

А.А. КАМАЛОВ,
Е.А. ЕФРЕМОВ,
С.Д. ДОРОФЕЕВ,
Д.А. ОХОБОВ,
Я.И. МЕЛЬНИК,
Д.А. БЕДРЕТДИНОВА

НИИ урологии
Росмедтехнологий,
Москва

Клинико-иммунологические аспекты хронического бактериального простатита на фоне проведения иммуномодулирующей терапии

Хронический простатит называют «корзиной для клинически неясных состояний». Возможно, именно поэтому 10% урологических больных в России выставляется именно этот диагноз. Хронический простатит является самым распространенным урологическим заболеванием у мужчин моложе 50 лет и третьим по частоте урологическим диагнозом у мужчин старше 50 лет.

Базисной характеристикой терапии хронического бактериального простатита должна быть комплексность, а именно: она должна включать в себя не только антибактериальную терапию, но и массаж предстательной железы, физиотерапию, иммуномодулирующую терапию, коррекцию образа жизни. В связи с тем, что при простатитах отмечаются нарушения в гуморальном и местном звеньях иммунитета (10-12, 22, 23, 33), в комплексной терапии простатитов огромное значение имеет применение иммуномодуляторов (13, 32, 37), например, по последним литературным данным, предполагается высокая эффективность интерферонов (7, 16, 17, 24, 29).

Известны следующие эффекты интерферонов: антипролифератив-

ный, противоопухолевый, противовирусный, иммуномодулирующий. Иммуномодулирующий эффект обусловлен способностью интерферонов модулировать взаимодействия иммунокомпетентных клеток. Этот механизм реализуется с помощью регуляции экспрессии белков HLA и чувствительности к цитокинам. Интерфероны способны стимулировать активность натуральных киллеров, макрофагов, простагландиновой и кортикостероидной систем, а также подавлять активность В-лимфоцитов. В результате происходит усиление фагоцитарных и цитотоксических реакций в зоне воспалительного очага, что ведет к эффективной элиминации инфекционного агента (2, 5, 21, 30, 38).

С учетом вышесказанного нами проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование 40 пациентов с подтвержденным хроническим бактериальным простатитом, целью исследования являлось изучение клинико-иммунологических аспектов хронического бактериального простатита на фоне проведения иммуномодулирующей терапии. Мы поставили перед собой следующие задачи: во-первых, изучить клинико-иммунологические показатели у пациентов с хроническим бактериальным простатитом, во-вторых, изу-

чить эффективность и безопасность применения интерферона-альфа (ИФНа) при хроническом бактериальном простатите, а именно, определить влияние препарата Генферон (суппозитории с рекомбинантным ИФНа, таурином и анестезином, ЗАО «БИОКАД», Россия) на выраженность воспалительных явлений в предстательной железе и клинических симптомов хронического простатита, изучить влияние препарата ИФН-α на состояние иммунной системы пациента, а также выяснить частоту и выраженность нежелательных явлений при его применении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Продолжительность исследования составила 4 месяца, в течение которых было проведено 3 визита. На скрининговом визите (0) оценивалось соответствие пациента критериям включения/исключения и подписывалось информированное согласие. Далее проводился опрос и клинический осмотр. Симптомы хронического простатита оценивались по шкале Национального института здоровья США NIH-CPSI. Были проведены клинические анализы крови и мочи, ПЦР-диагностика вируса простого герпеса I и II типов (ВПГ1+2), цитомегаловируса (ЦМВ) и *Chlamydia trachomatis* в соскобе эпителия уретры, бактериологическое и микроскопическое исследование секрета предстательной железы, а также трансректальное ультразвуковое исследование. В течение одного визита уточнялось соответствие пациента критериям включения/исключения с учетом данных ла-

Базисной характеристикой терапии хронического бактериального простатита должна быть комплексность, а именно: она должна включать в себя не только антибактериальную терапию, но и массаж предстательной железы, физиотерапию, иммуномодулирующую терапию, коррекцию образа жизни.

бораторных исследований. Образец венозной крови использовали для иммунологического анализа, включающего определение уровня интерферонов альфа и гамма, функциональной активности нейтрофилов, уровня иммуноглобулинов IgA, G и M. По результатам рандомизации (выбор одной из двух серий суппозитория методом случайных чисел) включенным в исследование пациентам назначались суппозитории, представляющие собой препарат Генферон или плацебо. Введение препарата осуществлялось ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней. Параллельно назначался препарат стандартной терапии – цiproфлоксацин в таблетках по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. В течение второго визита, на следующий день после окончания курса лечения, проводились те же обследования и анализы, кроме того регистрировались нежелательные явления, произошедшие во время приема исследуемого препарата. Через 3 месяца после завершения терапии устанавливали с пациентом телефонный контакт, во время которого регистрировали выраженность симптомов хронического простатита по шкале NIH-CPSI. Данные исследования анализировали по критериям безопасности и эффективности при помощи методов описательной, параметрической и непараметрической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 40 пациентов в возрасте от 20 до 54 лет (средний возраст $38,8 \pm 9,1$ года). При анализе рисунка 1 видно, что подавляющему большинству исследуемых (17 человек – 42,5%) было на момент начала исследования от 40 до 49 лет.

