

На правах рукописи

КОРОТЕЕВ

Михаил Алексеевич

**ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ У
БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.00.40 – урология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Кореньков Дмитрий Георгиевич

Официальные оппоненты:

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

Ткачук Владимир Николаевич

Панин Александр Григорьевич

Ведущая организация:

Российская Военно-Медицинская Академия С.М. Кирова

Защита состоится « _____ » _____ 2008 года в _____ часов

на заседании Диссертационного Совета Д 208.090.05 в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад. И.П.Павлова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» (197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 6/8).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад. И.П.Павлова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» (197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 6/8).

Автореферат разослан « _____ » _____ 2008 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета
доктор медицинских наук,
доцент

Мясникова Марина Олеговна

Общая характеристика исследования

Актуальность работы.

В течение многих лет проблема доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) остается постоянно актуальной, и в первую очередь, в связи с преобладанием частоты этого заболевания среди прочей урологической патологии, высоким уровнем заболеваемости с потерей качества жизни мужчин не только старческого, но и зрелого возраста. Известно, что морфологические признаки ДГПЖ регистрируются у мужчин 50-60 лет в 40%, а старше 60 лет – в 55-80% наблюдений и у половины из них сопряжены с нарушениями мочеиспускания (Переверзев А.С., 1997). Наряду с тенденцией ДГПЖ к «омоложению» это заболевание предстает как важное направление гериатрической практики. Действительно, по данным ВОЗ, население планеты прогрессивно стареет и, если в 2000 году лица старше 65 лет составляли 20% населения, то к 2030 году увеличение их числа достигнет 30% (Симаненков В.И., Федорова Н.В., 2003). Среди оперативных вмешательств в гериатрической хирургии аденомэктомия занимает 3 место после ургентных брюшнополостных операций и вмешательств по поводу травм опорно-двигательного аппарата (Лист В., 1998).

Несмотря на успешное развитие новых технологий в лечении ДГПЖ, включая медикаментозную терапию и современные инвазивные методики, такие как трансуретральная криодеструкция, лазерная коагуляция и вапоризация, простатическое стентирование и др., все они, являясь отчасти альтернативой трансуретральной резекции ТУР ДГПЖ, уступают последней в радикальности и эффективности (Мартов А.Г., 1999).

Поскольку ТУР остается основным методом хирургического лечения ДГПЖ, трудно переоценить значимость попыток улучшения общей результативности этой операции. Между тем, при ТУР, особо высок риск развития постоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов, страдающих ДГПЖ, исходно отягощенной сопутствующей урогенитальной инфекцией, и обусловленный, в частности, иммунными

нарушениями. По данным многих авторов, иммуностатус при ДГПЖ должен страдать на фоне возрастных изменений гомеостаза, в связи с наличием длительно протекающего гнойно-воспалительного процесса в урогенитальной области, в результате применения многочисленных курсов антибиотиков широкого спектра и других медикаментов с иммуностатическим эффектом.

Значимость работы, в целом, таким образом, определяют:

- широкое распространение ДГПЖ;
- отягощение основного заболевания сопутствующей патологией и хроническими инфекционно-воспалительными осложнениями;
- относительно высокая частота обострений урогенитальной инфекции у этой категории больных после ТУР ДГПЖ, до сих пор сохраняющей свое значение ведущего способа хирургического лечения ДГПЖ;
- несостоятельность антибактериальной терапии, обусловленная потерей чувствительности нозокомиальной инфекции к антибиотикам даже последних поколений и дезорганизацией иммунной системы организма.

В этой связи заслуживает внимания уточнение любых деталей иммунопатогенеза послеоперационного периода ТУР ДГПЖ и поиск метода иммунокоррекции для предупреждения и лечения инфекционновоспалительных осложнений этой операции.

В течение последних 20 лет в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных осложнений, в том числе в урологии, с успехом используются иммуномодуляторы, обеспечивающие противовоспалительное и противoinфекционное действие при снижении доз или отказе от использования антибиотиков.

В рамках задач настоящей работы наиболее целесообразным для изучения представляется иммуномодулятор тамерит – лекарственное средство, зарегистрированное в 2000 году, мишенью которого является макрофагально-моноцитарное звено провоспалительного ответа иммунной системы на инфекцию и интоксикацию. С достаточной долей уверенности

можно предположить эффективность этого препарата в лечении урогенитальных инфекционно-воспалительных осложнений.

Цель исследования

уменьшить количество инфекционно-воспалительных осложнений после трансуретральной резекции у пациентов, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы, исходно осложненной урогенитальной инфекцией, путем применения иммуномодулятора тамерита.

Задачи исследования

1. С использованием современных иммунологических методов изучить некоторые показатели иммуностатуса больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, осложненной хроническими инфекционно-воспалительными процессами урогенитальной сферы.

2. Исследовать воздействие на иммуностатус пациентов с ДГПЖ операции трансуретральной резекции предстательной железы.

3. Выяснить влияние тамерита на изменение исследуемых показателей иммунитета после операции трансуретральной резекции предстательной железы.

4. Сопоставить постоперационные изменения показателей иммунитета под влиянием тамерита при ТУР ДГПЖ с клиническими результатами использования этого иммуномодулятора.

