

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ И ПРОСТАТОВЕЗИКУЛИТОМ

Зиганшин О.Р.

Челябинская государственная медицинская академия

Резюме. Проведена сравнительная иммунологическая оценка эффективности использования беталейкина, ронколейкина и циклоферона в комплексном лечении больных хроническими простатитами и простатовезикулитами, вызванными различным инфекциями, передаваемыми половым путем. На основании полученных результатов и литературных данных, описаны иммунологические нарушения эякулята при данной патологии, проведен сравнительный анализ клинической и иммунологической эффективности использования цитокиновой терапии, сформулированы рекомендации по включению беталейкина и ронколейкина в схемы комплексного лечения хронического простатита и простатовезикулита.

Ключевые слова: простатит, простатовезикулит, IL-1, IL-2, иммунотерапия.

Zyganshin O.R.

EFFICACY OF CYTOKINE THERAPY IN CHRONIC PROSTATITIS AND PROSTATOVESICULITIS

Abstract. Comparative immunological evaluation of the efficacy of Betaleukin, Roncoleukin and Cycloferon as adjunctive treatment of patients with chronic prostatitis and prostatovesiculitis caused by various sexually transmitted infections has been carried out. On the basis of the obtained results and literature review, impairment of immunological parameters of ejaculates in these conditions has been described, a comparative analysis of clinical and immunologic efficiency of cytokine therapy has been performed and recommendations to add Betaleukin and Roncoleukin to combined treatment regimen of chronic prostatitis and prostatovesiculitis have been developed (*Med. Immunol.*, 2002, vol. 4, N 1, pp 75-80)

Введение

Хронические воспалительные заболевания половой системы у мужчин занимают одно из первых мест в структуре общей заболеваемости. Для них характерно длительное, рецидивирующее течение, приводящее к снижению работоспособности и ухудшению половой функции у большинства больных. По данным различных авторов, хронический простатит и простатовезикулит в 40-50% случаев являются причиной бесплодного брака [3, 9, 10, 12]. Эти обстоятельства, как и частота заболевания, определяют актуальность проблемы хронических воспалительных заболеваний половой системы для практической медицины.

Адрес для переписки:

454092 г. Челябинск,
ул. Воровского 64, Челябинская государственная
медицинская академия.
Тел.: 34-02-36

Лечение хронических воспалительных заболеваний мочеполовой системы у мужчин в настоящее время остается серьезной проблемой для практического здравоохранения. Зарегистрированы многочисленные побочные эффекты использования антибиотиков и химиотерапевтических средств: аллергические реакции, дисбактериоз, гепатотоксичность, иммуносупрессивное действие в лечении инфекций, вызванных внутриклеточными патогенами, когда возбудитель находится на одной из стадий репродукции (хламидии, микоплазмы). Развивающейся после курса антибиотикотерапии синдром "иммунологической недостаточности" может привести к персистенции возбудителя, рецидивам заболевания, реинфекции [2, 5].

Особенности урогенитальных инфекций обуславливают значимость факторов противомикробной резистентности хозяина для исхода взаимодействия микро- и макроорганизма. В ряде экс-

периментальных работ показано определяющее значение иммунных реакций макроорганизма в развитии инфекционного процесса при заражении возбудителями, передаваемыми половым путем. Установлено, что главную роль в локализации и ликвидации мочеполовых инфекций играют иммунологические клеточно-опосредованные и фагоцитарные реакции [1, 4, 11].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния местной антимикробной защиты половой системы у мужчин и проведение сравнительной клинико-иммунологической оценки эффективности цитокиновой терапии больных хроническим простатитом и простатовезикулитом.

Материалы и методы

Обследован 41 больной хроническим простатитом и 38 больных простатовезикулитом с различной этиологией заболевания. Контрольную группу составили 20 здоровых мужчин. Возраст обследованных колебался от 20 до 45 лет, у 85% больных возраст составлял 22-30 лет. Жалобы на слизистые выделения из уретры по утрам, рези при мочеиспускании, ноющие боли внизу живота и в промежности, снижение либидо предъявляли 80% больных основной группы. Давность заболевания у этих больных была в среднем - 2,3 года.

