

*Журнал «Урология», 2003 - №6, стр. 32-36.*

## Простатилен в патогенетическом лечении больных хроническим пиелонефритом и простатитом.

С.Х. Аль-Шукри<sup>1</sup>, Ю.А. Бобков<sup>1</sup>, А.Г. Горбачев<sup>1</sup>, И.В. Кузьмин<sup>1</sup>, В. Н. Ткачук<sup>1</sup>

1 - Кафедра урологии Санкт-Петербургского Государственного Медицинского Университета им. акад. И. П. Павлова

УДК: 615.254.03:616.61+616.65

Клинические исследования, проведенные Кафедрой урологии Санкт-Петербургского Государственного Медицинского Университета им. акад. И. П. Павлова, показали, что Простатилен® оказывает коррегирующее влияние на патологические сдвиги в системе гемокоагуляции и иммунитета, восстанавливает микроциркуляцию, снижает активность воспалительного процесса в почке и в предстательной железе. Поэтому применение Простатилена® является патогенетически обоснованным при лечении воспаления в мочеполовых органах, а при хроническом простатите его можно считать базовым препаратом.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 1115 больных хроническим пиелонефритом и простатитом. Было исследовано 184 больных хроническим пиелонефритом в латентной фазе, у которых этиотропная терапия хронического пиелонефрита была недостаточно эффективной. Бактериурия до начала лечения имела место у 40 (22 %) из них. В числе таких больных оказалось 48 (26 %) мужчин и 136 (74 %) женщин в возрасте от 22 до 65 лет.

У наблюдавшихся нами больных отмечались характерные клинические признаки хронического пиелонефрита: боль в поясничной области, болезненность при поколачивании по пояснице, субфебрилитет. Указанные симптомы болезни имели место у 84 (46 %) человек.

Оценку влияния проведенного лечения простатиленом на активность воспалительного процесса в почке проводили по изменению выраженности лейкоцитурии и бактериурии, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), динамике показателей протеинограммы, содержания в крови фибриногена, церулоплазмينا и С-реактивного белка [7].

Для характеристики иммунного статуса больного и иммуномодулирующего эффекта препарата в периферической крови определяли миграционную и секреторную активность гранулоцитов и мононуклеаров (в реакции торможения миграции лейкоцитов в присутствии ФГА), количество нейтрофилов крови, фагоцитирующих частицы латекса, содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и титр комплемента по 50%-ному гемолизу.

Спонтанную миграцию гранулоцитов и мононуклеаров и реакцию их торможения оценивали в 5-канальных капиллярах в культуре клеток цельной крови [8]. Титр комплемента определяли по методу Э. Кэбота и М. Мейера. ЦИК в сыворотке крови - при их преципитации 4% раствором полиэтиленгликоля [8]. Клеточное звено иммунитета оценивали по содержанию лимфоцитов с фенотипами CD3+, CD4+ и CD8+, используя непрямую иммунофлюоресцентную реакцию с моноклональными антителами ОКТ. Количество активных лимфоцитов с фенотипом CD2+DR+ определяли по методу G.Semenzato, J.Wybran [3]. Общее количество В-лимфоцитов и содержание субпопуляций этих клеток, несущих иммуноглобулиновые рецепторы отдельных классов, по способу В.С.Смирнова и соавт. (1990) [3]. Содержание IgA, IgM, IgG и sIgA в сыворотке крови и в эякуляте (у больных хроническим простатитом) изучали турбидиметрическим микрометодом, а интерлейкина-8 - с помощью иммуноферментных тест-систем «Quantikine» фирмы «R&D systems» (США) [8].

Для оценки коагуляционного механизма гемостаза и фибринолитической системы исследовали время свертывания крови по методу Ли-Уайта, время рекальцификации плазмы по методу Брегергофа и Рока, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), активированное время рекальцификации плазмы (АВР), протромбиновый индекс цельной плазмы, количество фибриногена по способу Каллена, фибринолитическую активность цельной крови по способу М.А. Котовшиковой и Б.И. Кузника с последующим расчетом ретракции кровяного сгустка, фибринолитическую активность крови унифицированным методом лизиса эуглобулинов плазмы, длительность кровотечения, количество тромбоцитов в крови, способность тромбоцитов к агрегации, индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ-тест) и адреналином (адреналин-тест), тромбиновое время, свободный гепарин и толерантность плазмы к гепарину [4, 9].