Научная новизна

- В настоящей работе не нашли подтверждения данные доступных источников о непременном развитии иммунодефицита у пациентов преклонного возраста с серьезной сопутствующей патологией, длительно страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы, осложненной гнойно-воспалительным процессом в урогенитальной области. На основании достаточно подробного изучения показателей иммуностатуса у этой категории больных определено субкомпенсированное состояние системы иммунитета с возможностью развития иммунной дезадаптации.

- У половины исследуемых после трансуретральной резекции предстательной железы обнаружена тенденция к увеличению содержания маркеров тех показателей иммуностатуса, которые в конечном итоге ответственны за активацию выброса провоспалительных цитокинов и модуляторов системного воспаления.

- Предложен способ профилактики постоперационных обострений инфекционно-воспалительных осложнений доброкачественной гиперплазии предстательной железы назначением иммуномодулятора тамерита, обладающего свойством блокировать активацию провоспалительного звена иммунного ответа на уровне макрофагов, не подавляя естественных защитных реакций иммунной системы, позволивший улучшить общие результаты операции трансуретральной резекции ДГПЖ и снизить потребность в антибактериальной терапии.

Практическая значимость работы.

В настоящей работе найдено подтверждение и обоснование иммунопротекторная и иммунокорректирующая значимость применения тамерита для профилактики послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений трансуретральной резекции предстательной железы. При этом выяснены та доза и тот режим использования препарата, которые позволяют предупредить избыточную провоспалительную системную реакцию иммунной системы на операцию и анестезию с развитием последующего вторичного иммунодефицита, не подавляя естественные физиологические механизмы иммунной защиты.

Основные положения, выносимые на защиту.

- У пациентов, страдающих ДГПЖ, явные признаки иммунодефицита не обнаружены, несмотря на такие провоцирующие факторы как пожилой возраст, серьезная сопутствующая патология и хронические длительно протекающие и рецидивирующие инфекционно-воспалительные осложнения в урогенитальной области, неоднократное проведение курсов антибактериальной терапии и других лекарственных средств с известным

иммунодепрессорным побочным эффектом, использование инвазивных методов диагностики и лечения, поддерживающих гнойно-воспалительные процессы, а также вопреки сложившемуся мнению о непременном его развитии при указанных обстоятельствах. Выявлены умеренные изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета, соответствующие состоянию компенсации или субкомпенсации иммунной системы.

- Операция трансуретральная резекция доброкачественной гиперплазии предстательной железы может приводить к активизации провоспалительного звена системного иммунитета, о чем свидетельствует повышение уровня маркеров соответствующих компонентов иммунитета (активных Т и В лимфоцитов, НК-клеток). В этом отношении пациенты с ДГПЖ, осложненной хроническими инфекционными процессами, имеют потенциальный риск развития системного воспалительного ответа.

- Иммуномодулятор тамерит снижает готовность иммунитета к развитию системной воспалительной реакции, не нарушая механизмы нормального иммунного ответа и восстанавливая регуляторный баланс иммунной системы.

- Клинический результат применения тамерита при трансуретральной резекции предстательной железы – уменьшение количества послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений, сокращение сроков стационарного и амбулаторного лечения после операции, снижение потребности в антибиотиках.

Личное участие автора в проведении исследования.

Автор лично принимал участие в предоперационной подготовке, осуществлении операции ТУР ДГПЖ и послеоперационном лечении пациентов с ДГПЖ.

Апробация работы.

Основные положения работы доложены на конференции «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины» ГОУДПО СПб МАПО в апреле 2005 года; на научных заседаниях кафедры урологии СПб МАПО;

Внедрение результатов работы.

Результаты работы используются в учебном процессе кафедры урологии и андрологии ГОУ ДПО «Санкт-Петербургской МАПО Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» ул. Солидарности д. 14, а так же внедрены в практику отделения урологии Северо-Западного окружного медицинского центра ФГУ «СЗОМЦ Росздрава» наб.реки Фонтанки д. 154 и отделения урологии Санкт-Петербургской городской медико-санитарной части № 18 ул. Чугунная д. 46.

Публикации.

По теме и материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, две – в издании, рекомендованном ВАК.

Объем и структура диссертации.

