитов не было выявлено количественных изменений, однако имелись изменения функциональных показателей T-клеток. У 58% обследованных количество активированных CD4⁺HLA⁺DR⁺-T-лимфоцитов было снижено, что может свидетельствовать о недостаточной антигенной стимуляции T-клеток. Таким образом, можно предположить, что при длительных вялотекущих инфекциях иммунная система не всегда распознает возбудителя в качестве антигена, вследствие чего возникает недостаточность T-клеточного звена иммунитета (рис. 5). Отдельного внимания заслуживают CD4⁺25⁺-T-клетки, популяция которых была увеличена у 73% обследованных нами больных. Эти клетки являются естественными регуляторами или супрессорами активности других T-клеток, а повышение их количества и активности свидетельствует о наличии у больного интенсивной или продолжительной иммунной реакции, то есть длительного воспалительного процесса. Что касается CD8⁺-T-клеток (цитолитические клетки/супрессоры), то у 52% больных регистрировались признаки их

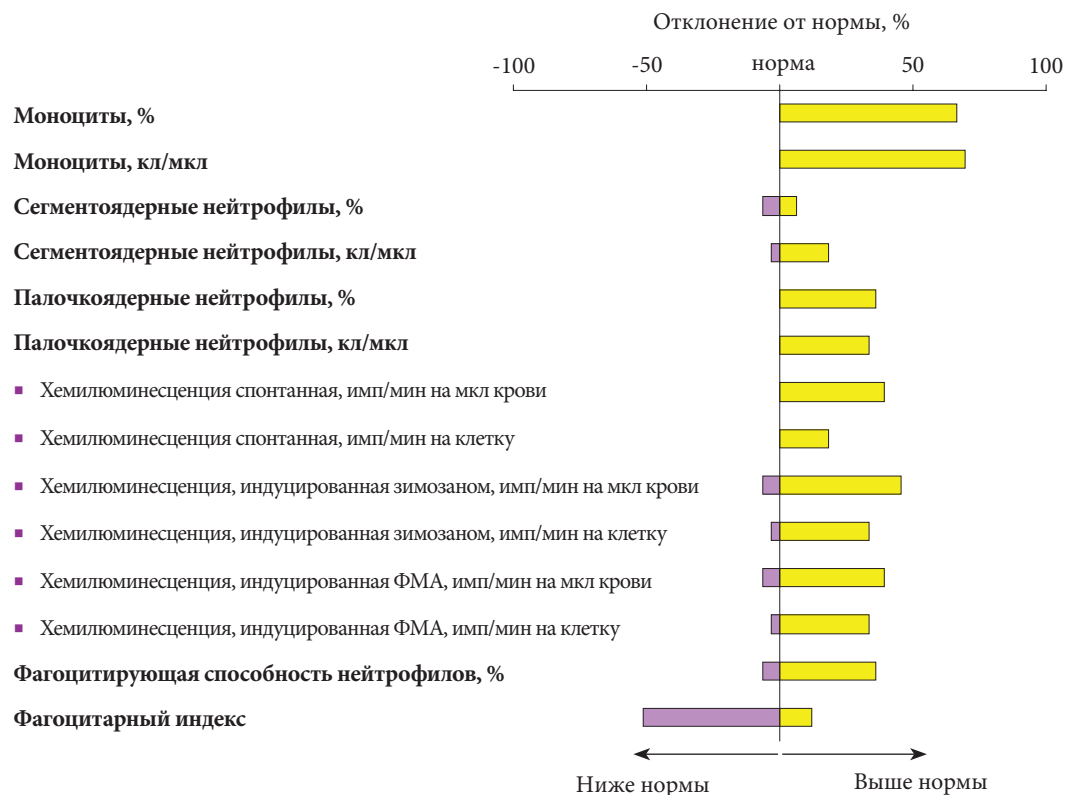


Рис. 3. Свойства фагоцитирующих клеток у больных хроническим простатитом (n = 70)