Было проведено обследование 931 больного хроническим простатитом в латентной фазе воспаления в возрасте от 18 до 57 лет. Оно включало 3-стаканную пробу мочи, световую микроскопию секрета простаты и эякулята, трансабдоминальное ультразвуковое исследование предстательной железы на аппарате фирмы «Kontron» (Франция) и урофлоуметрию на аппарате DANTEC (Дания). Чаще всего больные жаловались на боль - 838 (90 %) больных; нарушения мочеиспускания - 391 (42 %) больной; ухудшение половой функции - 577 (62,2 %) больных. Нарушения психовегетативных функций имели место у 289 (31 %) больных.

Определение концентрации тестостерона в сыворотке крови и в эякуляте и кортизона в сыворотке крови больных хроническим простатитом проводили с помощью иммуноферментных тест-систем «Стероид ИФА-тестостерон» фирмы «Алкор БИО» (Россия, Санкт-Петербург). Содержание пролактина, эстрадиола, ЛГ, ФСГ определяли при люминесцентном анализе сыворотки крови с использованием наборов «Амерлайт пролактин-30», «Амерлайт эстрадиол», «Амерлайт ЛГ-30», «Амерлайт ФСГ» фирмы «Amersham» (Великобритания).

Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), кислой фосфатазы (КФ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в эякуляте исследовали на биохимическом анализаторе FP-900 фирмы «Labsystems» (Финляндия) с использованием наборов: для ЛДГ - фирмы «Cormeu» (Польша), для КФ и ЩФ - «Lachema» (Чехия). Содержание фруктозы и лимонной кислоты в эякуляте определяли колориметрическим методом [10].

Для изучения системы иммунитета и свертывающей системы крови у больных хроническим простатитом были использованы методики, которые применялись при исследованиях больных хроническим пиелонефритом.

Обследование больных проводили до и по окончании лечения **Простатиленом®** в дозе 5 мг ежедневно в течение 10 суток. Контрольную группу (волонтеры) составили 20 мужчин от 17 до 55 лет, не имевших клинических признаков хронического простатита или пиелонефрита. Статистическая обработка материала выполнена с применением стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.5.0)

## Результаты и обсуждение

После окончания курса лечения простатиленом у больных хроническим пиелонефритом боль в поясничной области или болезненность при поколачивании по ней исчезла у 141 (77 %) больного.

У 53% больных хроническим простатитом после лечения **Простатиленом®** симптомы болезни полностью исчезли, и их выраженность уменьшилась в 31% случаев. При этом число больных, предъявляющих жалобы на боль уменьшилось на 64%, на нарушение половой функции - на 47%. **Мочеиспускание нормализовалось или улучшилось у 91% больных, предъявлявших жалобы на его нарушения.** Средний балл I-PSS у обследованных больных снизился после лечения с  $9,8 \pm 2,6$  до  $2,3 \pm 1,2$  балла. Повышение качества жизни подтверждается снижением QOL с  $3,7 \pm 1,1$  до  $1,1 \pm 0,3$  балла ( $p < 0,05$ ). Нарушения психовегетативных функций перестали беспокоить 21 % обследованных больных.

Улучшение состояния и самочувствия больных сопровождалось снижением активности воспалительного процесса в почках и в предстательной железе.

Об этом свидетельствовали уменьшение частоты и снижение степени лейкоцитурии и бактериурии у больных хроническим пиелонефритом. Так, после окончания лечения лейкоцитурия выявлялась только у 40 (22 %) больных, а частота бактериурии снизилась до 13,1%. Подтверждением подавления активности воспалительного процесса в почке является снижение СОЭ с  $20,5 \pm 3,8$  мм/ч до начала лечения до  $14,5 \pm 3,2$  мм/ч после его окончания и уменьшение частоты выявления в крови больных С-реактивного белка (соответственно с 65,2 % до 19,6 %), а также изменение показателей протеинограммы: уменьшение уровня глобулинов, увеличение А/Г коэффициента, снижение содержания фибриногена и церулоплазмينا (табл.1).