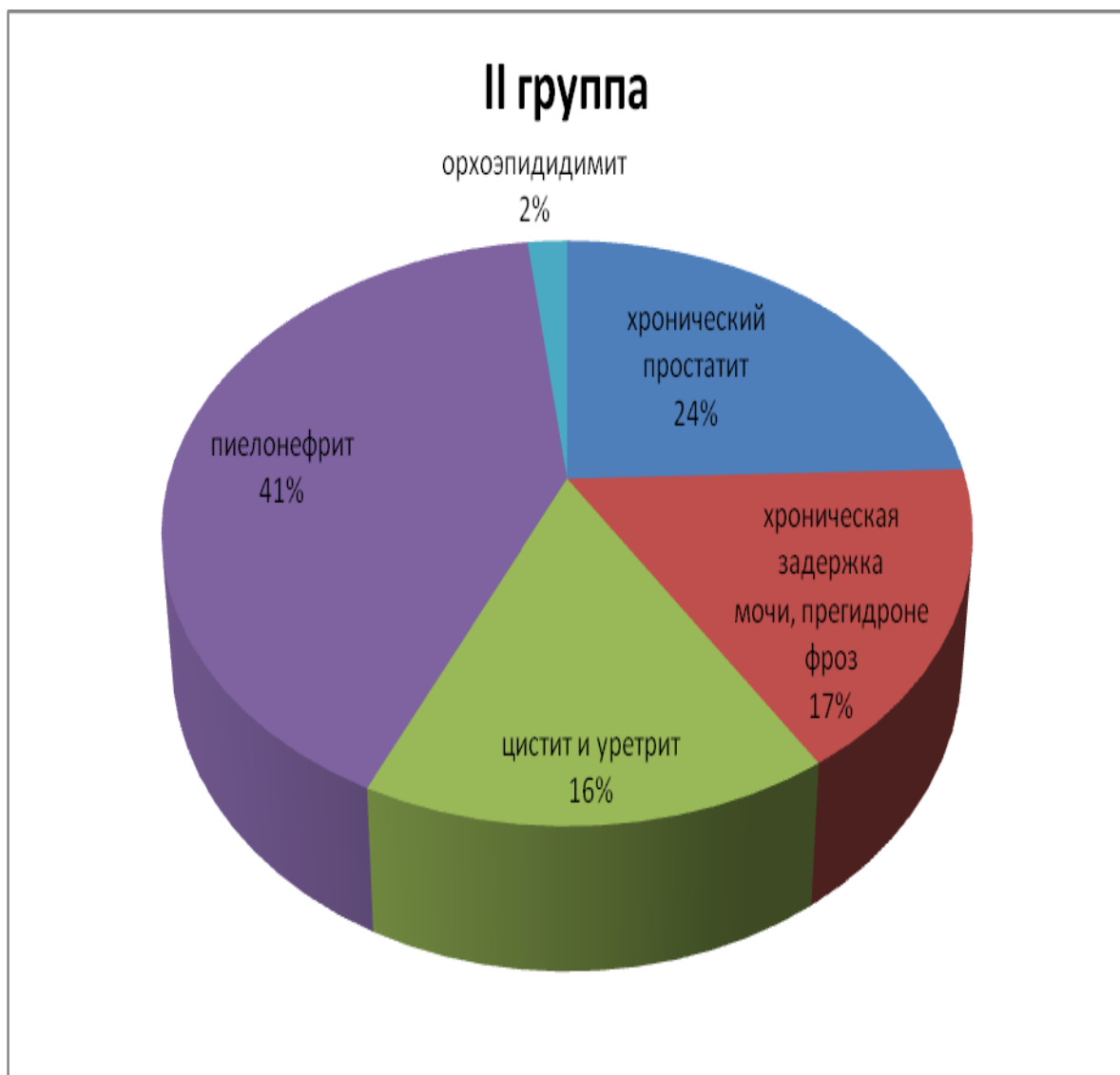
Работа изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, в котором приведены 231 источник, в том числе 151 источник на русском языке и 80 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 4 рисунками.

Содержание работы**Клинический материал и методы исследования.**

Для решения поставленных задач был проведен анализ данных, полученных при до- и послеоперационном обследовании и лечении 112 больных, страдающих ДГПЖ. Критерием включения в исследование служили показания к ТУР ДГПЖ, критерием исключения – подозрение на

злокачественное новообразование ее по данным ПСА-теста, а также упоминание в анамнезе об использовании иммуномодуляторов.

Возраст пациентов колебался от 55 до 79 лет. 80% из них имели серьезные сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Инфекционно-воспалительные процессы, осложнившие течение ДГПЖ представлены на рисунке 1.



Хронический простатит был диагностирован в 37,5% наблюдений по признаку высокого лейкоцитоза и результатам бактериологического исследования секрета ПЖ. Посев простатического секрета дал следующие результаты: зеленящий стрептококк (1 наблюдение), гемолитический стафилококк (3), эпидермальный стафилококк (5), вульгарный протей (5),

энтеробактер (2). При бактериологическом исследовании мочи рост патогенной и условнопатогенной флоры обнаружен у 78% всех обследуемых. Полученные данные свидетельствовали о нозокомиальном характере спектра возбудителей инфекции у пациентов, длительно страдающих заболеванием ПЖ и подвергавшихся различным инвазивным методам обследования и лечения.

Практически все пациенты предъявляли жалобы на затрудненное и учащенное мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, вялую струю мочи, никтурию, боли в пояснице и внизу живота, рези в уретре, примесь крови в моче. Продолжительность заболевания ДГПЖ до постановки показаний к ТУР составляла от 3 до 10 лет; суммарный балл IPSS равнялся 20-35, а индекс оценки качества жизни (QOL) – 4-6. У всех пациентов в анамнезе были упомянуты курсы лечения специфическими α_1 – адреноблокирующими средствами, ингибиторами 5α – редуктазы, антибиотиками и противовоспалительными средствами.

Для предоперационной подготовки и послеоперационного лечения амбулаторно или в условиях стационара использовались антибиотики, имеющие липофильные свойства, проникающие через гематопростатический барьер и выделяющиеся почками – тетрациклины, макролиды, фторхинолоны второго и третьего и цефалоспорины третьего поколения.