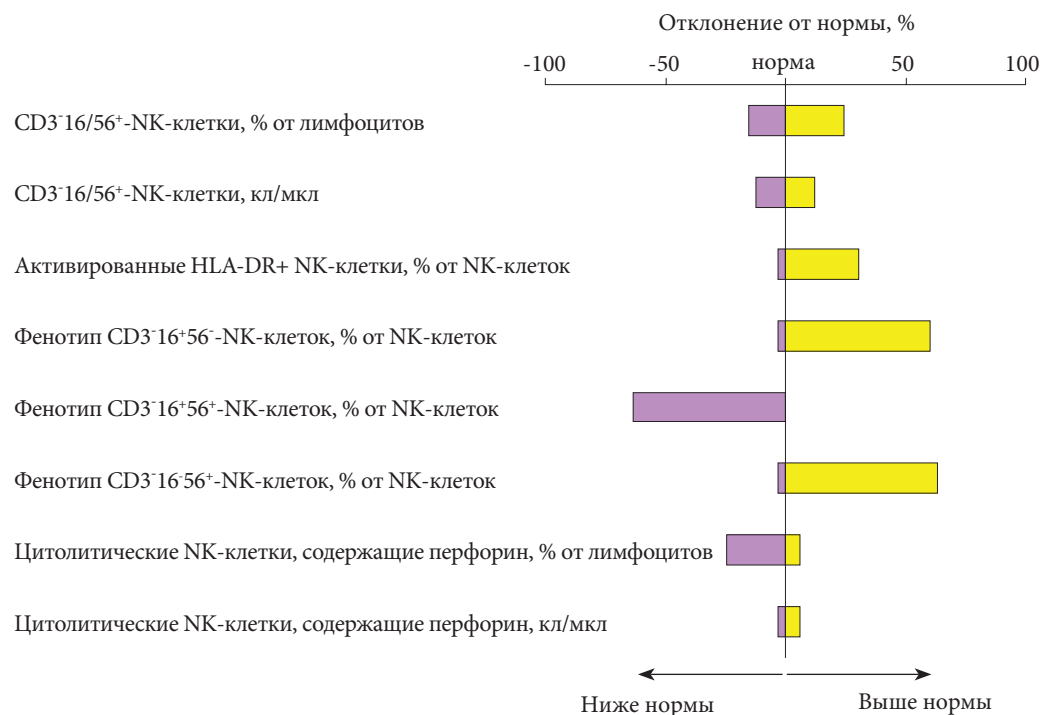


Рис. 4. Свойства NK-клеток у больных хроническим простатитом (n = 70)

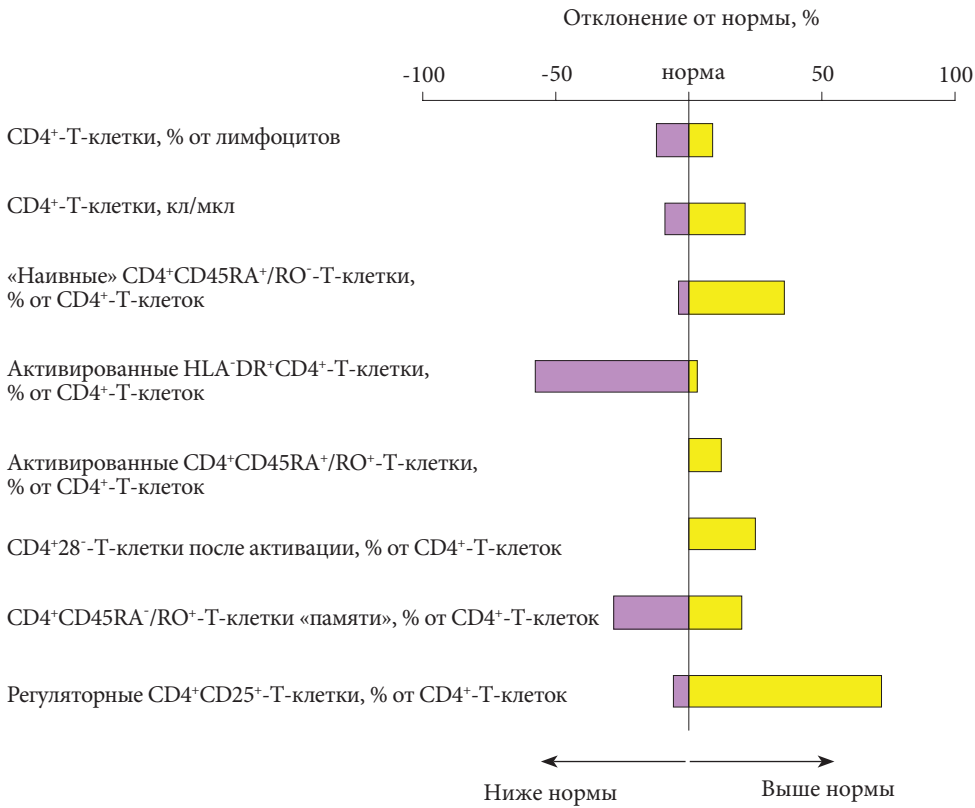


Рис. 5. Свойства CD4⁺-Т-клеток у больных хроническим простатитом (n = 70)

