

УДК: 616.65-002:615.036.8

## Коррекция иммунных и метаболических нарушений при хроническом простатите

М.Н. Шатохин, А.И. Конопля\*, О.В. Теодорович, А.В. Краснов, М.Ю. Маврин

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

\*Курский государственный медицинский университет, Курск

## Correction of immune and metabolic disorders in chronic prostatitis

M.N. Shatohin, A.I. Konoplja \*, O.V. Teodorovich, A. V. Krasnov, M.Ju. Mavrin

Russian Medical Academy for Postgraduate Training, Moscow

\*Kursk State Medical University, Kursk

### Аннотация

При хроническом простатите в стадии обострения на системном и местном уровне повышаются концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, ключевых компонентов комплемента, увеличивается интенсивность процессов перекисного окисления липидов, концентрация соединений, обладающих иммуносупрессирующей активностью, стабильных метаболитов оксида азота. Традиционное лечение не купирует данные изменения. Дополнительное применение комбинаций препаратов Ферровир+Мексидол+Фосфоглив и Галавит+Олифен+Эссенциале корригирует выявленные иммунные и метаболические нарушения.

### Ключевые слова

Хронический простатит, иммунные и метаболические нарушения, иммуномодуляторы, антиоксиданты

### Summary

Increased levels of pro- and anti-inflammatory cytokines, key complement components, products of lipid peroxidation, compounds with immunosuppressive activities and stable nitric oxide metabolites were observed at the systemic and local levels in the acute stage of chronic prostatitis. Traditional treatment did not arrest these changes. Additional use of drug combinations Ferrovir+Mexidol+Phosphogliv and Galavit+Oliphen+Essentiale corrects the above immune and metabolic disorders.

### Key words

Chronic prostatitis, immune and metabolic disorders, immunomodulators, antioxidants

*Введение.* Хронический простатит (ХП) продолжает оставаться наиболее распространенной проблемой современной урологии. Это обусловлено не только увеличением общего количества больных, страдающих этим недугом, но и возрастанием среди них доли пациентов молодого и среднего возраста, что делает проблему социально более значимой [1]. Современные методы лечения ХП подразумевают устранение причин, вызвавших заболевание, однако условно-патогенные и патогенные бакте-

рии являются лишь одной из устранимых причин, вызывающих развитие ХП. В то же время, в большинстве случаев ХП носит абактериальный характер и с патогенетической точки зрения обусловлен другими причинами, в частности, активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), накоплением в интерстициальном пространстве недоокисленных продуктов, свободных радикалов кислорода и острофазных белков, повышением содержания оксида азота [2, 3]. Кроме того, значительную роль

в развитии ХП играют нарушения иммунитета, которые возникают локально либо являются проявлениями системных иммунных расстройств, что в совокупности приводит к нарушению процессов репаративной регенерации [4, 5]. Все эти патогенетические процессы находятся в тесной взаимосвязи между собой и взаимно отягощают друг друга, что обосновывает одновременное применение комбинаций иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов в комплексном лечении ХП.

Целью работы была сравнительная оценка эффективности комбинаций иммуномодуляторов, антиоксидантов и цитопротекторов (Ферровир+Мексидол+Фосфоглив и Галавит+Олифен+Эссенциале) в коррекции иммунных и метаболических нарушений при хроническом простатите.

### Материалы и методы

Под наблюдением находился 71 пациент с обострением ХП в Урологическом центре НУЗ ЦКБ №1 ОАО «РЖД» г. Москва (клиническая база кафедры эндоскопической урологии РМА-ПО) и в урологическом отделении МУЗ ГБ СМП г. Курска (клиническая база кафедры урологии КГМУ) с 2007 по 2010 гг. Диагноз устанавливался на основании анамнеза, данных клинических и инструментальных методов обследования. Включение больных в исследование осуществлялось на основании информированного согласия.

Все больные по проводимому лечению делились на 3 группы: 1-я (20 больных) – получали его по традиционной схеме (обезболивающие препараты, спазмолитики, антибиотикотерапия с учетом микробиологического исследования секрета простаты, препараты, улучшающие тонус сосудов – детралекс, флебодиа 600, физиотерапевтические процедуры, массаж простаты); 2-я (24 больных) – дополнительно в комплексном лечении получали иммуномодулятор Ферровир (5,0 мл 1,5% раствора внутримышечно через 12 часов в течение 10 дней), антиоксидант Мексидол (200 мг внутримышечно через 12 часов в течение 10 дней), цитопротектор Фосфоглив (по 2 капсулы внутрь через 8 часов в течение 30 дней); 3-я (27 пациентов) – дополнительно получала иммуномодулятор Галавит (100 мг внутримышечно через 24 часа – 5 инъекций, затем 100 мг внутримышечно через 72 часа – 20 инъекций), антиоксидант Олифен (2,0 мл 7% раствора внутривенно в 200 мл 5% раствора глюкозы через 24 часа в течение 7 дней), цитопротектор Эссенциале (5,0 мл внутривенно через 24 часа в течение 10 дней).

