

На правах рукописи

РГГ ОД

27 МАЯ 2002

Зиганшин Олег Раисович

**Сравнительная клиннико-иммунологическая
характеристика и оценка эффективности
цитокиновой терапии воспалительных
заболеваний половой системы у мужчин**

14.00.36 - аллергология и иммунология

14.00.11 - кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Челябинск - 2002

Работа выполнена в научно-исследовательском институте иммунологии и на кафедре кожных и венерических болезней Челябинской государственной медицинской академии.

Научные консультанты:

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

И.И. Долгушин
Ю.Н. Ковалев

Официальные оппоненты:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор
доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

В.А. Черешнев
А.А. Ярилин
Н.В. Кунгуров

Ведущее учреждение:

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Защита состоится 26 апреля 2002 года в 12 часов на заседании диссертационного ученого совета Д-208.117.03 Челябинской государственной медицинской академии по адресу: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Челябинской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан 23 марта 2002 года

Ученый секретарь диссертационного Совета,
доктор медицинских наук, профессор

Зурочка А.В.

P 696. 601. 10
P 696. 570. 1-10

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Воспалительные заболевания мочеполовых органов мужчин, в настоящее время представляют актуальную медико-социальную проблему (Молочков В.А., Ильин И.И., 1998; Тарасов Н.И. с соавт., 1999; Bitker M. et al., 1998; Nickel J.C. et al., 1999). Имеет место увеличение частоты этой патологии среди лиц молодого и среднего возраста, что приводит к снижению не только копулятивной, но и репродуктивной функций. По данным Юнды И.Ф. (1989), в 40-50% генитальные инфекции у мужчин являются причиной бесплодного брака.

Сообщение половой системы с внешней средой делает весьма вероятным занос в нее возбудителей инфекции. (Шварцман Я.С., Хазенсон Л.Б., 1978). Развитие воспалительных заболеваний половой системы, во многом определяется состоянием иммунной реактивности организма и, прежде всего, эффективностью локальной антимикробной защиты репродуктивного тракта (Тотолян А.А., 1999; Fulmer B.R. et al. 1999; Alexander R.V. et al. 1999). На сегодняшний день накоплен достаточно большой материал по изучению системного иммунитета у мужчин. Сведения о состоянии "местного иммунитета" более ограничены, они нередко посвящены изучению лишь отдельных иммунологических факторов и носят дискуссионный характер (Галькович К.Р., 1997; Сагалов А.В., 1999). Новые методические возможности изучения локальных факторов антимикробной защиты, появившиеся в современной иммунологической лаборатории, позволяют уточнить и существенно дополнить представления об иммунопатологии половой системы у мужчин при воспалительных заболеваниях различной этиологии.

В защите репродуктивного тракта мужчин от возбудителей инфекции принимают участие мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань (обозначаемая как MALT, она обеспечивает специфическую иммунную реакцию в тканях), а также разнообразные механизмы колонизационной резистентности эпителия и бактерицидные продукты секретов (эякулята, секрета простаты и других желез). К последним, могут быть отнесены клеточные и гуморальные микробоцидные механизмы, компоненты комплемента, цитокины, лизоцим, лактоферрин, интерферон и другие растворимые продукты секретов (Говалло В.И., 1987;

Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2000; Ярилин А.А., 1999; Hildesheim A. et al., 1999; Hunt J.S. et al., 1989; Hussain L.A. et al., 1995). Защитный эффект нормальной микрофлоры, обусловленный ее антагонистическим действием на патогенные микроорганизмы, стимуляцией лимфоидного аппарата и продукцией биологически активных веществ, является важнейшим фактором колонизационной устойчивости эпителия слизистых половой системы (Баев О.Р., Стрижаков А.Н., 1997; Репродуктивное здоровье, 1988).

Нет сомнений в том, что первый этап взаимодействия потенциально патогенных микроорганизмов с иммунной системой происходит именно в биологических жидкостях репродуктивного тракта, где осуществляются процессы образования иммунных комплексов, фагоцитоз возможных возбудителей генитальной инфекции. В этой связи представляло интерес определить иммунологические факторы секретов репродуктивного тракта, которые выполняют важную роль в противoinфекционной защите половой системы у мужчин.

Исследованию локальных механизмов антимикробной защиты половой системы у мужчин посвящены лишь единичные наблюдения (Ковалев Ю.Н., 1996, Галькович К.Р., 1997; Сагалов А.В., 1999; и др.). Не изучены их взаимосвязи с состоянием иммунной системы организма в целом, характер и роль локального иммунодефицита в развитии хронических воспалительных заболеваний урогенитальной системы мужчин (уретритов, простатитов, везикулитов), недостаточно полно разработаны иммунологические критерии их диагностики, и эффективности проводимой терапии.

В настоящее время при оценке иммунного статуса, наряду с исследованием субпопуляций лимфоцитов, изучением макрофагов и нейтрофилов, большое внимание уделяется цитокиновой регуляции деятельности иммунной системы.

Среди цитокинов важнейшими являются интерлейкин-1 и интерлейкин-2 (Хаитов Р.М. и соавт., 2000; Кетлинский С.А., Калинина Н.М., 1998, Симбирцев А.С., 1998; Ярилин А.А., 1999). ИЛ-1 служит одним из главных медиаторов местной воспалительной реакции и системного острофазового ответа, он стимулирует комплекс защитных реакций организма. Кроме того, ИЛ-1 активизирует нейроэндокринную систему, стимулирует костномозговое кроветворение, усиливает репаративные процессы (Симбирцев А.С., 1998; Dinarello C.A. et al.,

1989; Platanius L.C. et., al. 1990). ИЛ-2 является мощным активатором лимфоцитов и фагоцитов, стимулируя главным образом Т-хелперы первого типа, усиливая, тем самым антимикробную и противоопухолевую резистентность (Симбирцев А.С., 1998; Ярилин А.А., 1999; Janeway C.A., Travers P., 1997; Thomson A., 1988). На основе рекомбинантного ИЛ-1 создан новый отечественный препарат «беталейкин». Препарат беталейкин, разрешен приказом Минздрава РФ №51 от 18.02.1997г. к клиническому применению в качестве иммуностимулятора и как средство для восстановления костномозгового кровообращения у больных раком после курсов химио- и радиотерапии (регистрационный номер 97/51/6). На базе ИЛ-2 создан – препарат «ронколейкин». Ронколейкин применяют для лечения септических состояний различной этиологии, сопровождающихся иммуносупрессией (приказ Минздрава РФ №249 от 31.08.1995г., регистрационный номер 95/249/5). Эти препараты позволяют использовать уникальные свойства ИЛ-1 и ИЛ-2 в клинической практике для ускорения репаративных процессов поврежденной ткани и повышения антимикробной резистентности. Однако, клиническая и иммунологическая эффективность данных препаратов при воспалительных заболеваниях мочеполовой системы у мужчин исследованы недостаточно.

В связи с этим изучение факторов иммунитета может иметь большое теоретическое и практическое значение для оценки антимикробной устойчивости репродуктивного тракта и выборе лечебной тактики при воспалительных заболеваниях половой системы у мужчин, а цитокиновая терапия – перспективным методом иммунотерапии данных заболеваний.

Цель исследования

Установить особенности клинического течения, изменения иммунных показателей периферической крови и эякулята у мужчин с хроническими уретритами, простатитами, простатовезикулитами различной этиологии, дать сравнительную клинико-иммунологическую оценку эффективности использования циклоферона, беталейкина и ронколейкина при этих заболеваниях.

Задачи исследования

1. Определить клинические особенности течения хронического уретрита, простатита и простатовезикулита в зависимости от этиологии заболевания.

2. Исследовать показатели клеточного, гуморального иммунитета, содержание провоспалительных цитокинов, компонентов комплемента в эякуляте у здоровых мужчин и больных с хроническими воспалительными заболеваниями мочеполовой системы (уретритами, простатитами, простатовезикулитами).

3. Изучить факторы клеточного, гуморального иммунитета, содержание провоспалительных цитокинов, компонентов комплемента в периферической крови у здоровых мужчин и больных хроническим уретритом, простатитом и простатовезикулитом.

4. Оценить клиническую эффективность применения циклоферона, беталейкина и ронколейкина при лечении больных с воспалительными заболеваниями репродуктивного тракта.

5. Исследовать влияние циклоферона, ронколейкина и беталейкина на состояние местного и системного иммунитета у больных с хроническими заболеваниями мочеполовой системы. Дать сравнительную иммунологическую оценку эффективности использования этих препаратов.

Научная новизна

Проведенное исследование позволило определить клинические особенности течения различных воспалительных заболеваний мочеполовой системы у мужчин (хронический уретрит, простатит, простатовезикулит) и их взаимосвязь с этиологией патологического процесса.

Впервые проведено сравнительное изучение иммунологических факторов периферической крови и эякулята, в частности, числа различных типов CD-лимфоцитов, функций нейтрофилов, содержания провоспалительных цитокинов, компонентов комплемента у больных с инфекционными поражениями разных отделов половой системы. Проведенное исследование позволило определить нормативные показатели иммунологических факторов репродуктивного тракта для здоровых мужчин. Продемонстрирована некоторая разнонаправленность в изменении иммунологических показателей эякулята, с одной стороны, и периферической крови - с другой.

Впервые определены иммунологические особенности различных клинических и этиологических форм воспалительных заболеваний мочеполовой системы у мужчин и на основе проведенных исследований установлены наиболее информативные показатели для диффе-

ренциальной диагностики и прогноза течения заболеваний мочеполовой системы, доступные для практического здравоохранения.

При исследовании клеточного состава эякулята у больных с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий установлено, что типичными изменениями для всех больных было увеличение в нем числа лейкоцитов, процента мононуклеаров, увеличение лизосомальной активности, числа нейтрофилов спонтанно восстанавливающих НСТ, снижение функционального резерва в НСТ-тесте, фагоцитарной активности нейтрофилов, появление клеток с CD маркерами 3, 4, 8, 16, 20, 25, 95, уменьшение количества C3 компонента комплемента, ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , увеличение содержания общего белка, лизоцима, C4 компонента комплемента, ИЛ-8, ФНО- α , иммуноглобулинов всех классов.

Характерными сдвигами показателей периферической крови для всех больных с хроническими воспалительными заболеваниями половой системы было заметное снижение количества лейкоцитов и числа CD3+, CD4+ и CD8+-лимфоцитов, достоверное повышение иммуноглобулинов А, М, G и ЦИК, увеличение числа нейтрофилов, нарастание количества НСТ-позитивных клеток, снижение их функционального резерва по сравнению со здоровыми пациентами.

Эффективность клинического и этиологического выздоровления пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями половой системы зависела от варианта используемой терапии. В случае назначения циклоферона она составляла 84%. При включении в комплекс лечения ронколейкина эффективность терапии повышалась до 94,9% случаев. Самый высокий удельный вес излеченности 95,6% был у пациентов, получивших комбинированную терапию с использованием беталейкина.

После лечения беталейкином или ронколейкином у больных с воспалительными заболеваниями половой системы в эякуляте снижалось общее количество, число жизнеспособных лейкоцитов и процент мононуклеаров, лизосомальная активность, спонтанная и индуцированная НСТ-редуцирующая активности нейтрофилов, нарастал функциональный резерв этих клеток, увеличивалась активность и интенсивность фагоцитоза, снижалось количество нейтрофилов, адгезированных на сперматозоидах, число лимфоцитов несущих CD маркеры, увеличивалась концентрация C3 и C1-инг компонентов комплемента

при снижении С4, нарастал уровень ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , при снижении концентрации ИЛ-8 и ФНО- α , уменьшался общий белок, отмечалась тенденция к снижению IgA, IgM, IgG и лизоцима, увеличению sIgA.

Назначение беталейкина или ронколейкина пациентам способствовало нарастанию в периферической крови количества лейкоцитов и лимфоцитов, снижению абсолютного и относительного числа моноцитов, нейтрофилов, увеличению активности, интенсивности фагоцитоза и функционального резерва нейтрофилов, относительного содержания Т-лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные маркеры CD3+, CD4+, CD16+, снижению числа CD20+-лимфоцитов, увеличению концентрации С3 компонента комплемента, уровней ИЛ-1 α и ИЛ-1 β при снижении концентрации ФНО- α и уровня ЦИК.

