

## НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА: ИНТЕРФЕРОН-ГАММА

Д. Ю. Пушкарь, Г. Р. Касян  
Кафедра урологии ИГМСУ, Москва

Представлены результаты проспективного открытого контролируемого исследования эффективности и безопасности препарата Ингарон (интерферон гамма – ИФН-γ) для 30 больных хроническим простатитом (ХП). Пациенты первой группы (n = 15) получали стандартную терапию ХП (антибиотик фторхинолонового ряда и α-адреноблокатор) в сочетании с ИФН-γ в дозе 500 000 МЕ; больные контрольной группы (n = 15) – только стандартную терапию без применения ИФН. Согласно результатам исследования, противорецидивное действие Ингарона после окончания курса лечения сохраняется в течение 6 месяцев у 66,7 % больных против 20 % у пациентов контрольной группы. Ингарон при курсовом лечении в рекомендуемой дозировке является безопасным препаратом с хорошей переносимостью и может быть рекомендован для комплексной терапии больных ХП.

**Ключевые слова:** предстательная железа, хронический простатит, иммунитет, интерферон гамма, Ингарон

The article presents the results from prospective open controlled study on efficacy and safety of the drug Ingaron (interferon gamma – IFN-γ) in 30 patients with chronic prostatitis (CP). Patients of the first group (n = 15) received standard therapy for CP (fluoroquinolone antibiotic and α-blocker) in combination with IFN-γ at a dose of 500 000 IU, patients of the control group (n = 15) – only standard therapy without the use of IFN. According to the results of study, of anti-relapse action of Ingaron persists for 6 months in 66,7 % of patients of experimental group versus 20 % of patients of control group after completion of treatment. Protracted treatment with Ingaron at the recommended dosage is safe and well tolerable, and can be recommended for the complex treatment of CP patients.

**Key words:** prostate, chronic prostatitis, immunity, interferon gamma, Ingaron

### Введение

Хронический простатит (ХП) в настоящее время остается весьма распространенным, недостаточно изученным и плохо поддающимся лечению заболеванием. Страдают простатитом мужчины преимущественно молодого и среднего возраста, т. е. наиболее сексуально активные, причем заболевание нередко осложняется нарушением копулятивной и генеративной функций. В последнее время простатит все чаще выявляется среди пожилых мужчин, при этом нередко сочетается с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Таким образом, проблема повышения эффективности диагностики и лечения ХП имеет не только медицинское, но и социальное значение.

Наши представления об этиологии и патогенезе ХП претерпели за последнее время значительные изменения. Первоначальное мнение о том, что ХП – это инфекционное заболевание, которое легко устранить антибиотиками, сменилось другим, согласно которому в основе патогенеза лежит воспаление, а основным патогенетическим лечением является противовоспалительное. Были приложены значительные усилия

для того, чтобы идентифицировать локализацию инфекции, ее причину. Современная медицина научилась справляться с инфекционными заболеваниями при помощи антибиотиков. И безусловно для большинства пациентов с бактериальным простатитом антибактериальная терапия является эффективным методом лечения. Использование же антибиотиков для больных хроническим абактериальным простатитом менее эффективно. В первую очередь это касается пациентов, прошедших неоднократные курсы лечения. Современные плацебо-контролируемые рандомизированные исследования по использованию антибиотиков для лечения простатита порой дают неоднозначные результаты, а именно: использование антибиотиков по своей эффективности не всегда превосходит применение плацебо. Мы знаем, как лечить воспаление – при помощи противовоспалительных препаратов. В то же время, согласно некоторым исследованиям, противовоспалительные препараты не могут применяться в виде монотерапии ХП [7, 8].

Основываясь на знаниях, накопленных при лечении ДГПЖ, мы используем α-адреноблокаторы и ингибиторы

5α-редуктазы для устранения ирритативных и обструктивных симптомов простатита. Однако эффективность α-адреноблокаторов у больных ХП далека от идеальной. Препараты, ингибирующие 5α-редуктазу, обеспечивают хорошие результаты в первую очередь пациентам пожилого возраста с увеличенной простатой, т. е. именно в тех случаях, когда есть сочетание простатита и ДГПЖ. Похожая ситуация наблюдается и при применении пентозанполисульфата – препарата, восстанавливающего полигликановый слой слизистой оболочки мочевого пузыря. Этот препарат эффективен лишь для тех больных, у которых симптомы простатита сочетаются с таковыми интерстициального воспаления мочевого пузыря.

Многие из врачей считают, что симптомы ХП или хронической тазовой боли связаны исключительно с предстательной железой, а не с мочевым пузырем. Такая традиционная биомедицинская модель ХП не всегда может объяснить состояние больного и должна быть пересмотрена. Остается нерешенным вопрос о методах профилактики рецидивирования этого состояния. Наша работа ставит перед собой цель ознакомить читателя с некото-

рыми современными тенденциями в диагностике и лечении ХП.

Во второй половине XX в. был открыт и начал активно использоваться в клинических исследованиях цитокин, играющий ключевую роль в противоинфекционном иммунитете — интерферон гамма (ИФН-γ). Многосторонние фундаментальные исследования показали, что ИФН-γ участвует в различных клеточных программах посредством транскрипционного контроля большого количества генов.

