

UROGENITAL INFECTIONS

Využitie Polyoxidonia v komplexnej liečbe chronickej prostatitídy.

Kurská štátna univerzita medicíny.

Chronická prostatitída a imunologický systém.

Rast chorobnosti na chronickú prostatitídu (CP) u mužov v najaktívnejšom veku v posledných desaťročiach bol zaznamenaný vo všetkých štátoch sveta, čo je spojené s rozšírením sedavého spôsobu života, vplyvom škodlivých faktorov životného prostredia, nekontrolovateľným používaním medicínskych preparátov, alergizáciou obyvateľstva ako aj ďalšími faktormi (5). Klinicko - imunologická analýza chorých s CP dovoľuje konštatovať, že toto ochorenie predstavuje chronicky zápalový proces spojený so zmenami lokálnej a systémovej imunity ako bunkového, tak i humorálneho reťazca, faktorov nešpecifickej obrany s často formujúcim sa druhotným imunodeficitným stavom (2, 7).

Liečba CP predstavuje značné ťažkosti v spojení s dlhotrvajúcim recidivujúcim priebehom, mnohotvárnosťou etiologických faktorov a patogenetickým mechanizmom rozvoja ochorenia, angažovania sa niekoľkých systémov organizmu - urogenitálneho, endokrinného, cievneho a imunitného. Väčšina existujúcich v súčasnosti tradičných metód liečenia, dokonca aj so zapojením rôznych imunomodulačných farmakologických a nefarmakologických prostriedkov a spôsobov, nezabezpečila žiadúci terapeutický efekt, spôsobujúc tak zlepšenie kvality života u mnohých pacientov (4,1).

V spojitosti s vyššie uvedeným, cieľom nášho výskumu bolo sledovanie klinicko-imunologickej efektívnosti využívania rôznych medicínskych foriem preparátu Polyoxidonia (PO) v komplexnej terapii chorých.

Materiál a metódy.

Klinické porovnávanie sa vykonali na 37 chorých s CP od 20 do 50 rokov, dĺžka ochorenia predstavovala v priemere 3,2 roka. Všetci chorí boli rozdelení na 3 skupiny :

- I. skupina (17) pacientov dostávala tradičnú liečbu zahrňujúcu v súčasnosti predpísované antibiotiká (fluorchinolíny, makrolídy, aminoglykozídy poslednej generácie) a taktiež masáž prostaty, enzýmoterapiu, vitamínoterapiu, fyzioterapeutickú liečbu .

- II. a III. skupina (po 10 pacientov) okrem tradičnej terapie dostávali PO odpovedajúceho buď vo forme injekcií (i.m. 6 mg v 2 ml fyziologického roztoku každý druhý deň, celkom – 10 inj.), alebo v tvare supozítorií (6 mg, podľa schémy : prvé 3 dni každý deň, potom

obdeň , celkove – 10 supozítorií). Kontrolná skupina pozostávala so 14 zdravých darcov – dobrovoľníkov v obdobnom veku.

Klinická diagnóza pozostávala zo základných subjektívnych (s pomocou systému sumárneho hodnotenia syndrómov pri CP), (systém SOS – CP), (6) a objektívnych (ultrazvukové a per rectum) sledovaní prostaty. Liečení pacienti vyplňovali anketu, ktorú analyzoval lekár. Ako prvé sa zratával počet nazbieraných bodov v základnej skupine otázok : bolesť a parestézia, dyzúria a kvalita života. Potom sa určoval index symptomatiky (IS-CP)- súčet bodov odrážajúcich bolesť, dyzúriu a prostatoreu. Ako posledný sa určoval klinický index chronickej prostatitídy (KI-CP) - súčet IS-CP a indexu kvality života. Tento ukazovateľ je schopný objektivizovať i v číselnom tvare vyjadrovať všetky mnohotvárnosti klinických prejavov chronickej prostatitídy u konkrétneho chorého v danom čase (6).

Skúmaniu sme podrobili krvné sérum , lymfocyty periférnej krvi a sekrét prostaty, ktorý sme získavali na 1-3 deň od vstupu na kliniku, a taktiež na 5- 7 deň po uskutočnenej liečbe.