Разработанный комплекс патогенетической терапии заболеваний мочеполовой системы у мужчин включает этиотропное лечение и использование иммунотропных препаратов (цитокинов), определены клинико-иммунологические критерии диагностики, установлены сроки диспансерного наблюдения больных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Комплексное клинико-иммунологическое исследование расширило представления о роли системных и локальных нарушений антимикробной защиты в патогенезе воспалительных заболеваний половой системы у мужчин различной этиологии. В работе представлены новые сведения о механизмах местной противоинойфекционной защиты, рассчитаны нормограммы показателей иммунитета при различных заболеваниях мочеполовой системы у мужчин. Выявленные в процессе исследования нарушения иммунного статуса и местной противоинойфекционной защиты у мужчин с генитальной инфекцией позволяли провести больным необходимое, патогенетически обоснованное лечение и в дальнейшем избежать рецидивов заболевания. Таким образом, некоторая автономность локального иммунного комплекса мужчин предполагает возможность оценки противоинойфекционной резистентности организма путем изучения факторов секретов гениталий, а не периферической крови. Изучена клиническая и иммунологическая эффективность использования беталейкина и ронколейкина в терапии воспалительных заболеваний половой системы у мужчин. Доказано, что терапия беталейкином способствует быстрому клиническому выздоровлению пациентов и эррадикации возбудителей ин-

фекций, передаваемых половым путем, из урогенитального тракта.

Доступные для практического здравоохранения клинико-иммунологические методы исследования факторов эякулята и периферической крови у больных с воспалительными заболеваниями репродуктивного тракта, будут способствовать ранней диагностике, а предлагаемые методы комплексной терапии позволят повысить эффективность лечения больных, снизить частоту рецидивов, сохранить репродуктивное здоровье мужчин.

Положения, выносимые на защиту

1. У мужчин с воспалительными заболеваниями половой системы развивается вторичный иммунодефицит, характеризующийся изменениями клеточных (Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы) и гуморальных (иммуноглобулины, цитокины, компоненты комплемента) факторов иммунитета в эякуляте и периферической крови. Если при хроническом уретрите такие нарушения незначительны, то при простатите и простатовезикулите наблюдаются более выраженные изменения этих показателей.

2. При генитальной инфекции характер сдвигов иммунологических факторов эякулята, периферической крови меньше зависят от этиологии заболевания, чем от локализации и распространенности патологического процесса.

3. У здоровых мужчин и мужчин с хроническими уретритами не выявлено параллелизма между изменениями изучаемых иммунологических показателей эякулята и периферической крови.

4. Лечение беталейкином и ронколейкином способствует клиническому выздоровлению пациентов, приводит к более высоким показателям эрадикации патогенов из половых путей.

5. Использование беталейкина и ронколейкина в комплексной терапии воспалительных заболеваний половых органов у мужчин оказывает нормализующее влияние на клеточный и гуморальный иммунитет, функциональную активность нейтрофилов, цитокиновый статус и содержание компонентов комплемента.

Внедрение результатов работы

Комплекс методов изучения иммунологических факторов эякулята, а также методы лечения больных с воспалительными заболеваниями гениталий у мужчин с использованием беталейкина и ронко-

лейкина используются в практической работе областного кожно-венерологического диспансера, городских кожно-венерологических диспансеров №1 и №4 города Челябинска.

Результаты исследования используются в педагогическом процессе на кафедре микробиологии, на кафедре кожно-венерологических болезней ЧелГМА.

Апробация работы

Основные положения работы были доложены на XII Российской конференции «Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях» (Челябинск, 1995), на международной научно-практической конференции «Новые технологии в медицине» (Трехгорный, 1996, 1998), на научной конференции с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (1998, 1999), на Всероссийской научно-практической конференции «Профилактика заболеваний» (Челябинск, 1999), на 1-й Всероссийской научно-практической конференции «Безопасность жизнедеятельности на пороге третьего тысячелетия» (Челябинск, 2000), на научно-практической конференции «Новые технологии в дерматовенерологии» (Челябинск, 2001), на 1-й конференции иммунологов Урала (Екатеринбург, 2001).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 45 работ, получено 1 авторское свидетельство на изобретение и приоритетная справка на патент, издана 1 монография и 2 методических рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 322 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения выводов и списка литературы, включающего 253 отечественных и 168 работ иностранных авторов. Работа иллюстрирована 68 таблицами и 4 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты, представленные в данной работе, получены при исследовании 324 мужчин, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями половой системы различной этиологии, которые наблюдались и получали лечение в областном кожно-венерологичес-

ком диспансере города Челябинска. Возраст обследованных больных находился в пределах от 20 до 58 лет (в среднем $27,6 \pm 0,4$ года). Давность заболевания у больных составила от 3 мес. до 4,4 лет. Группой контроля служили 50 курсантов автомобильного училища г. Челябинска, у которых ранее и на момент обследования не было воспалительных заболеваний мочеполовой системы.

У всех больных имелись воспалительные заболевания мужских половых органов, которые относились к соответствующей группе урологических заболеваний по Международной классификации болезней Десятого пересмотра. Диагнозы заболеваний были выставлены на основании клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования. Учитывая, что на состояние иммунитета оказывает существенное влияние любой патологический процесс (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 1999), мужчины с соматической патологией не вошли в число обследованных.

Микробиологическое обследование мужчин проводилось с целью выявления этиологически значимого возбудителя мочеполовой инфекции. С этой целью пациентов обследовали на гонорею, трихомоноз, уреаплазмоз, хламидиоз, наличие патогенных микроорганизмов, согласно методическим рекомендациям МЗ РФ «Совершенствование контроля за заболеваниями, передающимися половым путем» (Приказ N286 от 07.12.93г.). Бактериологическое исследование уретрального содержимого проведено количественным методом (Агеева Т.С., 1982) с использованием набора питательных сред, позволяющих оценивать наиболее часто встречающиеся аэробные и некоторые анаэробные бактерии.

Материалом для диагностики нарушений «местного иммунитета» у обследованных нами больных был эякулят, поскольку на величину этих показателей оказывает меньшее влияние очаг воспаления любой другой локализации, имеющийся в организме. Для оценки системного иммунитета использовали венозную кровь.

В данных биологических жидкостях определяли количество, соотношение и жизнеспособность лейкоцитов. Функциональный статус нейтрофилов изучали по фагоцитарной активности, содержанию лизосом (Фрейндли И.С., 1986), кислородзависимому метаболизму (Маянский А.Н., Виксман М.К., 1979). Наличие «клеток-киллеров» в эякуляте определяли как процент лейкоцитов, прикрепившихся к спер-

матозоидам, от общего числа лейкоцитов (Драновский А.Н., Максимова И.Н., 1987). Концентрацию иммуноглобулинов классов А, М G и sA в эякуляте определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Mancini et al. (1965). Для определения иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови применяли общепринятую методику (Mancini G. et al., 1965) в модификации А.А. Тихомирова (1977).

Лизоцим в семенной жидкости определяли нефалометрическим методом по О. В. Бухарину (1971), общий белок в семенной жидкости - рефрактометрическим методом, уровень комплемента в семенной жидкости - методом титрования по 50% гемолизу (Резникова Л.С., 1967 в модификации Е. Кэбот и М. Мейер., 1968).

Определение содержания компонентов комплемента (С3, С4, С1 ингибитора) и цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α) в эякуляте и периферической крови, проводилось с использованием соответствующих тест-систем для иммуноферментного анализа (ООО "Цитокин" (г.Санкт-Петербург). Концентрацию компонентов комплемента и цитокинов учитывали на фотометре «Labsystems Multiskan MS».

CD-типирование лимфоцитов, выделенных из эякулята проводили с помощью методики непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител (МКА) - полученных из НПК "Препарат" (г.Н.Новгород) к дифференцировочным антигенам лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25, CD95. Исследование лимфоцитов периферической крови проводили по методике иммунофенотипирования лимфоцитов в модификации Сибиряк С.В. с соавт. (1997) с использованием моноклональных антител серии ИКО (НТЦ Медиоспектр», Москва): анти- CD4, анти-CD8, анти-CD16, анти-CD19.

Полученные результаты исследований были обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). О достоверности различий показателей сравниваемых групп судили по критерию Стьюдента (t). Критерий Стьюдента применяли только в том случае, когда отмечалось нормальное распределение и равенство дисперсий в сравниваемых группах, для оценки достоверности различий при множественном сравнении использовали поправку Бонферрони (Стентон Гланц., 1999). Использовали также непараметрические критерии: точный критерий Фишера (применялся только односторонний его вариант), критерий Крускала-Уоллиса. Различия считали значимыми толь-

ко при $p < 0,05$ (Гублер Е.В., 1978; Гланц С., 1999).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 5.0» (Боровиков В.П., 1998). Результаты исследований выражали в Международной системе единиц (Липперт Г., 1980).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании жалоб, данных анамнеза и лабораторных исследований, диагноз хронического уретрита был выявлен у 116 больных, хронического простатита – у 152, хронического простатовезикулита – у 56. Анализ микробиологического исследования возбудителей воспалительных заболеваний урогенитального тракта позволяет сделать вывод о том, что причиной хронических воспалительных заболеваний мочеполовой системы у мужчин чаще всего являлись хламидии, которые вызывали примерно в равном проценте случаев хронический уретрит, простатит и простатовезикулит (табл. 1).

С целью объективной топической диагностики поражения мочеиспускательного канала всем больным проводилась тотальная уретроскопия. В большинстве случаев определялись те или иные воспалительные изменения стенок уретры, и только у 7 больных мочеиспускательный канал оставался интактным. Отмечено, что у 65 (56%) больных, хронический уретрит сочетался с колликулитом: у 45 (38,8%) - поверхностным, у 14 (12,1%) - эрозивным, у 6 (5,2%) - интерстициальным. У 87 (75%) больных заболеванию сопутствовал задний уретрит: поверхностный - у 32 (27,6%), эрозивный - у 29 (25%), грануляционный - у 24 (20,7%). Поражение переднего отдела уретры имело место у 64 (55,2%) обследованных: мягкий инфильтрат - у 39 (33,6%), переходный - у 19 (16,4%), твердый инфильтрат - у 6 (5,2%). Поражение желез уретры имело место - у 108 (93,1%) обследованных: в виде морганита - у 64 (55,2%), литтреита - у 42 (36,2%), закрытого адениита - у 2 (1,7%). При этом воспалительные изменения мочеиспускательного канала у больных с различной этиологией заболевания существенно не отличались и были одинаково характерны для больных гонококками, хламидиями, уреаплазмой, трихомонадой, другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами ($p > 0,05$).

Клиническое течение хронического уретрита, вызванного различными этиологическими агентами, протекало практически одинаково,

Таблица 1

Состав микроорганизмов, выделенных со слизистой уретры, в зависимости от формы заболевания.

Микроорганизмы	В том числе					
	Хр.уретрит		Хр.простатит		Хр.простато-везикулит	
	n=116		n=152		n=56	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гонококки	5	4,31	12	7,89	2	3,57
Хламидии	49	42,24*	79	51,97*	28	50*
Уреаплазмы	17	14,65	22	14,47	7	12,5
Трихомонады	15	12,93	9	5,92	5	8,92
Патогенные и условно-патогенные бактерии ($\geq 10^5$ КОЕ/мл), в том числе:						
	12	10,34	14	9,21	6	10,71
Staphylococcus spp.	5	4,31	4	2,63	2	3,57
Streptococcus spp.	3	2,59	3	1,97	1	1,79
Enterococcus spp.	2	1,72	3	1,97	1	1,79
Грамотрицательные палочки	1	0,86	2	1,32	1	1,79
Грамположительные палочки	1	0,86	2	1,32	1	1,79
Смешанная инфекция, в том числе:						
	18	15,52	16	11,84	8	14,28
Гонорейно-хламидийная	2	1,72	1	0,66	1	1,79
Хламидийно-уреаплазменная	6	5,17	5	3,29	3	5,36
Хламидийно-трихомонадная	3	2,59	3	1,97	1	1,79
Хламидиоз и патогенная, усл-патог. флора	4	3,45	4	2,63	2	3,57

Примечание к табл. 1: *- достоверные различия между показателями в группах больных с хламидийной и гонорейной, уреаплазменной, трихомонадной, смешанной инфекцией, патогенными и условно-патогенными бактериями ($p < 0,05$) (использован ТКФ).

отсутствовали характерные симптомы, по которым было бы возможно установить причину уретрита. Основными жалобами, предъявляемыми больными, являлись выделения из уретры, жжение, чувство дискомфорта в уретре и слипание губок уретры. Характерной особенностью выделений из уретры являлось то, что больные отмечали наличие периодических выделений из уретры в небольшом количестве и чаще всего в виде "утренней капли" (табл. 2).