При поступлении в стационар и по окончании курса лечения в плазме крови и секрете предстательной железы оценивали концентрацию цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10, рецепторного антагониста ИЛ-1 – ИЛ-1РА), компонентов системы комплемента ( $C_3$ ,  $C_{3a}$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_{5a}$ ) и ее регуляторов (фактора Н,  $C_1$ -ингибитора) методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» и НПО «Цитокин». Интенсивность процессов перекисного окисления липидов по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА) [6]. Кроме этого, определяли активность каталазы [7], супероксиддисмутазы (СОД) [8], общую антиокислительную активность (ОАА) [9], уровень стабильных метаболитов оксида азота ( $SM_{NO}$ ) [10]. Концентрации С-реактивного белка (С-РБ), церулоплазмينا,  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ) и  $\alpha_2$ -макроглобина ( $\alpha_2$ -МГ) определяли методом турбидиметрии.

В качестве контроля исследовали плазму крови и секрет предстательной железы 12 здоровых доноров. По всем показателям рассчитывали степени расстройств для лабораторных показателей, на основании которых для каждой схемы лечения вычисляли собственные корректирующие эффекты, а затем, сумму показателей степеней коррекции [11]. Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы (критерии Вилкоксона, Манна-Уитни), параметрический критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

При поступлении в стационар у больных ХП в плазме крови выявлено повышение концентрации провоспалительных (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-1РА) цитокинов, а также всех исследованных нами компонентов системы комплемента: как неактивных ( $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ), так и продуктов их активации ( $C_{3a}$ ,  $C_{5a}$ ) (табл. 1). Кроме того, был увеличен уровень одного из регуляторов альтернативного пути активации комплемента – фактора Н. При этом содержание регулятора классического пути активации –  $C_1$ -ингибитора – оставалось в пределах нормальных значений. В секрете простаты больных ХП концентрации всех изучаемых цитокинов и компонентов комплемента оказались также повышенными (табл. 2). Что касается метаболических нарушений, на системном и, в большей сте-

**Таблица 1. Влияние комбинаций Ферровир+Мексидол+Фосфоглив и Галавит+Олифен+Эссенциале на уровень цитокинов и компонентов системы комплемента в плазме крови у больных ХП**