Separáciu lymfocytov z krvi sme urobili na hustotnom gradiente ficoll-veragrafína a ich fenotyp sme určovali metódou imunoenzymovej analýzy s pomocou monoklonálnych protilátok (OOO“Sorbent“,Moskva) k štruktúram CD 3 (všeobecné T-lymfocyty) , CD 22 (B-lymfocyty), CD4 (T-helpery) CD 8 (cytotoxické bunky) a CD 16 (NK-bunky). Registrácia výsledkov sa vykonávala na luminiscentnom mikroskope „Liuman“(firmy LOMO, Sant-Peterburg).

Fagocytárnu aktivitu neutrofilov periférnej krvi sme hodnotili podľa percenta fagocytózy (PF), fagocytárneho čísla (FC) a indexu aktivity fagocytózy (IAF) (3). Funkčnú aktivitu neutrofilov sme určovali podľa reakcie obnovenia nitromodrého tetrazola (NST- test spontánny, NST-test stimulovaný).Okrem toho sme sčítavali index stimulácie neutrofilov (ISN), (8).

Obsah sIgA v sekréte prostaty sme určovali metódou radiálnej imunodifúzie využívajúc diagnostický prístroj firmy OOO NPC „Medicínska imunológia (Moskva).

Kvantitatívne ohodnotenie hladiny TNF - α , IL-1 β , IL-6 a IL-4, v sére krvi a sekréte prostaty sme uskutočnili pomocou prístroja reagentov ProCon (OOO Proteinovij kontur“, Sant-Petenburg), metódou pevno- fázovej imunoenzymovej analýzy.

Matematickú analýzu získaných hodnôt sme vykonali pomocou programov „Microsoft Excel- 97 s Pentium – 233. Hladinu spoľahlivosti sme stanovili na 95%.

Výsledky a hodnotenie.

U chorých s CP sme pred liečbou záznamenali základné symptomy ako: bolesť nad ohambím, v slabínach a hrádze sa pozorovali v 100%; dyzurické problémy a neklud u 90% pacientov ako aj výrazné zvýšenie bolesti pri močení; prostatorea, ktorá sa vyskytovala u 60% chorých a taktiež bolesť, alebo diskomfort pri zavŕšení pohlavného aktu (ejakulácie) postihovalo polovicu pacientov.

Pri per rectum vyšetrení bola prostata bolestivá, jej tonus bol zmenšený, interlobulárna ryha bola vyhladená. S pomocou systému sumárneho hodnotenia symptómov pri CP klinické prejavy CP pred liečbou sú uvedené v Tab.č.1.

Po tradičnej terapii bolestivý syndróm pretrvával u 75 % pacientov, dyzurické problémy sa pozorovali u 70% chorých, prostatorea a bolesť , alebo diskonfort pri ejakulácii ostali v 40% prípadov. Kvalita života sa prakticky nezmenila , IS-CP a KI-CP sa zmenšili nesignifikantne. Po liečbe so zapojením injekcií Polyoxidonia bolestivý syndróm sa kupíroval u všetkých pacientov, dyzurické prejavy, prostatorea a diskonfort pri ejakulácii pretrvával iba u 1 pacienta. Kvalita života sa značne zlepšila (3 stupne v porovnaní s 8,8 stupňami pred liečbou). IS-CP a KI-CP sa značne zmenšili. Pri rektalno palpačnom vyšetrení sa charakteristika prostaty zlepšila. Zmizla bolestivosť, zvýšil sa tonus. Pri aplikácií supozitórií polyoxidónia dynamika symptómov bola zhodná hoci všetky ukazovatele systému SOS-CP (okrem IS-CP), boli vyššie ako v skupine chorých dostávajúcich injekcie PO (tab.1.)

Tab.1. Klinické prejavy u chorých s chronickou prostatitídou.

