



Новые возможности лечения рецидивирующего хронического простатита

А.Д. Каприн¹, А.Г. Кочетов², А.В. Сёмин¹, А.А. Костин¹, И.В. Карабач³

¹ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмединформацион»;

²3 Центральный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского, Москва,

³6 Центральный клинический госпиталь, Москва

Резюме: В статье отражены результаты применения иммунной терапии в комплексном лечении хронического простатита. Высокая эффективность использования препарата группы интерферона - гамма проявилась в уменьшении болевого синдрома, снижении дизурии, улучшении качества жизни, уменьшении частоты рецидивов у 66,7% больных.

Ключевые слова: Хронический простатит, иммунотерапия, комплексное лечение.

Контакты: Костин А.А., andocrey@mail.ru

NEW ABILITIES IN CHRONIC PROSTATITIS TREATMENT

A.D. Kaprin, A.G. Kochetov, A.V. Semin, A.A. Kostin, I.V. Karabatch

Abstract: The paper presents results of immune therapy in the treatment of chronic prostatitis. High efficiency preparation of interferon-gamma manifested in the reduction of pain, dysuria reduction, improved quality of life, decrease the frequency of recurrence in 66.7% of patients.

Keywords: Chronic prostatitis, immunotherapy, complex treatment.

Хронический простатит (ХП), остается в настоящее время весьма распространенным, недостаточно изученным и плохо поддающимся лечению заболеванием. ХП поражает мужчин преимущественно молодого и среднего возраста, то есть наиболее сексуально активных мужчин, нередко осложняется нарушением копулятивной и генеративной функций. Частота отдельных категорий простатита, по обобщенным данным литературы, составляет: острый бактериальный простатит – 5–10%, хронический бактериальный простатит – 6–10%; хронический абактериальный простатит – 80–90%, включая простатодинию – 20–30% [Gushchin B.L. et al., 1999].

При этом у 76% больных хронический простатит осложнен везикулитом, эпидидимитом, склерозом шейки мочевого пузыря и простаты, и, как следствие, расстройствами мочеиспускания, снижением копулятивной и нарушением репродуктивной функции (Камалов А.А., 2000). Согласно эпидемиологиче-

ским исследованиям в США, распространенность ХП составляет от 5 до 10%. При этом, с возрастом частота заболевания увеличивается и достигает 30–73%. В отличие от развитых стран, где рост заболеваемости ХП имеет плавный и весьма умеренный характер, в России и, особенно, в крупных городах в настоящее время частота заболеваний увеличивается скачкообразно.

Воспалительный процесс в предстательной железе превращается в постоянно или длительно действующий очаг инфекции. Этим можно объяснить тот факт, что при ХП весьма часто наблюдаются осложнения в виде везикулита, эпидидимита, парапроктита и др. [Лоран О.Б., 2002]. Под влиянием продуктов воспаления и явлений ишемии, приводящих к нарушению микроциркуляции, преобладают пролиферативные процессы с метаплазией макрофагов в фибробласты и фиброциты и активацией их коллагенобразующей функции. Заключительным периодом развития ХП является фиброз и склероз предстательной железы.

тельной железы. При этом пораженный орган замещается соединительной тканью, что изменяет анатомические соотношения окружающих органов с последующим нарушением их функций.

Начавшись в качестве инфекционно-воспалительного процесса, дальнейшее упорное течение ХП может поддерживаться за счет аутоиммунных механизмов. Реальность существования аутоагgressии подтверждается обнаружением циркулирующих сывороточных аутоантител к ткани предстательной железы и отложением иммунных комплексов в пораженной ткани.

При ХП нарушается барьерная функция простаты, страдают все звенья иммунитета: фагоцитарное, клеточное (снижение абсолютного и относительного показателей Т-лимфоцитов и их субпопуляции – Т-хелперов), гуморальное (нарастание содержания в секрете простаты антигеноспецифических иммуноглобулинов – Ig A и Ig G).

В литературе описано существенное снижение концентрация мононуклеаров с экспрессией антигена CD95 – цитокина из группы ФНО- α (фактора некроза опухоли), опосредующего сигнал к апоптозу, или, другими словами, стимулирующий репаративную регенерацию. Очевидно, что это один из факторов хронизации воспалительного процесса [Логвинов Л.А., 2008].