При этом характер выделений при различных заболеваниях был слизистым, слизисто-гнойным, гнойным, однако достоверных различий, по которым можно было заподозрить этиологию воспалительного процесса не отмечено. Субъективные расстройства были выражены, как правило, очень слабо: характерные явления дискомфорта, парестезии, зуд, жжение, рези в уретре, особенно в области ладьевидной ямки, встречались с одинаковой частотой при гонорейной, хламидийной, уреоплазменной, трихомонадной инфекциях, что являлось характерной чертой для уретрита любой этиологии. У некоторых боль-

Таблица 2

Структура жалоб больных хроническим уретритом, различной этиологии.

Жалобы	Гонорея		Хламидиоз		Уреоплазмоз		Трихомоноз		Патог. и условнопатог. флора		Смешанная инфекция	
	n=5		n=49		n=17		n=15		n=12		n=18	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Зуд в уретре	1	20	9	18,37	4	23,53	4	26,67	3	25	4	22,22
Жжение в уретре	2	40	19	38,77	6	35,29	6	40	4	33,33	7	38,89
Рези в уретре	1	20	12	24,49	4	23,53	3	20	3	25	4	22,22
Чувство дискомфорта в уретре	2	40	20	40,82	7	41,18	6	40	5	41,67	7	38,89
Выделения из уретры	3	60	29	59,18	9	52,94	8	53,33	7	58,33	10	55,55
Слипание губок уретры	2	40	18	36,73	6	35,29	6	40	5	41,67	7	38,89
Отсутствие субъективных ощущений	0	0	8	16,33	3	17,65	2	13,33	2	16,67	2	11,11
Учащенное мочеиспускание	1	20	9	18,37	3	17,65	3	20	2	16,67	3	16,67

ных эти явления могли иметь отрицательную эмоциональную окраску, что по-видимому, связано с особенностями переживания самим пациентом имеющегося у него заболевания.

При осмотре наружных половых органов отмечалась различная степень выраженности воспалительных изменений. Свободные выделения из уретры отсутствовали, слипание губок уретры в каждой группе больных встречалось с одинаковой частотой, при этом мы не наблюдали достоверных отличий по данным признакам в сравниваемых группах больных с урогенитальными инфекциями. Таким образом, на основании жалоб предъявляемых больными, данных анамнеза, клинических, инструментальных и лабораторных исследований, можно сделать заключение, что этиология хронического уретрита существенным образом не влияла на клинические особенности течения заболевания, жалобы больных, характер выделений из уретры и изменения со стороны мочеиспускательного канала.

Общеклинические лабораторные исследования, не установили каких-либо существенных изменений показателей общего анализа крови и общего анализа мочи, биохимических параметров крови у обследованных больных с хроническим уретритом.

Клиническое течение хронического простатита и простатовезикулита отличалось многообразием симптомов, которые могли быть как общими, так и местными. Наиболее частым симптомом у наблюдаемых нами больных хроническим простатитом и простатовезикулитом была боль (рис. 1). Жалобы на боли различного характера и интенсивности предъявляли 79 (52%) пациентов хроническим простатитом и 31 (55,4%) простатовезикулитом. Характерной особенностью болевого синдрома при хроническом простатите являлась «боль в покое». Боли при хроническом простатите чаще всего ощущались в нижней части живота, промежности, паху. Такая локализация, по-видимому, обусловлена как иррадиацией исходящих из простаты болевых ощущений вследствие наличия соматических и вегетативных нервных связей, так и непосредственным вовлечением в патологический процесс куперовых желез. Боли при хроническом простатовезикулите, как правило, ноющие, часто были локализованы в надлобковой области, промежности и паховых областях, что обусловлено воспалением семенных пузырьков. При изолированном колликулите также отмечались ноющие боли в паховых областях.

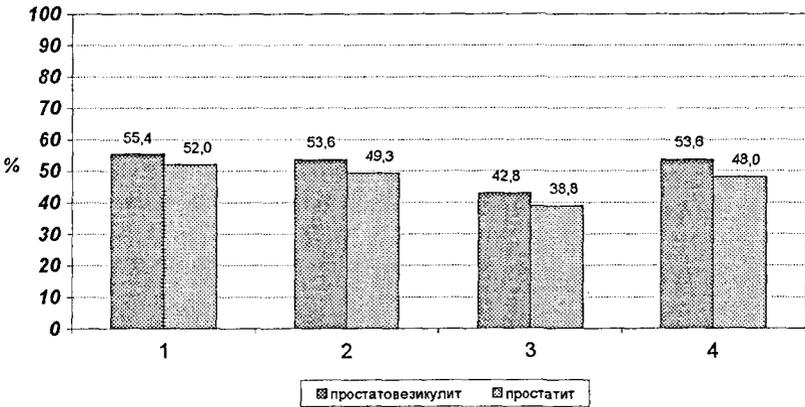


Рис. 1 Клинические проявления хронического простатита и простатовезикулита

Обозначения на рисунке 1: 1 - боль, 2 - дизурия, 3 - расстройства половой функции, 4 - психосоматические расстройства

Интенсивность боли у больных хроническим простатитом и простатовезикулитом была различной – от незначительной до весьма сильной, у 28 (18,4%) подчас нарушающей сон, требующей приема обезболивающих препаратов.

У наблюдаемых нами больных хроническим простатитом, дизурические расстройства были у 75 (49,3%) пациентов, а при простатовезикулите у 30 (53,6%) человек.

Половые расстройства при хроническом простатите и простатовезикулите носили разнообразный характер, проявляясь как частыми ночными эрекциями, связанными с наличием сопутствующего колликулита, так и эректильной недостаточностью, в основном обусловленной обратимым функциональным истощением сопутствующего центра. Нередким проявлением сексуальной недостаточности при простатите являлось ускоренное семяизвержение, связанное с уменьшением порога возбудимости оргастического центра, а также притупление остроты оргастических ощущений, или так называемый стертый оргазм. Жалобы на расстройство половой функции предъявляли 59 (38,8%) пациентов, страдающих хроническим простатитом и 24 (42,8%) - больных простатовезикулитом.

Среди наблюдаемых нами 152 больных, имеющих хронический простатит и 56 больных простатовезикулитом, жалобы на психосоматические расстройства предъявляли 73 (48%) и 30 (53,6%) пациентов соответственно.

Проведенные исследования больных хроническим поражением предстательной железы и семенных пузырьков показали отсутствие какой-либо выраженной связи между этиологическими факторами и характером регистрируемых симптомов, между этиологией заболевания и характером выявленных воспалительных изменений. Степень выраженности клинических проявлений определялась не этиологическим фактором, а была связана с вовлечением в воспалительный процесс предстательной железы и семенных пузырьков.

Особенностью современных представлений о строении и функционировании иммунной системы является понятие об относительной независимости механизмов иммунной защиты слизистых оболочек. Исследованное нами функционирование “местного иммунитета” клинически здоровых мужчин не является полностью спокойным «нерабочим» состоянием иммунной системы, поскольку в репродуктивном тракте постоянно появляются отмирающие собственные клетки слизистых оболочек. Кроме того, слизистые урогенитального тракта все время контактируют с нормальной микрофлорой и с микроорганизмами, поступающими извне. Все это поддерживает иммунокомпетентные клетки и другие факторы иммунитета в состоянии физиологической активации, а локальный иммунный комплекс - в тренированном состоянии и готовности к быстрому ответу.

Одним из главных механизмов, обеспечивающим бактерицидность секретов и колонизационную резистентность слизистых оболочек, являются нейтрофилы. При хроническом простатите в эякуляте достоверно повышалось общее число лейкоцитов, возрастало количество жизнеспособных клеток, менялось соотношение клеток за счет уменьшения доли нейтрофилов и увеличения мононуклеаров (табл. 3.). Известно, что макрофаги играют важную роль в иммунном ответе, осуществляя, прежде всего процессинг антигенов с последующей их презентацией иммунокомпетентным клеткам. Кроме того, в противомикробной резистентности велика роль макрофагов в переваривании бактерий, особенно при инфекциях с внутриклеточным паразитированием возбудителя (Учитель И.Я., 1978; Фрейндлин И.С., 1998).

Нейтрофилы при этом демонстрировали отчетливую тенденцию к повышению своей функциональной активности. Так, зарегистрировано усиление активности лизосом, кислородзависимого метаболизма клеток, при этом функциональный резерв и фагоцитарная функция нейтрофилов снижались.

Сравнительная оценка клеточных факторов эякулята у больных хроническим уретритом и хроническим простатитом выявила разли-

Таблица 3

Клеточные факторы эякулята у здоровых мужчин и у больных хроническим уретритом, простатитом и простатовезикулитом до лечения (M±m).

Иммунологические показатели	Здоровые n=20	Хр. уретрит n=77	Хр. простатит n=82	Хр. простатовезикулит n=56
Лейкоциты в 1л. эякулята ($\times 10^9$)	5,0±0,24	6,11±0,11	12,82±0,2 *.*.*	23,92±0,36 *.*.*.*.*
Жизнеспособные лейкоциты, %	34,42±1,15	36,23±0,57	41,89±0,65 *.*.*	58,42±0,51 *.*.*.*.*
Нейтрофилы, %	95,52±0,41	85,01±0,1 *	81,81±0,2 *.*.*	81,61±0,79 *.*.*
Мононуклеары, %	4,5±0,4	4,56±0,2	8,97±0,23 *.*.*	18,67±0,33 *.*.*.*.*
Активность лизосом Нф, %	5,68±0,59	12,3±0,5 *	38,73±0,5 *.*.*	73,49±0,68 *.*.*.*.*
НСТ спонтанная нейтрофилов, %	13,2±0,82	21,68±0,77 *	38,08±0,64 *.*.*	80,77±0,88 *.*.*.*.*
НСТ спонтанная Нф, усл.ед.	0,21±0,01	0,32±0,01 *	0,41±0,01 *	0,81±0,0009 *.*.*.*.*
Функциональный резерв Нф, усл.ед.	2,9±0,02	2,05±0,009 *	1,47±0,009 *.*.*	0,85±0,0003 *.*.*.*.*
Активность фагоцитоза Нф, %	87,36±0,82	80,25±0,55 *	67,99±0,51 *.*.*	36,63±0,84 *.*.*.*.*
Интенсивность фагоцитоза Нф	704,52±18,28	589,42±11,66 *	461,35±6,3 *.*.*	222,58±5,39 *.*.*.*.*
Сперматозоиды с адгезированными нейтрофилами, %	0	3,78±1,63 *	25,2±2,82 *.*.*	40,93±3,26 *.*.*

Примечание к табл. 3 - 6: * - достоверность отличий от показателей здоровых ($P < 0,05$); ** - достоверность отличий от соответствующих показателей больных хроническим уретритом ($P < 0,05$); *** - достоверность отличий от соответствующих показателей больных хроническим простатитом ($P < 0,05$).

чие в изменениях изучаемых показателей. Так, происходило достоверное увеличение общего количества лейкоцитов и мононуклеаров ($P < 0,05$), некоторое повышение числа жизнеспособных клеток, уменьшение числа нейтрофилов, нарастание лизосомальной активности, кислородзависимого метаболизма, снижение функционального резерва, активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов ($P < 0,05$). Все это говорит о том, что при хроническом простатите происходят более глубокие изменения иммунологических показателей, чем при уретрите.

При исследовании клеточных факторов эякулята у больных хроническим простатовезикулитом было установлено, достоверное повышение общего числа лейкоцитов, количества жизнеспособных лейкоцитов и мононуклеаров, достоверное уменьшение количества нейтрофилов по сравнению со здоровыми пациентами. При изучении функциональной активности нейтрофилов эякулята было выявлено существенное увеличение активности лизосом, усиление кислородзависимого метаболизма и достоверное снижение функционального резерва нейтрофилов. При этом фагоцитарная активность и интенсивность нейтрофилов эякулята были достоверно снижены. Сравнительная оценка клеточных факторов эякулята у больных хроническим простатовезикулитом по отношению к показателям пациентов с простатитом и уретритом выявило более высокое содержание в нем лейкоцитов и мононуклеаров, жизнеспособных клеток, увеличение лизосомальной, спонтанной НСТ-активности нейтрофилов, числа клеток-киллеров, снижение функционального резерва, активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов при простатовезикулите. Эти результаты говорят о том, что при хроническом простатовезикулите наблюдается большая дисфункция факторов “местного иммунитета”, чем при уретрите и простатите.