Все пациенты были разделены на 2 репрезентативные группы. Больные I группы – сравнения (54 наблюдения) – до и после операции получали традиционную терапию, больным II – основной группы (58 наблюдений) – к предоперационной подготовке и послеоперационному лечению добавлялся тамерит в дозе 100 мг в сутки в течение 2 суток до и 4 суток после ТУР. Доза была определена с учетом наличия у больных очага хронического инфекционного процесса и предполагаемого иммунодефицита. Именно в такой дозе тамерит способен проявлять иммуномодулирующие свойства, заключающиеся в предупреждении системного воспалительного ответа и в

восстановлении нормальной секреторной функции клеток моноцитарно-мононуклеарного ряда.

Для определения показаний к ТУР ДГПЖ и выбора тактики лечения все больные проходили предварительное обследование в соответствии с перечнем, утвержденным Международным консультативным комитетом по ДГПЖ. Кроме того, у всех 112 пациентов было выполнено иммунологическое исследование, включающее в себя изучение состояния клеточного и гуморального иммунитета и факторов неспецифической защиты организма, на двух этапах: за 2 суток до операции (во II группе – до введения тамерита) и через 10 суток после оперативного вмешательства.

Для изучения Т-клеточного иммунитета определяли: содержание CD3, CD3+, CD4+, CD3+ CD8+, CD3+ CD56+ лимфоцитов; общую функциональную активность Т-лимфоцитов; состояние активации Т-лимфоцитов *in vivo* с помощью маркеров активации CD 25 (CD3+ CD25+) и HLA-DR (CD3+HLA-DR+). Для изучения В - клеточного иммунного ответа и гуморального иммунитета определяли: общий маркер В-лимфоцитов CD3⁻ HLA⁻DR⁺; иммуноглобулины классов М, А, G; высокомолекулярные, среднемолекулярные и низкомолекулярные циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). Неспецифическую резистентность оценивали по экспрессии молекул CD56 и CD8 на поверхности естественных киллеров (НК-клеток) и функциональной активности нейтрофилов (ЛКТ, НСТ-тесту, фагоцитозу).

Исследование количественного состава субпопуляций лимфоцитов и маркеров активации специфических рецепторов на их поверхности осуществлялось методом проточной цитометрии на проточном цитометре Facscan фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием тройных комбинаций прямых моноклональных антител (CD4/ CD8/ CD3; CD3/HLA-DR/ CD19; CD56/ CD3; CD25/ CD3) и изотипических контролей той же фирмы (CD45 CD14 и Ig G1/Ig G2). Содержание сывороточных иммуноглобулинов классов М,G,A определяли методом простой радиальной

иммунодиффузии по G.Mancini. Функциональное состояние Т-клеточной системы иммунитета оценивали по реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с Т-клеточным митогенами: фитогемагглютинином (ФГА) и конканавалином А (КонаА) по методике Дж.Бендиксена в модификации В.Г.Морозова и В.Х.Хавинсона; функциональную активность нейтрофилов – по методу Н.В.Васильева в модификации тех же авторов. Определение ЦИК осуществляли методом идентификации их физических свойств по Ю.А.Гриневичу и А.Н.Алферову.

О клиническом эффекте применения тамерита судили по результатам анализа особенностей течения послеоперационного периода: продолжительности пребывания в стационаре и амбулаторного постоперационного лечения, изменению критериев качества жизни, количеству и характеру послеоперационных осложнений. Продолжительность наблюдения за больными, в среднем, составила 1 месяц.

Статистическая обработка результатов проводилась на ПЭВМ с использованием программного пакета «EXCELL» и вычислением среднего значения показателей (M), стандартной ошибки среднего (m). Статистически значимая достоверность различий в группах оценивалась по двухвыборочному t-тесту Стьюдента и коэффициенту достоверности (p).

Результаты исследования.

Прежде всего, было проведено сравнение исходных показателей клеточного и гуморального иммунитета и функционального состояния иммунокомпетентных клеток у пациентов, страдающих ДГПЖ, с нормативными их величинами. Учитывая заметный разброс нормативных величин, полученные данные, оказавшиеся вне пределов нормы и имевшие величину ниже ее, сравнивались с минимальным нормальным значением, а оказавшиеся выше нормы – с максимальным.

Анализ данных таблицы 1 показывает, что основные маркеры состава лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+) имели значения, входящие в диапазон нормальных величин, приближаясь к его нижней

границе. В пределах нормы сохранялась и активность НК-клеток, судя по уровню их маркеров CD3-CD56+. Недостоверно, но ниже нормы, оказалось количество маркеров В-лимфоцитов (CD19+). Снижение абсолютного числа CD3+HLA-DR+ свидетельствовало о тенденции к уменьшению активности Т-лимфоцитов а, следовательно, к ухудшению условий регенеративных процессов.

Исходное функциональное состояние иммунокомпетентных клеток (табл.2), характеризовалось нормальными значениями РТМЛ с конконовалином А и ФГА, уровня иммуноглобулинов и показателя НСТ-теста.