Показатели	Единицы измерения	Больные ХП				
		1 Здоровые (n=12)	2 До лечения (n=71)	3 Традиционное лечение (n=20)	4 Традиционное лечение +Ферровир +Мексидол +Фосфоглив (n=24)	5 Традиционное лечение +Галавит +Олифен +Эссенциале (n=27)
ФНО $\alpha$	пг/мл	5,85 $\pm$ 0,73	22,1 $\pm$ 1,4 <sup>*1</sup>	16,3 $\pm$ 1,21 <sup>*1,2</sup>	13,73 $\pm$ 0,77 <sup>*1-3</sup>	7,87 $\pm$ 0,34 <sup>*1-4</sup>
ИЛ-1 $\beta$	пг/мл	3,33 $\pm$ 0,21	14,61 $\pm$ 1,16 <sup>*1</sup>	10,3 $\pm$ 1,06 <sup>*1,2</sup>	6,12 $\pm$ 0,96 <sup>*1-3</sup>	7,08 $\pm$ 1,05 <sup>*1-3</sup>
ИЛ-6	пг/мл	7,8 $\pm$ 1,01	19,09 $\pm$ 1,18 <sup>*1</sup>	8,46 $\pm$ 0,87 <sup>*2</sup>	7,45 $\pm$ 0,55 <sup>*2</sup>	7,23 $\pm$ 1,08 <sup>*2</sup>
ИЛ-8	пг/мл	2,43 $\pm$ 0,13	4,28 $\pm$ 0,26 <sup>*1</sup>	4,19 $\pm$ 0,22 <sup>*1</sup>	3,88 $\pm$ 0,11 <sup>*1</sup>	3,48 $\pm$ 0,17 <sup>*1-4</sup>
ИЛ-4	пг/мл	0,87 $\pm$ 0,07	4,35 $\pm$ 0,41 <sup>*1</sup>	5,38 $\pm$ 0,31 <sup>*1,2</sup>	2,02 $\pm$ 0,08 <sup>*1-3</sup>	1,54 $\pm$ 0,13 <sup>*1-4</sup>
ИЛ-10	пг/мл	0,54 $\pm$ 0,09	1,12 $\pm$ 0,2 <sup>*1</sup>	2,41 $\pm$ 0,27 <sup>*1,2</sup>	1,88 $\pm$ 0,21 <sup>*1-3</sup>	1,07 $\pm$ 0,06 <sup>*1,3,4</sup>
ИЛ-1РА	пг/мл	432,6 $\pm$ 51,2	730,2 $\pm$ 45,8 <sup>*1</sup>	1050,6 $\pm$ 87,2 <sup>*1,2</sup>	502,8 $\pm$ 31,4 <sup>*2,3</sup>	721,4 $\pm$ 22,3 <sup>*1,3,4</sup>
C <sub>3</sub>	мг/дл	104,4 $\pm$ 3,31	229,8 $\pm$ 6,78 <sup>*1</sup>	200,4 $\pm$ 8,77 <sup>*1,2</sup>	171,25 $\pm$ 5,53 <sup>*1-3</sup>	121,33 $\pm$ 6,96 <sup>*1-4</sup>
C <sub>3a</sub>	нг/мл	31,1 $\pm$ 2,27	108,4 $\pm$ 4,23 <sup>*1</sup>	89,2 $\pm$ 5,21 <sup>*1,2</sup>	65,0 $\pm$ 3,89 <sup>*1-3</sup>	77,1 $\pm$ 5,0 <sup>*1-4</sup>
C <sub>4</sub>	мг/дл	21,2 $\pm$ 1,98	55,4 $\pm$ 2,21 <sup>*1</sup>	51,7 $\pm$ 2,18 <sup>*1</sup>	39,0 $\pm$ 2,74 <sup>*1-3</sup>	18,67 $\pm$ 1,76 <sup>*2-4</sup>
C <sub>5</sub>	нг/мл	41,1 $\pm$ 2,07	71,1 $\pm$ 4,44 <sup>*1</sup>	65,1 $\pm$ 4,09 <sup>*1</sup>	54,0 $\pm$ 3,45 <sup>*1-3</sup>	45,1 $\pm$ 4,8 <sup>*2-4</sup>
C <sub>5a</sub>	нг/мл	12,1 $\pm$ 1,15	33,6 $\pm$ 3,0 <sup>*1</sup>	30,1 $\pm$ 2,38 <sup>*1</sup>	20,1 $\pm$ 2,05 <sup>*1-3</sup>	26,1 $\pm$ 2,06 <sup>*1,2,4</sup>
C <sub>1</sub> -инг.	мг/мл	221,97 $\pm$ 14,06	205,15 $\pm$ 9,98	215,5 $\pm$ 14,1	267,98 $\pm$ 13,65 <sup>*1-3</sup>	229,8 $\pm$ 18,23
Фактор Н	мг/мл	27,4 $\pm$ 3,78	67,4 $\pm$ 5,1 <sup>*1</sup>	74,2 $\pm$ 4,06 <sup>*1</sup>	88,3 $\pm$ 7,24 <sup>*1-3</sup>	90,1 $\pm$ 4,4 <sup>*1-3</sup>

пени, на местном уровне установлено повышение активности СОД, ОАА, концентрации промежуточных (МДА) и конечных (АГП) продуктов ПОЛ, церулоплазмина,  $\alpha_1$ -АТ,  $\alpha_2$ -МГ, СРБ, СМ<sub>NO</sub> и снижение активности каталазы (табл. 3, 4). Традиционное лечение позволило у больных ХП в плазме крови нормализовать уровень ИЛ-6, частично скорректировать концентрацию ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , C<sub>3</sub>-, C<sub>3a</sub>-компонентов комплемента и повысить уровень противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-1РА), а на локальном уровне – частично нормализовать концентрацию ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, C<sub>3</sub>-, C<sub>3a</sub>-компонентов комплемента, повысить уровень фактора Н и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1РА, ИЛ-4, ИЛ-10) (табл. 1, 2). Кроме того, традиционная фармакотерапия системно нормализовала ОАА и частично скорректировала концентрации МДА, АГП, церулоплазмина,  $\alpha_1$ -АТ,  $\alpha_2$ -МГ, СРБ, активность СОД, не влияя на уровень СМ<sub>NO</sub> (табл. 3).

Включение в комплексное лечение комбинации Ферровира, Мексидола и Фосфоглива дополнительно нормализовало в плазме крови концентрацию ИЛ-6, ИЛ-1РА, МДА, АГП, СМ<sub>NO</sub>,  $\alpha_2$ -МГ, активность СОД, в большей степени корректировало уровень ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-

4, ИЛ-10, C<sub>3a</sub>-, C<sub>4</sub>-, C<sub>5</sub>-, C<sub>5a</sub>-компонентов комплемента,  $\alpha_1$ -АТ и С-РБ (табл. 1, 3). В свою очередь, применение сочетания Галавита, Олифена и Эссенциале дополнительно нормализовало на системном уровне содержание ИЛ-6, C<sub>4</sub>-, C<sub>5</sub>-компонентов комплемента, C<sub>1</sub>-ингибитора, МДА, АГП,  $\alpha_2$ -МГ, С-РБ, активность СОД и более выражено корректировало концентрацию ФНО $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-8,  $\alpha_1$ -АТ (табл. 1, 3).