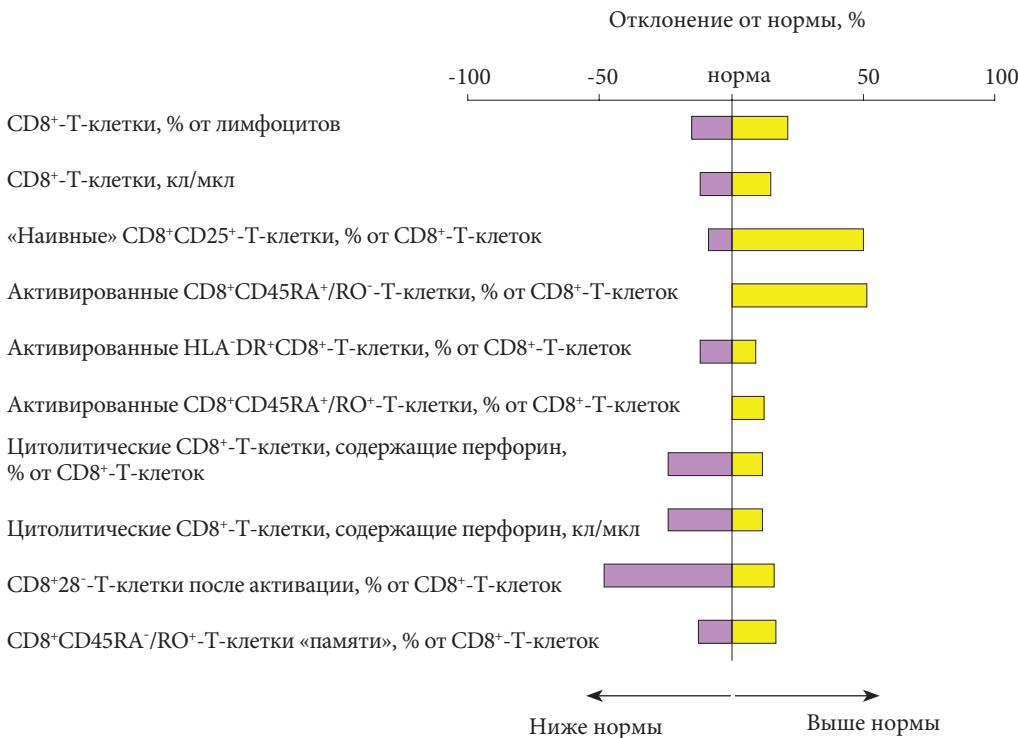


Рис. 6. Свойства CD8⁺-Т-клеток у больных хроническим простатитом (n = 70)

активации, что выразилось в повышении количества CD8⁺CD25⁺-Т-клеток. При этом дифференцировка CD8⁺-Т-клеток была замедленной: на фоне повышения количества «наивных» CD8⁺45RA⁺-Т-клеток (у 50% больных) количество CD8⁺28⁻-Т-клеток, «стареющих» после реакции на антиген, было снижено у 48% больных (рис. 6). Данные изменения указывают на наличие длительной иммунной реакции, отражающей хронический воспалительный процесс, и недостаточность Т-клеточного звена иммунитета. Существенных изменений состояния гуморального иммунитета у наших больных выявлено не было. Подводя итог, отметим, что у пациентов с хроническим простатитом отсутствуют значимые количественные нарушения иммунитета. Выявлены функциональные отклонения фагоцитов крови, НК-клеток и Т-лимфоцитов.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено большое количество различных иммунных препаратов. Многие из них малоэффективны и вызывают ряд побочных явлений, которые затрагивают не только иммунную систему и систему кроветворения, но и оказывают системный токсический эффект [11–14]. В первую очередь это касается бактериальных липополисахаридов и протеогликанов. Несмотря на то что интерфероны тормозят развитие инфекционного процесса, их эффективность в лечении хронического воспаления весьма ограничена. По сути, лечение интерферонами – это заместительная терапия, поэтому интерфероновые препараты приходится применять длительно. Кроме того, индукторы интерферона, в частности циклоферон, приводят к активации выработки интерферона далеко не у всех людей. Около 50% больных реагируют на них очень слабо или вовсе не реагируют [11–14]. Именно поэтому в настоящее время представляется интересным и перспективным изучение новых отечественных