Изменение показателей клеточного иммунитета у больных ДГПЖ до и после операции

Показатели	Нормативные значения		Иммуностагус до операции		Иммуностагус после операции	
	Единицы измерения	Величины	I группа (N=54)	II группа (N=58)	I группа (N=54)	II группа (N=58)
Количество лимфоцитов	%	23 – 45	25.4 ± 2.3	24.1 ± 1.9	20.8 ± 4.6	26.8 ± 3.3
	х 10 ⁹ /л	1.5 – 2.4	1732 ± 256	1428 ± 152	1396 ± 341	1524 ± 273
CD 3 ⁺ - Т-лимфоциты	%	60 – 80	64.8 ± 1.68	72.2 ± 3.27	59.1 ± 3.45	83.1 ± 6.2
	х 10 ⁹ /л	0.80 – 2.20	841 ± 22.6	774 ± 34.4	673 ± 34.1	834 ± 29.2
CD 3 ⁺ CD 4 ⁺ - Т-лимфоциты (хелперы/индукторы)	%	30 – 50	30.8 ± 4.2	40.3 ± 7.3	41.5 ± 5.5	40.6 ± 3.9
	х 10 ⁹ /л	0.50 – 1.20	489.4 ± 27.8	531.9 ± 34.3	389.7 ± 46.3	487.6 ± 29.3
CD 3 ⁺ CD 8 ⁺ Т-лимфоциты (цитотоксические лимфоциты – ЦТЛ)	%	20 – 25	26.4 ± 5.3	30.7 ± 5.2	27.3 ± 4.1	29.6 ± 6.2
	х 10 ⁹ /л	0.30 – 0.60	201.9 ± 7.6	211.8 ± 5.3	188.2 ± 11.4	197.5 ± 8.9
CD 4 ⁺ CD 8 ⁺ - незрелые Т-лимфоциты	%	0	0	0	0	0
Индекс CD 3 ⁺ CD 4 ⁺ / CD 3 ⁺ CD 8 ⁺	-	1.0 – 1.6	2,3	2.6	1.9	2.1
CD 3 ⁺ CD56 ⁺ - NK-клетки	%	6 - 20	9.6 ± 0.	10.3 ± 1.1	16.9 ± 1.2	12.5 ± 2.0
	х 10 ⁹ /л	0.10 – 0.60	784.4 ± 5.7	78.0 ± 3.2	109.6 ± 8.2	97.4 ± 2.1
CD 19 ⁺ - В-лимфоциты	%	5 – 19	7.8 ± 0.45	8.4 ± 1.01	15.3 ± 2.1*	16.2 ± 1.3#
	х 10 ⁹ /л	0.10 – 0.50	81.2 ± 6.2	94.6 ± 5.9	142.7 ± 5.1*	178.5 ± 4.8#
CD 3 ⁺ HLA-DR ⁺ - активированные Т-лимфоциты	%	5 – 10	4.2 ± 0.8	5.8 ± 1.01	10.8 ± 1.1*	6.3 ± 0.7
	х 10 ⁹ /л	0.04 – 0.30	74.7 ± 4.6	68.3 ± 3.7	91.8 ± 6.1	71.2 ± 2.3
CD 3 ⁺ HLA-DR ⁺ - активированные В-лимфоциты и NK-клетки	%	5 – 20	5.8 ± 0.7	6.1 ± 1.0	12.4 ± 2.2*	7.3 ± 0.7
	х 10 ⁹ /л	0,04 – 0,50	112.6 ± 10.1	121.5 ± 11.1	187.2 ± 14.3*	128.6 ± 15.5
CD 3 ⁺ CD25 ⁺ - активированные Т-лимфоциты (α-цепь рецептора IL-2)	%	5 – 10	6.1 ± 1.7	7.4 ± 0.6	9.2 ± 1.1*	5.2 ± 0.8
	х 10 ⁹ /л	0,04 – 0,30	154.4 ± 21.7	151.1 ± 18.4	203.9 ± 18.8	173.2 ± 11.9

*- p<0.05 (у больных I группы до и после ТУР); # - p<0.05 (у больных II группы до и после ТУР)

Таблица 2

Характеристика исходных показателей функционального состояния иммунокомпетентных клеток крови у больных ДГПЖ до и после операции

Показатели	Нормативные значения		Значения показателей до ТУР ДГПЖ		Значения показателей после ТУР ДГПЖ	
	Единицы измерения	Величины	I группа (N=58)	II группа (N=54)	I группа (N=54)	II группа (N=58)
Функциональная активность лимфоцитов с Т-клеточными митогенами						
Показатель РТМЛ с КОН-А	%	40 – 75	67.3 ± 11.6	74.7 ± 14.6	119.6 ± 9.8*	89.4 ± 12.4
Показатель РТМЛ с ФГА	%	20 – 60	56.8 ± 8.2	69.3 ± 7.7	83.2 ± 10.1	66.7 ± 9.2
Состояние гуморального иммунитета						
Содержание IgM г/л	г/л	0.63 – 2.4	1.1 ± 0.09	1.2 ± 0.11	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.08
Содержание IgG г/л	г/л	6.5 – 16.7	12.4 ± 2.8	13.5 ± 2.2	15.3 ± 2.1	12.8 ± 2.6
Содержание IgA г/л	г/л	0.8 – 3.6	2.1 ± 0.34	2.2 ± 0.41	1.81 ± 0.56	2.3 ± 0.44
Циркулирующие иммунные комплексы						
Высокомолекулярные	отн.ед	22 – 60	78.6 ± 11.2	87.8 ± 15.5	98.1 ± 14.4*	83.1 ± 10.4
Среднемолекулярные	отн.ед.	53 – 95	87.3 ± 9.1	91.7 ± 12.4	116.2 ± 10.9*	103.2 ± 11.2
Низкомолекулярные	отн.ед.	114 – 207	157.2 ± 24.5	136.9 ± 22.7	209.5 ± 18.9*	243.4 ± 21.9#
Функциональная активность нейтрофилов						
Показатель НСТ(баз.)-теста	у.е.	0.1 – 0.15	0.16 ± 0.08	0.15 ± 0.06	0.28 ± 0.04 *	0.30 ± 0.05#
Показатель НСТ (стим.) - теста	у.е.	0.5 – 1.5	1.52 ± 0.11	1.71 ± 0.09	1.58 ± 0.07	1.82 ± 0.10
Фагоцитарный показатель	%	40 – 90	84.4 ± 8.9	88.4 ± 7.8	91.2 ± 5.7	87.3 ± 9.2
Фагоцитарное число	абс.	8 – 26	17.6 ± 5.4	18.4 ± 4.7	12.3 ± 4.1	16.3 ± 5.3

