

УДК 616.65-002:616-097

ХАРАКТЕР И СТЕПЕНЬ НАРУШЕНИЙ ИММУННОГО И ОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ АБАКТЕРИАЛЬНЫМ И БАКТЕРИАЛЬНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

¹Шатохин М.Н., ²Мыколаенко Т.В., ²Конопля А.И., ¹Краснов А.В.,
¹Маврин М.Ю., ²Локтионов А.Л.

¹Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, e-mail: sh.77@mail.ru;

²Курский государственный медицинский университет, Курск, e-mail: ala-loc@yandex.ru

При хроническом абактериальном, в большей степени при бактериальном, простатите, на системном и местном уровне установлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов, ИЛ-2, ИФγ, активация системы комплемента. Содержание противовоспалительных цитокинов и функциональная активность нейтрофилов периферической крови при абактериальном простатите на системном уровне не отличаются от показателей здоровых доноров, а при бактериальном простатите – снижаются. При хроническом бактериальном простатите, в большей степени абактериальном, повышается интенсивность процессов перекисного окисления липидов и изменяется активность антиоксидантных ферментов. Традиционное лечение частично нормализовало при хроническом бактериальном простатите, в меньшей степени при абактериальном, иммунные и оксидантные нарушения, что обосновывает применение дополнительных методов коррекции.

Ключевые слова: хронический простатит, иммунные нарушения, процессы перекисного окисления липидов

CHARACTER AND DEGREE OF DISTURBANCES IMMUNE AND OXYDANT THE STATUS AT PATIENTS THE ABACTERIAL AND BACTERIEMIC CHRONIC PROSTATITIS

¹Shatohin M.N., ²Mykolaenko T.V., ²Konoplya A.I., ¹Krasnov A.V.,
¹Mavrin M.Ju., ²Loktionov A.L.

¹Russian Medical Academy Postgraduated Formations, Moscow, e-mail: sh.77@mail.ru;

²Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: ala-loc@yandex.ru

At chronic abacterial, in a greater degree at a bacteriemic prostatitis, at system and local level rising of concentration of proinflammatory cytokines, IL-2, IFγ, activation of system of a complement is established. The maintenance of antiinflammatory cytokines and functional activity of neutrophils of a peripheric blood at an abacterial prostatitis at system level don't differ from indicators of healthy donors, and at a bacteriemic prostatitis – decrease. At a chronic bacteriemic prostatitis, in a greater degree abacterial, intensity of processes peroxidations of lipids raises and activity of antioxidatic enzymes changes. Traditional treatment partially normalized at a chronic bacteriemic prostatitis, to a lesser degree at abacterial, immune and oxidant disturbances that proves application of additional methods of correction.

Keywords: chronic prostatitis, immune disturbances, processes peroxidations of lipids

Несмотря на многочисленные работы, существующие в современной литературе о хроническом простатите и способах его лечения, эта проблема все еще остается недостаточно изученной [1, 5]. В частности, не совсем понятны некоторые вопросы патогенеза этого заболевания, участие и роль в их реализации иммунной системы и процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), взаимосвязь их между собой. Однако объединяющим для всех этих исследований является то, что нарушения иммунитета и процессы ПОЛ играют значительную роль в развитии и прогрессировании воспалительного процесса в предстательной железе. При этом, авторы в своих работах не дифференцируют имеющиеся нарушения в зависимости от причин развития хронического простатита, то есть на абактериальную и бактериальную формы этого заболевания, хотя в некоторые из них проводят разделе-

ние больных хроническим простатитом по стадии заболевания [10].

Еще одним немаловажным фактором, который на наш взгляд необходимо учитывать при изучении иммунных и оксидантных нарушений при хроническом абактериальном (ХПА) и бактериальном простатите (ХПБ) – это то, что системные изменения зачастую не отражают изменений иммунитета и оксидантных нарушений, развивающихся на местном уровне [2, 3].

Цель – установление характера и степени иммунных и оксидантных нарушений на системном и местном уровне у больных с хроническим абактериальным и бактериальным простатитом.