Результаты CD-типирования показали, что при хронических воспалительных процессах мочевого тракта в эякуляте появляется значительное число лимфоцитов (в норме они практически отсутствуют). По-видимому, их появление в семенной жидкости является следствием выхода из MALT, в связи с чем, по количеству и соотношению различных субпопуляций можно косвенно судить о качестве протекающих в ткани иммунных и воспалительных процессов.

При CD-типировании лимфоцитов эякулята у больных хроничес-

ким простатитом наблюдалось появление значительного числа лимфоцитов, несущих на своей поверхности маркер CD25 (табл. 4.). Это закономерно, поскольку для оптимального развития локального иммунного ответа, видимо, важна транзиторная экспрессия высокоаффинных рецепторов для ИЛ-2 активированными лимфоцитами, приводящая к затуханию каскада иммунологических реакций при удалении антигена (Клиническая иммунология., 1999; Sullivan G.W., Mandell G.I., 1991; Thomson A., 1992).

Анализ показателей CD-типирования лимфоцитов эякулята больных хроническим простатовезикулитом выявил достоверное увеличение числа CD3+, CD16+, CD20+, CD95+, CD25+-лимфоцитов по сравнению с показателями пациентов с уретритом ($P < 0,05$) и незначительные изменения вышеперечисленных показателей по сравнению с результатами, полученными у больных простатитом.

При хроническом уретрите в эякуляте достоверно уменьшалось количество C3 и увеличивалась концентрация C4 компонента компле-

Таблица 4
Содержание различных типов CD-лимфоцитов (%), эякулята у больных хроническим уретритом, простатитом и простатовезикулитом до лечения ($M \pm m$).

Иммунологические показатели	Хр. уретрит n=77	Хр. простатит n=82	Хр. простатовезикулит n=56
CD3	18,05±0,64	46,45±0,94 **	46,45±0,94 **
CD4	12,17±0,49	36,19±0,94 **	36,19±0,94 **
CD8	7,04±0,27	25,42±0,73 **	25,42±0,73 **
CD16	8,01±0,41	18,05±0,83 **	18,05±0,83 **
CD20	3,85±0,17	19,08±1,07 **	19,08±1,07 **
CD25	0	16,42±0,69 **	16,42±0,69 **
CD95	6,02±0,28	21,87±0,88 **	21,87±0,88 **

мента ($p < 0,05$) (табл. 5.). При этом, было замечено некоторое снижение концентрации ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , а количество ИЛ-8 и ФНО- α было, наоборот, несколько повышенным. Содержание IgA и IgM при этом достоверно повышалось ($p < 0,05$), остальные иммунологические показатели существенно не отличались от показателей здоровых доноров. Следует отметить, что появление высокомолекулярного гликопротеида IgM в эякуляте может свидетельствовать о прохождении его через гистогематические барьеры при наличии деструктивных изменений в тканях половых путей (Бобков Ю.А. и соавт., 1999).

Таблица 5

Содержание компонентов комплемента, цитокинов в эякуляте у здоровых мужчин и у больных хроническим уретритом, простатитом и простатовезикулитом до лечения (M \pm m).

Иммунологические показатели	Здоровые n=20	Хр. уретрит n=77	Хр. простатит n=82	Хр. простатовезикулит n=56
С3 мкг/мл $\times 10^{-2}$	242,56 \pm 35,66	9,8 \pm 0,49 *	3,59 \pm 0,18 *.*.*	2,23 \pm 0,09 *.*.*
С4 мкг/мл	211,34 \pm 48,1	409,15 \pm 37,47 *	908,11 \pm 66,84 *	13,98 \pm 2,04 *.*.*
С1инг мкг/мл	483,7 \pm 67,2	467,76 \pm 27,66	428,17 \pm 20,1	406,63 \pm 19,23
ИЛ-1 α нг/мл	131,73 \pm 18,13	126,23 \pm 7,69	116,47 \pm 7,51	106,31 \pm 6,45
ИЛ-1 β нг/мл	94,63 \pm 36,72	89,17 \pm 14,09	76,27 \pm 12,86	67,08 \pm 10,56
ИЛ-8 нг/мл	82,25 \pm 24,62	84,74 \pm 11,3	91,41 \pm 11,68	97,91 \pm 12,78
ФНО- α нг/мл	39,43 \pm 5,54	42,64 \pm 2,75	50,38 \pm 3,56	58,72 \pm 4,03

При изучении гуморальных факторов эякулята у больных хроническим простатитом было установлено достоверное увеличение количества С4, при этом существенно уменьшалось содержание С3 компонента комплемента.

Сравнительная оценка уровней интерлейкинов и компонентов комплемента в эякуляте больных хроническим простатитом и уретритом выявила практически одинаковые тенденции в их изменении. Было установлено, что у больных с хроническим простатитом уровень С3 компонента комплемента был достоверно ниже, чем у больных с уретритом ($P < 0,05$). В эякуляте больных с хроническим простатитом по сравнению со здоровыми, достоверно увеличивались уровни общего белка, иммуноглобулинов всех классов, имеющих, по всей вероятности, сывороточное происхождение и связанных, со степенью выра-

женности воспалительного ответа. Следует отметить, что в эякуляте у больных хроническим простатитом повышалось содержание sIgA, основной функцией которого является предотвращение колонизации слизистых. Определение количества иммуноглобулинов позволяло судить не только о нормальном функционировании В-системы, но и косвенно о состоянии Т-системы иммунитета. При сравнении показателей этого иммуноглобулина у больных хроническим уретритом и простатитом установлено его более высокое содержание при простатите.

При хроническом простатовезикулите в эякуляте достоверно уменьшалось количество С3 компонента комплемента, увеличивалось содержание С4 ($P < 0,05$) по сравнению со здоровыми донорами. При этом содержание С3 были ниже, а С4 выше чем при хроническом уретрите. Из данных литературы известно, что низкая сопротивляемость инфекционным заболеваниям связана с дефектом системы комплемента. Снижение концентрации С3 на фоне увеличения уровня С4 компонентов комплемента, вероятно, свидетельствует о его потреблении в альтернативном каскаде активации, участии в лизисе, опсонизации бактерий, фагоцитозе и повышении хемотаксических свойств эякулята. Понижение концентрации С3 можно объяснить также его быстрым расщеплением на субкомпоненты под воздействием активированных нейтрофилов эякулята. Количество ИЛ-1 α и ИЛ-1 β уменьшалось, а количество ИЛ-8 и ФНО- α увеличивалось еще больше в эякуляте больных хроническим простатовезикулитом по сравнению с показателями пациентов с простатитом и уретритом. Активация антимикробных механизмов требует для своего осуществления присутствия макрофагаактивирующих факторов. Одним из таких факторов является ИФ- γ , другим – ФНО- α . Известно, что ФНО- α и ИФ- γ могут потенцировать действие друг друга, вызывая синергидный эффект. Сравнивая действие ФНО- α , ИЛ-1 и ИФ- γ , можно увидеть, что все эти интерлейкины стимулируют миграцию и секрецию свободного кислорода, потенцируя иммунологические реакции макрофагов (Dam.zer R., 1997).

Снижение концентрации ИЛ-1 довольно типично для хронического воспаления (Телешева Л.Ф., 2000; Fong Y., 1990), может быть результатом его недостаточной продукции макрофагами и нейтрофилами, быть одной из причин неэффективной воспалительной реакции,

что в полной мере позволяет судить о дефиците этого цитокина и обосновывать возможность его использования в терапии хронических воспалительных заболеваний репродуктивного тракта у мужчин.

В эякуляте у больных хроническим простатовезикулитом отмечено некоторое увеличение общего белка, концентрации иммуноглобулинов всех классов, достоверное нарастание уровня лизоцима по сравнению с показателями здоровых мужчин. При хронических простатовезикулитах содержание иммуноглобулина А в эякуляте было в 6,7 раза выше, чем при хроническом простатите. По всей видимости, это можно объяснить, прежде всего, повышением проницаемости гемато-тестикулярного барьера при воспалении для многих компонентов сыворотки крови, в том числе и для указанного белка. У всех этих больных была выраженная клиническая симптоматика заболевания. Содержание общего белка, IgA, sIgA и лизоцима у больных хроническим простатовезикулитом достоверно отличалось ($P < 0,05$) от результатов пациентов с хроническим уретритом, а показатели sIgA и лизоцима существенно отличались ($P < 0,05$) от показателей больных хроническим простатитом.

Сравнительный анализ результатов, полученных у больных хроническим уретритом, простатитом и простатовезикулитом с различной этиологией заболевания, не выявил существенных отличий в изучаемых показателях.

Имело место изменение иммунологических параметров, связанное с распространенностью воспалительного процесса. Наиболее глубокие нарушения были у пациентов с хроническим простатовезикулитом, что объяснялось тяжестью клинической формы этого заболевания по сравнению с уретритом и простатитом.

Подводя итог результатам исследования иммунных факторов эякулята, можно утверждать, что секреты слизистых репродуктивного тракта мужчин содержат различные клетки и растворимые факторы, играющие важную роль в функционировании локального иммунного комплекса. Это обеспечивается достаточным спектром иммунологических факторов, которые представляют из себя не просто форпост системного иммунитета, а уникальную иммунологическую среду со своими количественными и качественными характеристиками. Так, для нейтрофилов выход в эякулят это своего рода марш смерти, однако эта гибель имеет глубокий биологический смысл потому что погибая

путем апоптоза или некробиоза, нейтрофилы выделяют большое количество биологически активных продуктов с бактерицидными свойствами (гидролазы, катионные белки, дефанзины, активные метаболиты кислорода, азота), которые обезвреживают микроорганизмы находящиеся за пределами нейтрофила (Бахов Н.И. с соавт., 1987; Долгушин И.И., Бухарин О.В., 2001; Пигаревский В.Е., 1978).

Для определения связи иммунологических отклонений с особенностями клинического течения заболевания мы провели сравнительный анализ иммунологических показателей периферической крови больных с различными клиническими формами воспалительных заболеваний мочеполовой системы, вызванных различными возбудителями.

У мужчин с хроническим уретритом выраженность изменений иммунных показателей периферической крови была незначительной, зарегистрировано только достоверное повышение спонтанной НСТ-активности нейтрофилов.

При хроническом простатите изменения в иммунограмме периферической крови были выявлены у 84,7% больных. Количество лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови было достоверно снижено, при этом достоверно уменьшалось число лейкоцитов и лимфоцитов ($P < 0,05$), по сравнению с аналогичными показателями больных уретритом. В нейтрофилах крови достоверно усиливался кислородзависимый метаболизм. Сравнительная оценка функциональной активности нейтрофилов выявила достоверное усиление спонтанной НСТ-реактивности ($P < 0,05$) у больных хроническим простатитом, по сравнению с уретритом (табл. 6.).

При хроническом простатовезикулите отмечено заметное снижение количества лейкоцитов и лимфоцитов по сравнению со здоровыми пациентами, так и больными уретритом. При хроническом простатовезикулите в крови увеличивалось число нейтрофилов, нарастало количество НСТ-позитивных клеток, снижался их функциональный резерв по сравнению со здоровыми пациентами.

У больных хроническим простатитом выявлено достоверное снижение количества CD3+, CD4+-клеток, при незначительном понижении количества цитотоксических лимфоцитов—CD8+, соотношение CD4+/CD8+ было достоверно снижено (в 1,9 раза), число CD16+ заметно не менялось, а CD20+- нарастало по сравнению с контрольной группой.

Таблица 6

Иммунологические факторы периферической крови у здоровых мужчин и у больных хроническим уретритом, простатитом и простатовезикулитом до лечения ($M \pm m$).