В ряде исследований было установлено, что у больных с инфекционным поражением предстательной железы происходит снижение продукции ИФ альфа и гамма в крови, что способствует длительной персистенции инфекции и хронизации инфекционного воспалительного процесса.

Поэтому одним из путей повышения эффективности проводимой терапии является усовершенствование патогенетического лечения и воздействия на активность иммунной системы пациента. К таким средствам можно отнести препараты группы интерферона и его индукторов, позволяющие повысить эффективность проводимой терапии. В частности, применение интерферона гамма позволяет, благодаря универсальному (противовирусному, противобактериальному, противопаразитарному) действию способствовать:

- иррадикации инфекционного агента (повышает экспрессию антигенов ГКГС как I-го так и II-го классов, повышая эффективность презентации антигенов вирусного происхождения, микробов и простейших; активирует микробоцидность, цитотоксичность, продукцию цитокинов иммунокомпетентных клеток; блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК);
- подавлению аутоаггрессивных клонов. ИФ гамма является индуктором апоптоза дифференцированных В-клеток, дающих начало аутореактивным клонам;
- антифиброзным эффектом. ИФ гамма участвует в предотвращении фиброза и сохранении функции органа.

С учетом свойств интерферона гамма, и особенностей иммунопатогенеза хронического простатита изучалось его применение при данной патологии.

Материалы и методы

Проведено проспективное, открытое, контролируемое (рандомизированное, сравнительное) исследование эффективности и безопасности препарата Ингарон (Интерферона-гамма) производства ООО НПП «ФАРМАКЛОН», Россия, в сравнении со стандартной терапией хронического простатита.

В исследовании участвовало 30 пациентов с хроническим простатитом.

Средний возраст пациентов в основной группе составлял $50,5 \pm 16,9$, в контрольной группе $54,5,3 \pm 15,5$ лет. Длительность анамнеза заболевания в основной группе составила в среднем $7,1 \pm 6,8$ лет, в группе контроля $9,1 \pm 8,2$ лет, различия недостоверны ($p=0,49$). Не обнаружено отличий в частоте и характере сопутствующих заболеваний, включая предшествовавшие хирургические вмешательства на мочевыводящих путях.

Не обнаружено различий в частоте обострений заболевания, которая составила в основной группе $2,1 \pm 0,7$ случаев в год и $2,3 \pm 1,1$ случаев в год в контрольной ($p=0,09$).

Предшествующая терапия была не менее чем за 90 дней до включения в исследование.

В ходе исследования препарат Ингарон вводился в дозе 500 000 МЕ, подкожно, 1 раз в сутки в дни, предусмотренные схемой терапии (10 инъекций через день).

Как в основной у 10 из 15 (66,7%) пациентов, так в контрольной группе у 11 из 15 (73,3%) пациентов на протяжении всего исследования присутствовала сопутствующая терапия НПВС и антибактериальный препарат с учетом чувствительности микрофлоры; через день выполнялся массаж предстательной железы и магнитолазерная терапия (в дни введения исследуемого препарата). При наличии у пациентов признаков инфравезикальной обструкции ($Q_{\max} < 15$ мл/сек) проводилась терапия селективными блокаторами альфа1- и альфа1d-адренорецепторов.

Полный период наблюдения в данном клиническом исследовании составил 180 календарных дней и включал в себя два периода: активной терапии и период последующего наблюдения. Продолжительность периода активной терапии составила 18–20 дней. Период наблюдения около – 160 дней.

Перед началом лечения проводилось исследования в объеме: полное физическое обследование, общие клинические исследования, соскоб слизистой оболочки мочеиспускательного канала, исследование секрета предстательной железы с определением в поле зрения числа лейкоцитов, лецитиновых зерен, наличия эпителия и микрофлоры, бактериологический посев секрета предстательной же-

зы иммунологическое исследование, урофлюметрия, оценка симптомов хронического простатита по шкале IPSS, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы. Полученные результаты исследований были обработаны методом вариационной статистики с определением средней величины (M) и средней ошибки (m) с оценкой критериев достоверности (p) по Стьюденту и Пирсону (χ^2 -квадрат).