Выраженность симптомов хронического простатита оценивалась по шкале NIH-CPSI (рисунок 2). На скрининговом визите суммарный балл в среднем составил 26 баллов. В ходе лечения уровень выраженности симптомов хронического бактериального простатита снизился в обеих группах. При этом в первой группе суммарный балл по шкале NIH-CPSI на 2-м

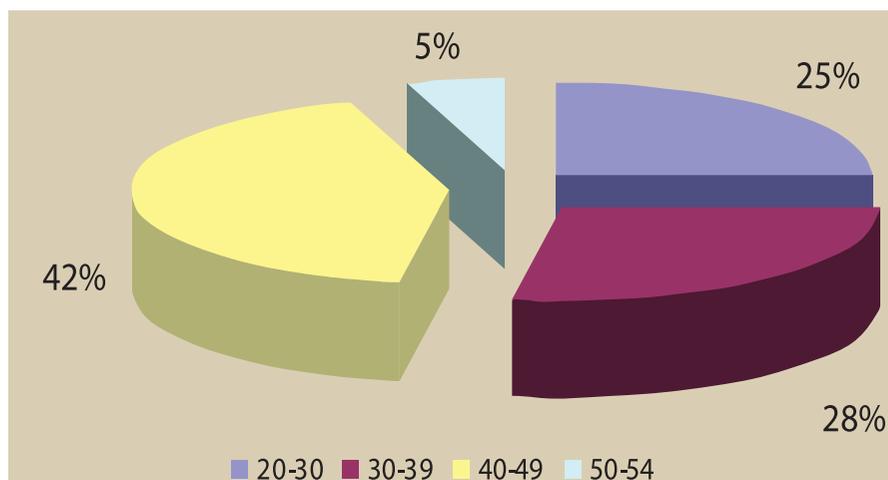


Рисунок 1. Распределение пациентов по возрастным группам (лет)

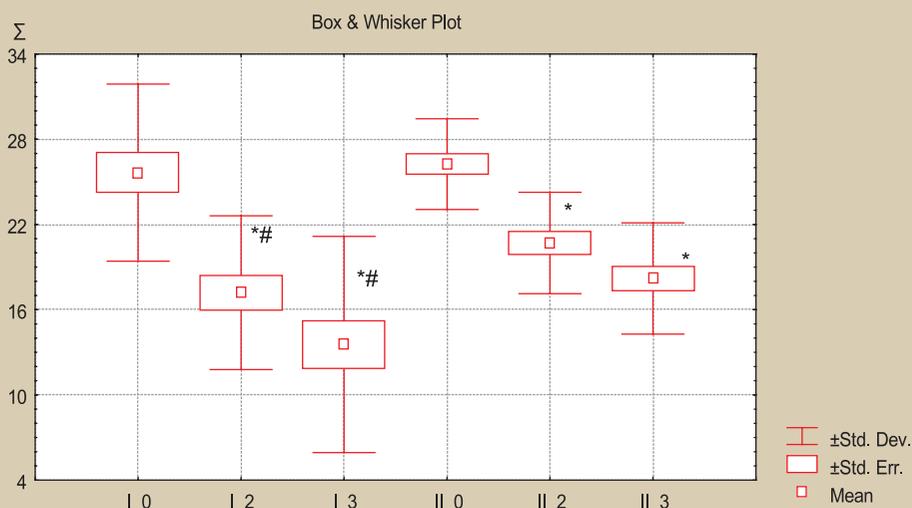


Рисунок 2. Оценка выраженности симптомов хронического простатита по шкале NIH-CPSI

#Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) между экспериментальной и контрольной группами, t-критерий Стьюдента

*Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) по сравнению с состоянием до лечения, дисперсионный анализ повторных измерений (F-критерий).

и 3-м визите был статистически значимо ниже, чем в контрольной ($p < 0,05$). Таким образом, в I группе снижение выраженности симптомов хронического бактериального простатита развивалось быстрее, нежели в группе стандартной терапии, что говорит о большей эффективности сочетания антибиотикотерапии и применения Генферона.

По результатам бактериологического исследования СПЖ до лечения у большинства пациентов были

выделены *E. coli* и *St. haemolyticus* (рисунок 3).

Бактериологическое исследование секрета простаты, выполненное после окончания терапии, выявило эрадикацию патогенных микроорганизмов у 60-70% пациентов с простатитом в обеих группах. При этом в экспериментальной группе наблюдалась более полная элиминация инфекционного агента (рисунок 4).