Ukazovateľ Stupne	Chorí CP pred liečbou	Chorí CP po tradičnej liečbe	Chorí CP po tradičnej liečbe s polyoxidoniom (injekcie)	Chorí CP po tradičnej liečbe s polyoxidoniom (supozitory)
Bolesť	7,4	6,8	1,5	1,8
Dyzúria	7,8	7,2	1,6	2,1
Kvalita života	8,8	8,5	3,0	3,6
IS – CP	15,8	15,3	4,1	3,9
KI - CP	24,6	23,8	7,1	7,5

V celku všeobecný klinický efekt preparátu Polyoxidonia možno hodnotiť nasledovne:

- značné klinické zlepšenie označilo 14 pacientov (70%)
- zlepšenie stavu sa pozorovalo u 5 chorých (25%)
- v 1 prípade (5%) sa klinický efekt nezaznamenal, čo sa vysvetľovalo prítomnosťou kalkulózne CP a taktiež dĺžkou ochorenia (viac než 7 rokov). Súčasne však u tradičnej terapie významné klinické zlepšenie sa pozorovalo iba u 8 pacientov (47%), zlepšenie – u 4 chorých (23,5%), efekt sa nezaznamenal u 5 chorých (29,4%).

Klinický efekt preparátu koreloval so zlepšenými ukazovateľmi imunitného stavu. U chorých s CP na 1-3 deň po príchode na kliniku sa zistili nasledujúce zmeny v imunograme v porovnaní so zdravými darcami : úmerné zvýšenie leukocytov na účet neutrofilov, lymfocytov, eozinofilov a monocytov, percentuálne znížený obsah CD3, CD4, zväčšenie odpovedajúceho množstva CD22 lymfocytov, zníženie fagocytárnej a funkčnej aktivity neutrofilov vo všetkých sledovaných ukazovateľoch. V sére krvi sa stanovil zvýšený obsah TNF- α , IL-1 β a IL-6 pri zníženom IL-4. V sekréte prostaty sa pozorovalo zvýšenie koncentrácie prozápalových cytokínov pri zníženom obsahu sIgA a IL-4.(tab.2).

Uskutočnená tradičná terapia percentuálne zvýšila obsah v krvi pacientov CD 3 a CD 8 (dokonca i u porovnaní s ukazovateľmi zdravých darcov), CD 22-lymfocytov , zväčšilo sa (no nie na hladinu zdravých donorov) množstvo CD4 – lymfocytov, zároveň sa však znížil počet CD16-buniek nevplyvajúc na obsah leukocytov a leukovzorca. Fagocytárna aktivita neutrofilov po tradičnej terapii sa zväčšila (no nie na úroveň donorov) a ich funkčná aktivita sa ešte vo väčšom stupni zmenšila. Koncentrácia prozápalových cytokínov v sére krvi chorých CP po tradičnej liečbe bola nižšia no nie na hladine zdravých darcov a obsah IL-4 sa nezmenil. Úroveň TNF- α , IL-6 a sIgA v sekréte prostaty taktiež ostal na úrovni pred začiatkom terapie pri zvýšenej koncentrácii IL-1 β a IL-4.

Tab.2. Imunitný stav chorých chronickou prostatitídou.

Ukazovateľ	Zdravý darcovia	Chorý CP
Krv		
CD3, %	60,0 ± 5,7	44,8 ± 4,7*
CD4, %	42,0 ± 4,2	15,6 ± 1,9*
CD8, %	21,6 ± 2,4	19,0 ± 2,2
CD22, %	14,0 ± 1,4	19,2 ± 1,9*
CD16, %	11,1 ± 1,2	14,2 ± 2,5
PF, %	70,5 ± 3,9	39,6 ± 4,2*
FC, abs.	7,1 ± 0,2	4,3 ± 0,3*
IAF	5,0 ± 0,2	1,7 ± 0,06*
NST-sp., %	9,8 ± 0,9	6,9 ± 1,1*
NST-st., %	25,2 ± 2,1	19,3 ± 1,5*
ISN	2,6 ± 0,1	2,8 ± 0,1
TNF-α, pg/ml	78,6 ± 8,2	320,2 ± 27,2*
IL-1β, pg/ml	35,1 ± 4,2	74,2 ± 5,2*
IL-6, pg/ml	303,0 ± 51,2	604,4 ± 59,9*
IL-4, pg/ml	97,8 ± 10,3	43,9 ± 5,8*
Sekrét z prostaty		
TNF-α, pg/ml	12,8 ± 1,7	32,8 ± 4,5*
IL-1β, pg/ml	6,8 ± 1,7	13,5 ± 1,2*
IL-6, pg/ml	322,0 ± 42,7	489,3 ± 39,5*
IL-č, pg/ml	86,7 ± 7,1	24,0 ± 3,3*
SigA	44,9 ± 6,8	25,2 ± 4,0*

* -p<0,05

Tab.3. Ukazovatele systémovej imunity u chorých chronickou prostatitídou po liečbe podľa rôznych schém.