Интерфероны — мультигенное семейство индуцибельных белков-цитокинов, оказывающих разнообразное воздействие на клетки, включая противовирусное, противоинфекционное, антипролиферативное, противоопухолевое, иммуномодулирующее и т. д. ИФН-γ является мощным активатором макрофагов и завершено фагоцитоза. ИФН-γ приводит к активному синтезу в макрофагах окиси азота, которая оказывает влияние на множество внутриклеточных процессов.

Защитная роль Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+ осуществляется посредством секреции ими ИФН-γ. Цитотоксические Т-лимфоциты выделяют этот цитокин в ответ на внутриклеточную инфекцию. ИФН-γ оказывает влияние на ингибирование вирусной репликации.

Кроме того, одним из основных факторов, определяющих использование ИФН-γ при абактериальном простатите является его способность переключать тип иммунного ответа и активировать клеточный иммунитет. Эта субстанция является необходимым стимулятором внутренних резервов организма.

#### **Иммуномодулирующее действие ИФН-γ**

Наиболее важное отличие ИФН-γ от других интерферонов заключается в иммуномодулирующих свойствах этой молекулы. ИФН-γ оказывает мощные эффекты по активации фагоцитов, включая генерирование в фагоцитах токсических метаболитов кислорода, способных к внутриклеточному уничтожению микроорганизмов, таких как *Staphylococcus aureus*,

*Chlamydia trachomatis* и др. На молекулярном уровне ИФН-γ включает в клетках работу генов, ответственных за микробоцидное действие, в частности, кодирующих синтез синтазы окиси азота — фермента, генерирующего NO-радикалы. Кроме того, активируется ген NADPH-оксидазы фагоцитов, генерирующий кислородные радикалы.

Еще один индуцируемый генный продукт — индоламин-2,3-дезоксигеназа — понижает уровень триптофана и вызывает голодание внутриклеточных патогенов (Decker и соавт., 2002). Кроме того, он способствует созреванию фагосом, противостоящих внутриклеточным патогенам (MacMicking и соавт., 2004).

ИФН-γ играет важную роль и во врожденном, и в приобретенном иммунитете (Vigon и соавт., 2001). В ответ на активацию Т-лимфоцитов антигенами последние продуцируют различные цитокины. Клеточный иммунитет, опосредованный Th1-клетками, и гуморальный иммунитет, опосредованный Th2-клетками, модулируется ИФН-γ, который воздействует на дифференциацию наивных Т-клеток в Th1 или Th2.

#### **ИФН-γ при урогенитальном хламидиозе**

Иммунитет слизистых оболочек к хламидиям обусловлен преимущественно Т-клетками типа Th1. Множество исследований *in vitro* показывают, что ИФН-γ блокирует репликацию хламидий (Lampe и соавт., 1998). В тех случаях, когда пораженные клетки обрабатывались ИФН-γ, размножение хламидий в них резко тормозилось.

#### **ИФН-γ в терапии ХП**

Начавшись в качестве инфекционно-воспалительного процесса, дальнейшее упорное течение ХП может поддерживаться за счет аутоиммунных процессов. Реальность существования аутоагрессии к ПЖ подтверждается обнаружением циркулирующих сывороточных аутоантител к ее ткани (И. Ильин, 1994; Ю. Ковалев, 1987; Н. Тарасов, 1999). Снижение защитных свойств простаты увеличивает

вероятность реинфицирования. Этот факт может объяснять резистентные состояния, частые рецидивы заболевания. Несмотря на то что хламидийная или вирусная этиология простатита остается недоказанной, этот факт в первую очередь связан с недостатками диагностических методов и инфекция не может быть исключена. Применение ИФН-γ может активировать клеточный иммунитет в ПЖ, устранять аутоиммунные нарушения, бороться с внутриклеточной, в т. ч. вирусной, инфекцией.

В нашей стране проведено проспективное открытое контролируемое (сравнительное рандомизированное) исследование эффективности и безопасности применения препарата Ингарон (интерферон гамма для подкожного введения, НПП ФАРМАКЛОН, Россия) по сравнению со стандартной терапией у больных ХП.

#### **Материал и методы**

В соответствии с утвержденным протоколом в исследовании участвовали 30 больных ХП. Больные были рандомизированы в две группы. Пациенты 1-й группы (n = 15) получали стандартную терапию ХП (антибиотик фторхинолонового ряда и α-адреноблокатор) в сочетании с ИФН-γ. Больные контрольной группы (n = 15) получали только стандартную терапию без применения ИФН. Все пациенты благополучно закончили исследование. Средний возраст больных составил 50,5 ± 17,0 лет в основной и 54,5 ± 15,0 лет в контрольной группе. Длительность заболевания до момента включения в исследование составила 7,1 и 9,1 года соответственно. Группы достоверно не различались по антропометрическим данным.