После лечения в секрете предстательной железы у 50% пациентов

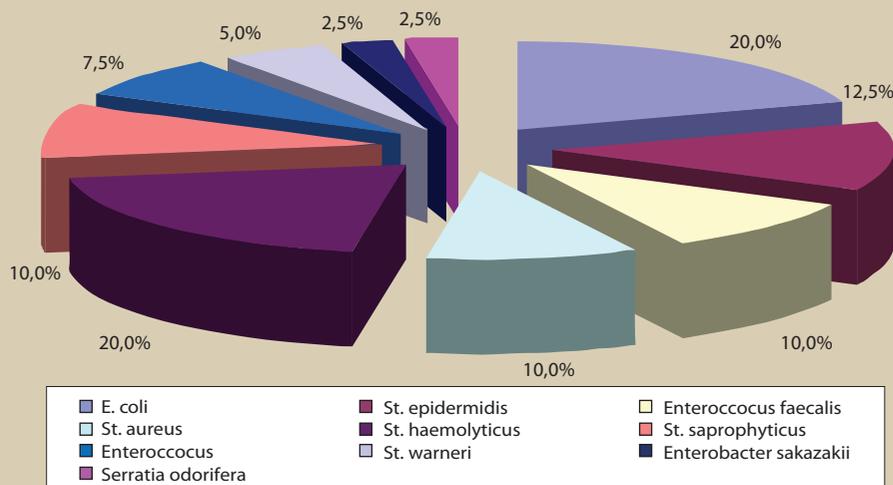


Рисунок 3. Результаты бактериологического исследования СПЖ до лечения

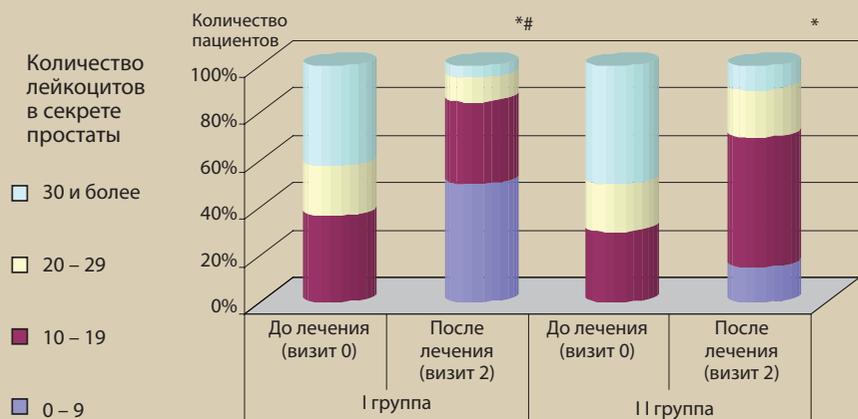


Рисунок 4. Динамика количества лейкоцитов в секрете предстательной железы

Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) между экспериментальной и контрольной группами, критерий Манна-Уитни;

* Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) по сравнению с состоянием до лечения, критерий Уилкоксона

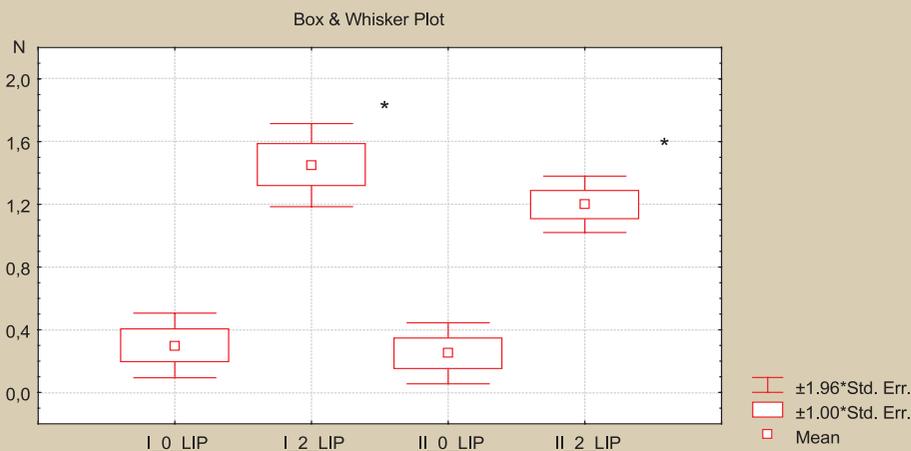


Рисунок 5. Динамика количества липоидных телец в секрете предстательной железы у пациентов экспериментальной и контрольной групп

* Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) по сравнению с состоянием до лечения, парный t-критерий Стьюдента
N - количество липоидных телец

экспериментальной группы отмечено снижение количества лейкоцитов до не более 10 в поле зрения, при этом в контрольной группе этот результат был достигнут только у 15%. Это говорит о том, что в экспериментальной группе снижение интенсивности воспалительного процесса было более выражено (рисунок 4).

Содержание липоидных телец является показателем секреторной функции предстательной железы. В норме их должно быть больше 100 в поле зрения. Увеличение количества липоидных телец свидетельствует о благоприятной тенденции к восстановлению нормальной секреторной функции предстательной железы (рисунок 5).

При анализе динамики количества макрофагов в секрете предстательной железы у пациентов экспериментальной и контрольной групп следует отметить, что количество макрофагов в первой группе значительно увеличилось. Данный эффект может быть трактован как увеличение активности фагоцитарных клеток и как следствие усиление иммунной защиты организма (рисунок 6).

При анализе концентраций интерферонов до и после лечения заметно, что до лечения у больных хроническим простатитом уровни ИФНа и ИФНγ значительно ниже нормы, которая показана штриховкой (рисунок 7).

После проведенного лечения наблюдалось повышение уровней ИФНа и ИФНγ, при этом в основной группе оно было значительно более выражено, нежели в контрольной. Следует обратить внимание, что в экспериментальной группе уровень ИФНа после лечения соответствовал норме.

Функциональную активность нейтрофилов определяли по реакции восстановления нитросинего тетразолия до и после лечения. Спонтанный НСТ-тест с интактными нейтрофильными гранулоцитами отражает степень функционального раздражения фагоцитирующих клеток in vivo, являясь косвенным показателем состояния иммунологического гомеостаза (рисунок 8).