На локальном уровне комплексное лечение с использованием комбинации Ферровир+Мексидол+Фосфоглив, в отличие от традиционного лечения, нормализовало содержание C<sub>3</sub>-компонента комплемента, C<sub>1</sub>-ингибитора, МДА, АГП, некоторые показатели острой фазы воспаления (церулоплазмин,  $\alpha_1$ -АТ, СРБ), СМ<sub>NO</sub>, корректировало активность СОД и еще больше повышало активность каталазы, уровень ИЛ-10. Использование сочетания Галавита, Олифена и Эссенциале на локальном уровне нормализовало содержание C<sub>3</sub>-, C<sub>3a</sub>-, C<sub>4</sub>-компонентов комплемента, все изученные показатели метаболического статуса, за исключением повышенной концентрации  $\alpha_1$ -АТ, в большей степени корректировало уровень ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 (табл. 2, 4).

**Таблица 2. Влияние комбинаций Ферровир+Мексидол+Фосфоглив и Галавит+Олифен+Эссенциале на уровень цитокинов и компонентов системы комплемента секрета предстательной железы у больных ХП**

Показатели	Единицы измерения	Больные ХП				
		1 Здоровые (n=12)	2 До лечения (n=71)	3 Традиционное лечение (n=20)	4 Традиционное лечение +Ферровир +Мексидол +Фосфоглив (n=24)	5 Традиционное лечение +Галавит +Олифен +Эссенциале (n=27)
ФНО $\alpha$	пг/мл	1,4 $\pm$ 0,31	20,03 $\pm$ 1,1 <sup>*1</sup>	12,5 $\pm$ 2,33 <sup>*1,2</sup>	5,81 $\pm$ 0,75 <sup>*1-3</sup>	3,34 $\pm$ 0,26 <sup>*1-4</sup>
ИЛ-1 $\beta$	пг/мл	2,07 $\pm$ 0,09	9,37 $\pm$ 0,48 <sup>*1</sup>	7,02 $\pm$ 0,45 <sup>*1,2</sup>	4,78 $\pm$ 0,23 <sup>*1-3</sup>	4,01 $\pm$ 0,12 <sup>*1-3</sup>
ИЛ-6	пг/мл	4,23 $\pm$ 0,2	14,45 $\pm$ 1,13 <sup>*1</sup>	10,06 $\pm$ 1,07 <sup>*1,2</sup>	6,06 $\pm$ 0,94 <sup>*1-3</sup>	6,08 $\pm$ 0,43 <sup>*1-3</sup>
ИЛ-8	пг/мл	2,71 $\pm$ 0,13	5,94 $\pm$ 0,71 <sup>*1</sup>	4,14 $\pm$ 0,16 <sup>*1,2</sup>	3,86 $\pm$ 0,05 <sup>*1-3</sup>	3,65 $\pm$ 0,08 <sup>*1-3</sup>
ИЛ-4	пг/мл	0,5 $\pm$ 0,04	22,0 $\pm$ 2,91 <sup>*1</sup>	39,8 $\pm$ 1,72 <sup>*1,2</sup>	14,4 $\pm$ 0,59 <sup>*1-3</sup>	14,6 $\pm$ 1,3 <sup>*1-3</sup>
ИЛ-10	пг/мл	0,06 $\pm$ 0,002	0,42 $\pm$ 0,03 <sup>*1</sup>	1,33 $\pm$ 0,09 <sup>*1,2</sup>	1,93 $\pm$ 0,31 <sup>*1-3</sup>	0,06 $\pm$ 0,007 <sup>*1-4</sup>
ИЛ-1РА	пг/мл	81,7 $\pm$ 2,35	100,4 $\pm$ 8,1 <sup>*1</sup>	191,0 $\pm$ 18,6 <sup>*1,2</sup>	165,2 $\pm$ 27,7 <sup>*1-3</sup>	406,9 $\pm$ 33,1 <sup>*1-4</sup>
C <sub>3</sub>	мг/дл	0,23 $\pm$ 0,03	1,18 $\pm$ 0,02 <sup>*1</sup>	0,97 $\pm$ 0,03 <sup>*1,2</sup>	0,19 $\pm$ 0,01 <sup>*2,3</sup>	0,19 $\pm$ 0,02 <sup>*2,3</sup>
C <sub>3a</sub>	нг/мл	0,12 $\pm$ 0,02	0,98 $\pm$ 0,03 <sup>*1</sup>	0,87 $\pm$ 0,03 <sup>*1,2</sup>	0,33 $\pm$ 0,04 <sup>*1-3</sup>	0,17 $\pm$ 0,03 <sup>*2-4</sup>
C <sub>4</sub>	мг/дл	0,08 $\pm$ 0,03	1,56 $\pm$ 0,04 <sup>*1</sup>	1,55 $\pm$ 0,04 <sup>*1</sup>	1,58 $\pm$ 0,05 <sup>*1</sup>	0,13 $\pm$ 0,03 <sup>*2-4</sup>
C <sub>5</sub>	нг/мл	0,67 $\pm$ 0,03	3,26 $\pm$ 0,12 <sup>*1</sup>	3,02 $\pm$ 0,11 <sup>*1</sup>	1,37 $\pm$ 0,13 <sup>*1-3</sup>	0,94 $\pm$ 0,03 <sup>*1-4</sup>
C <sub>5a</sub>	нг/мл	0,11 $\pm$ 0,02	0,52 $\pm$ 0,04 <sup>*1</sup>	0,45 $\pm$ 0,05 <sup>*1</sup>	0,31 $\pm$ 0,02 <sup>*1-3</sup>	0,2 $\pm$ 0,03 <sup>*1-4</sup>
C <sub>1</sub> -инг.	мг/мл	56,8 $\pm$ 4,65	121,14 $\pm$ 7,57 <sup>*1</sup>	89,3 $\pm$ 4,4 <sup>*1,2</sup>	54,69 $\pm$ 5,42 <sup>*2,3</sup>	200,64 $\pm$ 15,1 <sup>*1-4</sup>
Фактор Н	мг/мл	22,3 $\pm$ 1,66	47,1 $\pm$ 2,05 <sup>*1</sup>	56,2 $\pm$ 3,02 <sup>*1,2</sup>	68,9 $\pm$ 3,22 <sup>*1-3</sup>	121,5 $\pm$ 8,71 <sup>*1-4</sup>

