

УДК: 616.65-002: 615.036.8

ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ ОКСИДАНТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПРОСТАТИТЕ

Шатохин М.Н.

*ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет, Курск
Курск, Россия (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3) wvas@mail.ru*

В работе проведена оценка эффективности различных комбинаций иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов при хроническом простатите. Представлены результаты клинического и лабораторного обследования и фармакологического лечения 93 пациентов с хроническим простатитом в стадии обострения. Установлено, что при обострении хронического простатита на системном и местном уровнях развиваются нарушения оксидантного статуса, недостаточно корригируемые традиционным лечением. Дополнительное применение различных сочетаний иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов частично или полностью нормализует выявленные нарушения. Сочетанное применение иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов в составе комплексной фармакологической терапии улучшает результаты лечения больных хроническим простатитом в стадии обострения.

Ключевые слова: хронический простатит, метаболические нарушения, фармакологическая коррекция.

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF OXIDANT DISTURBANCES AT THE CHRONIC PROSTATITIS

Shatohin M.N.

*Kursk state medical university, Kursk
Kursk, Russia (305048, Kursk, street K. Marksa, 3) wvas@mail.ru*

In work the estimation of efficiency of various combinations of immunomodulators, antioxidants and membranoprotectors is spent at a chronic prostatitis. With chronic a prostatitis results of clinical and laboratory inspection and pharmacological treatment of 93 patients are presented to exacerbation stages. It is established that at an exacerbation of a chronic prostatitis at system and local levels disturbances oxidant status develop, there is not enough correction traditional treatment. Additional application of various combinations of immunomodulators, antioxidants and membranoprotectors partially or completely normalises the taped disturbances. Joint application of immunomodulators, antioxidants and mambranoprotectors as a part of complex pharmacological therapy improves results of treatment sick of a chronic prostatitis in an exacerbation stage.

Key words: chronic prostatitis, metabolic infringements, pharmacological correction.

Введение. В последние десятилетия в большинстве развитых стран отмечается увеличение средней продолжительности жизни населения, в том числе и его мужской части, что привело к заметному увеличению количества больных, страдающих хроническим простатитом (ХП), причем, некоторые авторы отмечают существенное омоложение данной патологии [6, 7].

Результаты лечения больных ХП недостаточно удовлетворяют урологов, в связи с чем актуальным является разработка эффективных способов фармакологического воздействия на патогенетические звенья [3, 10]. При этом многие авторы значительную роль в патогенезе этого заболевания отводят оксидантным и связанным с ними иммунным нарушениям, отрицательно влияющим на процессы репаративной регенерации при ХП [10].

Цель исследования – оценка эффективности различных комбинаций иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов при хроническом простатите.

Материал и методы исследования. Под постоянным наблюдением находилось 93 пациента с обострением ХП в Урологическом центре НУЗ ЦКБ №1 ОАО «РЖД» г. Москва и в урологическом отделении МУЗ ГБ СМП г. Курска и с 2007 по 2010 г. Диагноз устанавливался на основании анамнеза, данных клинических и инструментальных методов обследования. Включение больных в исследование осуществлялось на основании информированного согласия.

Все больные по проводимому лечению делились на 4 группы: 1-я (20 больных) – получали его по традиционной схеме (обезболивающие препараты, спазмолитики, антибиотикотерапия цефалоспоринами, препараты, улучшающие тонус сосудов – детралекс, флебодиа 600, физиотерапевтические процедуры, массаж простаты); 2-я (24 больных) – дополнительно в комплексном лечении получали «Ферровир» (1,5 % – 5,0 мл, внутримышечно, через 12 часов, №10), «Мексидол» (100 мг, внутримышечно, через 12 часов, №10), «Фосфоглив» (по 2 капс., внутрь, через 6 часов, №14); 3-я (27 пациентов) – дополнительно получала «Галавит» (100 мг, внутримышечно, через 24 часа, №5, затем, 100 мг, внутримышечно, через 72 часа, №20), «Олифен» (7 % – 2,0 мл, внутривенно, в 200 мл 5 % раствора глюкозы, через 24 часа, №7), «Эссенциале» (5,0 мл, внутривенно, через 24 часа, №10); 4-я (22 пациента) – дополнительно получила «Гепон» (10 мг, внутрь, через 24 часа, №10), «Гипоксен» (2 мл, растворенных в 200 мл 5 % раствора глюкозы, внутривенно капельно со скоростью 40–60 капель в минуту, через 24 часа, №6), «Гептрал» (400 мг, внутривенно, медленно, через 24 часа, №10).