Иммунологические показатели	Здоровые n=20	Хр. уретрит n=77	Хр. простатит n=82	Хр. простатовезикулит n=56
Лейкоциты, 10^9 /л	5,61±0,21	5,54±0,09	4,12±0,06 ***	4,12±0,06 ***
Лимфоциты, 10^9 /л	1,95±0,11	1,91±0,05	1,39±0,03 ***	1,29±0,03 ***
Лимфоциты, %	33,4±1,1	32,95±0,49	22,21±0,49 ***	20,82±0,45 ***
CD3	50,42±3,4	45,33±1,2	38,71±0,98 *	35,06±0,94 *
CD4	32,06±1,16	27,17±0,81	21,63±0,97 *	18,9±0,94 ***
Иммуноглобулин А, г/л	2,06±0,07	2,36±0,09	3,14±0,14 *	4,3±0,23 ***
Иммуноглобулин М, г/л	1,53±0,09	1,7±0,04	2,12±0,06 *	2,25±0,12 ***
Иммуноглобулин G, г/л	12,63±0,13	13,02±0,21	15,35±0,43 *	17,07±0,72 ***
ЦИК, усл. ед.	35,19±2,87	57,8±1,38 *	81,25±1,64 ***	83,13±1,69 ***
Спонтанная НСТ Нф, %	4,22±0,28	21,98±1,12 *	45,9±1,8 ***	56,63±3,25 ***
Спонтанная НСТ Нф, усл. ед.	0,32±0,03	0,41±0,02	0,51±0,02 *	0,65±0,03 ***
Функциональный резерв Нф, усл. ед.	1,84±0,18	1,49±0,07	1,25±0,05	1,0±0,02 ***
С3 мг/мл	1164,32±92,82	921,23±36,33	721,14±23,73*	699,09±19,18*
С4 мг/мл	462,74±42,04	469,46±19,22	483,27±21,39	499,05±22,87
С1инг мг/мл	312,62±52,61	303,59±20,83	294,46±21,82	286,02±18,61
ИЛ-1α пг/мл	100,48±7,04	98,84±3,02	85,83±2,95	82,36±2,7
ИЛ-1β пг/мл	69,47±8,24	68,39±3,29	67,55±3,24	66,23±3,41
ИЛ-8 пг/мл	21,67±9,18	24,68±4,16	32,39±3,83	35,46±4,03
ФНО-α пг/мл	40,38±4,71	41,27±2,19	43,07±2,14	43,93±2,21

При хроническом простатовезикулите в крови достоверно уменьшалось число CD3+, CD4+ и CD8+-лимфоцитов, что возможно приводило к снижению синтеза ИЛ-2, поскольку основным его продуцентом являются CD4+-лимфоциты. Это позволяет обосновать целесообразность восполнения дефицита этого цитокина путем его дополнительного введения. Снижение продукции ИЛ-2 является одним из важнейших механизмов развития иммунологической недостаточности.

ти. Введение ИЛ-2 может генетически детерминированную неответчаемость на антигены конкретного возбудителя трансформировать в способность к нормальному ответу (Егорова В.Н. с соавт., 1998).

В крови больных хроническим уретритом, простатитом и простатовезикулитом выявлена практически одинаковая тенденция в изменениях различных субпопуляций CD-лимфоцитов.

При иммунологическом обследовании периферической крови у больных хроническим уретритом, зарегистрировано достоверное повышение ЦИК и нормальное содержание иммуноглобулинов.

При хроническом простатите увеличивалось содержание IgA, IgM, IgG и ЦИК в крови по сравнению с контрольной группой.

У больных простатовезикулитом в периферической крови, зарегистрировано достоверное повышение иммуноглобулинов А, М, G и ЦИК, что может свидетельствовать о повышении активности В-системы и снижении элиминирующей функции фагоцитирующих клеток. Содержания IgA, IgM, IgG и ЦИК у больных хроническим простатовезикулитом было достоверно выше чем у пациентов с уретритом.

Из компонентов комплемента при хроническом простатовезикулите увеличивался лишь уровень С3. Сравнительная оценка уровней интерлейкинов и компонентов комплемента в крови больных хроническим простатитом и уретритом выявила практически одинаковые тенденции в их изменении, характерные для пациентов с простатовезикулитом.

Нами не установлено этиологической специфики в изменениях иммунологических показателей периферической крови при хроническом уретрите, простатите и простатовезикулите.

Если оценивать в целом отличия исследованных иммунологических параметров больных с различными формами поражения мочеполовой системы можно отметить наличие взаимосвязи между клинической формой заболевания и тяжестью иммунных нарушений. При этом, большая выраженность изменений выявлялась у больных хроническим простатовезикулитом, обусловленная распространением воспалительного процесса на предстательную железу и семенные пузырьки.

Одной из задач наших исследований являлась оценка клинической и иммунологической эффективности цитокиновой терапии при хронических воспалительных заболеваниях половой системы у мужчин.

Для оценки клинической эффективности препаратов все больные были разделены на одинаковые группы по возрасту, длительности и тяжести заболевания. Пациенты получали лечение по общепринятым схемам, включающим антибиотикотерапию с учетом выявленного возбудителя (юнидокс, клацид, рулид, заноксин), физиолечение, ферментотерапию (трипсин, лидаза), сосудистые препараты (детралекс, эскузан), массажи предстательной железы (по мере необходимости), местное лечение.

Первая группа наблюдения состояла из 60 больных, в лечении которых помимо традиционной терапии использовали циклоферон, который вводили по традиционным схемам, в/м по 2,0 мл, курс состоял из 10 инъекций.

Вторую группу составили 59 пациентов, которым в качестве иммуностимулирующего средства назначали ронколейкин. Ронколейкин использовали в виде внутривенных инъекций по 500000 МЕ на 10,0 мл изотонического раствора медленно. Всего больные получали 3 инъекции с интервалом 2-3 дня.

В третью группу наблюдения вошли 58 больных, в лечении которых помимо основной терапии использовали беталейкин. Беталейкин вводили в виде 5 подкожных инъекций в дозе 5 нг/кг массы тела на 1,0 мл изотонического раствора с интервалом 2 дня. По данным Поздняк А.Л. с соавт., (2000), Молочкова В.А. с соавт., (2001), подкожное введение препарата обладает не меньшим иммуномодулирующим действием, чем внутривенное. Препарат начинали использовать до начала курса лечения. Введение беталейкина и ронколейкина в этот период, должно было способствовать повышению иммунореактивности больных и подготовить их к назначению антибиотиков.

У большинства больных, в лечении которых использовали цитокинотерапию, регистрировалась положительная клиническая динамика. Так, после назначения ронколейкина или беталейкина достоверно реже сохранялись жалобы по сравнению с группой больных получавших терапию циклофероном, намного улучшалось самочувствие больных, было больше пациентов у которых после лечения отсутствовали какие либо жалобы (табл. 7.).

К концу лечения у больных, леченных циклофероном, отсутствовали выделения из уретры у 27 (72,9%) пациентов, в то время как после лечения ронколейкином или беталейкином, они исчезали у 37

Таблица 7
Динамика жалоб у больных с различными заболеваниями
половой системы после лечения.

Жалобы	Группы обследованных					
	Леченные циклофероном		Леченные ронколейкином		Леченные беталейкином	
	n=60		n=61		n=58	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Выделения из уретры	37 (61,7%)	12 (20%)*	39 (63,9%)	2 (3,3%)*,**	37 (63,8%)	2 (3,4%)*,**
Чувство дискомфорта в уретре	27 (45%)	12 (20%)*	28 (45,9%)	3 (4,9%)*,**	26 (44,8%)	1 (1,7%)*,**
Жжение в уретре	27 (45%)	10 (16,6%)*	27 (44,3%)	2 (3,3%)*,**	26 (44,8%)	2 (3,4%)*,**
Слипание губок уретры	26 (43,3%)	13 (21,6%)*	27 (44,3%)	3 (4,9%)*,**	26 (44,8%)	1 (1,7%)*,**
Рези в уретре	17 (28,3%)	10 (16,6%)*	16 (26,2%)	2 (3,3%)*,**	17 (27,9%)	1 (1,7%)*,**
Зуд в уретре	18 (30%)	10 (16,6%)*	19 (31,1%)	2 (3,3%)*,**	19 (31,1%)	1 (1,7%)*,**
Учащенное мочеиспускание	13 (21,6%)	7 (11,7%)*	14 (22,9%)	1 (1,6%)*,**	14 (22,9%)	1 (1,7%)*,**
Отсутствие субъективных ощущений	11 (18,3%)	6 (10%)*	11 (18,0%)	0 (0%)*,**	11 (18,0%)	0 (0%)*,**
Полный регресс жалоб	--	50 (83,3%)	--	58 (95,1%)**	--	56 (96,5%)**

Примечание к табл. 7–8: * - достоверность различий в группе больных до и после лечения ($p < 0,05$); ** - достоверность различий между показателями больных леченных ронколейкином или беталейкином и циклофероном ($p < 0,05$) (использован ТКФ).

(94,9%) и 36 (97,3%) больных соответственно. Сохраняющиеся у них выделения имели не воспалительный характер, были прозрачными на вид и трактовались как реакция на проведенное местное лечение.

Наиболее часто, положительная динамика клинических проявлений воспалительного процесса в области наружного отверстия уретры прослеживалась у больных после использования беталейкина. У них полностью исчезала гиперемия, отечность и слипание губок уретры. У больных, получавших терапию ронколейкином и беталейкином, наблюдалось практически полное отсутствие клинических проявлений заболевания.

Таким образом, после курса лечения ронколейкином или беталейкином, значительно уменьшались или полностью исчезали клини-

ческие признаки заболевания, в то время как после традиционной терапии эффективность лечения составляла не более 85%, что выражалось в сохранении жалоб и клинических проявлений. Успех лечения при назначении традиционной терапии в сочетании с беталейкином был выше и достигал в среднем 95,3%.

Микробиологический анализ состава содержимого уретры, проведенный через два месяца, при назначении комплексной терапии с использованием циклоферона подтвердил элиминацию возбудителей – у 50 (83,3%) больных. В 95,8% случаев терапия была эффективной при включении в комплекс лечения воспалительных заболеваний беталейкина, а при применении ронколейкина – у 48 (94,12%) пациентов назначенная терапия приводила к излеченности от инфекций, передаваемых половым путем ($p < 0,05$) (табл. 8).

Необходимо отметить, что больным, которым проводили терапию с использованием ронколейкина или беталейкина и у которых не уда-

Таблица 8

Эффективность терапии больных с различными заболеваниями половой системы.

Вид терапии	Хронический уретрит		Хронический простатит		Хронический простатовезикулит		Всего	
	n=26		n=18		n=16		n=60	
Леченные циклофероном	Отсут. возбудит.	Наличие возбудит.	Отсут. возбудит.	Наличие возбудит.	Отсут. возбудит.	Наличие возбудит.	Отсут. возбудит.	Наличие возбудит.
		23 (88,5%)	3 (11,5%)	15 (83,3%)	3 (16,7%)	12 (75%)	4 (25%)	50 (83,3%)
Леченные ронколейкином	n=25		n=19		n=17		n=61	
	Отсут. возбудит.	Наличие возбудит.	Отсут. возбудит.	Наличие возбудит.	Отсут. возбудит.	Наличие возбудит.	Отсут. возбудит.	Наличие возбудит.
	25 (100%)	0 (0%)	18 (94,7%)	1 (5,3%)	15 (88,2%)	2 (11,8%)	58 (95,1%)**	3 (4,9%)
Леченные беталейкином	n=23		n=17		n=18		n=58	
	Отсут. возбудит.	Наличие возбудит.	Отсут. возбудит.	Наличие возбудит.	Отсут. возбудит.	Наличие возбудит.	Отсут. возбудит.	Наличие возбудит.
	23 (100%)	0 (0%)	17 (100%)	0 (0%)	16 (88,9%)	2 (11,1%)	56 (96,5%)**	2 (3,5%)

Примечание к табл. 8: В таблице использованы данные о наличии возбудителей инфекций через два месяца после окончания курса терапии.

лось добиться полной элиминации возбудителя, после лечения отсутствовали признаки воспаления в уретре, их состояние расценивалось как стабильное, связанное с персистенцией возбудителя. У тех больных, кому была проведена традиционная терапия с использованием циклоферона, но не наступило этиологическое выздоровление, сохранялся лейкоцитоз в уретре, свидетельствующий о наличии активного воспалительного процесса. Эти больные предъявляли жалобы на неприятные ощущения и дискомфорт в уретре, слизистые выделения, что требовало назначения повторного курса лечения.

Эффективность проводимой терапии оценивали по положительной динамике иммунологических параметров эякулята и периферической крови, которую выражали как разность между показателями до и после лечения.

Проведение терапии ронколейкином или беталейкином характеризовалось выраженным иммунокорригирующим эффектом. Так, после лечения у пациентов, получавших терапию ронколейкином или беталейкином, происходило достоверное уменьшение количества лейкоцитов в эякуляте по сравнению с результатами больных, леченных циклофероном. При хроническом простатите и простатовезикулите было отмечено достоверное уменьшение доли жизнеспособных лейкоцитов после лечения беталейкином по сравнению с результатами пациентов, в лечении которых использовали циклоферон (табл. 9.).