Материал и методы исследования

Под постоянным наблюдением находились 64 пациента с обострением хронического простатита в Урологическом центре НУЗ ЦКБ №1 ОАО «РЖД» г. Москва и в урологическом отделении МУЗ ГБ СМП

г. Курска и с 2007 по 2010 г. Диагноз устанавливался на основании анамнеза, данных клинических и инструментальных методов обследования. Включение больных в исследование осуществлялось на основании информированного согласия. Традиционное лечение пациентов с абактериальным и бактериальным хроническим простатитом включало обезболивающие препараты, спазмолитики, антибиотикотерапию цефалоспоридами, препараты, улучшающие тонус сосудов – детралекс, флебодиа 600, физиотерапевтические процедуры, массаж простаты.

Сразу же при поступлении в стационар и по окончании курса лечения в плазме крови и первой порции мочи в объеме 5 мл, полученной после ректального исследования простаты, оценивали концентрацию провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10), ИЛ-2, ИФ γ , рецепторного антагониста к ИЛ-1 (ИЛ-1Ra), компонентов системы комплемента (C $_3$ -, C $_{3a}$ - C $_4$ -, C $_5$ -, C $_{5a}$ -компонентов комплемента) и ее регуляторов (фактора Н, C $_1$ -ингибитора) с помощью набора реагентов ЗАО «Вектор-Бэст» и НПО «Цитокин». Функциональную активность нейтрофилов периферической крови, после выделения гранулоцитов из цельной крови на градиенте плотности фиколл-урографина ($d = 1,077$), оценивали по фагоцитарному показателю (ФП), фагоцитарному числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитоза (ИАФ) [6]. Кислородзависимую активность – по спонтанному и стимулированному зимозаном тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-сп. и НСТ-ст.), индексу стимуляции (ИСН) и функциональному резерву нейтрофилов (ФРН) [11]. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов изучали по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА) [9]. Кроме этого, определяли активность каталазы [7], супероксиддисмутазы (СОД) [4] и общую антиокислительную активность (ОАА) [8]. В качестве контроля исследовали плазму крови и первую порцию мочи, полученную после ректального исследования предстательной железы 12 здоровых доноров.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы (критерии Вилкоксона, Манна-Уитни), параметрический критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На системном уровне у больных ХПА установлено повышение концентрации провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18) цитокинов, ИЛ-2, ИФ γ , всех изученных компонентов системы комплемента, фактора Н, концентрации МДА, АГП, снижение уровня C $_1$ -ингибитора, активности СОД и ОАА. При этом, концентрация противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10), ИЛ-1 Ra, активность каталазы и функциональная активность нейтрофилов периферической крови не отличались от показателей здоровых доноров (табл. 1).

При ХПБ до лечения, так же как и при ХПА, в плазме крови наблюдалось повышение концентрации ИЛ-6, ИЛ-2, C $_{3a}$ -

компонента комплемента, снижение содержания C $_1$ -ингибитора. В отличие от пациентов с ХПА, при ХПБ еще в большей степени отмечалось повышение уровня ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-18, ИФ γ , C $_5$, C $_{5a}$ -компонентов комплемента, активности каталазы, СОД и ОАА, хотя значения последних двух показателей остались ниже нормы, и снижение содержания ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-1 Ra, фактора Н, функциональной активности гранулоцитов. Менее существенно при ХПБ повышалась концентрация C $_3$, C $_4$ -компонентов комплемента, МДА и АГП (см. табл. 1).

На местном уровне при ХПА повышалась концентрация ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИФ γ , ИЛ-18 большинства показателей системы комплемента, C $_1$ -ингибитора, фактора Н, МДА, АГП. Кроме того, возрастала активность каталазы и СОД, уровень ОАА. При этом снижалось содержание ИЛ-10, ИЛ-1 Ra, а уровень ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, C $_5$ -компонента комплемента не отличался от показателей здоровых доноров (табл. 2).

Локально при ХПБ, как и при ХПА, отмечалось повышение концентрации ИЛ-2, ИФ γ и снижение содержания ИЛ-1 Ra. В отличие от ХПА, обнаружено более существенное повышение уровня ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, C $_3$, C $_4$, C $_5$ и C $_{5a}$ -компонентов системы комплемента и фактора Н, снижение концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10, при этом концентрация C $_1$ -ингибитора не отличалась от показателей здоровых доноров. В отношении МДА, АГП, каталазы и СОД выявлены те же закономерности при нормальном уровне ОАА (см. табл. 2).

Важно отметить, что, во-первых, процент измененных показателей (от общего числа исследованных) оказался при ХПБ, по сравнению с ХПА, выше, как на системном (соответственно 96,5 и 62,1%) так и на местном уровне (соответственно 90,0 и 81,8%). Во-вторых, при ХПБ системные нарушения по сравнению с локальными оказались более выраженными, а при ХПА наоборот (табл. 3).