Сразу же при поступлении в стационар и по окончании курса лечения в плазме крови и секрете простаты, полученном после ректального массажа простаты, оценивали интенсивность процессов перекисного окисления липидов по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА) [9]. Кроме этого, определяли активность каталазы [4], су-

пероксиддисмутазы (СОД) [5], общую антиокислительную активность (ОАА) [1], уровень стабильных метаболитов оксида азота (SM_{NO}) [2]. Концентрацию церулоплазмينا определяли методом турбидиметрии.

В качестве контроля исследовали плазму крови и секрет предстательной железы 12 здоровых доноров. Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы, параметрический критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

Результаты исследования. При поступлении в стационар у больных ХП на системном, в большей степени на местном уровне, установлено повышение активности СОД, ОАА, концентрации промежуточных (МДА) и конечных (АГП) продуктов ПОЛ, церулоплазмينا, SM_{NO} и снижение активности каталазы. Традиционное лечение системно нормализовало ОАА и частично корригировало концентрации МДА, АГП, церулоплазмينا, активность СОД, не влияя на уровень SM_{NO} (табл. 1).

Включение в комплексное лечение сочетания «Ферровир», «Мексидол» и «Фосфоглив» дополнительно нормализовало в плазме крови концентрацию МДА, АГП, SM_{NO} , активность СОД, а комбинация «Галавит», «Олифен», «Эссенциале» – дополнительно нормализовала содержание МДА, АГП, активность СОД. Совместное применение «Гепона», «Гипоксена» и «Гептрала» практически полностью нормализовало изученные показатели оксидантного статуса, за исключением концентрации церулоплазмينا, которая по сравнению с показателями до лечения не изменялась, оставаясь повышенной (табл. 1).

На локальном уровне традиционное лечение корригирует только концентрации МДА и церулоплазмينا и значительно повышает активность каталазы. При этом дополнительное включение сочетания Ферровир», «Мексидол» и «Фосфоглив», в отличие от традиционного лечения, нормализует содержание МДА, АГП, церулоплазмينا, SM_{NO} , корригирует активность СОД и еще больше повышает активность каталазы. Использование сочетаний «Галавит», «Олифен», «Эссенциале» и «Гепон», «Гипоксен», «Гептрал» нормализует все изученные показатели оксидантного статуса на локальном уровне (табл. 1).

Обсуждение результатов исследования. При любом воспалительном процессе, в том числе при ХП, нарушаются энергетические процессы в клетках, происходит повреждение их мембран. Активные радикалы, биологически активные соединения окислительной цепи митохондрий попадают в интерстициальное пространство, инициируя цепные реакции, вызывающие еще большее повреждение мембран, вазоконстрикцию, тканевую гипоксию, нарушение функции эндотелия, повышение уровня оксида азота, проницаемости сосудов, миграцию их в очаг повреждения нейтрофилов и макрофагов.