генферон®

*№1 в комплексной терапии
урогенитальных инфекций*

- Уникальный состав:
- **Интерферон альфа-2**
иммуномодулирующее,
противовирусное,
антибактериальное действие
 - **Таурин**
антиоксидантное,
репаративное действие
 - **Анестезин**
устранение боли,
зуда, чувства жжения



Дополнительную информацию о препарате
Вы можете получить по тел.: (495) 992 82 99

■ www.genferon.ru

 **Биокаг**
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

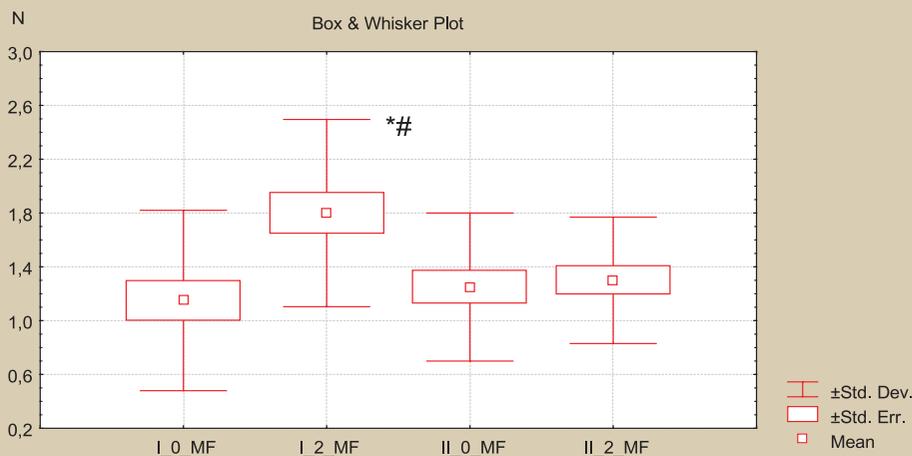


Рисунок 6. Динамика количества макрофагов в секрете предстательной железы у пациентов экспериментальной и контрольной групп

Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) между экспериментальной и контрольной группами, t -критерий Стьюдента
* Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) по сравнению с состоянием до лечения, парный t -критерий Стьюдента.
N – количество макрофагов.

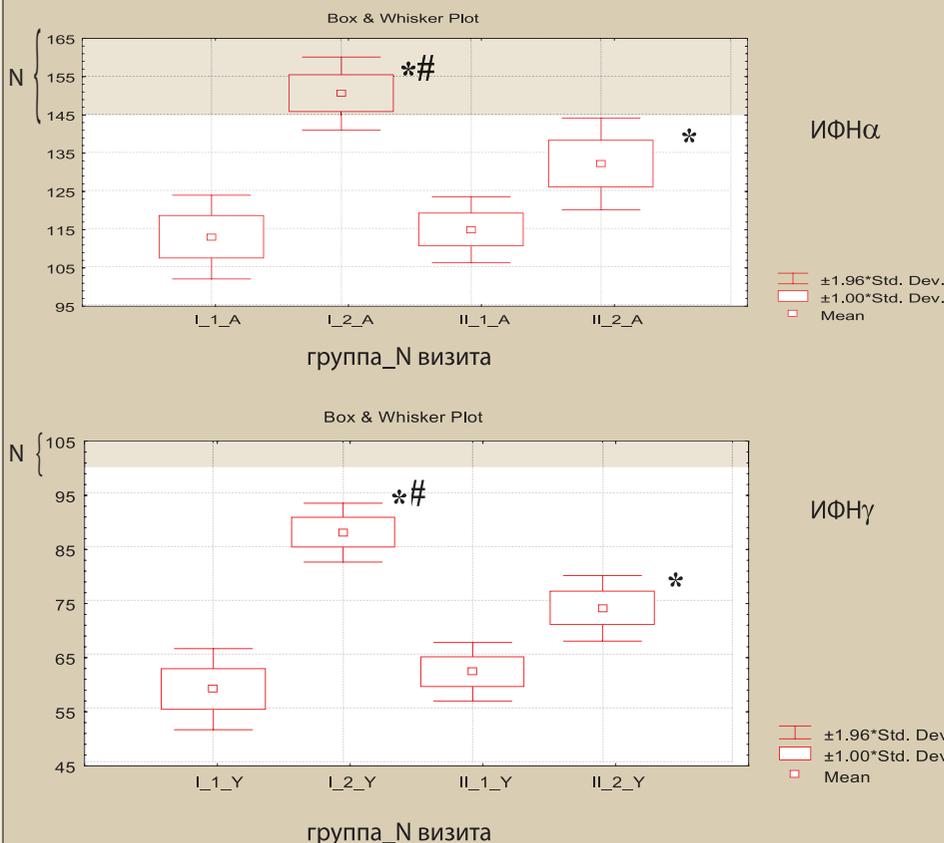


Рисунок 7. Динамика уровня ИФН α и ИФН γ у пациентов экспериментальной и контрольной групп

Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) между экспериментальной и контрольной группами, t -критерий Стьюдента
* Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) по сравнению с состоянием до лечения, парный t -критерий Стьюдента
N – интервал нормальных значений
ME – международные единицы

По данным проведенного до лечения теста, была отмечена значительная декомпенсация функции фагоцитарных клеток. В первой группе после лечения отмечено значительное усиление функциональной активности нейтрофилов до нормы. Во второй группе во время лечения статистически значимых изменений данного параметра отмечено не было.

Аналогичные результаты получены при анализе параметров НСТ-стимулированного теста, который характеризует потенциальную активность нейтрофилов и рассматривается как биохимический критерий их готовности к завершению фагоцитоза (рисунок 9). Снижение этого показателя позволяет диагностировать блокаду выработки кислородозависимых бактерицидных факторов. После лечения в первой группе отмечено значительное усиление функциональной активности нейтрофилов. Во второй группе, напротив, отмечено ее снижение.

Уровень sIgA в секрете предстательной железы определяли до и после лечения. Как показано на рисунке 10, до лечения концентрация sIgA была значительно ниже нормы. В обеих группах после лечения уровень секреторного IgA сильно повысился, причем в первой группе практически в 2 раза, во второй – только в 1,5 раза. Это свидетельствует об усилении местных защитных реакций, которое было более выражено в экспериментальной группе.

