



Применение препарата Полиоксидоний в лечении хронического простатита

Е.А. Султанова

Адрес для переписки: Елена Анатольевна Султанова, elesultanova@rambler.ru

Представлены результаты исследования эффективности применения иммуномодулятора Полиоксидоний в комплексной терапии хронического простатита. У больных отсутствовали значимые количественные нарушения иммунитета, были выявлены функциональные нарушения фагоцитарной функции и функции Т-лимфоцитов. Полиоксидоний продемонстрировал иммунокорректирующий эффект, а также повысил клиническую и лабораторную эффективность лечения. Разные формы препарата (инъекции или суппозитории) показали равнозначную эффективность.

Ключевые слова: хронический простатит, антибиотикотерапия, иммуномодулятор, Полиоксидоний

Введение

Согласно наиболее часто используемой в настоящее время классификации, предложенной Национальным институтом здоровья США и Национальным институтом по проблемам диабета, питания и болезней почек США (1995) и одобренной Европейской международной согласительной комиссией по проблемам простатита, выделяют:

1. Острый бактериальный простатит.
2. Хронический бактериальный простатит.
3. Синдром хронической тазовой боли (СХТБ):

А. Воспалительный СХТБ (лейкоциты в эякуляте, моче, секрете простаты);

Б. Невоспалительный СХТБ (отсутствие лейкоцитов в эякуляте, моче, секрете простаты).

4. Бессимптомный воспалительный простатит (в отсутствие клинических симптомов заболевания диагноз устанавливается на основании микроскопического исследования биопсийных образцов предстательной железы или секрета простаты, полученного во время диагностики по поводу иных заболеваний).

Рост заболеваемости хроническим простатитом среди мужчин активного возраста в последние десяти-

летия отмечается во всех странах мира, что связано с малоподвижным образом жизни, влиянием вредных факторов окружающей среды, бесконтрольным применением лекарственных средств, аллергизацией населения и другими факторами. Распространенность хронического простатита в общей популяции составляет 5–8% [1–5]. Клинико-иммунологический анализ позволяет констатировать, что хронический простатит – это хронический воспалительный процесс, связанный с изменениями местного и системного иммунитета (и клеточного, и гуморального), факторов неспецифической защиты, с нередко формирующимся вторичным иммунодефицитным состоянием. Трудности лечения хронического простатита обусловлены длительным рецидивирующим течением, многообразием этиологических факторов и патогенетических механизмов развития заболевания, вовлеченностью нескольких систем организма – урогенитальной, эндокринной, сосудистой, иммунной. Большинство существующих в настоящее время традиционных методов лечения не обеспечивают необходимого терапевтического эффекта и не способствуют улучшению качества жизни пациентов.



Среди причин неэффективности традиционных схем лечения 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 четырех недель);
- полирезистентная флора.

Следует отметить, что еще несколько лет назад в структуре возбудителей хронического простатита превалировала *Escherichia coli*. В настоящее время все чаще выявляются представители рода *Enterobacter*, а также *Enterococcus faecalis*. 10–15% случаев приходится на *Pseudomonas aeruginosa*, виды *Serratia*, *Klebsiella* и *Enterobacter aerogenes*, а также *Acinetobacter* spp. Высказываются предположения об этиологической роли таких грамположительных организмов, как *Staphylococcus saprophyticus*, гемолитических стафилококков, *Staphylococcus aureus* и других коагулазонегативных стафилококков. Все чаще при обследовании обнаруживают уреоплазмы, микоплазмы, хламидии, трихомонады, гарднереллы, анаэробы, грибы рода *Candida*, которые относятся к вероятным этиологическим факторам хронического простатита [6–9].

Особенностью этих возбудителей является иной спектр антибактериальной чувствительности, а также высокий процент антибиотикорезистентных штаммов. В этой связи одним из путей оптимизации терапии хронического простатита является назначение антимикробного препарата на основании результатов бактериологического исследования секрета простаты или спермы с определением антибактериальной чувствительности [10].