Проведенное традиционное лечение (обезболивающая, спазмолитическая и антибактериальная терапия, венотоники, физиотерапевтические методы) при ХПБ оказалось более эффективным, чем при ХПА, а при обеих формах хронического простатита – на местном уровне, так как суммарно при этом нормализовалось и корригировалось на системном уровне соответственно 44,7 и 20,6%, а на локальном – 68,2 и 45,5% иммунных и оксидантных показателей (см. табл. 3).

Таблица 1

Изменение иммунных и оксидантных показателей на системном уровне у больных ХПА и ХПБ до лечения

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые	ХПА	ХПБ
ФНО α	пкг/мл	5,8 ± 0,92	15,2 ± 2,4* ¹	31,6 ± 4,2* ^{1,2}
ИЛ-1 β	пкг/мл	1,9 ± 0,21	10,7 ± 1,5* ¹	17,3 ± 1,7* ^{1,2}
ИЛ-6	пкг/мл	2,8 ± 0,3	21,4 ± 2,7* ¹	19,2 ± 1,1* ¹
ИЛ-8	пкг/мл	4,7 ± 0,9	12,3 ± 1,3* ¹	58,6 ± 5,6* ^{1,2}
ИЛ-18	пкг/мл	91,4 ± 42,5	100,3 ± 10,5* ¹	240,3 ± 7,6* ^{1,2}
ИЛ-2	пкг/мл	42,4 ± 8,9	199,3 ± 15,8* ¹	214,3 ± 27,0* ¹
ИФ γ	пкг/мл	20,4 ± 3,7	40,2 ± 5,6* ¹	167,9 ± 21,7* ^{1,2}
ИЛ-4	пкг/мл	2,3 ± 0,14	2,51 ± 0,2	1,12 ± 0,08* ^{1,2}
ИЛ-10	пкг/мл	3,7 ± 0,21	4,0 ± 0,17	1,16 ± 0,09* ^{1,2}
ИЛ-1Ra	пкг/мл	420,3 ± 31,7	401,7 ± 28,1	367,9 ± 21,9* ¹
C ₃	мг/дл	135,0 ± 25,0	301,4 ± 47,8* ¹	224,7 ± 20,7* ^{1,2}
C _{3a}	нг/мл	50,1 ± 4,3	100,3 ± 21,7* ¹	101,4 ± 7,1* ¹
C ₄	мг/дл	25,1 ± 4,7	81,3 ± 5,5* ¹	60,2 ± 5,8* ^{1,2}
C ₅	мг/мл	8,3 ± 0,9	24,7 ± 3,6* ¹	39,7 ± 1,7* ^{1,2}
C _{5a}	нг/мл	4,0 ± 0,6	7,8 ± 1,9* ¹	14,4 ± 1,3* ^{1,2}
C ₁ -инг.	мкг/мл	250,1 ± 12,3	89,6 ± 10,1* ¹	76,9 ± 6,3* ¹
Фактор Н	мкг/мл	148,3 ± 10,4	190,6 ± 12,5* ¹	112,3 ± 11,4* ^{1,2}
ФП	%	81,4 ± 4,2	77,8 ± 3,8	54,3 ± 3,6* ^{1,2}
ФЧ	абс.	7,1 ± 0,41	6,7 ± 0,33	4,31 ± 0,27* ^{1,2}
ИАФ	—	5,7 ± 0,6	5,2 ± 0,5	2,3 ± 0,3* ^{1,2}
НСТ-сп.	%	10,1 ± 1,1	11,3 ± 2,2	9,0 ± 0,87* ^{1,2}
НСТ-ст.	%	23,7 ± 2,7	20,7 ± 3,1	11,2 ± 1,3* ^{1,2}
ФРН	—	13,6 ± 1,1	9,4 ± 1,7	2,2 ± 0,6* ^{1,2}
ИСН	—	2,3 ± 0,4	1,8 ± 0,2	1,2 ± 0,2* ^{1,2}
МДА	мкмоль/л	2,41 ± 0,12	9,3 ± 0,9* ¹	4,33 ± 0,2* ^{1,2}
АГП	усл. ед.	1,17 ± 0,04	8,71 ± 1,2* ¹	3,71 ± 0,31* ^{1,2}
Каталаза	мккат/л	12,5 ± 0,42	11,6 ± 1,13	18,3 ± 1,2* ^{1,2}
СОД	усл. ед.	59,4 ± 4,7	14,6 ± 2,2* ¹	47,2 ± 3,9* ^{1,2}
ОАА	%	48,2 ± 4,2	24,3 ± 3,1* ¹	39,7 ± 1,1* ^{1,2}

Примечание: здесь и в табл. 2 * – $p < 0,05$; цифра рядом со звездочкой указывает группу, по отношению к которой отличие достоверно.