Таблица 1: Влияние Простатилена® на содержание белков плазмы крови больных хроническим пиелонефритом ( $M \pm m$ )

Показатель	До лечения	После лечения	Контроль
Альбумин, %	$57,5 \pm 2,2$	$57,5 \pm 1,8$	$56,4 \pm 2,3$
α-глобулины, %	$10,6 \pm 1,0$	$8,4 \pm 0,9$	$7,7 \pm 0,5$
β-глобулины, %	$22,0 \pm 1,3$	$17,9 \pm 1,1^*$	$16,0 \pm 1,1$
А/Г коэффициент	$1,03 \pm 0,02$	$1,10 \pm 0,02^*$	$1,12 \pm 0,02$
Фибриноген, г/л	$3,18 \pm 0,22$	$2,98 \pm 0,15$	$2,71 \pm 0,20$
Церулоплазмин, г/л	$0,44 \pm 0,03$	$0,35 \pm 0,02^*$	$0,32 \pm 0,02$

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения

Влияние Простатилена® на активность воспалительного процесса при хроническом простатите подтверждается нормализацией количества лейкоцитов в эякуляте у большинства больных, достоверным уменьшением концентрации IgG, IgA, sIgA и интерлейкина-8, а также достоверным увеличением концентрации лимонной кислоты и КФ в эякуляте (табл. 2). Необходимо отметить, что после лечения характерным было и достоверное уменьшение относительного количества неподвижных сперматозоидов, что также свидетельствует о подавлении активности воспаления (табл. 2). Следовательно, снижая активность воспаления в простате и восстанавливая активность клеток предстательной железы, Простатилена® улучшает и показатели эякулята.

Таблица 2: Влияние Простатилена® на макро-, микроскопические, биохимические и иммунологические показатели эякулята у больных хроническим простатитом ( $M \pm m$ )

Показатель	Больные хроническим простатитом		Контрольная группа
	до лечения	после лечения	
рН, ед.	$7,39 \pm 0,16$	$7,49 \pm 0,07$	$7,51 \pm 0,05$
Вязкость, см	$0,36 \pm 0,19$	$0,19 \pm 0,09$	$0,15 \pm 0,05$
Количество лейкоцитов, $\times 10^6$ /л	$1,3 \pm 0,4$	$0,5 \pm 0,2^*$	$0,3 \pm 0,1$
Концентрация сперматозоидов, $\times 10^6$ /л	$75,7 \pm 15,6$	$116 \pm 7,1^*$	$120,9 \pm 6,8$
Относительное количество неподвижных сперматозоидов, %	$43,5 \pm 6,6$	$24,3 \pm 5,9^*$	$23,9 \pm 7,8$

Относительное количество патологических форм сперматозоидов, %	14,2±3,9	6,1±1,8*	6,8±3,2
Лимонная кислота, ммоль/л	18,6±1,9	25,5±2,6*	27,3±2,5
Фруктоза, ммоль/л	26,2±1,0	27,4±1,3	28,3±1,5
Кислая фосфатаза, x10 <sup>5</sup> Ед/л	19,7±1,8	8,5±1,2*	8,1±2,7
Щелочная фосфатаза, Ед/л	198,5±33,5	184,5±27,1	190,9±15,5
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	2006±66	1742±121	1514±268
Интерлейкин-8, пкг/мл	4317±365	973±213*	605±176
IgG, г/л	0,76±0,22	0,36±0,09*	0,37±0,08
IgA, г/л	1,24±0,21	0,72±0,11*	0,66±0,17
IgM, г/л	0,93±0,15	0,81±0,17	0,74±0,19
IgsA, г/л	2,26±0,11	1,36±0,21*	1,48±0,38

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения

При иммунологическом обследовании больных после окончания лечения простатитом выявлено увеличение абсолютного количества лимфоцитов и лимфоцитов с фенотипами CD3<sup>+</sup> и CD2<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>, изменение соотношения содержания лимфоцитов с фенотипами CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> в сторону увеличения количества первых (табл. 3).

**Таблица 3: Влияние простатилена на иммунологические показатели периферической крови больных хроническим простатитом и пиелонефритом (M±m)**

Показатель	Больные хроническим простатитом		Больные хроническим пиелонефритом		Контрольная группа
	до леч	посл е	до леч	пос ле	
Спонтанная миграция гранулоцитов, у.е.	4,65 ±2,09	3,46±0,18	3,48±2,17	4,15±0,98	2,95±0,53
Индекс торможения миграции гранулоцитов, %	27,7±23,5	34,3±17,8	34,3±25,3	33,1±16,4	55,0±12,0
Спонтанная миграция мононуклеаров, у.е.	8,28±2,68	3,47±0,56*	7,98±2,74	3,15±0,71*	4,15±0,68
Индекс торможения миграции мононуклеаров, %	31,7±17,6	33,8±9,4	37,6±16,7	35,7±8,9	41,0±7,5
Фагоцитоз нейтрофилов, %	46,9± 8,9	23,9±1,9*	47,2±9,1	24,3±1,6*	24,5±2,4
Комплемент, ед. СН50	21,3±1,3	21,9±0,8	22,2±1,1	22,7±0,6	22,0±0,5
Циркулирующие иммунные комплексы, у.е.	0,07±0,03	0,06±0,04	0,06±0,05	0,07±0,03	0,07±0,05
Лимфоциты, %	34,8±1,2	36,8±2,8	36,7±1,4	35,3±2,1	39,0±1,3