Ukazovateľ	Chorí chronickou prostatitídou		
	I. skupina	II. skupina	III. skupina
	Tradičná liečba	Tradičná liečba + injekcie polyoxidonia	Tradičná liečba + supozitory polyoxidonia
CD3, %	57,0 ± 4,1	58,8 ± 5,2	56,5 ± 4,9
CD4, %	21,1 ± 2,3	26,0 ± 1,7* ¹	29,8 ± 3,2
CD8, %	30,3 ± 2,8	17,3 ± 1,6* ¹	20,8 ± 2,0* ¹
CD22, %	23,1 ± 2,5	19,8 ± 3,0	11,8 ± 2,0* ^{1,2}
CD16, %	4,7 ± 0,6	10,0 ± 1,1* ¹	11,3 ± 1,3* ¹
PF, %	49,5 ± 4,1	51,3 ± 3,9	56,8 ± 4,6
FC, abs.	5,3 ± 0,2	5,1 ± 0,3	4,8 ± 0,3
IAF	2,6 ± 0,07	2,6 ± 0,04	2,7 ± 0,05
NST-sp., %	6,8 ± 0,9	8,4 ± 0,6* ¹	13,0 ± 1,4* ^{1,2}
NST-st., %	15,2 ± 1,8	28,1 ± 2,0* ¹	32,3 ± 4,1* ¹
ISN	2,2 ± 0,08	3,3 ± 0,04* ¹	2,5 ± 0,03* ^{1,2}

TNF- α , pg/ml	161,7 \pm 13,7	57,6 \pm 10,7* ¹	46,6 \pm 8,9* ¹
IL-1 β , pg/ml	53,2 \pm 8,1	45,7 \pm 4,9	28,5 \pm 3,9* ^{1,2}
IL-6, pg/ml	410,2 \pm 30,7	225,8 \pm 32,0* ¹	256,8 \pm 41,0* ¹
IL-4, pg/ml	34,4 \pm 3,4	70,2 \pm 8,6* ¹	66,4 \pm 7,4* ¹

*-p<0,05; čísla spolu s hviezdou ukazujú na vzťah k hodnotám tej ktorej skupiny, významné rozdiely.

Tab. 4. Ukazovatele miestnej imunity u chorých chronickou pankreatitídou podľa rôznych schém liečenia.

Ukazovatele	Pacienti s chronickou prostatitídou		
	I skupina	II. skupina	III. skupina
	Tradičná liečba	Tradičná liečba + injekcie polyoxidonia	Tradičná liečba + supozitory polyoxidonia
TNF- α , pg/ml	27,3 \pm 3,7	13,0 \pm 2,2* ¹	16,5 \pm 2,9* ¹
IL-1 β , pg/ml	19,2 \pm 2,8	8,0 \pm 2,0* ¹	6,3 \pm 1,8* ¹
IL-6, pg/ml	471,3 \pm 30,1	381,0 \pm 40,3* ¹	423,5 \pm 51,5* ^{1,2}
IL-4, pg/ml	33,1 \pm 4,2	60,2 \pm 5,8* ¹	48,4 \pm 6,0* ^{1,2}
SigA	33,0 \pm 4,2	38,1 \pm 5,8* ¹	40,5 \pm 6,0* ¹

*-p<0,05; čísla spolu s hviezdou ukazujú k vzťahu s hodnotami tej ktorej skupiny, významné rozdiely.

Takýmto spôsobom sa niektoré sledované hodnoty imunitného stavu pod vplyvom tradičnej terapie mierne približovali k hladine ukazovateľov u zdravých darcov, jednotlivé ostali na počiatkovej úrovni ako pred liečbou alebo sa znižovali, a niektoré vykazovali vyššiu hladinu ukazovateľov ako u darcov, čo v celku svedčí o neprítomnosti koordinácie vo fungovaní imunokompetentných buniek ako aj o prítomnosti imunitného rozladenia po vykonanej tradičnej liečbe a s dôsledkom nevyhnutnosti nasadiť imunokorektor.