Таблица 2

Изменение иммунных и оксидантных показателей на местном уровне у больных ХПА и ХПБ до лечения

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые	ХПА	ХПБ
1	2	3	4	5
ФНО α	пкг/мл	12,8 ± 1,7	17,3 ± 0,9* ¹	49,4 ± 2,9* ^{1,2}
ИЛ-1 β	пкг/мл	6,8 ± 1,8	8,3 ± 0,9* ¹	21,6 ± 2,2* ^{1,2}
ИЛ-6	пкг/мл	39,6 ± 4,3	43,4 ± 5,1	56,1 ± 5,2* ¹
ИЛ-8	пкг/мл	20,0 ± 3,6	25,8 ± 2,7	61,7 ± 7,0* ^{1,2}
ИЛ-18	пкг/мл	50,2 ± 2,1	140,2 ± 3,1* ¹	231,4 ± 4,4* ^{1,2}
ИЛ-2	пкг/мл	154 ± 3,3	208,3 ± 17,5* ¹	226,3 ± 5,6* ¹
ИФ γ	пкг/мл	82,0 ± 7,4	124,6 ± 13,2* ¹	131,6 ± 10,5* ¹
ИЛ-4	пкг/мл	8,4 ± 0,71	9,1 ± 1,2	6,0 ± 1,3* ^{1,2}
ИЛ-10	пкг/мл	30,2 ± 4,2	21,7 ± 3,0* ¹	14,2 ± 2,9* ^{1,2}

1	2	3	4	5
ИЛ-1Ra	пкг/мл	450,2 ± 11,7	125,3 ± 14,7* ¹	122,9 ± 5,5* ¹
C ₃	мг/дл	48,8 ± 4,4	59,1 ± 5,2* ¹	79,3 ± 8,2* ^{1,2}
C _{3a}	нг/мл	31,3 ± 3,7	50,1 ± 4,9* ¹	51,2 ± 6,0* ¹
C ₄	мг/дл	2,3 ± 0,21	2,91 ± 0,09* ¹	4,9 ± 0,2* ^{1,2}
C ₅	мг/мл	5,1 ± 0,27	5,42 ± 0,2	29,3 ± 1,2* ^{1,2}
C _{5a}	нг/мл	0,92 ± 0,02	2,2 ± 0,21* ¹	2,71 ± 0,1* ^{1,2}
C ₁ -инг.	мкг/мл	24,5 ± 2,1	49,8 ± 4,7* ¹	27,1 ± 2,8* ²
Фактор Н	мкг/мл	18,1 ± 2,0	31,3 ± 3,3* ¹	31,2 ± 3,6* ¹
МДА	мкмоль/л	0,24 ± 0,02	6,71 ± 1,3* ¹	2,31 ± 0,12* ^{1,2}
АГП	усл. ед.	0,13 ± 0,02	1,03 ± 0,04* ¹	0,41 ± 0,03* ^{1,2}
Каталаза	мккат/л	4,3 ± 0,03	5,2 ± 0,04* ¹	8,1 ± 0,2* ^{1,2}
СОД	усл. ед.	2,21 ± 0,01	3,21 ± 0,03* ¹	4,3 ± 0,12* ^{1,2}
ОАА	%	31,6 ± 3,7	39,6 ± 2,9* ¹	29,6 ± 4,1* ²

Таблица 3

Эффективность традиционного лечения у больных с ХПА и ХПБ

Диагноз	Уровень коррекции	Показатели	Измененные показатели до лечения, % от всех изученных	Из них:		
				Нормализованных, %	Скорректированных, %	Оставшиеся без изменений, %
ХПА	Системный	Иммунные	58,3	8,3	16,6	33,4
		Оксидантные	80,0	0	0	80,0
		Всего	62,1	6,8	13,8	41,5
	Местный	Иммунные	76,5	23,5	11,8	41,2
		Оксидантные	100,0	0	80,0	20,0
		Всего	81,8	18,2	27,3	36,3
ХПБ	Системный	Иммунные	95,8	8,3	29,2	58,3
		Оксидантные	100,0	60,0	20,0	20,0
		Всего	96,5	17,2	27,5	51,8
	Местный	Иммунные	94,1	29,4	47,1	17,6
		Оксидантные	80,0	20,0	20,0	40,0
		Всего	90,9	27,3	40,9	22,7