**Таблица 3. Влияние комбинаций Ферровир+Мексидол+Фосфоглив и Галавит+Олифен+Эссенциале на уровень метаболитов в плазме крови у больных ХП**

Показатели	Единицы измерения	Больные ХП				
		1 Здоровые (n=12)	2 До лечения (n=71)	3 Традиционное лечение (n=20)	4 Традиционное лечение +Ферровир +Мексидол +Фосфоглив (n=24)	5 Традиционное лечение +Галавит +Олифен +Эссенциале (n=27)
МДА	мкмоль/л	1,59 $\pm$ 0,04	2,15 $\pm$ 0,02 <sup>*1</sup>	2,05 $\pm$ 0,04 <sup>*1,2</sup>	1,53 $\pm$ 0,04 <sup>*2,3</sup>	1,55 $\pm$ 0,23 <sup>*2,3</sup>
АГП	усл. ед.	0,21 $\pm$ 0,02	0,59 $\pm$ 0,03 <sup>*1</sup>	0,44 $\pm$ 0,03 <sup>*1,2</sup>	0,22 $\pm$ 0,01 <sup>*2,3</sup>	0,23 $\pm$ 0,01 <sup>*2,3</sup>
Каталаза	мккат/л	21,14 $\pm$ 1,19	14,93 $\pm$ 0,35 <sup>*1</sup>	13,44 $\pm$ 0,68 <sup>*1</sup>	15,48 $\pm$ 0,38 <sup>*1</sup>	16,7 $\pm$ 0,66 <sup>*1-3</sup>
СОД	усл. ед.	13,44 $\pm$ 0,37	34,65 $\pm$ 1,51 <sup>*1</sup>	20,56 $\pm$ 1,23 <sup>*1,2</sup>	13,78 $\pm$ 0,42 <sup>*2,3</sup>	12,7 $\pm$ 0,78 <sup>*2,3</sup>
ОАА	%	45,12 $\pm$ 3,77	53,18 $\pm$ 1,71 <sup>*1</sup>	44,1 $\pm$ 2,03 <sup>*2</sup>	43,75 $\pm$ 3,53 <sup>*2</sup>	41,87 $\pm$ 0,55 <sup>*2</sup>
Церуло- плазмин	г/л	0,13 $\pm$ 0,04	0,52 $\pm$ 0,05 <sup>*1</sup>	0,42 $\pm$ 0,03 <sup>*1,2</sup>	0,38 $\pm$ 0,03 <sup>*1,2</sup>	0,49 $\pm$ 0,02 <sup>*1,2</sup>
$\alpha_1$ -АТ	мг/дл	118,2 $\pm$ 8,56	270,13 $\pm$ 13,83 <sup>*1</sup>	200,3 $\pm$ 12,6 <sup>*1,2</sup>	161,75 $\pm$ 9,04 <sup>*1-3</sup>	162,67 $\pm$ 8,37 <sup>*1-3</sup>
$\alpha_2$ -МГ	г/л	1,88 $\pm$ 0,11	3,79 $\pm$ 0,1 <sup>*1</sup>	3,02 $\pm$ 0,12 <sup>*1,2</sup>	2,02 $\pm$ 0,05 <sup>*2,3</sup>	1,79 $\pm$ 0,04 <sup>*2,3</sup>
С-РБ	мг/дл	1,38 $\pm$ 0,26	7,8 $\pm$ 0,48 <sup>*1</sup>	5,06 $\pm$ 0,51 <sup>*1,2</sup>	3,45 $\pm$ 0,25 <sup>*1-3</sup>	1,12 $\pm$ 0,11 <sup>*2,3</sup>
СМ <sub>NO</sub>	ммоль/л	1,67 $\pm$ 0,12	2,36 $\pm$ 0,13 <sup>*1</sup>	2,16 $\pm$ 0,05 <sup>*1</sup>	1,91 $\pm$ 0,18 <sup>*2,3</sup>	2,09 $\pm$ 0,4 <sup>*1,4</sup>