Другим путем повышения эффективности антибактериальной и противовоспалительной терапии при хроническом простатите является одновременное применение иммуномодулирующих средств. Среди таких средств можно вы-

делить Полиоксидоний – отечественный препарат, обладающий не только иммуностропной, но также и выраженной детоксикационной активностью, которая не зависит от иммунных механизмов. Положительное действие Полиоксидония на организм человека проявляется четырьмя основными его эффектами – иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным, мембраностабилизирующим.

Иммуномодулирующий эффект Полиоксидония обусловлен его способностью воздействовать на факторы естественной резистентности: моноциты/макрофаги, нейтрофилы и естественные киллеры (NK-клетки), а также на факторы приобретенного иммунитета – гуморального и клеточного, то есть факторы ранней защиты организма от инфекции.

Взаимодействие Полиоксидония с нейтрофилами и моноцитами ведет к изменению их функциональной активности, что проявляется усилением синтеза цитокинов и фагоцитоза. При взаимодействии Полиоксидония с нейтрофилами происходит активация их миграции в очаг воспаления. Взаимодействуя с мононуклеарами периферической крови человека, Полиоксидоний усиливает цитотоксичность NK-клеток, но только в том случае, если эта цитотоксичность была исходно понижена. На нормальный или повышенный уровни цитотоксичности он не оказывает влияния. Другими словами, действие Полиоксидония зависит от исходного состояния функциональной активности факторов иммунной системы.

Антиоксидантное свойство Полиоксидония проявляется в способности удалять из организма кислородные радикалы, что позволяет снизить остроту воспалительного процесса [4].

Материал и методы

В Российско-израильском медицинском центре «РАМБАМ» в период с 2010 по 2014 г. было обследовано 43 пациента в возрасте от 18 до 53 лет с хроническим бактери-

альным простатитом, ранее проходивших лечение по поводу данного заболевания без применения иммуномодуляторов. Заболевание рецидивировало в среднем через два-три месяца после окончания антибактериальной терапии, а иногда и раньше. Среднее число курсов лечения за последний год составляло 3,4.

Минимальный объем обследования включал трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, мазок из уретры (выполнение исследования методом полимеразной цепной реакции – ПЦР), микроскопию секрета предстательной железы и посев спермы/секрета предстательной железы. 12 пациентам до начала лечения и после его завершения было выполнено исследование иммунного статуса: оценивали свойства фагоцитирующих клеток, NK-клеток, популяционный состав лимфоцитов и сывороточные факторы иммунной защиты.

В ходе лечения всем пациентам была назначена антибактериальная терапия с учетом чувствительности микроба к антибиотикам (длительность терапии составляла 28 дней), а также препарат Полиоксидоний внутримышечно (по 6 мг через день – первые пять инъекций, затем по 6 мг два раза в неделю – еще пять инъекций) или ректально (по 12 мг/сут в течение 10 дней).

Результаты и обсуждение

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.

При исследовании иммунного статуса у 67% больных хроническим простатитом отмечалось изменение свойств фагоцитирующих клеток – увеличение относительного и абсолютного числа моноцитов, что указывает на активацию данного звена иммунитета. Однако

урология



индекс фагоцитоза (среднее число бактериальных клеток, поглощенных одним фагоцитом) оставался сниженным у 50% больных, а его среднее значение приближалось 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. У 67% пациентов было отмечено снижение цитолитической активности НК-клеток (которая оценивается по содержанию внутриклеточного перфорина). НК-клетки способны лизировать клетки, инфицированные возбудителем, или собственные измененные клетки. Возможно, данные изменения свидетельствуют о нарушении клеточного звена иммунной защиты при хроническом воспалительном процессе.

При анализе популяционного состава лимфоцитов количественных изменений выявлено не было, однако имелись изменения функциональных показателей Т-клеток. У 58% обследованных количество активированных CD4⁺HLA-DR⁺Т-лимфоцитов было снижено, что может свидетельствовать о недостаточной антигенной стимуляции Т-клеток. Таким образом, можно предполагать, что при длительных вялотекущих инфекциях иммунная система не всегда распознает возбудителя в качестве антигена, вследствие чего возникает недостаточность Т-клеточного звена иммунитета.