Po aplikácii injekčnej formy Polyoxidonia k tradičnej liečbe CP sa preukázalo, že preparát významne zlepšil (v porovnaní s tradičnou liečbou) sledované ukazovatele imunitného stavu; normalizoval sa obsah leukocytov v krvi, segmentové neutrofile, lymfocyty, monocyty, percentuálny obsah CD3, CD8, CD16-buniek; ostal prakticky bez zmeny obsah CD4 a CD22-lymfocyty; aktivovala sa funkčná aktivita neutrofilov (NST-sp., NST-st., ISN). Prítom sa však neobjavil vplyv injekcií polyoxidonia v porovnaní s tradičnou liečbou na fagocytárnu aktivitu neutrofilov (PF, FC, IAF), (ta.3.).

Injekčná forma polyoxidonia v sére znižovala (v porovnaní s tradičnou liečbou) hladinu TNF- α , normalizoval sa IL-6, zvýšil sa obsah IL-4, avšak neovplyvnila na IL-1 β . V sekréte prostaty sa normalizoval obsah prozapačných cytokínov, zvyšovala sa (no nie na hladinu normy) koncentrácia IL-4 a sIgA (tab.3,4).

Zásadné rozdiely vo vplyvu rôznych foriem polyoxidonia (injekcie a supozitory) na ukazovatele imunitného stavu sa neobjavili, no treba poznamenať, že iba použitie supozitórií Polyoxidonia normalizovalo obsah eozinofilov v sére, IL-1 β , zvyšovalo funkčnú aktivitu

neutrofilov v NST-teste (spontánnom)v porovnaní so zdravým darcami. Súčasne však treba poznamenať, že pri použití supozítorov v porovnaní s injekciami sa normalizoval obsah IL-1 β a sIgA v sekréte prostaty, znižovali koncentráciu TNF- α , menej vplývali na obsah IL-6 a IL-4 (tab.3,4).

Takýmto spôsobom zapojenie polyoxidonia do komplexnej liečby pacientov s CP sa preukázalo dostatočne efektívnym vo vzťahu k väčšine sledovaných ukazovateľov imunitného stavu, prejavujúc tak stabilný klinický efekt.

5.5.4 Literatúra:

- 1., Gulieva S.A., Salmanov M.M.,
Korekcia poškodení imunologickej reaktivity u chorých chronickou pankreatitídou
Allergologia i immunologia. Materiály IV zjazdu imunologov a alergologov ZNŠ.
Moskva, 12-14 septembra 2001. M., 2001. T.2, No.2. s.44
- 2., Guškov A.R., Gorlina N.K., Simonova A.V.,
Chronický bakteriálny prostatitíd ako prejav druhotného imunologického stavu..
Žurnál mikrobiológie, epidemiológie a imunológie. 1998. No.3, s.47-51
- 3., Imunologické metódy. Pod red. G. Freemela, M., 1987, s.472
- 4., Kločkov V.V., Skogarev J.V., Abanin A.V., Filippova S.I.,
Naše skúsenosti pri diagnostike a liečení chronického prostatitídu.
Andrológia a genitálna chirurgia. 2000. No.1 s.109-110
- 5., Lopatkin N.A.,
Bolesti prostaty.
Medzinárodný medicínsky žurnál. T.4, No.1, 1998, s.96-101
- 6., Loran O.B., Segal A.S.,
Systém sumarného hodnotenia pri chronickej prostatitíde (SOS-CP).
Urológia. 2001. No.5, s.16-19
- 7., Martenova A.A., Sotnikova N.J., Semenov A.V., Panikratov K.D.,
Imunitný stav mužov pri prostatitíde zmiešanej chlamydijno – trichomonádovej genéz
s nízkou aktivitou zápalového procesu.
Medicínska imunológia. Sb.2000. T.2, No.2., s.178-179
- 8., Ščerbakov V.I.,
Použitie NST-testu pri hodnotení citlivosti neutrofilov k stimulátorom.
Lab. Práca. 1989. No.1 s.30-33