Без применения статистических методик тяжело оценить большую или меньшую эффективность определенной схемы лечения. В связи с этим, были рассчитаны степени расстройств и суммы степеней коррекции метаболических показателей для каждой схемы фармакотерапии ХП на системном и местном уровне. Оказалось, что на системном уровне обе схемы обладают приблизительно одинаковой эффективностью, так как суммы степеней коррекции для комбинации Ферровир+Мексидол+Фосфоглив составляли 874, а для комбинации Галавит+Олифен+Эссенциале – 789. На местном уровне более эффективным оказалось второе сочетание препаратов, так как сумма степеней коррекции для него составляла 1256, а для первой комбинации – 945.

### Обсуждение

Известно, что усиление интенсивности ПОЛ при ХП связано, прежде всего, с нарушением биоэнергетических процессов и структурно-функциональными перестройками в клетках мишенях. В условиях развития воспалительного процесса происходят нарушения в энергетической цепи митохондрий, «утечка» постепенно усиливается, что дает начало цепным реакциям свободно-радикального окисления, вызывающим повреждение мембранных структур. Активные метаболиты кислорода вызывают вазоконстрикцию, нарушение функции эндотелия, агрегацию тромбоцитов, повышение уровня оксида азота, проницаемости сосудов, адгезию гранулоцитов к эндотелию и миграцию их в очаг повреждения, следствием чего является появление в очаге белков острой фазы воспаления [12, 13], что и наблюдалось в настоящем исследовании.

Синтез белков острой фазы включается и регулируется целым рядом медиаторов, в том числе цитокинами, анафилотоксинами и глюкокортикоидами. Некоторые из них синтезируются непосредственно в очаге воспаления активированными макрофагами, лимфоцитами и другими клетками [14, 15].

Исходя из различий в структурной организации СРБ, можно предположить несколько механизмов его участия в патогенезе ХП. Если белок был преимущественно представлен в виде пентамера, то при развитии иммунного воспаления в предстательной железе с участием факторов неспецифической резистентности, он участвует в формировании мембраноатакующего комплекса системы комплемента, вызывая его активацию по классическому пути и

связывая мембраны клеток и  $C_{1q}$ -фактор. Мономерные структуры СРБ ускоряют агрегацию тромбоцитов и секрецию серотонина, модулируют метаболизм арахидоновой кислоты, стимулируют высвобождение интерлейкинов и т.д. Некоторые авторы считают, что индукция воспаления обусловлена, в том числе, переходом нативной пентамерной формы СРБ в активную мономерную [15].

Церулоплазмин может действовать как прооксидант или как антиоксидант в зависимости от наличия других факторов. В присутствии супероксида, он выступает катализатором окисления липопротеидов низкой плотности, при его отсутствии регулирует окисление железа  $Fe^{2+}$  в  $Fe^{3+}$ , без образования промежуточных токсичных продуктов. Более того, целый ряд белков острой фазы обладает антипротеазной активностью: это ингибитор протеиназ ( $\alpha_1$ -АТ), антихимотрипсин,  $\alpha_2$ -МГ. Их роль – ингибирование активности эластазоподобных и химотрипсиноподобных протеиназ, поступающих из гранулоцитов в воспалительные экссудаты и вызывающих вторичное повреждение тканей.

Изменения активности антиоксидантных ферментов при ХП, по-видимому, обусловлено их компартиментализацией: каталаза – это преимущественно внутриклеточный фермент, вероятно, среди обследованных больных воспалительные процессы еще не достигли своего пика, в связи с чем его активность в плазме крови и секрете простаты была сниженной. В отношении СОД, известно, что в организме человека она существует в виде 3 типов. СОД1 находится в цитоплазме, СОД2 – в митохондриях, а СОД3 – это внеклеточная (экстраклеточная) форма, которая чаще всего и определяется в данном случае, при этом, ее активность закономерно оказалась повышенной [16].