*- p<0.05 (у больных I группы до и после ТУР); # - p<0.05 (у больных II группы до и после ТУР)

Имелась тенденция к повышению концентрации ЦИК средней молекулярной массы. Все показатели иммуностатуса пациентов в I группе практически не отличались от таковых во II группе.

У пациентов и контрольной (I-ой) и основной (II-ой) группы после ТУР ДППЖ, судя по основным параметрам фенотипического профиля, включая CD3+, CD4+, CD8+ - маркеры, популяционный состав лимфоцитов периферической крови существенно не изменился. Наряду с этим обнаружено достоверное увеличение у больных I группы популяции CD3-CD56+ - клеток, относящихся к НК, активность которых связана с высвобождением провоспалительных цитокинов. У больных получавших тамерит, этот показатель оставался на уровне предоперационного.

Увеличение абсолютного и относительного показателя CD19+ - клеток, характеризующего количество В-лимфоцитов, отмечено в обеих группах. У больных, не получавших тамерит, после ТУР ДППЖ оказался повышенным абсолютный и относительный уровень активизированных В-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) и Т-лимфоцитов с экспрессией рецептора к интерлейкину 2 (CD3+CD25+) при стабильных уровнях этих показателей у больных основной (II-ой) группы, получавших этот препарат.

При исследовании изменений функционального состояния иммунокомпетентных клеток после ТУР ДППЖ, обращает на себя внимание достоверное увеличение РТМЛ с Кона у больных I группы, что свидетельствует о повышении продукции лимфоцитами фактора, ингибирующего миграцию, который является одним из основных хематтрактантов, регулирующих активность воспалительного процесса. Статистически значимого повышения этого параметра у больных II группы после операции не зарегистрировано. Отмечается увеличение уровня спонтанного НСТ-теста при отсутствии достоверного возрастания этого показателя после стимуляции зимозаном у больных обеих групп, что может быть расценено как снижение резервных возможностей гранулоцитов. Значения ФГА и фагоцитарного индекса после операции и в I, и во II группах

достоверно не изменялись. Выраженных изменений содержания иммуноглобулинов также не было обнаружено. Наряду с этим наблюдалось достоверное увеличение уровней циркулирующих иммунных комплексов: среднемолекулярных в I группе и низкомолекулярных – в обеих группах. По-видимому, это обусловлено снижением резервных возможностей лейкоцитов, осуществляющих элиминацию циркулирующих иммунных комплексов. Косвенно это подтверждается и изменением функциональной активности лейкоцитов в спонтанном НСТ-тесте.

Данные исследования исходного иммуностатуса пациентов, страдающих доброкачественной гиперплазией ПЖ, заставляют предположить, что, несмотря на упомянутые отягощающие факторы, показатели клеточного и гуморального иммунитета не имеют существенного отклонения от нормальных значений и демонстрируют компенсированное состояние иммунной системы. Возможно, все изменения иммунитета и клинические признаки воспалительной реакции носят, в основном, местный характер и редко проявляют себя картиной системного воспалительного ответа. Повышение исходного уровня циркулирующих иммунных комплексов может свидетельствовать о наличии эндогенной интоксикации на фоне вялотекущей урогенитальной инфекции.

Представляется, что исходное компенсированное состояние иммунитета предполагает реальную возможность развития иммунной дезадаптации и системного иммунного ответа под влиянием любого стрессорного агента, в частности, хирургической операции.

Действительно, обращает на себя внимание увеличение после ТУР ДГПЖ у пациентов I группы уровня маркеров НК клеток, активность которых свидетельствует о готовности к высвобождению провоспалительных цитокинов. У пациентов, получавших тамерит, эта активность не прослеживается.

Кроме того, интерес представляет анализ данных по изменению содержания маркеров HLA-DR и CD25+, которые отражают стадии

активации лимфоцитов и определяют степень выраженности воспалительных и регенерационных процессов. Именно в I группе у больных, не получавших тамерит, после ТУР оказался повышенным абсолютный и относительный уровень активированных В- и Т-лимфоцитов при стабильных значениях этих показателей у пациентов, получавших этот иммуномодулятор. Указанные изменения сопровождались у пациентов I группы увеличением РТМЛ с КоА, что можно считать критерием возрастания продукции лимфоцитами субстратов, активирующих воспалительный процесс.