Таблица 2. Динамика субъективной симптоматики и результаты микробиологического обследования у больных хроническим простатитом после лечения

Количество больных	Основная группа	Контрольная группа
Больные, предъявлявшие жалобы до лечения	46 (65,71%)	44 (62,86%)
Больные, не предъявлявшие жалобы после лечения	66 (94,3%)	58 (82,9%)
Больные, чьи жалобы после лечения уменьшились	4 (5,71%)	10 (14,29%)
Больные, чьи жалобы после лечения остались прежними	0	4 (5,71%)
Больные, у которых выявлена элиминация возбудителя	60 (85,71%)	50 (72,9%)

синтетических и природных препаратов, разработанных и внедренных в клиническую практику в последнее десятилетие. Одним из таких препаратов является Полиоксидоний.

Положительное действие Полиоксидония проявляется в основных его эффектах – иммуномодулирующем, детоксицирующем, антиоксидантном и мембраностабилизирующем [15]. Иммуномодулирующий эффект Полиоксидония связан с его способностью воздействовать на факторы естественной резистентности: моноциты/макрофаги, нейтрофилы и естественные киллеры, а также на факторы приобретенного иммунитета – гуморального и клеточного. Антиоксидантный эффект Полиоксидония реализуется через удаление из организма различных кислородных радикалов, что уменьшает повреждающее воздействие на ткани и снижает остроту воспалительного процесса [15]. В клинике урологии им. Р.М. Фронштейна Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было проведено исследование по оценке клинической эффективности применения Полиоксидония в лечении хронического бактериального простатита. В это исследование были включены 140 пациентов с хроническим простатитом. Для оценки эффективности иммуномодулирующей терапии Полиоксидонием все больные были разделены на 2 сопоставимые группы в зависи-

мости от применяемых методов терапии. Лечение пациентов простатитом первой – основной – группы (n = 70) проводилось антибактериальным препаратом в течение 28 дней и иммуномодулятором Полиоксидонием, который назначали по 6 мг внутримышечно 1 раз в сутки, первые три инъекции ежедневно, затем через день (всего 10 инъекций). Вторая – контрольная – группа (n = 70) получала только антибактериальные препараты в течение 28 дней. При анализе субъективной и объективной симптоматики определялась заметная положительная динамика в группе больных, получавших Полиоксидоний в сочетании с антибактериальным препаратом. После лечения жалобы полностью отсутствовали у 66 (94,3%) пациентов (табл. 2), у 4 (5,7%) отмечалось уменьшение клинической симптоматики. При монотерапии антибактериальными препаратами у 14 (20%) больных хроническим простатитом в той или иной степени сохранялась субъективная симптоматика. По результатам контрольных обследований были получены следующие итоговые показатели эффективности лечения: в 1-й группе возбудителей не обнаружено у 62 из 70 (88,6%), во 2-й группе – у 51 из 70 пациентов (72,9%). Больным, у которых при контрольном обследовании выявлены инфекции, проводился повторный курс антибактериальной терапии.

Таким образом, наибольшая эффективность лечения больных хроническим простатитом была достигнута в первой группе при использовании антибиотиков в сочетании с иммуномодулятором Полиоксидоний. При исследовании иммунного статуса у больных хроническим простатитом отмечены следующие изменения:

- нормализация количества активированных CD4⁺25⁺-Т-лимфоцитов (у 62,5% больных);
- увеличение числа больных с нормальным содержанием перфорина в NK-клетках (с 70% до 87,5%) и с нормальным количеством NK-клеток с умеренной цитолитической активностью (с 36% до 75%);
- повышение индекса пролиферации Т-лимфоцитов в ответ на активацию ФГА (нормальное значение было отмечено у 39% больных исходно и 50% больных после лечения);
- повышение фагоцитарного индекса.

Можно сделать вывод, что при использовании Полиоксидония одновременно с антибактериальными препаратами по возбудителю наносится двойной удар: антибиотик или другое химиотерапевтическое средство понижает функциональную активность микроба, а иммуномодулятор повышает функциональную активность фагоцитарных клеток, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма. ☺