Всем больных проводилось исследование отделяемого уретры с целью выявления инфекций, передаваемых половым путем.

В эякуляте определяли количество нейтрофилов. Функциональный статус нейтрофилов эякулята изучали по содержанию лизосом [7], на основании спонтанной и индуцированной латексом НСТ-восстанавливающей способности [6], фагоцитарной активности [8]. Кроме того, в эякуляте подсчитывали процент нейтрофилов, адгезированных на сперматозоидах.

Система цитокинов была изучена по содержанию уровней интерлейкинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-8) и фактора некроза опухолей TNF- α , определяли содержание компонентов комплемента (C3, C, C1инг) в эякуляте иммуноферментным методом. Для этой цели использовали моноклональные антитела, полученные из ООО "Цитокин" (г. Санкт-Петербург).

Больные одной группы (27 мужчин) получали антибактериальную терапию с учетом выявленной генитальной инфекции, массажи предстательной железы, ферментотерапию и физиолечение. В качестве иммуностимулятора использовали ронколейкин в виде внутривенных инъекций по 500000 МЕ на 10,0 мл изотонического раствора медленно. Всего больные получали 2-3 инъек-

ции с интервалом 2-3 дня. Пациентам другой группы (27 мужчин) назначали аналогичное лечение, но в качестве иммуностимулятора использовали беталейкин, который вводили в виде 5 подкожных инъекций в дозе 5 нг/кг массы тела на 1,0 мл изотонического раствора с интервалом 2 дня. Группой сравнения были пациенты (25 человек), в лечении которых использовали циклоферон, который вводили по общепринятым схемам.

Статистическая обработка полученных результатов проведена на ПЭВМ IBM по программе Statgraph.

Результаты и обсуждение

В группе больных, получавших циклоферон, санация от инфекций, передающихся половым путем и клиническое выздоровление наступило у 21 (84%) пациента; в группе, где использовали ронколейкин - у 25 (92,6%) человек; в группе, где в качестве иммуностимулятора был применен беталейкин - у 26 (96,3%) больных. У этих пациентов исчезли выделения из уретры, рези при мочеиспускании, ноющие боли внизу живота и промежности.

Оценка иммунного статуса пациентов, проведенная после комплексного лечения больных с использованием циклоферона, ронколейкина и беталейкина, показала отчетливую тенденцию к нормализации измененных показателей иммунитета

Важным индикатором воспалительного процесса является содержание нейтрофилов в биологических жидкостях. Количество нейтрофилов в эякуляте у больных хроническим простатовезикулитом после лечения ронколейкином и беталейкином достоверно повышалось, при этом происходило снижение уровня мононуклеаров. У больных простатитом происходили аналогичные, но менее выраженные изменения (табл.1).

Поскольку лейкоциты эякулята, в основном, представлены нейтрофилами, которые, по-видимому, играют важную роль в защите репродуктивного тракта от возбудителей инфекции, нами была подробно изучена их функциональная активность, способность к поглощению частиц латекса, спонтанному и индуцированному НСТ-восстановлению, лизосомальная активность.

Оценивая показатели функциональной активности нейтрофилов в эякуляте у больных после лечения, показано, что терапия ронколейкином и беталейкином стимулирует фагоцитоз, увеличивает функциональный резерв нейтрофилов за счет значительного снижения спонтанной НСТ-реакции, уменьшает лизосомальную активность нейтрофилов. В группе пациентов, в лечении ко-

Табл.1. КЛЕТочНЫЕ ФАКТОРЫ ЭЯКУЛЯТА У БОЛЬНЫХ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ (M±m)