Таким образом, на системном, в большей степени на местном уровне, у больных ХПА до лечения выявлен воспалительный процесс с иммунным компонентом, сопровождающийся активацией процессов перекисного окисления липидов, в развитии которых основная роль принадлежит неинфекционным механизмам. Это подтверждается отсутствием изменений функциональной активности гранулоцитов, повышением концентрации провоспалительных с истощением выработки противовоспалительных цитокинов, активацией системы комплемента, вероятно, по альтернативному пути, так как отсутствуют антигены, способные запустить сборку C_{1qrs} и формирование комплекса C_{4b2b} (C₃-конвертазы). Интенсификация

процессов перекисного окисления липидов может быть обусловлена повреждением мембран клеток предстательной железы, нарушением энергетических систем клеток и выходом в межклеточное пространство и кровотока активных радикалов кислорода, что дает начало цепным реакциям свободнорадикального окисления [12].

При ХПБ наибольшее значение в развитии воспаления, несомненно, играет инфекционное начало. До лечения, как на системном, так и на местном уровне, наблюдается более значительное по сравнению с пациентами с ХПА повышение уровня ИЛ-2, ИФγ, провоспалительных цитокинов, снижение функциональной активности нейтрофилов периферической крови, активация системы

комплемента, по-видимому, по классическому пути через формирование комплекса $C_{4b}C_{2b}$ [12].

Различную эффективность традиционного лечения у обследованных больных можно объяснить наличием инфекционного агента при ХПБ, где антибактериальная направленность лечения оказывает положительные эффекты в отношении взаимосвязанных и взаимообусловленных иммунных и оксидантных нарушений, в большей степени выраженные на местном уровне, тогда как при ХПА, при отсутствии инфекции и антиоксидантной терапии, эффекты от лечения оказались значительно хуже. Все это обосновывает необходимость включения в традиционное лечение фармакологических и нефармакологических методов коррекции иммунных и оксидантных нарушений у больных с различными формами хронического простатита.

Список литературы

1. Горюловский Л.М. Хронический простатит / Л.М. Горюловский, М.Б. Зингеренко // Лечащий Врач. – 2003. – № 7. – С. 32–37.
2. Использование полиоксидония в комплексном лечении хронического простатита / А.И. Конопля, С.П. Серегин, С.Г. Шестаков, М.Н. Шатохин // Иммунология. – 2002. – №6. – С. 382–385.
3. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. А.В. Караулова – М.: МИА, 2002. – 651 с.
4. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.Н. Потапов, Ж.В. Ковалева // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.
5. Лопаткин Н.А. Урология / Н.А. Лопаткин, А.Г. Пугачев, О.И. Аполихин. – «ГЭОТАР-Медиа», 2002. – 245 с.
6. Медведев А.Н., Чаленко В.В. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19–20.
7. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова и др. // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16–19.
8. Состояние перекисного окисления липидов у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Л.П. Галактионова, А.В. Молчанов, С.А. Ельчанинова, Б.Я. Варшавский // Клиническая и лабораторная диагностика. – 1998. – №6. – С. 10–14.
9. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / Современные методы в биохимии / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили. – М.: Медицина, 1977. – С. 67–69.
10. Шестаков С.Г. Состояние иммунного статуса и коррекция его нарушений у больных хроническим простатитом / С.Г. Шестаков, А.И. Конопля / Окислительный, энергетический и иммунный гомеостаз (нарушение и коррекция); под ред. Л.Г. Прокопенко, А.И. Лазарева, А. И. Конопля. – Курск: КГМУ, 2003. – С. 253–289.
11. Щербakov В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам // Лаб. дело. – 1989. – № 2. – С. 30–33.
12. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

Рецензенты:

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин ГОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел;

Илюхин Ю.А., д.м.н., доцент, зав. курсом урологии кафедры хирургических болезней №2 ГОУ ВПО «Белгородский государственный университет», г. Белгород.