Концентрации иммуноглобулинов также определяли также в крови пациентов до и после лечения. До лечения у всех больных уровни иммуноглобулинов были значительно повышены. После проведенного лечения их концентрации снизились, при этом в большей степени – в экспериментальной группе. Это говорит о выраженном положительном влиянии интерферонотерапии на показатели гуморального иммунитета, а также об уменьшении интенсивности воспалительного процесса (рисунки 11-13).

За все время исследования аллергических реакций и других по-

бочных эффектов применявшихся лекарственных препаратов зарегистрировано не было. Также не было выявлено отклонений в клинических анализах крови и мочи, а также в результатах трансректального ультразвукового исследования, что говорит о безопасности препарата.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

В работе использовались следующие критерии эффективности терапии: снижение показателя на 50% и более расценивалось как выраженный эффект, от 25 до 50% – как хороший эффект, уменьшение показателя менее чем на 25% – как удовлетворительный эффект, а отсутствие динамики или ухудшение состояния пациента – как неудовлетворительный эффект.

Прежде всего, клиническая эффективность оценивалась по выраженности симптомов ХП. Из данных, представленных на рисунке 14, следует, что в экспериментальной группе у 70% пациентов наблюдался выраженный или хороший эффект, в то время как в группе контроля они были отмечены лишь у 30% пациентов.

Результаты бактериологического исследования свидетельствуют о том, что в экспериментальной группе наблюдалась более полная элиминация инфекционного агента по сравнению с контрольной группой (рисунок 15).

Анализ совокупных данных позволяет сделать вывод о том, что выраженный и хороший эффект отмечался в экспериментальной группе в 75% случаев, что больше аналогичного показателя в контрольной группе (60%) (рисунок 16).

Критерий χ^2 (хи-квадрат) применяется для сравнения распределений объектов двух совокупностей на основе измерений по шкале наименований в двух независимых выборках.

В ходе настоящего исследования выяснено, что для пациентов с хроническим бактериальным простатитом характерны патологические изменения иммунологических показателей, свидетельствующие о депрессии иммунной системы

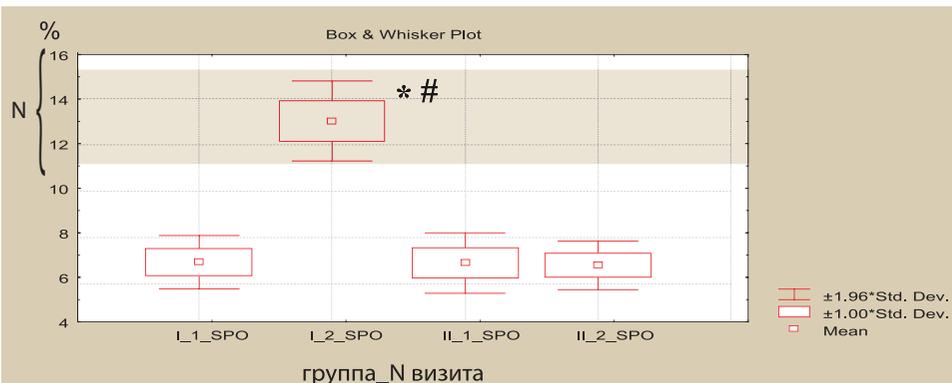


Рисунок 8. Динамика результатов НСТ-спонтанного теста

Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) между экспериментальной и контрольной группами, t-критерий Стьюдента, * Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) по сравнению с состоянием до лечения, парный t-критерий Стьюдента. Обозначения: по шкале ординат – результаты НСТ-спонтанного теста (в %), по оси абсцисс – группы в формате «группа_номер визита». Mean – среднее значение, Std. Dev. – стандартное отклонение

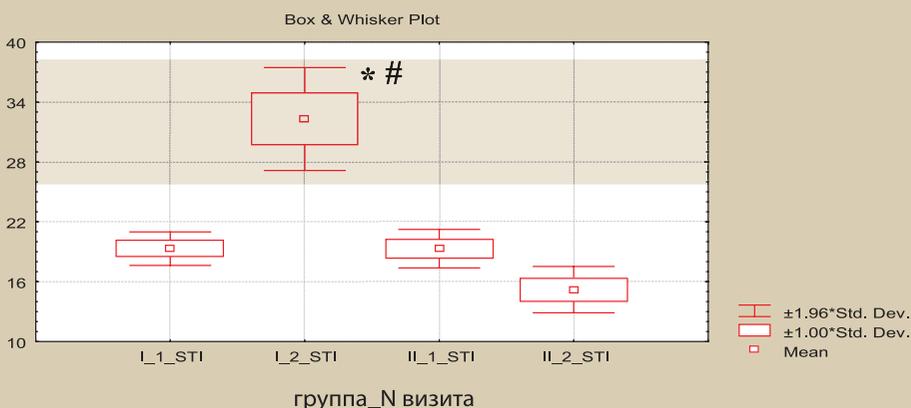


Рисунок 9. Динамика результатов НСТ-стимулированного теста

Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) между экспериментальной и контрольной группами, t-критерий Стьюдента, * Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) по сравнению с состоянием до лечения, парный t-критерий Стьюдента. Обозначения: по шкале ординат – результаты НСТ-стимулированного теста (в %), по оси абсцисс – группы в формате «группа_номер визита». Mean – среднее значение, Std. Dev. – стандартное отклонение