Показатели	Здоровые	Форма заболевания	Циклоферон		Ронколейкин		Беталейкин	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Нейтрофилы, %	95,52±0,41 n=20	Простатит	82,71±0,43 n=13	85,85±0,46 n=13*	81,52±0,44 n=14	92,38±0,48 n=14*; **	81,22±0,44 n=14	93,46±0,46 n=14**
		Простатовезикулит	81,42±0,44 n=12	83,66±0,45 n=12*	82,37±0,45 n=13	86,46±0,46 n=13*; **	81,73±0,44 n=13	85,85±0,45 n=13*; **
Мононуклеары, %	4,5±0,4 n=20	Простатит	8,91±0,46 n=13	5,42±0,44 n=13*	9,04±0,48 n=14	5,84±0,46 n=14*	9,02±0,51 n=14	5,76±0,44 n=14
		Простатовезикулит	18,67±0,62 n=12	7,97±0,48 n=12*	19,39±0,71 n=13	6,14±0,56 n=13*	18,28±0,64 n=13	6,84±0,53 n=13**
Активность лизосом нейтрофилов, %	5,68±0,59 n=20	Простатит	39,41±1,13 n=13	35,48±1,02 n=13	39,85±1,18 n=14	12,45±0,13 n=14*; **	37,86±1,16 n=14	8,48±0,63 n=14* ***
		Простатовезикулит	74,2±1,14 n=12	70,64±1,08 n=12	73,82±1,21 n=13	21,64±0,82 n=13*	74,03±1,22 n=13	19,63±0,69 n=13*; **
НСТ спонтанная нейтрофилов, %	13,2±0,82 n=20	Простатит	39,64±1,46 n=13	35,12±1,34 n=13	37,42±1,46 n=14	22,42±1,38 n=14*; **	36,91±1,49 n=14	17,83±1,32 n=14*; **
		Простатовезикулит	81,97±1,99 n=12	76,39±1,77 n=12	80,53±1,94 n=13	26,64±1,42 n=13*; **	81,62±1,92 n=13	22,14±1,74 n=13**
НСТ спонтанная нейтрофилов, усл.ед.	0,21±0,01 n=20	Простатит	0,39±0,03 n=13	0,34±0,02 n=13	0,41±0,03 n=14	0,26±0,03 n=14*	0,39±0,02 n=14	0,24±0,02 n=14*
		Простатовезикулит	0,81±0,03 n=12	0,75±0,02 n=12	0,82±0,03 n=13	0,29±0,03 n=13*; **	0,81±0,02 n=13	0,28±0,02 n=13*; **
НСТ индуцированная нейтрофилов, %	39,16±1,31 n=20	Простатит	49,13±1,47 n=13	47,73±1,42 n=13	49,62±1,86 n=14	44,38±1,85 n=14	48,21±1,84 n=14	42,31±1,81 n=14
		Простатовезикулит	74,97±1,99 n=12	69,64±1,82 n=12	75,64±1,92 n=13	52,48±1,88 n=13*; **	76,43±1,92 n=13	49,85±1,86 n=13*; **
НСТ индуцированная Нф, усл. ед.	0,61±0,02 n=20	Простатит	0,69±0,03 n=13	0,67±0,03 n=13	0,68±0,03 n=14	0,65±0,03 n=14	0,68±0,03 n=14	0,64±0,02 n=14
		Простатовезикулит	0,69±0,03 n=12	0,67±0,02 n=12	0,69±0,03 n=13	0,66±0,02 n=13	0,68±0,03 n=13	0,66±0,02 n=13
Функциональный резерв Нф, усл. ед.	2,9±0,02 n=20	Простатит	1,47±0,02 n=13	1,97±0,02 n=13*	1,46±0,02 n=14	2,5±0,02 n=14*; **	1,49±0,02 n=14	2,67±0,02 n=14* ***
		Простатовезикулит	0,85±0,01 n=12	0,89±0,01 n=12	0,84±0,01 n=13	2,27±0,02 n=13*; **	0,84±0,01 n=13	2,35±0,02 n=13*; **
Активность фагоцитоза Нф, %	87,36±0,82 n=20	Простатит	69,11±1,14 n=13	72,93±1,18 n=13	67,85±1,13 n=14	82,14±1,28 n=14*; **	66,92±1,14 n=14	86,54±1,82 n=14*; **
		Простатовезикулит	36,42±1,08 n=12	42,47±1,09 n=12*	36,13±1,09 n=13	76,55±1,22 n=13*; **	37,26±1,08 n=13	78,59±1,79 n=13*; **
Интенсивность фагоцитоза Нф, усл.ед.	704,52±18,28 n=20	Простатит	449,76±14,11 n=13	506,37±18,46 n=13	473,84±13,42 n=14	635,82±18,54 n=14*; **	456,26±14,14 n=14	658,12±19,15 n=14*; **
		Простатовезикулит	219,07±11,35 n=12	268,96±14,73 n=12	220,62±11,84 n=13	615,94±17,36 n=13*; **	222,46±12,44 n=13	625,18±18,72 n=13*; **
Нейтрофилы, адгезированные на сперматозоидах, %	-	Простатит	24,3±7,1 n=13	12,54±5,62 n=13	27,2±6,2 n=14	3,3±3,4 n=14*	25,4±6,4 n=14	3,3±3,4 n=14
		Простатовезикулит	40,2±7,7 n=12	28,36±7,12 n=12	42,6±7,9 n=13	12,54±5,6 n=13	39,5±7,4 n=13	12,54±5,6 n=13