Тенденция к еще большему возрастанию уровня ЦИК, исходно превышающего нормальные значения, очевидно, связана с эндогенной интоксикацией на фоне вялотекущей уроинфекции, с ее увеличением за счет высокой концентрации биологически активных веществ, обусловленной оперативным вмешательством, и с обострением инфекционно-воспалительных осложнений ДГПЖ. При этом ТУР, как и всякая хирургическая операция, способствует снижению резервных возможностей лейкоцитов, осуществляющих элиминацию ЦИК.

В послеоперационном периоде во временном промежутке от 2 дней до 2-х недель у обследованных пациентов были выявлены осложнения, представленные в таблице 3. Очевидно, что этих осложнений было больше в I группе (сравнения), чем во II группе у больных, получавших тамерит. Обращает на себя внимание, что в I группе в 2 наблюдениях ТУР ДГПЖ осложнилась уросепсисом. У одного пациента это осложнение протекало как тяжелый сепсис, у другого начиналось как септический шок.

Через месяц после операции 30 пациентов I группы имели суммарный балл симптоматики IPSS 20-30; 14 пациентов – от 8 до 19; 10 – от 0 до 7. Во II группе к концу месяца после ТУР IPSS у 22 пациентов составил 20-30, у 13 – от 8 до 19, у 23 – от 0 до 7.

Через месяц после ТУР QOL в I группе только у 4 пациентов составил 1 (хорошо), а у 16 пациентов – 2 (удовлетворительно). Во II группе QOL равнялся 1 у 18 больных, а 2 – у 26 больных.

Таблица 3

Обострение инфекционно-воспалительных осложнений ДГПЖ после трансуретральной резекции

Осложнения	I группа (n=54)		II группа (n=58)	
	Количество осложнений	%	Количество осложнений	%
Обострение пиелонефрита	18	33,2	12	20,7
Цистит и уретрит	10	18,5	4	7,1
Острый орхоэпидидимит	4	7,4	2	3,4
Нагноение ложа ПЖ	1	1,8	-	-
Нагноение в области надлобкового свища	2	3,7	-	-
Уросепсис	2	3,7	-	-
Кровотечение	-	-	4	7,1
Итого	37	68,3	22	38,3

В послеоперационном периоде антибактериальная терапия назначалась всем больным в соответствии с чувствительностью к ней микрофлоры, выявленной до операции. Пациенты, не имевшие инфекционно-воспалительных осложнений, получали, в среднем, 1 курс лечения антибиотиками продолжительностью в I группе – 7-10, во II группе – 4-6 дней. Больным с выявленными инфекционно-воспалительными осложнениями назначалось, в среднем, 2 курса антибактериального лечения общей продолжительностью 14 дней в I группе и 8-10 дней во II группе. Курсы антибиотиков у пациентов, получавших тамерит, оказались более короткими в связи с более ранним купированием у них клинической симптоматики: снижением температуры тела, улучшением общего состояния, уменьшением признаков интоксикации, облегчением мочеиспускания, исчезновением местных проявлений инфекции.

Средний койко-день в I группе составил 5, во II группе – 3. Необходимость в амбулаторном наблюдении и лечении в I группе сохранялась в течение 24, во II группе – в течение 16 дней.

Таким образом, эффективность применения тамерита подтверждают такие клинические результаты, как уменьшение количества инфекционно-воспалительных осложнений после ТУР ДГПЖ, снижение доз и продолжительности антибиотикотерапии, сокращение сроков необходимости наблюдения за больным в послеоперационном периоде, улучшение качества жизни пациентов.

Итоги изучения некоторых особенностей иммунопатогенеза послеоперационного состояния пациентов, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы, позволяют считать обоснованным предлагаемый способ иммунопротекторной и иммунокорректирующей терапии с применением тамерита.

Очевидно, что одно из перспективных направлений профилактики постоперационных инфекционно-воспалительных осложнений, обострения хронического инфекционного процесса и системного воспалительного ответа на вскрытие очага инфекции и само оперативное вмешательство, сопряженное с возможностью острой кровопотери, с развитием местных и общих процессов диссеминированного внутрисосудистого свертывания, с оксидативным стрессом, состоит в подавлении чрезмерной активизации компонентов усиления воспаления и гиперпродукции провоспалительных цитокинов.

Полученные положительные результаты применения тамерита для предупреждения инфекционно-воспалительных осложнений ТУР ПДГЖ полностью соответствуют современным тенденциям в лечении инфекционных неспецифических осложнений и заболеваний, основой которых является своевременная иммунокорректирующая терапия с рациональным использованием иммуномодуляторов.

Выводы

1. Изучение иммунитета пациентов, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы, отягощенной хронической урогенитальной инфекцией и серьезной сопутствующей патологией, с использованием современных иммунологических методов, включая количественную оценку популяций и субпопуляций лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов, гуморальных факторов, показало, что иммунный статус этой категории больных можно считать компенсированным с сохранением потенциальной возможности избыточного системного воспалительного ответа на операцию трансуретральную резекцию предстательной железы.