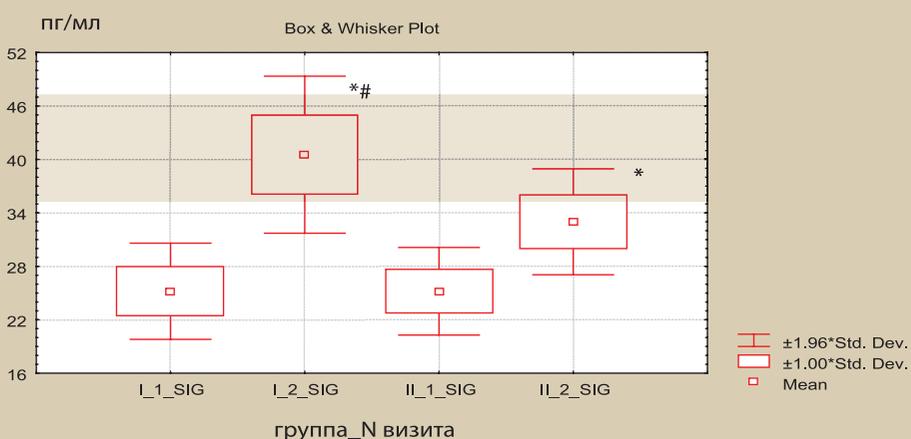


Рисунок 10. Динамика концентрации sIgA в секрете предстательной железы у пациентов экспериментальной и контрольной групп

Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) между экспериментальной и контрольной группами, t-критерий Стьюдента, * Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) по сравнению с состоянием до лечения, парный t-критерий Стьюдента. Обозначения: по шкале ординат – уровень sIgA (в ng/ml – нанограмм/миллилитр), по оси абсцисс – группы в формате «группа_номер визита». Mean – среднее значение, Std. Dev. – стандартное отклонение

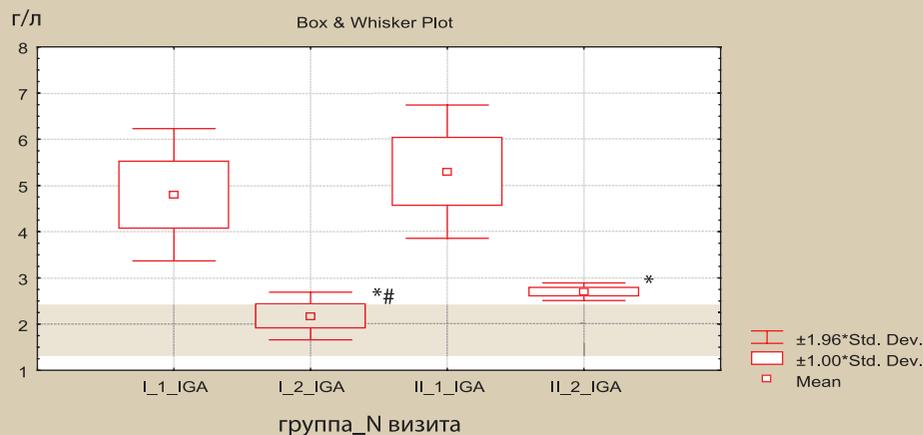


Рисунок 11. Динамика уровня IgA в крови у пациентов экспериментальной и контрольной групп
Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) между экспериментальной и контрольной группами, t-критерий Стьюдента, * Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) по сравнению с состоянием до лечения, парный t-критерий Стьюдента

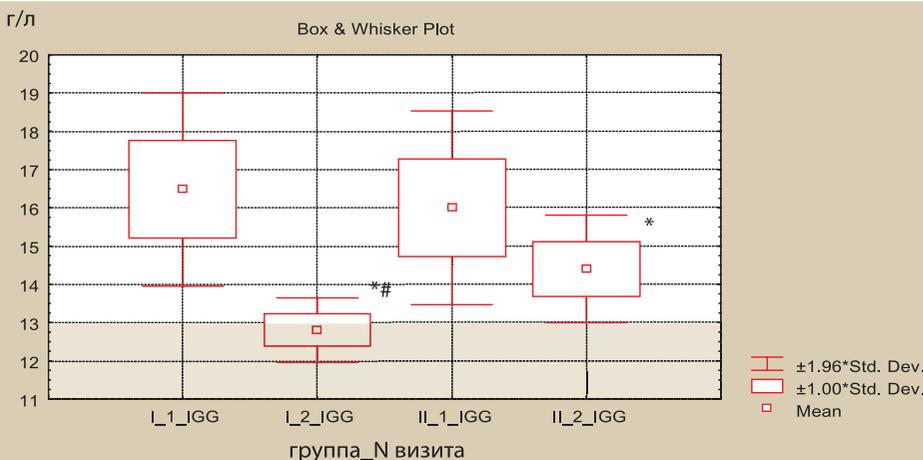


Рисунок 12. Динамика уровня IgG в крови у пациентов экспериментальной и контрольной групп
Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) между экспериментальной и контрольной группами, t-критерий Стьюдента, * Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) по сравнению с состоянием до лечения, парный t-критерий Стьюдента