Отдельного внимания заслуживает повышение концентрации в крови у 50% пациентов CD8⁺Т-клеток (супрессоров), что свидетельствует о наличии интенсивной или продолжительной иммунной реакции, то есть длительного воспалительного процесса.

Существенных изменений состояния гуморального иммунитета у обследованных больных выявлено не было.

Таким образом, у пациентов с хроническим простатитом отсутствовали значимые количественные

нарушения иммунитета, однако были выявлены функциональные отклонения фагоцитов крови и Т-лимфоцитов.

После проведенного лечения при исследовании иммунного статуса у больных хроническим простатитом отмечены следующие изменения:

- нормализация количества активированных CD4⁺25⁺Т-лимфоцитов (у 75% больных);
- увеличение числа больных с нормальным содержанием перфорина в НК-клетках (до 92%);
- повышение фагоцитарного индекса.

До лечения больные хроническим простатитом жаловались на боль над лобком, в паху и промежности (100%), дизурические расстройства (90%), выражавшиеся в виде учащенного болезненного мочеиспускания, а также боль или дискомфорт при завершении полового акта (эякуляции) (51%). При пальцевом ректальном исследовании предстательная железа была болезненна, пастозна. У всех больных в секрете предстательной железы было повышено количество лейкоцитов. При посеве секрета предстательной железы/спермы у большей части (72%) больных был выявлен *Enterococcus faecalis*. После лечения жалобы полностью отсутствовали у 95% (n=41) больных. Через три-четыре недели после окончания терапии эрадикация возбудителя была достигнута в 95% (n=41) случаев. Оставшимся двум больным был проведен повторный курс антибактериальной терапии с учетом чувствительности высеянной микрофлоры. Через пять-шесть месяцев после окончания лечения жалобы и воспалительные изменения в анализах отсутствовали у 90% (n=39) больных.

Если сравнить результаты исследования с результатами предыдущего лечения этих же пациентов, которое не включало применение иммуномодулятора, можно сделать вывод о том, что включение Полиоксидония в состав терапии позволяет удлинить ремиссию заболевания по меньшей мере в два раза (с двух-трех до шести месяцев).

Разные формы Полиоксидония (инъекции и суппозитории) продемонстрировали сравнимую клиническую эффективность и в равной степени способствовали нормализации показателей иммунного статуса.

Клинический пример 1

Больной Д., 28 лет, обратился с жалобами на учащенное мочеиспускание с режью, боль в промежности и над лобком. За последние два года пациент прошел шесть курсов антибактериальной терапии с учетом чувствительности микрофлоры, причем пять из них пришлось на последний год. По данным ультразвукового исследования предстательная железа была нормальных размеров, имела неоднородную структуру с множественными гиперэхогенными включениями. Исследование, проведенное методом ПЦР, позволило исключить наличие специфических возбудителей. В секрете предстательной железы количество лейкоцитов составляло 120–130 в п/зр. В посеве спермы выявлен рост *Escherichia coli* в титре 5×10^6 с высокой степенью чувствительности к фторхинолонам (левофлоксацину, офлоксацину). Исследование иммунного статуса выявило нарушения показателей фагоцитарного звена иммунной системы – были снижены фагоцитарный индекс и цитолитическая активность НК-клеток.

Больному был назначен левофлоксацин 500 мг один раз в день в течение 28 дней, сосудистые и противовоспалительные препараты, а также препарат Полиоксидоний по 6 мг внутримышечно через день – пять инъекций, затем два раза в неделю – еще пять инъекций.

Состояние пациента стало улучшаться на пятый день лечения. Контрольные обследования (сразу после окончания антибактериальной терапии, через три недели после окончания лечения и через шесть месяцев) подтвердили отсутствие клинических проявлений заболевания и воспалительных изменений в секрете предстательной железы, а также эрадикацию возбудителя.



При контрольном исследовании иммунного статуса выявлена нормализация цитолитической активности НК-клеток и фагоцитарного индекса.