Немаловажен факт повышения на системном и местном уровнях концентрации  $SM_{NO}$ . Это, вероятно, связано с присутствием белков острой фазы воспаления, значительно влияющих на эндотелий сосудов. В данном случае гиперпродукция оксида азота, по-видимому, обусловлена не только воспалением и необходимостью вазодилатации, но и венозного стаза в предстательной железе. Его роль гораздо шире, включает регулирующее влияние на клетки эндотелия сосудов, иммунной системы, участие в процессах перекисного окисления липидов. В последнем случае роль оксида азота дозозависимая и при его избытке не только замедляется кровоток в воспалительном очаге, но и

**Таблица 4. Влияние комбинаций Ферровир+Мексидол+Фосфоглив и Галавит+Олифен+Эссенциале на уровень метаболитов в секрете предстательной железы у больных ХП**

Показатели	Единицы измерения	Больные ХП				
		1 Здоровые (n=12)	2 До лечения (n=71)	3 Традиционное лечение (n=20)	4 Традиционное лечение +Ферровир +Мексидол +Фосфоглив (n=24)	5 Традиционное лечение +Галавит +Олифен +Эссенциале (n=27)
МДА	мкмоль/л	0,35±0,04	2,45±0,05 <sup>*1</sup>	1,78±0,11 <sup>*1,2</sup>	0,32±0,04 <sup>*2,3</sup>	0,38±0,04 <sup>*2,3</sup>
АГП	усл. ед.	0,82±0,03	2,02±0,21 <sup>*1</sup>	1,88±0,1 <sup>*1</sup>	0,81±0,02 <sup>*2,3</sup>	0,79±0,05 <sup>*2,3</sup>
Каталаза	мккат/л	1,55±0,27	1,15±0,09 <sup>*1</sup>	2,1±0,05 <sup>*1,2</sup>	2,39±0,2 <sup>*1-3</sup>	1,81±0,09 <sup>*2-4</sup>
СОД	усл. ед.	2,75±0,2	4,5±0,32 <sup>*1</sup>	5,01±0,22 <sup>*1</sup>	3,56±0,33 <sup>*1-3</sup>	2,56±0,2 <sup>*2-4</sup>
ОАА	%	12,0±0,73	18,3±1,78 <sup>*1</sup>	17,3±0,67 <sup>*1</sup>	16,72±1,79 <sup>*1</sup>	11,94±0,32 <sup>*2-4</sup>
Церулоплазмин	г/л	0,53±0,05	0,98±0,03 <sup>*1</sup>	0,77±0,04 <sup>*1,2</sup>	0,47±0,05 <sup>*2,3</sup>	0,58±0,05 <sup>*2,3</sup>
α <sub>1</sub> -АТ	мг/дл	0,13±0,03	0,26±0,04 <sup>*1</sup>	0,24±0,02 <sup>*1</sup>	0,19±0,03 <sup>*2</sup>	0,26±0,02 <sup>*1,4</sup>
α <sub>2</sub> -МГ	г/л	0,14±0,05	0,24±0,02 <sup>*1</sup>	0,21±0,03 <sup>*1</sup>	0,22±0,02 <sup>*1</sup>	0,13±0,03 <sup>*2-4</sup>
С-РБ	мг/дл	0,06±0,02	0,4±0,06 <sup>*1</sup>	0,32±0,02 <sup>*1</sup>	0,04±0,004 <sup>*2,3</sup>	0,07±0,01 <sup>*2,3</sup>
СМ <sub>NO</sub>	ммоль/л	0,07±0,02	0,2±0,03 <sup>*1</sup>	0,17±0,02 <sup>*1</sup>	0,09±0,005 <sup>*2,3</sup>	0,07±0,03 <sup>*2,3</sup>

формируется крайне опасный окислитель, пероксинитрит, усугубляющий окислительные нарушения, влекущие за собой нарушения иммунитета и процессов репаративной регенерации.

Известно, что при воспалении в сосудистое русло и интерстициальное пространство поступают белки острой фазы (церулоплазмин, α<sub>1</sub>-АТ, α<sub>2</sub>-МГ, СРБ, гаптоглобин, фибронектин, трансферрин), МДА, АГП, липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛНП, ЛОНП), гликозаминогликанов, которые способны модифицировать мембранные структуры различных клеток, изменяя их функциональную активность. При этом плазма крови приобретает иммуносупрессорные свойства за счет появления или увеличения концентрации в ней α<sub>1</sub>-АТ, α<sub>2</sub>-МГ, СРБ, ЛНП, ЛОНП [2, 17, 18], что, несомненно, также меняет функциональную активность иммунокомпетентных клеток и негативно сказывается на исходе воспаления в предстательной железе, приводя к хронизации воспалительного процесса. В связи с этим, при ХП, вне зависимости от его формы, целесообразна коррекция расстройств как метаболического, так и иммунного статуса.