Результаты

Рост патогенной флоры при бактериологическом исследовании секрета предстательной железы выявлен в 5 (33,3%) случаях в основной группе и в 7 (46,7%) случаях в группе контроля ($p=0,46$). В микробном пейзаже преобладает кокковая флора, *E. coli*, и ассоциации микроорганизмов.

Наличие сопутствующих инфекций передающихся половым путем (уреаплазма, хламидии, гарднерела, а также грибы рода *Candida*) были выявлены у 6 больных в основной группе (33,3%) и у 9 (60%) контрольной группы ($p=0,08$). При микроскопии секрета предстательной железы определялось от 10 до 18 лейкоцитов в поле зрения; количество лейцитиновых зерен снижено у всех больных. По данным УЗИ отмечено увеличение размера и объема предстательной железы, неоднородность эхоструктуры органа в виде участков повышенной эхогенности. Урофлюметрия показала снижение пиковой скорости мочеиспускания (18 м/сек).

Одним из критериев оценки эффективности является динамика суммарного балла и улучшение качества жизни по шкале IPSS (табл. 1).

Суммарный бал по шкале IPSS до начала лечения в основной группе был недостоверно ниже $12,6 \pm 14,9$, чем в группе контроля – $18,3 \pm 3,2$ ($p=0,08$). После проведенного лечения суммарный бал по шкале IPSS в основной группе оказался достоверно ниже $9,8 \pm 4,3$, чем в группе контроля $14,7 \pm 2,6$ ($p=0,001$).

Оценивая клиническую и этиологическую эффективность, пациентами отмечались, исчезновение или уменьшение жалоб на чувство дискомфорта, выделения. Исчезали болевые ощущения в яичках, промежности, крестце.

Врачами и пациентами отмечено нормализующее влияние препарата на психоэмоциональную сферу: исчезновение общей слабости, раздражительности, вспышчивости, нормализация сна.

На фоне проводимого лечения была отмечена следующая динамика результатов микроскопических исследований секрета предстательной железы (табл. 2).

По окончании лечения среднее содержание лейкоцитов в секрете простаты было достоверно меньше в основной группе – $4,7 \pm 3,4$ чем в группе контроля – $9,8 \pm 3,7$ ($p=0,047$).

По истечении трех месяцев после лечения указанные показатели были также достоверно ниже в

Таблица 1

Результаты оценки симптомов IPSS (сумма баллов)

	До исследования	После исследования
Испытуемая группа		
Mean	12,6	9,8
SD	14,9	4,3
Контрольная группа		
Mean	18,3	14,7
SD	3,2	2,6

Таблица 2

Результаты микроскопического исследования секрета предстательной железы (содержание лейкоцитов N до 10)

	До исследования	После исследования
Испытуемая группа		
Mean	13,1	4,7
SD	4,9	3,4
Контрольная группа		
Mean	14,2	9,8
SD	4,7	3,7

основной группе $2,6 \pm 1,3$, нежели в группе контроля $5,9 \pm 3,7$ ($p=0,004$).

Ультразвуковое допплеровское исследование простаты всем группам больных проводилось дважды – до и после лечения. По данным УЗИ простаты в серошкольном В-режиме в подавляющем большинстве случаев, вне зависимости от степени клинических проявлений заболевания, выявлены кальцинаты, аденомотозные узлы и мелкие конкременты в периуретральной и центральной зонах.

Испытуемая и контрольная группа до исследования статистически достоверно не различались ($p=0,8176$). Объем предстательной железы в основной группе до лечения был несколько меньше $32,7 \pm 11,7$ см³, чем в группе контроля $36,1 \pm 16,6$ см³ ($p=0,178$), отличия недостоверны. После проведенного лечения показатели существенно не изменились $29,9 \pm 12,04$ см³ и $34,1 \pm 15,4$ см³ соответственно ($p=0,179$). Возможно, это связано с тем, что среди пациентов включенных в исследование не было больных с острым простатитом, при котором отмечается массивный отек ткани простаты, уменьшающийся в процессе лечения.

В связи с тем, что ИФ гамма обладает способностью балансировать активность ФНО, играющего роль в стимулировании и поддержании процессов reparative регенерации тканей при воспалении особый интерес представляло изучение отдаленных результатов терапии и оценка длительности межрецидивного периода.

Одним из важнейших показателей эффективности лечения хронического простатита является процент пациентов, у которых в периоде наблюдения не было отмечено обострения хронического процесса и признаков рецидива заболевания.