Исследуемый препарат Ингарон представляет собой человеческий рекомбинантный ИФН-γ, состоящий из 144 аминокислотных остатков, близкий к природному ИФН-γ. В одном флаконе содержится 500 000 МЕ препарата. Препарат вводят в дозе 500 000 МЕ подкожно 1 раз в сутки через день на протяжении 20 дней (всего 10 инъекций). Непосредственно перед употреблением во флакон добавляют 2 мл воды для инъекций. После разведения

препарат вводят подкожно в наружную поверхность плеча или бедра.

## Результаты исследования

### Эффективность лечения

Эффективность лечения оценивали на основании динамики баллов шкалы IPSS (International Scoring Prognostic System) до и после лечения. Кроме того, исследовались такие показатели, как урофлоуметрия, ультразвуковое исследование простаты, анализ секрета ПЖ. Согласно полученным данным, отмечена положительная динамика по всем этим показателям в обеих группах после лечения. Сравнительный межгрупповой анализ выявил улучшение этих показателей у пациентов, получавших ИФН-γ в сочетании со стандартной терапией, и тех, которые его не получали, однако эта разница не была статистически достоверной. Таким образом, добавление ИФН-γ к стандартной антибактериальной и противовоспалительной терапии ХП приводит к улучшению результатов лечения, однако для выявления статистически достоверной разницы необходимы дополнительные исследования с вовлечением большего числа больных.

### Безопасность ИФН-γ

Применение ИФН-γ в ходе клинического исследования не привело к возникновению серьезных нежелательных эффектов, связанных с приемом препарата. Все пациенты, включенные в исследование, закончили его согласно протоколу. Исходя из утвержденных в протоколе исследования критериев оценки переносимости препарата, а также принимая во внимание то, что на протяжении приема Ингарона в дозе 500 000 МЕ показатели клинических и биохимических анализов крови, общего анализа мочи находились в пределах возрастных норм, переносимость и безопасность проводимого лечения можно считать хорошей.

### Профилактика рецидивирования хронического простатита

Одним из важнейших показателей эффективности лечения ХП является продолжительный безрецидивный период. В данном исследовании состояние пациентов после лечения оценивали через 3 и 6 месяцев. Через 3 месяца после лечения в 1-й группе рецидив заболевания наступил лишь у 6,6 % больных, в то время как в контрольной группе – у 46,6 %. Через

6 месяцев после завершения лечения с применением ИФН-γ обострение симптомов ХП отметили 33,3 % больных. У пациентов, не получавших ИФН-γ, этот показатель достигал 80 %. Таким образом, Ингарон оказывает при ХП выраженное противорецидивное действие, которое сохраняется по крайней мере в течение 6 месяцев.

## Заключение

Использование рекомбинантного человеческого ИФН-γ Ингарон в дозировке 500 000 МЕ курсом 10 подкожных инъекций, выполняемых через день, оказывает положительный терапевтический эффект при ХП, выражающийся в уменьшении болевого синдрома, затрудненного мочеиспускания и улучшении качества жизни больного.

Клинически значимое противорецидивное действие Ингарона после окончания курса лечения сохраняется в течение 6 месяцев у 66,7 % больных против 20,0 % пациентов контрольной группы.

Ингарон при курсовом лечении в рекомендуемой дозировке является безопасным препаратом с хорошей переносимостью. В дозе 500 000 МЕ он может быть рекомендован для комплексной терапии больных ХП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глыбочко П.В., Попков В.М., Липский В.С. и др. Материалы Пленума правления Рос. Общества урологов. М., 2004. С. 40–1.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ощепков В.Н. и др. Материалы X Российского съезда урологов. М., 2002. С. 223–27.
3. Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю. Безопасность и эффективность для инъекции лонгидазы 3000 МЕ у больных, страдающих интерстициальным циститом // Иммунология 2006. № 2. С. 121–34.
4. Камалов А.А. Дорофеев С.Д. Современные взгляды на проблему хронического простатита // РМЖ 2004. № 7. С. 492–95.
5. Пушкарь Д.Ю., Долгопятов Д.Г., Носовицкий П.Б., Эль-Мазбух А.М. Материалы Пленума РОУ. Саратов, 2004. 55 с.
6. Пушкарь Д.Ю., Сегал А.С., Юдовский С.О. Противомикробная терапия хронического неспецифического простатита // Consilium Medicum 2002. Т. 4. № 5. С. 249–51.
7. Nickel JC. Prostatitis: lessons from the 20th century. *BJU Int* 2000;85:179–85.
8. Nickel JC. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(1):112–16.
9. El-Sakka, et al. Lower urinary tract symptoms in patients with erectile dysfunction: Analysis of risk factors. *J Sex Med* 2006;3:144–49.
10. Krieger, JN, Egan KJ, Ross SO, et al. Chronic pelvic pains represent the most prominent urogenital symptoms of "chronic prostatitis". *Urology* 1996;48:715–21.
11. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: The multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003;44:637–49.
12. Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ. for the ALF-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2003;169:2257–61.

### Информация об авторах:

**Пушкарь Дмитрий Юрьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии МГМСУ.

Тел. 8 (499) 130-32-50;

**Касян Геворг Рудикович** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры урологии МГМСУ.

E-mail: g.kasyan@gmail.com