Примечание:

* - достоверность различий между группами до и после лечения;

** - достоверность различий между показателями больных, леченных ронколейкином или беталейкином и циклофероном;

*** - достоверность различий между показателями больных, леченных беталейкином и ронколейкином.

Табл. 2 СОДЕРЖАНИЕ КОМПЛЕМЕНТА И ЦИТОКИНОВ В ЭЯКУЛЯТЕ У БОЛЬНЫХ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Показатели	Здоровые	Форма заболевания	Циклоферон		Ронколейкин		Беталейкин	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
С3 мкг/мл	24255,67± 3566,32 n=20	Простатит	363,3±38,6 n=13	853,9±88,3 n=13*	359,8±38,0 n=14	2046,3±2364,8 n=14*; **	361,5±39,4 n=14	2217,3±3224,7 n=14*; **
		Простатовезикулит	227,0±20,8 n=12	788,3±74,6 n=12*	229,4±19,0 n=13	1936,2±2454,6 n=13*; **	220,6±20,1 n=13	2128,5±3146,3 n=13**
С4 мкг/мл	211,34±48,1 n=20	Простатит	884,6±139,6 n=13	692,2±94,8 n=13	912,8±141,4 n=14	342,7±58,5 n=14*; **	898,6±149,6 n=14	314,6±54,3 n=14**
		Простатовезикулит	1298,9±462,8 n=12	936,9±112,2 n=12	1376,5±454,9 n=13	402,4±61,3 n=13	1442,9±461,7 n=13	398,4±62,3 n=13
С1инг мкг/мл	483,7±67,2 n=20	Простатит	431,5±44,8 n=13	448,3±48,7 n=13	429,7±45,6 n=14	474,4±64,3 n=14	418,8±40,3 n=14	468,5±62,1 n=14
		Простатовезикулит	397,6±42,8 n=12	412,2±46,4 n=12	414,4±43,7 n=13	452,3±51,3 n=13	414,0±40,3 n=13	456,4±56,3 n=13
IL-1α нг/мл	131,73±18,13 n=20	Простатит	117,3±14,9 n=13	118,6±15,9 n=13	112,7±14,0 n=14	129,7±18,6 n=14	113,8±14,7 n=14	131,4±18,3 n=14
		Простатовезикулит	107,1±14,3 n=12	109,4±14,5 n=12	106,7±13,9 n=13	128,6±17,2 n=13	105,6±14,4 n=13	129,3±17,3 n=13
IL-1β нг/мл	94,63±36,72 n=20	Простатит	74,6±28,7 n=13	76,2±28,8 n=13	75,9±28,4 n=14	91,5±34,5 n=14	76,1±29,9 n=14	92,8±35,5 n=14
		Простатовезикулит	68,9±24,0 n=12	68,5±24,0 n=12	66,4±23,5 n=13	90,5±35,3 n=13	66,0±24,5 n=13	91,6±35,3 n=13
IL-8 нг/мл	82,25±24,62 n=20	Простатит	92,3±26,5 n=13	90,5±25,4 n=13	91,5±26,0 n=14	84,6±25,6 n=14	90,6±26,2 n=14	84,3±24,6 n=14
		Простатовезикулит	98,0±28,6 n=12	92,8±26,6 n=12	97,5±29,0 n=13	86,3±26,7 n=13	99,3±29,4 n=13	85,8±26,7 n=13
TNF-α нг/мл	39,43±5,54 n=20	Простатит	50,0±7,1 n=13	48,8±6,6 n=13	50,4±7,1 n=14	42,7±6,5 n=14	51,8±7,5 n=14	42,3±6,4 n=14
		Простатовезикулит	58,8±9,0 n=12	56,8±8,4 n=12	58,4±8,9 n=13	48,9±7,8 n=13	57,9±8,7 n=13	56,7±6,6 n=13