Количество нейтрофилов в эякуляте у больных хроническим простатовезикулитом после лечения циклофероном, ронколейкином или беталейкином достоверно повышалось, при этом происходило снижение процента мононуклеаров. У больных уретритом и простатитом происходили аналогичные, но менее выраженные изменения.

Терапия ронколейкином или беталейкином стимулировала фагоцитоз, увеличивала функциональный резерв нейтрофилов за счет значительного снижения спонтанной НСТ-реакции, уменьшала лизосомальную активность нейтрофилов. В группе пациентов, в лечении которых использовали циклоферон, происходили подобные, но статистически незначимые изменения.

Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов эякулята достоверно повышалась у больных хроническим уретритом, простатитом и простатовезикулитом после лечения ронколейкином или беталейкином и приближалась к таковой у здоровых пациентов. После

Таблица 9

Клеточные факторы эякулята у больных хроническим простатитом и простатовезикулитом после лечения (M±m).

Показатели	Форма заболевания	Циклоферон	Ронколейкин	Беталейкин
Лейкоциты в л. эякулята ($\times 10^9$)	Хр. простатит	1,6±0,02 n=21	7,83±0,2 n=20**	7,2±0,21 n=21**
	Хр. простатовезикулит	1,7±0,01 n=18	15,77±0,2 n=19**	18,39±0,16 n=17**, ***
Жизнеспособные лейкоциты, %	Хр. простатит	3,53±0,01 n=21	5,39±0,19 n=20**	5,49±0,05 n=21**
	Хр. простатовезикулит	3,24±0,03 n=18	18,05±0,05 n=19**	19,24±0,14 n=17**, ***
Нейтрофилы, %	Хр. простатит	-3,14±0,02 n=21	-10,86±0,03 n=20**	-12,24±0,01 n=21**, ***
	Хр. простатовезикулит	-2,24±0,02 n=18	-4,09±0,01 n=19**	-4,12±0,02 n=17**
Мононуклеары, %	Хр. простатит	3,49±0,01 n=21	3,2±0,03 n=20**	3,26±0,05 n=21**
	Хр. простатовезикулит	10,7±0,12 n=18	13,25±0,14 n=19**	11,44±0,14 n=17**
Активность лизосом нейтрофилов, %	Хр. простатит	3,93±0,15 n=21	27,4±0,07 n=20**	29,38±0,62 n=21**, ***
	Хр. простатовезикулит	3,56±0,05 n=18	52,18±0,34 n=19**	54,4±0,51 n=17**, ***
НСТ сполганная нейтрофилов, %	Хр. простатит	4,52±0,21 n=21	15,0±0,89 n=20**	19,08±0,15 n=21**, ***
	Хр. простатовезикулит	5,58±0,26 n=18	53,89±0,62 n=19**	59,48±0,21 n=17**, ***
НСТ индуцированная нейтрофилов, %	Хр. простатит	1,4±0,04 n=21	5,24±0,02 n=20**	5,9±0,02 n=21**, ***
	Хр. простатовезикулит	5,33±0,21 n=18	23,16±0,06 n=19**	26,58±0,04 n=17**, ***
Функциональный резерв Нф, усл. ед.	Хр. простатит	-0,5±0,01 n=21	-1,04±0,01 n=20**	-1,18±0,01 n=21**, ***
	Хр. простатовезикулит	-0,04±0,01 n=18	-1,43±0,01 n=19**	-1,51±0,01 n=17**, ***
Активность фагоцитоза Нф, %	Хр. простатит	-3,82±0,02 n=21	-14,29±0,21 n=20**	-19,62±0,62 n=21**, ***
	Хр. простатовезикулит	-6,05±0,02 n=18	-40,42±0,11 n=19**	-41,33±0,88 n=17**
Интенсивность фагоцитоза Нф, усл. ед.	Хр. простатит	-56,61±4,16 n=21	-161,98±4,96 n=20**	-201,86±4,76 n=21**, ***
	Хр. простатовезикулит	-49,89±3,71 n=18	-395,32±6,04 n=19**	-402,72±6,92 n=17**
Нейтрофилы адгезированные на сперматозоидах, %	Хр. простатит	11,76±1,43 n=21	23,9±2,94 n=20**	22,1±3,62 n=21*, **
	Хр. простатовезикулит	11,84±0,64 n=18	30,06±2,17 n=19**	26,96±1,72 n=17**

Примечание к табл. 9–12: 1) достоверность различий между показателями в группе до и после лечения обозначена * - $p < 0,05$; 2) достоверность различий между показателями больных, леченных ронколейкином или беталейкином и циклофероном обозначена ** - $p < 0,05$; 3) достоверность различий между показателями больных, леченных беталейкином и ронколейкином обозначена *** - $p < 0,05$; 4) в таблицах дана разница между показателем до лечения и показателем после лечения.

лечении циклофероном отмечено увеличение интенсивности фагоцитоза, но не получено достоверных различий по сравнению с результатами до лечения. Усиление этих функций нейтрофилов под влиянием цитокинов являлось важным для полноценного очищения воспалительного очага от инфекции. Снижение местной воспалительной реакции после введения цитокинов, по-видимому, связано с более быстрой элиминацией патогена.

На фоне лечения ронколейкином или беталейкином, по сравнению с показателями больных, получавших циклоферон, происходило достоверное уменьшение CD3+, CD4+ и CD8+-лимфоцитов в эякуляте у пациентов с хроническим простатитом (табл. 10.). Достоверные

Таблица 10

Содержание различных типов CD-лимфоцитов (%) в эякуляте у больных хроническим простатитом и простатовезикулитом после лечения (M±m).

Показатели	Форма заболевания	Циклоферон	Ронколейкин	Беталейкин
CD3	Хр. простатит	0,24±0,13 n=23	46,12±1,29 n=21**	44,94±1,26 n=21**
	Хр. простатовезикулит	1,38±1,12 n=19	-1,91±0,06 n=17	-1,37±0,17 n=18
CD4	Хр. простатит	2,26±0,07 n=23	35,96±1,12 n=21**	37,22±2,09 n=21**
	Хр. простатовезикулит	2,0±0,81 n=19	-3,63±0,02 n=18**	-4,61±0,56 n=17**
CD8	Хр. простатит	0,95±0,59 n=23	25,43±1,11 n=21**	26,74±1,17 n=21**
	Хр. простатовезикулит	3,95±0,19 n=19	1,38±0,21 n=17**	1,32±0,18 n=18**
CD20	Хр. простатит	2,44±0,09 n=23	19,63±2,12 n=21**	18,82±2,15 n=21**
	Хр. простатовезикулит	1,02±1,26 n=19	10,61±2,32 n=17**	10,47±2,29 n=18**
CD25	Хр. простатит	3,55±0,36 n=23	15,63±1,52 n=21**	16,76±1,65 n=21**
	Хр. простатовезикулит	1,0±2,01 n=19	-2,75±0,07 n=17	-2,88±0,08 n=18
CD95	Хр. простатит	2,18±0,15 n=23	22,03±2,03 n=21**	20,96±2,22 n=21**
	Хр. простатовезикулит	2,39±1,22 n=19	1,05±0,78 n=17	1,8±0,56 n=18

изменения иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) также происходили у пациентов хроническим простатитом, в лечении которых использовали ронколейкин или беталейкин. Содержание CD16+-лимфоцитов у больных хроническим простатитом, после лечения ронколейкином или беталейкином, достоверно снижалось по сравнению с показателями пациентов, леченных циклофероном. После назначения ронколейкина или беталейкина достоверно уменьшалось количество CD20+-лимфоцитов в эякуляте у больных хроническим простатитом и простатовезикулитом по сравнению с показателями пациентов, получавших циклоферон. Проведение курса лечения с использованием ронколейкина или беталейкина способствовало увеличению уровня CD25+-лимфоцитов в эякуляте у больных хроническим простатовезикулитом, а у больных хроническим простатитом происходило достоверное снижение этого показателя. Использование ронколейкина или беталейкина у пациентов с хроническим простатитом, приводило к достоверному уменьшению в эякуляте числа клеток, несущих рецепторы к CD95+-лимфоцитам, по сравнению с исходным уровнем и результатами больных, в лечении которых использовался циклоферон.

После лечения ронколейкином или беталейкином у больных хроническим простатитом в эякуляте происходило достоверное увеличение С3 компонента комплемента, а количество С4 достоверно снижалось по сравнению с группой пациентов, получавших циклоферон (табл. 11.).

В процессе терапии беталейкином заметно возрастал в эякуляте уровень ИЛ-1 α и ИЛ-1 β и к концу лечения он соответствовал показателю здоровых мужчин. У больных, получавших терапию циклофероном, динамика была менее выраженной, нормализация уровня ИЛ-1 α и ИЛ-1 β заметно запаздывала. Применение ронколейкина или беталейкина позволяло снизить уровень ФНО- α в эякуляте у больных хроническим уретритом, простатитом и простатовезикулитом.

Таким образом, проведение иммунозаместительной терапии ронколейкином или беталейкином, позволяло нормализовать уровень изучаемых цитокинов в эякуляте, что свидетельствовало о правильно выбранной тактике лечения.

Использование ронколейкина или беталейкина приводило к достоверному снижению общего белка и лизоцима в эякуляте у больных хроническим простатитом и простатовезикулитом, уровень IgA, IgG и

Таблица 11

Содержание компонентов системы комплемента и цитокинов в эякуляте у больных хроническим простатитом и простатовезикулитом после лечения ($M \pm m$).

Показатели	Форма заболевания	Циклоферон	Ронколейкин	Беталейкин
С3 мкг/мл $\times 10^{-2}$	Хр. простатит	-4,91 \pm 0,51 n=22	-201,06 \pm 23,8 n=23**	-218,1 \pm 31,7 n=21**
	Хр. простатовезикулит	-5,61 \pm 0,51 n=18	-191,33 \pm 24,4 n=18**	-210,66 \pm 31,3 n=17**
С4 мкг/мл	Хр. простатит	192,45 \pm 43,26 n=22	570,01 \pm 81,22 n=23**	583,92 \pm 96,24 n=21**
	Хр. простатовезикулит	362,0 \pm 372,44 n=18	974,1 \pm 402,25 n=18	1044,5 \pm 384,7 n=17
ИЛ-1 α нг/мл	Хр. простатит	-1,32 \pm 0,99 n=22	-17,08 \pm 3,98 n=23**	-17,59 \pm 3,44 n=21**
	Хр. простатовезикулит	-2,26 \pm 0,17 n=18	-21,9 \pm 3,14 n=18**	-23,67 \pm 2,64 n=17**
ИЛ-1 β нг/мл	Хр. простатит	-1,55 \pm 0,15 n=22	-15,61 \pm 5,96 n=23**	-16,64 \pm 5,69 n=21**
	Хр. простатовезикулит	-0,44 \pm 0,02 n=18	-24,11 \pm 12,1 n=18**	-25,68 \pm 10,1 n=17**
ИЛ-8 нг/мл	Хр. простатит	1,81 \pm 1,09 n=22	6,84 \pm 0,39 n=23**	6,3 \pm 1,64 n=21
	Хр. простатовезикулит	5,18 \pm 1,88 n=18	11,18 \pm 2,38 n=18	13,51 \pm 2,51 n=17
ФНО- α нг/мл	Хр. простатит	1,2 \pm 0,5 n=22	7,71 \pm 0,46 n=23**	9,59 \pm 1,26 n=21**
	Хр. простатовезикулит	1,92 \pm 0,64 n=18	9,44 \pm 1,23 n=18**	1,15 \pm 2,12 n=17**

sIgA у больных хроническим уретритом, простатитом и простатовезикулитом после терапии ронколейкином или беталейкином также снизился.

При этом, у больных хроническим простатитом и простатовезикулитом, получавших терапию ронколейкином или беталейкином, обнаруживалась четкая тенденция к нормализации вышеперечисленных показателей, а у больных хроническим уретритом происходила их нормализация.

Комплексная терапия с использованием ронколейкина или беталейкина способствовала увеличению числа лейкоцитов, абсолютного

и относительного количества лимфоцитов, снижению абсолютного и относительного содержания моноцитов в периферической крови. Полученные результаты мало чем отличались от показателей здоровых мужчин.

При изучении влияния ронколейкина и беталейкина на функциональную активность нейтрофилов, выявлено, что беталейкин активно стимулировал фагоцитоз, увеличивал функциональный резерв за счет понижения спонтанной и усиления индуцированной НСТ активности нейтрофилов. Абсолютная активность фагоцитоза у больных, в лечении которых использовали ронколейкин и беталейкин, оставалась высокой, в то время как у пациентов, получавших терапию циклофероном, наблюдалось ее снижение. После терапии ронколейкином и беталейкином интенсивность фагоцитоза и функциональный резерв нейтрофилов повышались, а после терапии циклофероном - несколько снижались (табл. 12.).