2. Операция трансуретральная резекция предстательной железы у этой категории больных приводит к активизации субпопуляций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, НК-клеток, что подтверждает реальность возрастания уровня провоспалительных цитокинов и возможности развития системного воспалительного ответа и вторичного иммунодефицита при наличии таких провоцирующих факторов как хронический очаг инфекции и эндогенная интоксикация.

3. Иммуномодулятор тамерит, регулирующий содержание в крови провоспалительных цитокинов, снижает готовность иммунитета к развитию системной воспалительной реакции в послеоперационном периоде, не нарушая и не подавляя механизмы нормального иммунного ответа на провоцирующие агенты.

4. Послеоперационные обострения инфекционно-воспалительных процессов, осложнявших течение доброкачественной гиперплазией предстательной железы, при профилактическом применении тамерита

возникали в 1,8 раза реже, чем при использовании традиционной антибиотикотерапии. Применение тамерита снижало в двое продолжительность курса антибактериальной терапии и сокращало сроки послеоперационного стационарного и амбулаторного лечения.

Практические рекомендации

1. У пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, осложненной хроническим рецидивирующим инфекционно-воспалительным процессом в урогенитальной области с выявленными возбудителями нозокомиальной инфекции при имеющихся в анамнезе сведениях о многократно проводимых курсах антибактериальной терапии, лечения противовоспалительными и другими средствами, обладающими побочными иммунодепрессорными свойствами, необходимо осуществление иммунологического мониторинга с целью последующего составления плана иммунопротекции для предупреждения послеоперационных осложнений аденомэктомии, если медицинское учреждение располагает соответствующей материально-технической базой.

2. При наличии провоцирующих факторов (очаг инфекции, эндогенная интоксикация, операция) для предупреждения послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений целесообразно использовать именно тамерит, так как этот препарат способен предотвращать системную воспалительную реакцию, не нарушая естественных функций компонентов иммунной системы по организации физиологической защиты, таким образом, профилаксируя и вторичный иммунодефицит.

3. В упомянутой ситуации подобный эффект тамерита можно получить при назначении его в дозе 100 мг/сутки внутримышечно в

течение 1-2 дней до и 4 после операции трансуретральной резекции предстательной железы.

4. В порядке предоперационной подготовки, тамерит необходимо применять в комплексе с антибиотиками и противогрибковыми средствами в соответствии с выявленной к ним чувствительностью возбудителей инфекции.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Коротеев М.А. Профилактика обострений сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний после трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы / М.А. Коротеев, Д.Г. Кореньков // Воен.-мед. журн. – 2008. - Т.329,№2. -С.66-67.
2. Коротеев М.А. Ранняя профилактика инфекционно-воспалительных осложнений трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы / М.А. Коротеев, Д.Г. Кореньков, В.В. Михайличенко // Андрология и генитальная хирургия. – 2008. – №2. – С.55-60.
- 3.Коротеев М.А. Изучение иммунологических показателей в ранние сроки после аденомэктомии у больных с ДГПЖ / М.А. Коротеев, В.П. Александров, А.Л. Рогутский // Рак мочевого пузыря / под ред. А.С. Переверзева.- Харьков: «Факт», 2003.-С.242-246.
4. Коротеев М.А. Изменение иммунологического состояния в ранние сроки после аденомэктомии / М.А. Коротеев, В.П. Александров, Г.Г. Кузин // Здоровье мужчины / под ред. А.С.Переверзева, В.В.Кришталя.- Харьков,2004.-С.190-193.
5. Коротеев М.А. К вопросу возможности использования тамерита (галавита) у больных после аденомэктомии при доброкачественной гиперплазии предстательной железы / М.А. Коротеев // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины: тез. док. к науч.-практ. конф. молодых учёных. –СПб.,2005.-С.110-111.

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И ЕДИНИЦЫ ИЗМЕРЕНИЯ

ПЖ - предстательная железа

ДГПЖ - доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ТУР - трансуретральная резекция

IPSS - международная система суммарной оценки симптомов (при заболеваниях ПЖ) (баллы)

QOL - индекс оценки качества жизни (баллы)

ПСА - противоопухолевый антиген

Маркеры состояния клеточного звена иммунитета (%; $\times 10^9/\text{л}$)

CD 3+ - Т-лимфоциты

CD 3+ CD 4+ - Т-лимфоциты хелперы/индукторы

CD 3+ CD 8+ - цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ)

CD 4+ CD 8+ - незрелые Т-лимфоциты

CD 3- CD 56+ - NK-клетки

CD 3+ CD 56+ - Т-лимфоциты киллеры

CD 19+ - В лимфоциты

CD 3+HLA-DR+ - активированные Т-лимфоциты

CD 3-HLA-DR+ - активированные В лимфоциты и NK клетки

CD 3+ CD25+ - активированные Т-лимфоциты (α цепь рецептора IL-2)

Показатели гуморального иммунитета (г/л)

Ig M иммуноглобулин M

Ig G иммуноглобулин G

Ig A иммуноглобулин A

Показатели функциональной активности иммунной системы

РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов (%)

НСТ-тест – тест восстановления нитросинего тетразолия (усл.ед.)

ЛКТ – лизосомально-катионный тест (усл.ед.)

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы (отн.ед.)

IL – интерлейкины

ЭЛФК – энтропия лейкоцитарной формулы крови

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

ЧПН – число признаков напряженности