Примечание: см. примечание к табл. 1.

торых использовали циклоферон, происходят подобные, но менее значимые изменения.

Активность фагоцитоза нейтрофилов эякулята значительно повышается у больных, получавших терапию цитокинами, особенно это прослеживается у пациентов, в лечении которых использовали беталейкин.

Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов эякулята достоверно повышается у больных хроническим простатитом и простатовезикулитом после лечения ронколейкином и беталейкином и приближается к таковой у здоровых пациентов. При лечении циклофероном мы отметили увеличение интенсивности, но не получили достоверных различий по сравнению с результатами до лечения.

Усиление этих функций нейтрофилов под влиянием цитокинов является важным и необходимым для полноценного очищения воспалительного очага от инфекции.

Количество нейтрофилов, адгезированных на сперматозоидах, у пациентов с хроническим простатитом и простатовезикулитом, леченных ронколейкином или беталейкином, достоверно снижается по сравнению с больными, в лечении которых использовали циклоферон. Положительное влияние беталейкина на нейтрофилы связано с его способностью активировать важнейшие функции нейтрофилов, являясь для них праймирующим фактором. Поскольку IL-1β не обладает прямым действием на функциональную активность

нейтрофильных гранулоцитов, по-видимому, его влияние является опосредованным через индукцию других цитокинов. Данные клинико-иммунологического наблюдения за больными хроническим простатитом и простатовезикулитом свидетельствуют о совпадении клинического улучшения течения заболевания с нормализацией иммунологических показателей. По нашим предположениям это связано с тем, что по мере освобождения организма больного от патогена, не остается причин для активации иммунной системы.

В таблице 2 представлены результаты изучения содержания комплемента и цитокинов в эякуляте у больных до и после лечения. После лечения мы наблюдали увеличение концентрации С3-компонента комплемента, но достоверное его увеличение наблюдалось у больных, получавших лишь терапию ронколейкином и беталейкином. Была отмечена тенденция к увеличению С1-инг компонента комплемента после проведенной терапии, а количество С4 достоверно снижалось только у больных хроническим простатитом, в лечении которых использовали ронколейкин или беталейкин, по сравнению с группой пациентов, получавших циклоферон.