Лимфоциты с фенотипом CD3 <sup>+</sup> , %	57,5±2,5	56,4±2,1	55,6±2,3	57,1±2,4	55,1±2,5
Лимфоциты с фенотипом CD2 <sup>+</sup> DR <sup>+</sup> , %	22,7±0,9	29,4±3,4*	21,9±0,8	29,3±3,2*	31,9±1,3
Лимфоциты с фенотипом CD4 <sup>+</sup> , %	27,1±2,2	30,6±3,0	29,9±2,7	31,2±3,2	33,8±3,3
Лимфоциты с фенотипом CD8 <sup>+</sup> , %	24,3±1,7	21,1±2,3	23,2±1,4	23,2±2,1	22,3±1,20
CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup>	1,05±0,08	1,29±0,07*	1,03±0,07	1,27±0,06*	1,54±0,13
В-лимфоциты с Ig <sup>+</sup> - рецепторами, %	17,2±2,0	18,8±1,7	17,6±2,2	19,5±1,9	24,4±2,1
δ-лимфоциты с IgM+-	8,2±1,2	7,0±1,4	7,4±1,3	6,8±0,9	6,9±0,7
δ-лимфоциты с IgG+-рецепторами,	4,6±0,4	4,6±0,5	4,4±0,6	4,5±0,4	4,5±0,6
δ-лимфоциты с IgA+-рецепторами,	3,5±0,4	2,8±0,3*	3,6±0,3	2,7±0,2*	2,3±0,3
IgA, г/л	5,75±1,34	1,75 ±1,34*	5,68±1,29	1,81±1,18*	2,15±0,25
IgM, г/л	1,31±0,52	1,23±0,47	1,42±0,67	1,38±0,51	1,63±0,16
IgG, г/л	13,4±1,71	11,7±2,33	12,6±1,54	12,3±1,96	12,3±0,97
IgA, г/л	4,13±2,6	2,83±1,8	3,08±1,9	3,75±2,9	1,24±1,21

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения

По окончании лечения обнаружено также **увеличение содержания В-лимфоцитов**, и нормализация соотношения субпопуляций В-клеток за счет уменьшения количества В-лимфоцитов с рецепторами IgM<sup>+</sup> и IgA<sup>+</sup>. **Уменьшение значений миграционной активности моноцитов и поглотительной способности нейтрофилов после лечения Простатиленом®** свидетельствовало о снижении активности воспалительного процесса (табл. 3). Влияние Простатилен® на показатели гуморального иммунитета проявилось в снижении концентрации IgA. Значения этих показателей у больных хроническим простатитом приближались к таковым у волонтеров. Результаты проведенного исследования согласуются с опубликованными ранее [5, 6] об иммуномодулирующем действии Простатилен®.

Влияние Простатилен® на систему гемостаза у больных хроническим простатитом и пиелонефритом проявилось достоверным увеличением длительности кровотечения и времени в адреналин и АДФ-тестах (табл. 4). Одновременное повышение фибринолитической активности цельной крови и эглобулиновых фракций можно расценить как компенсаторную реакцию на гиперкоагуляцию, проявляющуюся в снижении показателей времени свертывания, времени рекальцификации, АПТВ и АВР по сравнению с показателями у волонтеров. Действие Простатилен® как антикоагулянта оказалось невыраженным. Таким образом, анализ результатов приводит к заключению, что применение Простатилен® у больных хроническим пиелонефритом инициирует процесс нормализации показателей гемокоагуляции и фибринолиза.