После лечения с использованием беталейкина в периферической крови у больных хроническим простатозезикулитом возрастало количество CD3+-лимфоцитов - в 1,4, CD4+- лимфоцитов - в 1,7 раза. В группе больных, получавших терапию ронколейкином, определялось больше лимфоцитов, имеющих CD3+ маркер, чем у пациентов получавших циклоферон. На фоне лечения беталейкином происходило повышение содержания CD4+-лимфоцитов у больных хроническим уретритом и простатитом и достигало уровня такового у здоровых лиц, у больных, получавших терапию циклофероном, этот показатель менялся незначительно. Терапии ронколейкином или беталейкином способствовала увеличению содержания CD16+ и снижению CD20+-лимфоцитов до уровня здоровых доноров.

Необходимо отметить тот факт, что колебания уровней IgA, IgG и IgM были аналогичными у пациентов, получавших терапию циклофероном, ронколейкином или беталейкином. Однако, у пациентов, получавших терапию беталейкином или ронколейкином, по сравнению с больными, лечеными циклофероном, наблюдалось достоверное снижение уровня ЦИК.

Иммунокорректирующая терапия беталейкином обладала эффективным терапевтическим воздействием, способствуя удалению антигена и тем самым, предотвращая дальнейшее снижение С3 компонента комплемента которое, скорее всего, является результатом его повы-

Таблица 12
Иммунологические показатели периферической крови у
больных хроническим простатитом и простатовезикулитом
после лечения (M±m).

Показатели	Форма заболевания	Циклоферон	Ронколейкин	Беталейкин
CD3	Хр. простатит	-1,68±0,02 n=25	-10,43±0,07 n=22**	-9,92±0,08 n=23**
	Хр. простатовезикулит	-1,9±0,03 n=18	-13,31±0,14 n=17**	-13,17±0,16 n=17**
CD4	Хр. простатит	-2,76±0,11 n=25	-11,52±0,42 n=22**	-10,64±0,52 n=23**
	Хр. простатовезикулит	-3,56±0,12 n=18	-11,87±0,49 n=17**	-12,28±0,46 n=17**
CD8	Хр. простатит	-0,89±0,02 n=25	-0,54±0,05 n=22**	-0,54±0,02 n=23**
	Хр. простатовезикулит	-0,12±0,11 n=18	-1,32±0,06 n=17**	-1,75±0,01 n=17**, ***
CD16	Хр. простатит	-0,71±0,02 n=25	-0,94±0,01 n=22**	-1,4±0,03 n=23**, ***
	Хр. простатовезикулит	-0,86±0,02 n=18	-1,65±0,04 n=17**	-1,84±0,04 n=17**
CD20	Хр. простатит	0,76±0,04 n=25	3,81±0,21 n=22**	3,75±0,23 n=23**
	Хр. простатовезикулит	1,08±0,11 n=18	4,52±0,55 n=17**	4,48±0,56 n=17**
Абс. число нейтрофилов, × 10 ⁹ /л	Хр. простатит	1,06±0,22 n=19	0,09±0,02 n=19	0,06±0,04 n=20
	Хр. простатовезикулит	2,14±0,1 n=18	0,32±0,03 n=18**	0,57±0,06 n=17**, ***
Индукциро- ванная НСТ Нф, %	Хр. простатит	9,85±1,98 n=19	-3,62±0,24 n=19**	-8,61±1,81 n=20***
	Хр. простатовезикулит	9,13±1,02 n=18	-4,05±0,16 n=18**	10,36±1,83 n=17***
ИЛ-1α пг/мл	Хр. простатит	-0,12±0,04 n=22	-0,85±0,08 n=20**	-13,04±0,25 n=21**, ***
	Хр. простатовезикулит	-0,36±0,17 n=18	-0,26±0,34 n=17	-16,2±0,74 n=19**, ***
ИЛ-1β пг/мл	Хр. простатит	-0,03±0,02 n=22	-0,04±0,04 n=20	-1,73±0,1 n=21**, ***
	Хр. простатовезикулит	-0,07±0,02 n=18	-0,1±0,03 n=17	-2,75±0,36 n=19**, ***
ИЛ-8 пг/мл	Хр. простатит	4,12±0,05 n=22	4,7±0,45 n=20	10,24±0,62 n=21**, ***
	Хр. простатовезикулит	2,5±0,26 n=18	3,06±0,94 n=17	11,56±0,69 n=19**, ***
ФНО-α пг/мл	Хр. простатит	0,47±0,08 n=22	0,26±0,11 n=20	1,68±0,07 n=21**, ***
	Хр. простатовезикулит	0,34±0,17 n=18	0,44±0,17 n=17	1,98±0,27 n=19**, ***

шенного потребления при формировании иммунных комплексов. При добавлении в комплексную лечебную программу ронколейкина или беталейкина достоверно снижался уровень С4 компонента комплемента, нормализовалось содержание С1-инг в периферической крови. У пациентов, получавших беталейкин, концентрация ИЛ-1 α и ИЛ-1 β достоверно увеличивалась, при использовании ронколейкина повышался уровень ИЛ-1 α , а после терапии циклофероном, изменения содержания интерлейкинов в периферической крови были незначительные. При использовании беталейкина достоверно снижались уровни ИЛ-8 и ФНО- α в периферической крови по сравнению с результатами лечения циклофероном или ронколейкином.

Наращение содержания ИЛ-1 α и ИЛ-1 β в сыворотке крови на фоне терапии беталейкином, по-видимому, является компенсаторной реакцией на увеличение концентрации ИЛ-1 после его введения. Вышесказанное, обосновывает целесообразность применения беталейкина у больных хроническим простатитом и простатовезикулитом, когда традиционные методы лечения неэффективны.

Таким образом, изучение и патогенетическое обоснование использования беталейкина или ронколейкина в лечении больных с хроническими уретритами, простатитами, простатовезикулитами, вызванными различными возбудителями, передаваемыми половым путем, на основе оценки клинико-иммунологических характеристик и механизмов формирования вторичных иммунодисфункций, является перспективным направлением исследований в клинической иммунологии, развитие которого может повысить клиническую и иммунологическую эффективность лечения мужчин с хроническими воспалительными заболеваниями половой системы.

ВЫВОДЫ

1. При хронических воспалительных заболеваниях половой системы у мужчин наиболее часто выявляются хламидийная (у 48,2% больных), уреаплазменная – (у 14,2%), смешанная – (у 13,1% пациентов) инфекции. При этом у 35,8% больных диагностирован хронический уретрит, у 46,9% - хронический простатит, а у 17,3% - хронический простатовезикулит.
2. Клиническое течение хронического уретрита, простатита и простатовезикулита различной этиологии характеризуется наличием сла-

бовыраженной или отсутствием клинической симптоматики и, как правило, не имеет этиологической специфики. Степень выраженности дизурических, психосоматических и половых расстройств связана с вовлечением в воспалительный процесс предстательной железы и семенных пузырьков.

3. Типичными изменениями эякулята у больных с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий являются увеличение в нем числа лейкоцитов, процента мононуклеаров, лизосомальной активности, числа нейтрофилов, спонтанно восстанавливающих НСТ, снижение функционального резерва в НСТ-тесте и фагоцитарной активности нейтрофилов, появление клеток с CD маркерами 3, 4, 8, 16, 20, 25, 95, уменьшение количества C3 компонента комплемента, ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , увеличение содержания общего белка, лизоцима, C4 компонента комплемента, ИЛ-8, ФНО- α , иммуноглобулинов всех классов.

4. Характерными сдвигами показателей периферической крови для всех больных с хроническими воспалительными заболеваниями половой системы является заметное снижение количества лейкоцитов и числа CD3+, CD4+ и CD8+-лимфоцитов, достоверное повышение уровней иммуноглобулинов А, М, G и ЦИК, увеличение числа нейтрофилов, количества НСТ-позитивных клеток, снижение их функционального резерва по сравнению со здоровыми пациентами.

5. Направление и выраженность иммунологических сдвигов в эякуляте и периферической крови больных с воспалительными заболеваниями половой системы в меньшей степени зависят от этиологии инфекционного процесса, а в большей – от распространенности воспалительного процесса. Наиболее значимые изменения иммунологических показателей наблюдались при хроническом простатите и простатовезикулите.

6. Клиническая и этиологическая эффективность лечения хронических воспалительных заболеваний половой системы неодинакова при использовании в составе комплексной терапии циклоферона, ронколейкина и беталейкина. В случае назначения циклоферона она составляет 84%, при включении в комплекс лечения ронколейкина она повышается до 94,9% случаев, самый высокий удельный вес излеченности (95,6%), отмечен у пациентов, получивших комбинированную терапию с использованием беталейкина.

7. После лечения беталейкином или ронколейкином у больных с

воспалительными заболеваниями половой системы происходят следующие изменения в эякуляте: снижается общее количество и число жизнеспособных лейкоцитов и процент мононуклеаров, лизосомальная активность, спонтанная и индуцированная НСТ-редуцирующая активности нейтрофилов, нарастает функциональный резерв этих клеток, увеличивается активность и интенсивность фагоцитоза, снижается количество нейтрофилов, адгезированных на сперматозоидах, число лимфоцитов несущих CD маркеры, увеличивается концентрация C3 и C1-инг компонентов комплемента при снижении C4, нарастает уровень ИЛ-1 α и ИЛ-1 β при уменьшении концентрации ИЛ-8 и ФНО- α , уменьшается общий белок, отмечается тенденция к снижению IgA, IgM, IgG и лизоцима, увеличению sIgA.

8. Назначение беталейкина или ронколейкина пациентам способствует нарастанию в периферической крови количества лейкоцитов и лимфоцитов, снижению абсолютного и относительного числа моноцитов, нейтрофилов, увеличению активности, интенсивности фагоцитоза и функционального резерва нейтрофилов, относительного содержания Т-лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих поверхностные маркеры CD3+, CD4+, CD16+, снижению числа CD20+-лимфоцитов, увеличению C3 компонента комплемента, уровней ИЛ-1 α и ИЛ-1 β при снижении концентрации ФНО- α и уровня ЦИК.

9. Ронколейкин и беталейкин обладают более высокой клинико-иммунологической эффективностью по сравнению с циклофероном и могут быть рекомендованы для лечения хронических воспалительных заболеваний репродуктивной системы мужчин.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Цитокины рекомендуется применять в комплексной терапии больных хроническим уретритом, простатитом и простатовезикулитом. Лечение необходимо осуществлять под контролем иммунологических показателей эякулята и периферической крови. Беталейкин и ронколейкин следует вводить до начала терапии. Использование препаратов в этот период должно способствовать повышению иммунореактивности больных и подготовить их к назначению антибиотиков.

2. Курс лечения беталейкином, состоит из 5 подкожных инъекций в дозе 5 нг/кг массы тела на 1,0 мл изотонического раствора с интервалом 2 дня. После введения беталейкина у 33,33% пациентов повы-

шается температура тела. Пирогенный эффект был выраженным у 12,5% больных и достигал 38,2⁰С, длился в течении одного часа, проходил либо самостоятельно, либо после назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (аспирин, индометацин). Необходимо отметить, что, как правило, нестероидные противовоспалительные препараты входят в состав комплексной терапии больных с хроническими воспалительными заболеваниями половой системы у мужчин. Побочных действий во время и после введения препарата не бывает.

3. Ронколейкин следует использовать в виде внутривенных инъекций по 500000 МЕ на 10,0 мл изотонического раствора медленно. Всего на курс, больные получают 3 инъекции с интервалом 2-3 дня. После введения ронколейкина у 28% пролеченных больных повышается температура тела до субфебрильных цифр, у 2% пациентов температурная реакция достигает 37,9⁰С, остальные пациенты не отмечают пирогенного эффекта. Побочных действий и осложнений при применении ронколейкина не встречается.

4. Критериями эффективности терапии служат клиническое выздоровление больных (исчезновение болевого и дизурического синдромов, психосоматических расстройств, восстановление половой функции), нормализация клинических анализов, иммунологических показателей периферической крови и эякулята, элиминация возбудителей из половых путей.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Особенности течения и патогенеза хронического простатита // Тез. науч.- практ. конф. дерматовенерологов Урала, Сибири и Д. Востока.- Екатеринбург, 1994.- С. 49-50 (соавт. Ковалев Ю.Н., Ильин И.И., Ковалев А.Ю.).