Результаты оценки длительности межрецидивного периода продемонстрировали его увеличение у



Сравнительная оценка частоты межрецидивных периодов у пациентов с ХП после комплексной терапии, с включением Ингарона

пациентов получавших Ингарон (рисунок). Количество пациентов с рецидивом заболевания в группе получавшей Ингарон было достоверно ниже (практически в 2 раза в течение первых 3 мес. после терапии и в 3 раза в течение 6 мес.), чем в группе стандартной терапии.

Проведенные исследования продемонстрировали, что добавление к стандартной терапии ХП препарата ИФ гамма (Ингарон) способствует завершению воспалительного процесса фазой заживления.

Выводы

Ингарон 500 000 МЕ при применении у больных с хроническим простатитом курсом 10 подкожных инъекций через день доказал свою терапевтическую эффективность, что клинически нашло отражение в уменьшении болевого синдрома, снижении дизурии, улучшении качества жизни. Клинически значимое противорецидивное действие Ингарона сохраняется в течение шести месяцев у 66,7% пациентов против 20% пациентов контрольной группы после прекращения курса. Что является несомненным показателем эффективности комплексной терапии с применением гамма интерферона. В группе пациентов принимавших Ингарон не было отмечено сколько-нибудь значимых побочных эффектов, что дает право называть препарат Ингарон безопасным препаратом с хорошей переносимостью.

Учитывая все вышеизложенные результаты проведенного исследования, Ингарон 500 000 МЕ может быть рекомендован для применения в составе комплексной терапии пациентов с хроническим простатитом. Дальнейшее изучение эффективности препарата Ингарон в различных схемах его применения позволит улучшить результаты лечения социально значимого заболевания – хронический простатит и улучшит качество жизни данной категории пациентов.

Литература

- Грегуара А., Дж.П.Прайора. Импотенция (интегрированный подход к клинической практике). /По ред. Пер. с англ. – М.: Медицина, 2000. – 240 с.
- Карпухин И.В., Ли А.А. К вопросу о классификации хронического простатита // Вопр. курорт. – 2002. – №3. – С. 44–45.
- Карпухин И.В., Ли А.А. К вопросу о классификации копулятивной дисфункции у мужчин // Вопр. курорт. – 2002. – №4. – С. 46 – 49.
- Камалов А.А. Современные взгляды на проблему хронического простатита // М-лы Всерос. научн-практ. конф. "Современные аспекты диагностики и лечения хронического простатита". – Курск, 2000. – С. 66–71.
- Лоран О.Б., Сегал А.С. Хронический простатит. // Материалы X Российского съезда урологов. – М., 2002. – С. 209–222.
- Логвинов Л.А., Максимов В.А., Авдошин В.П., Михайличиков Т.Г.. Сопоставление данных гистологического и итологического исследования при хроническом простатите. // Вестник Российского университета дружбы народов. – №2. – 2008.
- Мазо Е.Б., Степенский А.Б., Гамидов С.И., Григорьев М.Э., Кривобородов Г.Г., Белковская М.Н. Фармакотерапия хронических простатитов. // РМЖ. – 2001. – Т. 9. – № 23.
- Руководство по урологии / Под ред. Н.А.Лопаткина – М.: Медицина, 1998. – т.2. – С. 393–439.
- Тиктинский О.Л., Новиков И.Ф., Михайличенко В.В. Заболевания половых органов у мужчин. – Л.: Медицина, 1985. – 296 с.
- Gushchin BL, Martov AG. Surgical [endourological] management in selected chronic prostatitis patients. International Prostatitis Collaborative Network. 2nd Annual Meeting. Bethesda MD 1999. Abstract book P. 38.
- Kaplan SA, Reis RB. Significant correlation of the AUA symptom score and a novel urodynamic parameter: detrusor contraction duration. J Urol 1996;156:1668.
- Nickel JC, Nigro M, Valiquette L, et al. Diagnosis and treatment of prostatitis in Canada. Urology 1998;52:797–802.
- Wheeler RE, Selah RG. The frequency of chronic prostatitis in 121 consecutive men with voiding symptoms. International Prostatitis Collaborative Network. 2nd Annual Meeting. Bethesda MD 1999. Abstract book p. 69.