Клинический пример 2

Больной К., 48 лет, обратился с жалобами на практически постоянную боль при эякуляции. Указанные жалобы беспокоили пациента на протяжении последних семи лет. За это время он неоднократно получал антибактериальную терапию с незначительным и кратковременным эффектом.

Трансректальное ультразвуковое исследование показало незначительное увеличение в размерах предстательной железы (до 37 см³) и ее диффузно неоднородную структуру. Исследование, проведенное методом ПЦР, исключило наличие возбудителей инфекций, передаваемых половым путем. В секрете предстательной железы количество лейкоцитов составля-

ло 15–20 в п/зр. В посеве спермы выявлен рост *Enterococcus faecalis* в титре 1×10^5 с чувствительностью к фторхинолонам (левофлоксацину, офлоксацину, ципрофлоксацину).

Больному было проведено лечение ципрофлоксацином по 500 мг два раза в день в течение 28 суток, сосудистыми и противовоспалительными препаратами, а также препаратом Полиоксидоний (по одной ректальной свече 12 мг на ночь, курс лечения 10 дней).

Состояние пациента стабильно улучшилось на 10-е сутки лечения. При контрольных обследованиях (сразу после окончания антибактериальной терапии, через четыре недели после окончания лечения и через пять месяцев) было установлено отсутствие клинических проявлений заболевания, отсутствие в секрете предстательной железы воспалительных изменений и подтверждена эрадикация возбудителя.

Заключение

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, благодаря чему достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма.

Следует отметить, что выбор тактики лечения хронического простатита часто вызывает определенные трудности. Длительно существующий хронический воспалительный процесс в предстательной железе может привести к ее склерозированию. В этой связи терапия заболевания должна быть комбинированной, опираться на результаты клинических испытаний и учитывать индивидуальные особенности каждого пациента. ☺

Литература

1. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Раснер П.И. Оптимизация алгоритма диагностики и лечения хронического бактериального простатита // Русский медицинский журнал. 2008. № 17. С. 1134–1138.
2. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.Н. Хронический простатит. Л.: Медицина, 1989.
3. Лопаткин Н.А., Сивков А.В., Аполихин О.И. и др. Хронический простатит: монография на CD-ROM. М.: НИИ урологии МЗ РФ, 2004.
4. Султанова Е.А. Диагностика и коррекция иммунных нарушений при хронических неосложненных инфекциях нижних мочевых путей, вызванных условно-патогенной микрофлорой: дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
5. Nickel J.C. Prostatitis: Evolving management strategies // Urol. Clin. North Am. 1999. Vol. 26. № 4. P. 737–751.
6. Степенский А.Б., Попов С.В., Муфазед М.Л. Диагностика и лечение хронического простатита // Consilium medicum. 2003. Т. 5. № 7. С. 396–401.
7. Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C. et al. EAU Guidelines for the management of urinary and male genital tract infections // Eur. Urol. 2001. Vol. 40. № 5. P. 576–588.
8. Bergman B. On the relevance of gram-positive bacteria in prostatitis // Infection. 1994. Vol. 22. Suppl. 1. P. 22.
9. Bundrick W., Heron S.P., Ray P. et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study // Urology. 2003. Vol. 62. № 3. P. 537–541.
10. Рациональная антимикробная фармакотерапия / под общ. ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Литтерра, 2007.

Polyoxidonium for the treatment of chronic prostatitis

Ye.A. Sultanova

The Russian-Israeli medical center 'Rambam'

Contact person: Yelena Anatolyevna Sultanova, elesultanova@rambler.ru

Efficacy of immunomodulator Poluoxidonium for add-on therapy of chronic prostatitis was studied in patients with normal lymphocyte population counts but with impaired function of phagocytes and T-lymphocytes. Treatment with Polyoxidonium was associated with immunocorrection effect and improved clinical and laboratory efficacy of combination treatment. Different formulations of Poluoxidonium produced similar effect.

Key words: chronic prostatitis, antibiotic threatment, immunomodulator, Polyoxidonium