2. К вопросу об иммунологическом генезе инфертильности у больных хроническим уретропростатитом // Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях: Тез. докл. XII Рос. науч. конф.- Челябинск, 1995.- С. 56 (соавт. Ковалев Ю.Н.).

3. Показатели местного иммунитета у мужчин при воспалительных заболеваниях придаточных половых желез // Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различных физиологических и

патологических состояниях: Тез. докл. XII Рос. науч. конф. - Челябинск, 1995. - С. 56 (соавт. Ковалев Ю.Н., Телешева Л.Ф.).

4. Влияние хронического простатита на фертилизующие свойства эякулята // Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях: Тез. докл. XII Рос. науч. конф. - Челябинск, 1995. - С. 46 (соавт. Ковалев Ю.Н.).

5. К клиническим особенностям и патогенезу хронического простатита // Вестн. дерматологии и венерологии. - 1995. - N2. - С. 50-52 (соавт. Ковалев Ю.Н., Ильин И.И., Ковалев А.Ю.).

6. Изучение факторов местного иммунитета репродуктивных органов мужчин при воспалительных заболеваниях // Тез. докл. УП Рос. съезда дерматологов и венерологов. - Казань, 1996. - Ч. III. - С. 142 (соавт. Долгушин И.И., Ковалев Ю.Н.).

7. Особенности функциональной активности нейтрофилов спермы у мужчин с воспалительными заболеваниями предстательной железы // Тез. докл. УП Рос. съезда дерматологов и венерологов. - Казань, 1996. - Ч. III. - С. 136 (соавт. Долгушин И.И., Ковалев Ю.Н.).

8. Факторы местного иммунитета мочеполовой системы у больных хроническим простатитом // Иммунопатология и иммунореабилитация в дерматовенерологии: Тез. Рос. науч.-практ. конф. дерматовенерологов. - Екатеринбург, 1997. - Т. I. - С. 59-60 (соавт. Ковалев Ю.Н., Долгушин И.И.).

9. Хронический простатит и антиспермальный иммунитет // Иммунопатология и иммунореабилитация в дерматовенерологии: Тез. Рос. науч.-практ. конф. дерматовенерологов. - Екатеринбург, 1997. - Т. I. - С. 60-61 (соавт. Ковалев Ю.Н., Долгушин И.И.).

10. Определение цитокинов в биологических жидкостях человека // Новые технологии в медицине: Тр. междунар. науч.-практ. конф. - Трехгорный, 1998. - С. 60-62 (соавт. Телешева Л.Ф., Сахарова В.В., Карпова М.И., Дерябина С.В., Долгушин И.И.).

11. Ронколейкин в терапии хронических простатитов // Паллиативная медицина и реабилитация. - 1998. - №2-3. - С. 139 (соавт. Ковалев Ю.Н.).

12. Определение антител к сперматозоидам у больных хроническим простатитом // Гомеостаз и инфекционный процесс: Тез. докл. 2 Всерос. научн.-практ. конф. - Саратов, 1998. - С. 54-55 (соавт. Долгу-

шин И.И., Ковалев Ю.Н.).

13. Использование цитокинов в венерологии // Актуальные вопросы инфекций, передаваемых половым путем, у детей, подростков и беременных женщин: Тез. Всерос. науч.- практ. конф. дерматовенерологов, акушеров-гинекологов и педиатров.- Екатеринбург, 1999.- С. 60 (соавт. Долгушин И.И., Ковалев Ю.Н., Воронцов Т.Н.).

14. Сравнительное исследование уровня провоспалительных цитокинов в различных биологических жидкостях человека // Нейроиммунопатологии: Тез. докл. Всерос. конф.- М., 1999.- С. 31. (соавт. Долгушин И.И., Телешева Л.Ф., Ахкямов Э.М., Карпова М.И., Сахарова В.В., Мезенцева Е.А., Журавлева Т.В., Долгушина А.И.).

15. Методы изучения местного иммунитета репродуктивного тракта женщин: Метод. рекомендации.- Челябинск, 1999.- 22с. (соавт. Телешева Л.Ф., Долгушина В.Ф., Долгушин И.И., Зурочка А.В., Марачев С.И., Ахкямов Э.М., Бахарева Л.И., Матвеев Ю.Г., Сахарова В.В., Субботина С.В.).

16. Сравнительное исследование уровня провоспалительных цитокинов в различных биологических жидкостях человека // Междунар. журн. иммунореабилитации.- 1999.- №12.- С. 15 (соавт. Долгушин И.И., Телешева Л.Ф., Ахкямов Э.М., Карпова М.И.).

17. Опыт клинического применения беталейкина // Мед. иммунология.- 1999.- Т.1, №3-4.- С. 121-122 (соавт. Долгушин И.И., Карпова М.И., Мезенцева Е.А., Телешева Л.Ф.).

18. Использование ронколейкина у больных хроническим простатитом: Тез. докл. // Паллиативная медицина и реабилитация.- 2000.- №1-2.- С. 112 (соавт. Ковалев Ю.Н.).

19. Влияние цитокиновой терапии на субпопуляционный состав лимфоцитов эякулята у больных хроническим простатитом // Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различ. физиологических и патологических состояниях: Тез. докл. XIV Рос. науч. конф.- Челябинск, 2000.- С. 39-40.

20. Показатели местного иммунитета эякулята у больных хроническим простатитом и их диагностическое значение // Актуальные проблемы медицинской науки и профессионального образования: Тр. науч. сессии.- Челябинск, 2000.- С. 140-142 (соавт. Ковалев Ю.Н., Воронцов Т.Н.).

21. Современные концепции иммунопатогенеза хронического про-

статита // Безопасность жизнедеятельности на пороге третьего тысячелетия: Тез. докл. научн. - практ. конф. - Челябинск, 2000. - С. 60 (соавт. Тынтеров А.И., Воронцов Т.Н.).

22. Состояние нейтрофилов эякулята у мужчин страдающих хроническим простатитом: Деп. в журн. "Иммунология" 30.03.2000. (соавт. Воронцов Т.Н., Долгушин И.И.).

23. Влияние ронколейкина на интерлейкинзависимые системы у больных хроническим простатитом // Клиническая иммунология стенд 74с Дни иммунологии в С. Петербурге 2000.

24. Изучение местного иммунитета у больных с хроническими уретритами до и после лечения // Современные лабораторные технологии в биологии и медицине: Тез. докл. конф. - Челябинск, 2000. - С. 32 (соавт. Тынтеров А.И., Воронцов Т.Н.).

25. Методы изучения местного иммунитета репродуктивного тракта мужчин: Метод. рекомендации. - Челябинск, 2000. - 20с. (соавт. Долгушин И.И., Телешева Л.Ф., Ковалев Ю.Н., Сагалов А.В., Вальц В.О., Захарова М.А., Тынтеров А.И., Воронцов Т.Н.).

26. Применение ронколейкина в терапии хламидийной и уреоплазменной инфекций // Хламидийная и вирусная инфекции, перспективы лечения в XXI веке: Сибирская науч. - практ. конф. : Тез. докл. - Новосибирск, 2000. - С. 122 (соавт. Ковалев Ю.Н., Воронцов Т.Н.).

27. Состояние местного иммунитета репродуктивного тракта мужчин при воспалительных заболеваниях половой системы // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - №1. - 2001. - С. 36-39.

28. Обоснование необходимости использования цитокинов в венерологии // Болезни кожи, инфекции, передаваемые половым путем: Сб. науч. тр. посвящ. 80-летию каф. дерматовенерологии Иркут. мед. ун-та. - Иркутск, 2001. С. 261 (соавт. Тынтеров А.И., Воронцов Т.Н.).

29. Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов эякулята у мужчин с хроническими простатитами и у здоровых доноров // Болезни кожи, инфекции, передаваемые половым путем: Сб. науч. тр. посвящ. 80-летию каф. дерматовенерологии Иркут. мед. ун-та. - Иркутск, 2001. - С. 259 (соавт. Ковалев Ю.Н., Воронцов Т.Н.).

30. Опыт применения ронколейкина в терапии хронических простатитов // Хронические дерматозы: новые аспекты патогенеза и терапии. Инфекции, передаваемые половым путем: Конф., посвящ. 90 летию каф. кож. вен. болезней леч. факультета Рос. госуд. мед. ун-та:

Тез. докл. - М., 2001. - С. 76 (соавт. Тынтеров А.И., Воронцов Т.Н.).

31. Использование ронколейкина при лечении больных воспалительными заболеваниями половой системы // Иммунология. - 2001. - №2. - С. 49-52.

32. Использование иммуноцитокинотерапии в лечении хронического простатита // Рос. журн. венерологии и дерматологии. - 2001. - №1. - С. 60-63 (соавт. Ковалев Ю.Н., Долгушин И.И., Ярушина Р.М., Тынтеров А.И., Воронцов Т.Н.).

33. Использование беталейкина в венерологии // Тез. докл. VIII Рос. съезда дерматологов и венерологов. - М., 2001. - Ч. III. - С. 163 (соавт. Ковалев Ю.Н.).

34. Оценка клинико-иммунологической эффективности цитокиновой терапии у больных хроническим простатитом // Актуальные вопросы дерматовенерологии: Тез. докл. юбилейной науч.- практ. конф. - Омск, 2001. - С. 57 (соавт. Ковалев Ю.Н.).

35. Оценка клинико-иммунологической эффективности использования цитокинов в венерологии // Новые технологии в дерматовенерологии: Тез. науч.- практ. конф. - Челябинск, 2001. - С. 101-102 (соавт. Тынтеров А.И.).

36. Влияние циклоферона, ронколейкина и беталейкина на иммунологические показатели эякулята у мужчин с воспалительными заболеваниями половой системы // Новые технологии в дерматовенерологии: Тез. науч.- практ. конф. - Челябинск, 2001. - С. 97-98.

37. Применение беталейкина в терапии хламидийной инфекции // Новые препараты в практике дерматовенеролога: Материалы конф. - М., 2001. - С. 45.

38. Анализ заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем у мужчин призывного возраста в Челябинской области // Новые технологии в дерматовенерологии: Тез. науч.- практ. конф. - Челябинск, 2001. - С. 32-33 (соавт. Тынтеров А.И., Фаст М.В.).

39. Новые аспекты патогенеза, диагностические критерии и методы терапии мочеполовых инфекций у мужчин: Стендовый докл. науч.- практ. конф. Новые технологии в дерматовенерологии. - Челябинск, 2001. - 4с.

40. Механизмы антимикробной защиты репродуктивного тракта мужчин // Новые технологии в дерматовенерологии: Тез. науч.- практ. конф. - Челябинск, 2001. - С. 99-100 (соавт. Ковалев Ю.Н., Вальц В.О.).

41. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения цитокинов в лечении хронических простатитов // Материалы 1 конференции иммунологов Урала. - Екатеринбург, 2001. - С. 115-116.

42. Оценка клинико-иммунологической эффективности использования цитокинов в андрологии // Новое в диагностике и лечении андрологических больных: Тез. науч.- практ. конф. - Екатеринбург, 2001. - С. 54.

43. Механизмы антимикробной резистентности репродуктивных органов мужчин. - Челябинск, 2001- 188с. (соавт. Долгушин И.И.).

44. Сравнительная клинико-иммунологическая оценка эффективности цитокиновой терапии у больных хроническим простатитом и простатовезикулитом // Клиническая иммунология. - 2002. - Т.4, №1. - С. 75-79.

45. Влияние цитокиновой терапии на иммунологические показатели эякулята у мужчин с воспалительными заболеваниями половой системы // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2002. №1. - С. 32-36.

Патенты:

1. Патент РФ №2174685 от 10.10.2001г. Способ диагностики хронического простатита (соавт. Долгушин И.И., Ковалев Ю.Н.).

2. Приоритетная справка на патент Р.Ф. №2001104567 от 19.02.2001г. Способ лечения эректильной дисфункции (соавт. Долгушин И.И., Ковалев Ю.Н., Карпова М.И.).

Зиганшин Олег Раисович

**Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика
и оценка эффективности цитокиновой терапии
воспалительных заболеваний половой системы у мужчин**

14.00.36 - аллергология и иммунология

14.00.11 - кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Челябинск - 2002

Отпечатано в издательстве “Челябинская государственная медицинская академия”. Лицензия № 01906. Подписано в печать 12.03.02г. Объем 2 п.л. Формат 64×84. Гарнитура “Times New Roman суг”. Бумага для офисной техники, 80 мг/м². Тираж 100 экз.