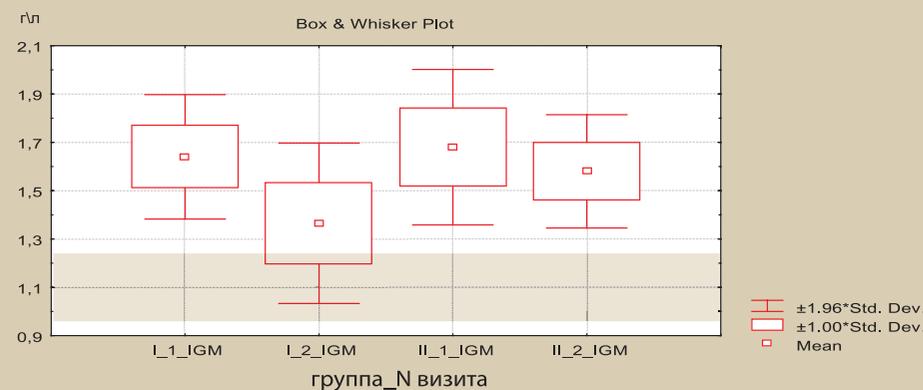


Рисунок 13. Динамика уровня IgM в крови у пациентов экспериментальной и контрольной групп
Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) между экспериментальной и контрольной группами, t-критерий Стьюдента, * Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) по сравнению с состоянием до лечения, парный t-критерий Стьюдента

(снижение уровней ИФНа и ИФН γ , sIgA, функциональной активности нейтрофилов, повышение концентраций IgA, IgG, IgM).

Таким образом, в составе комплексной терапии хронического бактериального простатита применение иммуномодулирующих препаратов оправдано и необходимо. В результате проведенного исследования показано, что препарат Генферон эффективен и безопасен при хроническом бактериальном простатите. При его применении снижается выраженность клинических симптомов хронического бактериального простатита, уменьшается выраженность воспалительных явлений в предстательной железе, стимулируется иммунная система пациента, что проявляется нормализацией иммунологических показателей.

В дальнейшем следует более подробно проанализировать изменения иммунного статуса пациентов с хроническим бактериальным простатитом, определить возможные механизмы действия интерферона- α и рассмотреть вероятность вирус-ассоциированной инфекции в предстательной железе у данных больных. Возможно, именно этим обусловлена высокая эффективность интерферонотерапии. У включенных в исследование больных была проведена ПЦР-диагностика вируса простого герпеса I и II типов (ВПГ1+2) и цитомегаловируса (ЦМВ) в соскобе эпителия уретры. Однако помимо этих вирусов вирусный простатит предположительно могут вызывать также вирус папилломы человека и вирус опоясывающего лишая, хотя данных в литературе по этому поводу чрезвычайно мало (1, 4, 6, 9, 15, 27, 28, 34). В клинической практике диагноз вирусного простатита ставится урологами редко. Причина, по-видимому, заключается в том, что вирусологические методы диагностики не входят в стандарт обследования больных с хроническим простатитом. В силу стереотипов мышления врача пациентом традиционно проводится обследо-

вание на половые инфекции невирусной природы.

Все это позволяет представить многообразие возможных направлений в лечении хронического простатита и подтверждает необходимость разработки индивидуальных терапевтических программ для каждого больного. **EBD**

Список литературы:

- Benson, P.J. and C.S. Smith, Cytomegalovirus prostatitis. *Urology*, 1992. 40(2): p. 165-7
- Chen, M., Z. Lin, and X. Cao, [Immunological mechanism of human alpha-interferon gene therapy for treatment of melanoma]. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*, 2001. 17(5): p. 306-8
- Collins, M.M. and M.J. Barry, Epidemiology of chronic prostatitis. *Curr Opin Urol*, 1998. 8(1): p. 33-7
- Coombs, R.W., et al., Lower genitourinary tract sources of seminal HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006. 41(4): p. 430-8
- Daines, M.O. and G.K. Hershey, A novel mechanism by which interferon-gamma can regulate interleukin (IL)-13 responses. Evidence for intracellular stores of IL-13 receptor alpha-2 and their rapid mobilization by interferon-gamma. *J Biol Chem*, 2002. 277(12): p. 10387-93
- Dikov, D., F.P. Chatelet, and J. Dimitrakov, Pathologic features of necrotizing adenoviral prostatitis in an AIDS patient. *Int J Surg Pathol*, 2005. 13(2): p. 227-31
- Ding, X.G., et al., [IFN-gamma and TGF-beta1, levels in the expressed prostatic secretions of patients with chronic abacterial prostatitis]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2006. 12(11): p. 982-4
- Diokno, A.C., et al., Interstitial cystitis, gynecologic pelvic pain, prostatitis, and their epidemiology. *Int J Urol*, 2003. 10 Suppl: p. S3-6
- Doble, A., J.R. Harris, and D. Taylor-Robinson, Prostatodynia and herpes simplex virus infection. *Urology*, 1991. 38(3): p. 247-8
- Drannik, G.N., et al., [Local immunity of chronic prostatitis patients]. *Vestn Dermatol Venerol*, 1986(9): p. 66-70
- Drannik, G.N., et al., [T and B systems of immunity in patients with chronic prostatitis complicated by infertility]. *Urol Nefrol (Mosk)*, 1986(2): p. 59-61
- Gus'kov, A.R., N.K. Gorlina, and A.V. Simonova, [Chronic bacterial prostatitis as a manifestation of secondary immunodeficiency state]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*, 1998(3): p. 47-51
- Guskov, A.R. and N.K. Gorlina, Immunocorrection Therapy in Complex Treatment of Prostatitis. *Russ J Immunol*, 1998. 3(2): p. 159-166
- Horcajada, J.P., et al., Molecular epidemiology and evolution of resistance to quinolones in *Escherichia coli* after prolonged administration of ciprofloxacin in patients with prostatitis. *J Antimicrob Chemother*, 2002. 49(1): p. 55-9
- Iwasawa, A., et al., [Detection of human papillomavirus DNA in cases of sexually transmitted diseases (STD)]. *Kansenshogaku Zasshi*, 1992. 66(2): p. 165-71