Действие традиционного лечения по коррекции иммунных и метаболических нарушений было недостаточным на системном, и практически неэффективным на местном уровне. Дополнительное включение в комплексное лече-

ние двух комбинаций иммуномодуляторов, антиоксидантов и цитопротекторов частично или полностью нормализовало нарушенные показатели иммунного и метаболического статуса как на системном, так и на локальном уровне.

По-видимому, это обусловлено фармакологическими эффектами исследованных препаратов. Галавит и Ферровир нормализуют функционально-метаболическую активность макрофагов, в первую очередь цитокинпродуцирующую [19], что замедляет процесс миграции в очаг воспаления активных нейтрофилов из периферической крови, в связи с этим в меньшей степени развиваются альтеративные процессы, и в кровеносное русло не попадают соединения, обладающие иммуносупрессорными эффектами. Мексидол и Олифен, благодаря антиоксидантным и антигипоксическим эффектам, ингибируют реакции свободно-радикального окисления, снижая уровень метаболитов кислорода и продуктов окисления липидов. В свою очередь, Фосфоглив и Эссенциале, в связи с наличием в составе эссенциальных фосфолипидов, оказывают цитопротекторные эффекты.

Все это обосновывает необходимость применения в комплексном лечении больных с обострением ХП препаратов с иммуномодулирующими, антиоксидантными и цитопротекторными эффектами.

## Литература

1. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г., Аполихин О.И. Урология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2002, 245.
2. Конопля А.И. Взаимосвязь структуры и функции эритроцитов с иммунным гомеостазом. Курск: КГМУ; 2008, 40.
3. Шестаков С.Г., Конопля А.И. Состояние иммунного статуса и коррекция его нарушений у больных хроническим простатитом. В кн.: Окислительный, энергетический и иммунный гомеостаз (нарушение и коррекция). Под ред. Л.Г. Прокопенко, А.И. Лазарева, А.И. Конопля. Курск: КГМУ; 2003: 253-289.
4. Мальцев В.Н., Шатохин М.Н. Влияние лонгидазы на содержание цитокинов при патологии предстательной железы. Аллергол. и иммунол. 2009; 10 (2): 243.
5. Теодорович О.В., Шатохин М.Н., Мальцев В.Н. и др. Коррекция местных иммунометаболических нарушений при аденоме предстательной железы в сочетании с хроническим простатитом. Урология 2010; 5: 22-26.
6. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: Современные методы в биохимии. Москва: Медицина; 1977: 67-69.
7. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело 1988; 1: 16-19.
8. Костюк В.А., Потапов А.Н., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. Вопр. мед. химии 1990; 2: 88-91.
9. Галактионова Л.П., Молчанов А.В., Ельчанинова С.А., Варшавский Б.Я. Состояние перекисного окисления липидов у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Клин. и лаб. диагностика 1998; 6: 10-14.
10. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Картавенко В.И. и др. Генерация оксида азота лейкоцитами периферической крови в норме и при патологии. Патол. физиол. и эксперим. терапия 2003; 4: 11-13.
11. Земсков, А.М., Земсков В.М., Полякова С.Д. Методы оценки эффективности иммунокоррекции. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1997; 1: 52.
12. Конопля А.И., Будяков С.В., Конопля Н.А. Иммунные и окислительные нарушения у больных острыми и обострением хронических воспалительных заболеваний верхнечелюстных пазух. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» 2009; 1: 73-81.
13. Новиков А.В., Серегин С.П., Шестаков С.Г., Шатохин М.Н. Антиоксидантный статус и состояние местного иммунитета у больных хроническим простатитом. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» 2001; 2: 50-53.
14. Ващенко В.И., Ващенко Т.Н. Церулоплазмин – от мутаболита до лекарственного средства. Психофармакол. и биол. наркологию. 2006; 6(3): 1254-1269.
15. Verma S., Szmitko P.E., Yeh E. C-Reactive Protein: Structure Affects Function. Circulation 2004; 109: 1914 – 1917.
16. Campana F. Topical superoxide dismutase reduces post-irradiation breast cancer fibrosis. J. Cell. Mol. Med 2004; 8 (1): 109-116.
17. Лазарева Г. А., Бровкина И. Л., Лазарев А. И. и др. Иммунометаболические эффекты регуляторов энергетического обмена при нарушении гомеостаза. Под ред. Л.Г. Прокопенко. Курск 2006; 329.
18. Николаев С.Б., Быстрова Н.А., Лазаренко В.А., Конопля А.И. Иммунометаболические нарушения в условиях гипоксии и их фармакологическая коррекция. Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава; 2010, 226.
19. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммуотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: МЦФЭР; 2007, 144.

### Сведения об авторах:

Шатохин Максим Николаевич

Адрес: г. Москва, Волоколамское шоссе, 84. E-mail: sh.77@mail.ru, тел. 89169527851, т. (факс) +7 (495) 9250208.

Поступила 14.09.2011 г.