Мы проанализировали влияние проведенной терапии на интерлейкиновый статус больных хроническим простатитом и простатовезикулитом. При анализе результатов обследования пациентов до лечения было выявлено, что из изучаемых медиаторов воспаления в эякуляте увеличивалось содержание IL-8 и TNF- α , которые являются маркерами местного воспалительного ответа, а концентрации IL-1 α и IL-1 β , напротив, падали. У мужчин с воспалением гениталий в процессе терапии беталейкином заметно возрастал уровень IL-1 α и IL-1 β и к концу лечения соответствовал показателю здоровых мужчин. У больных, получавших терапию циклофероном, динамика была менее выраженной, и нормализация уровня IL-1 α и IL-1 β в эякуляте заметно запаздывала.

Применение ронколейкина и беталейкина позволило снизить уровень TNF- α в эякуляте у больных хроническим простатитом и простатовезикулитом. Полученные результаты свидетельствуют о том, что под действием беталейкина и ронколейкина происходит изменение продукции цитокинов в очаге воспаления.

Таким образом, проведение иммунозаместительной терапии рекомбинантными цитокинами, идентичными вырабатываемым в организме, позволяет нормализовать уровень изучаемых цитокинов в эякуляте.

Таким образом, использование ронколейкина и беталейкина в схемах лечения больных хроническими воспалительными заболеваниями половой системы приводит к клиническому выздоров-

лению пациентов, способствует элиминации возбудителя из половых путей, обладает достаточно широким спектром воздействий на клеточные элементы, участвующие в фагоцитозе, воспалении и регенерации. Нами показано, что применение ронколейкина и беталейкина усиливает защитные реакции в очаге поражения за счет активации функций нейтрофильных гранулоцитов и индуцирует синтез провоспалительных цитокинов клетками воспалительного очага. Иммунозаместительная терапия ронколейкином и беталейкином особенно эффективна при лечении хронического простатита и простатовезикулита. По-видимому, при этих заболеваниях продукция эндогенного IL-1 недостаточна для организации защитных реакций, либо он синтезируется недостаточно быстро, в результате чего возбудители успевают избежать иммунного ответа. В этой связи, введение IL-1 на ранних стадиях инфекции может быть весьма эффективно за счет активации фагоцитирующих клеток, участвующих в элиминации патогена. При этом введение в организм готового рекомбинантного IL-1 дает существенный выигрыш во времени, необходимом для запуска синтеза эндогенного медиатора. Поэтому мы считаем обоснованным использование ронколейкина и беталейкина в схемах лечения хронического простатита и простатовезикулита.

Список литературы

1. Говало В.И. Иммунология репродукции - М.: Медицина, 1987. - 304 с.
2. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Еремина О.Ф. Иммунологические подходы к лечению больных хронической персистирующей хламидийной урогенитальной инфекцией // Заболевания передаваемые половым путем. - 1996. - №4. - С.32-37.
3. Ильин И.И. Негонokokковые уретриты у мужчин. - 3-е изд. М.: Медицина, 1991. - 288 с.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. СПб.: Гиппократ, 1992, 256 с.
5. Левчик Н.К. Иммунологический мониторинг при урогенитальной хламидийной инфекции: Дис. ... канд. мед. наук. - Екатеринбург, 1999. - 142 с.
6. Маянский А.Н., Виксман Н.К. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: Метод. реком. - Казань, 1979. - 11 с.
7. Маянский А.Н., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. - Казань: Магариф, 1993. - 192с.
8. Методы изучения фагоцитирующих клеток при оценке иммунного статуса человека: Уч. Пособие / Под ред. И.С. Фрейдлин.-М., 1986. - 37 с.

9. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит. М: Медицина, 1998. - 304 с.

10. Пепперелла Р.Дж., Хадсон Б., Вуд К. Бесплодный брак: Пер. с англ. - М.: Медицина, 1986. - 336 с.

11. Шварцман Я.С., Хазенсон Л.Б. Местный иммунитет. - Л.: Медицина, 1978. - 224 с.

12. Юнда И.Ф. Болезни мужских половых органов. - Киев: Здоровья, 1989. - 248 с.

поступила в редакцию 24.09.2001

принята к печати 14.10.2001