Полный список литературы в редакции

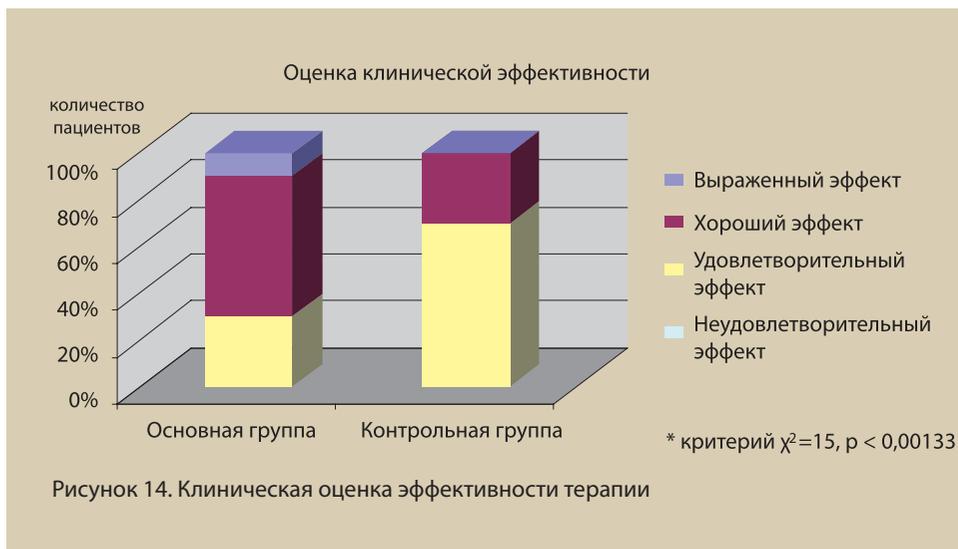


Рисунок 14. Клиническая оценка эффективности терапии

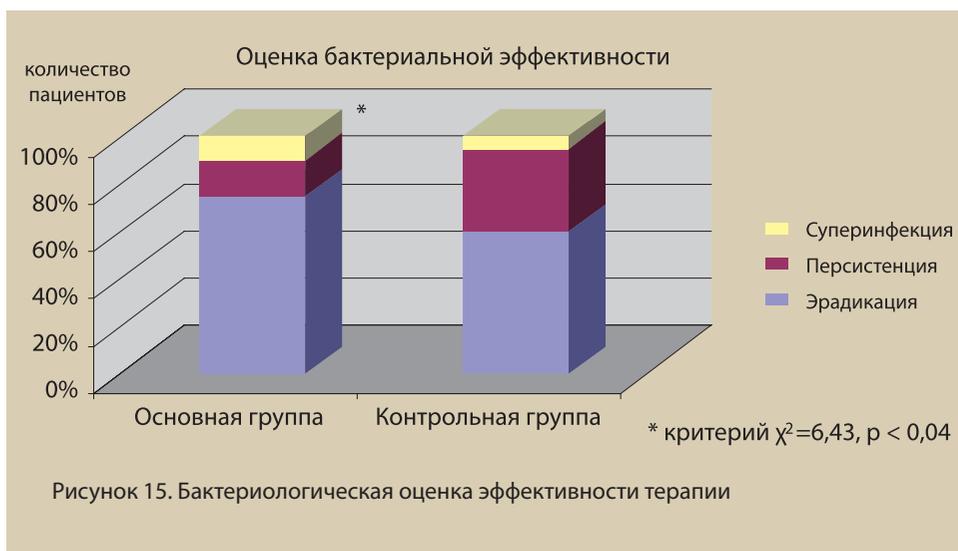


Рисунок 15. Бактериологическая оценка эффективности терапии

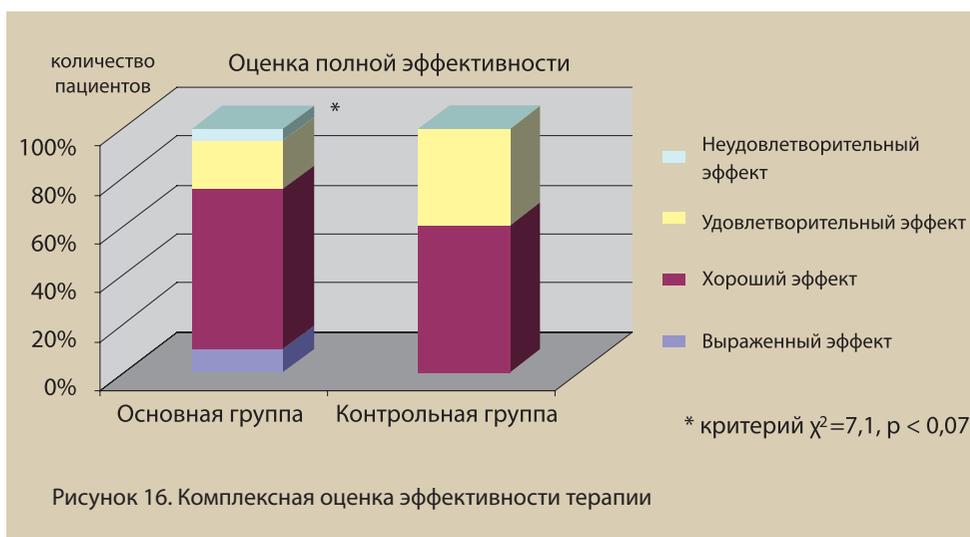


Рисунок 16. Комплексная оценка эффективности терапии