Таблица 4: Влияние Простатилен® на показатели гемостаза у больных хроническим простатитом и пиелонефритом (M±m)

Показатель	Больные хроническим простатитом		Больные хроническим пиелонефритом		Контрольная группа
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Длительность кровотечения, с	223,2±12,	1260,1±14,6*	217,3±13,2	258,2±13,9*	194,8±6,7
АДФ-тест, с	24,8±2,3	28,7±2,1*	25,1±2,4	29,1±2,3*	27,8±0,8
Адреналиновый тест, с	39,4±2,1	47,1±3,1*	38,9±2,4	46,9±3,3*	45,4±0,6
Число тромбоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	215,1±17,1	205,1±11,3	216,3±16,9	207,2±10,9	215,6±4,9
Время свертывания, мин	8,1±1,6	10,7±1,6	9,6±1,7	11,1±1,5	10,6±0,4
Время рекальцификации, с	109,0±12,1	121,1±14,1	115,0±11,6	123,3±13,3	27,4±1,2
АПТВ, с	41,4±2,9	45,3±1,3	43,5±1,9	44,1±1,5	44,3±0,6
АВР, с	68,3±2,1	73,4±1,8*	67,9±2,3	74,1±1,7*	72,1±1,2
Протромбиновый индекс, %	85,4±9,3	77,1±12,3	86,5±8,8	79,2±11,2	87,6±0,8
Количество фибриногена, г/л	2,3±0,2	1,7±0,2	2,1±0,1	1,9±0,3	1,9±0,07
Тромбиновое время, с	26,1±0,2	25,7±0,9	25,4±0,3	26,2±0,7	24,5±0,6
Фибринстабилизирующий фактор, %	113,1±5,4	97,2±6,8	109,1±6,4	98,4±4,8	97,6±5,7
Ретракция кровяного сгустка, %	64,2±11,2	60,2±5,9	63,5±10,3	62,5±6,1	64,4±1,6
Фибринолитическая активность крови, %	13,6±2,1	17,5±1,2*	12,9±2,2	18,1±1,7*	13,5±0,8
Лизис эритроцитов плазмы, мин	165,5±11,2	140,1±6,2*	162,3±10,9	141,2±5,9*	178±7,7
Толерантность к гепарину, мин	13,1±1,2	13,8±2,1	13,4±2,3	14,2±1,8	5,9±0,7
Свободный гепарин, мин	6,1±1,9	6,8±2,3	6,6±1,7	6,5±2,1	6,1±1,4

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения

Достоверных различий в содержании тестостерона, эстрадиола, ФСГ, ЛГ, пролактина и кортизола в сыворотке крови до и после лечения простатиленом у больных хроническим простатитом мы не получили. Концентрация 17-кетостероидов в суточной моче также не менялась.

Проведенные у больных хроническим простатитом уродинамические исследования показали достоверное увеличение после лечения максимальной скорости мочеиспускания с  $21,1 \pm 1,3$  мл/с до  $26,4 \pm 0,9$  мл/с и средней скорости мочеиспускания с  $11,5 \pm 0,8$  мл/с до  $14,9 \pm 0,7$  мл/с. Клинически значимый объем остаточной мочи ( $\pm 50$  мл) имели 12,6 % больных, после лечения - 1,8 % больных. Объем её достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшился с  $56,7 \pm 5,1$  мл до  $21,7 \pm 8,4$  мл. Уменьшение интенсивности и даже полное прекращение дизурии мы связываем с уменьшением активности воспаления в предстательной железе и контрактильным влиянием простатилена на ГМК мочевого пузыря [11].

Рассчитанный при помощи УЗИ объем предстательной железы у больных хроническим простатитом до лечения составлял от 8,8 см<sup>3</sup> до 69,7 см<sup>3</sup> (в среднем -  $27,3 \pm 11,3$  см<sup>3</sup>), после лечения - от 7,9 см<sup>3</sup> до 68,2 см<sup>3</sup> (в среднем -  $28,5 \pm 10,6$  см<sup>3</sup>) ( $p < 0,10$ ). У 32,2% больных после лечения перестали определяться гипэхогенные образования, у 67,7% больных они уменьшились в размерах. Мы расцениваем это как результат улучшения дренирования и восстановления нормальных размеров ацинусов железы.

### **Заключение**

Таким образом, Простатилен® оказывает коррегирующее влияние на патологические сдвиги в системе гемокоагуляции и иммунитета, восстанавливает микроциркуляцию, снижает активность воспалительного процесса в почке и в предстательной железе. Поэтому применение Простатилена® является патогенетически обоснованным при лечении воспаления в мочеполовых органах, а при хроническом простатите его можно считать базовым препаратом.