Таблица 1

Влияние различных сочетаний иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов
на оксидантные показатели на системном и местном уровне у больных ХП (M±m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	Больные ХП		
		Здоровые (n=12)	До лечения (n=71)	Традиционное лечение (n=20)	Традиционное лечение + «Ферровир» + «Мексидол» + «Фосфоглив» (n=24)	Традиционное лечение + «Галавит» + «Олифен» + «Эссенциале» (n=27)	Традиционное лечение + «Гепон» + «Гипоксен» + «Гептрал» (n=22)
Системный уровень							
МДА	мкмоль/л	1,59±0,04	2,15±0,02 ^{*1}	2,05±0,04 ^{*1,2}	1,53±0,04 ^{*2,3}	1,55±0,23 ^{*2,3}	1,65±0,1 ^{*2,3}
АГП	усл. ед.	0,21±0,02	0,59±0,03 ^{*1}	0,44±0,03 ^{*1,2}	0,22±0,01 ^{*2,3}	0,23±0,01 ^{*2,3}	0,19±0,03 ^{*2,3}
Каталаза	мккат/л	21,14±1,19	14,93±0,35 ^{*1}	13,44±0,68 ^{*1}	15,48±0,38 ^{*1}	16,7±0,66 ^{*1-3}	25,18±2,33 ^{*2-5}
СОД	усл. ед.	13,44±0,37	34,65±1,51 ^{*1}	20,56±1,23 ^{*1,2}	13,78±0,42 ^{*2,3}	12,7±0,78 ^{*2,3}	12,88±0,47 ^{*2,3}
ОАА	%	45,12±3,77	53,18±1,71 ^{*1}	44,1±2,03 ^{*2}	43,75±3,53 ^{*2}	41,87±0,55 ^{*2}	41,42±2,36 ^{*2}
Церулоплазмин	г/л	0,13±0,04	0,52±0,05 ^{*1}	0,42±0,03 ^{*1,2}	0,38±0,03 ^{*1,2}	0,49±0,02 ^{*1,2}	0,58±0,04 ^{*1,3,4}
СМ _{NO}	ммоль/л	1,67±0,12	2,36±0,13 ^{*1}	2,16±0,05 ^{*1}	1,91±0,18 ^{*2,3}	2,09±0,4 ^{*1,4}	1,54±0,09 ^{*2,3,5}
Местный уровень							
МДА	мкмоль/л	0,35±0,04	2,45±0,05 ^{*1}	1,78±0,11 ^{*1,2}	0,32±0,04 ^{*2,3}	0,38±0,04 ^{*2,3}	0,29±0,04 ^{*2,3}
АГП	усл. ед.	0,82±0,03	2,02±0,21 ^{*1}	1,88±0,1 ^{*1}	0,81±0,02 ^{*2,3}	0,79±0,05 ^{*2,3}	0,83±0,02 ^{*2,3}
Каталаза	мккат/л	1,55±0,27	1,15±0,09 ^{*1}	2,1±0,05 ^{*1,2}	2,39±0,2 ^{*1-3}	1,81±0,09 ^{*2-4}	1,88±0,1 ^{*2-4}
СОД	усл. ед.	2,75±0,2	4,5±0,32 ^{*1}	5,01±0,22 ^{*1}	3,56±0,33 ^{*1-3}	2,56±0,2 ^{*2-4}	2,51±0,13 ^{*2-4}
ОАА	%	12,0±0,73	18,3±1,78 ^{*1}	17,3±0,67 ^{*1}	16,72±1,79 ^{*1}	11,94±0,32 ^{*2-4}	11,18±0,37 ^{*2-4}
Церулоплазмин	г/л	0,53±0,05	0,98±0,03 ^{*1}	0,77±0,04 ^{*1,2}	0,47±0,05 ^{*2,3}	0,58±0,05 ^{*2,3}	0,45±0,03 ^{*2,3}
СМ _{NO}	ммоль/л	0,07±0,02	0,2±0,03 ^{*1}	0,17±0,02 ^{*1}	0,09±0,005 ^{*2,3}	0,07±0,03 ^{*2,3}	0,08±0,06 ^{*2,3}

Примечание: * - p<0,05, цифра рядом указывает на группу, по отношению к которой отличие достоверно.

В свою очередь некупируемая воспалительная реакция вызывает недостаточность иммунитета и восстановительных процессов, в первую очередь, на местном уровне, что и наблюдалось в настоящем исследовании при поступлении больных в стационар [2, 8].

Изменение концентрации и активности отдельных сочетаний может быть связано с несколькими факторами. Церулоплазмин может действовать как прооксидант или как антиоксидант в зависимости от условий и микроокружения, наличия ионов других металлов. Изменения активности антиоксидантных ферментов при ХП, по-видимому, обусловлено их компартиментализацией. Каталаза – это внутриклеточный фермент, учитывая отсутствие выраженного воспаления его активность как системно, так и местно была сниженной. Из всех известных видов СОД, вероятно, повышенной была экстраклеточная форма СОД, что закономерно наблюдалось в работе [8]. Немаловажен факт повышения на системном и местном уровнях концентрации SM_{NO} . В данном случае гиперпродукция оксида азота обусловлена не только воспалением, но и его регулирующим влиянием на клетки эндотелия сосудов, иммунной системы, участие в процессах перекисного окисления липидов. В результате этих процессов в сосудистое русло попадают соединения, в основном обладающие иммуносупрессорной активностью (церулоплазмин, α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин, С-реактивный белок, гаптоглобулин, фибронектин, трансферин), липопротеидов низкой и очень низкой плотности, антипротеолитических белков, гликозаминогликанов, которая обусловлена их модифицирующим влиянием на мембранные структуры различных клеток [2, 3].

Традиционное лечение в коррекции метаболических нарушений было недостаточно эффективным на системном и практически неэффективным на местном уровне. Дополнительное включение в комплексное лечение сочетаний «Ферровир», «Мексидол», «Фосфоглив»; «Галавит», «Олифен», «Эссенциале» и «Гепон», «Гипоксен», «Гептрал» частично или полностью, как, например, последние комбинации препаратов на локальном уровне, нормализуют нарушенные показатели метаболического статуса.

Заключение. По-видимому, полученные данные обусловлены фармакологическими эффектами исследованных препаратов. Иммуномодуляторы нормализуют функционально-метаболическую активность макрофагов, в первую очередь, цитокинпродуцирующую, замедляя процесс миграции их в очаг воспаления, следовательно, в меньшей степени развиваются альтернативные процессы, и в кровеносное русло попадают соединения, обладающие иммуносупрессорными эффектами. Примененные антиоксиданты ингибируют реакции свободнорадикального окисления. В свою очередь, мембранопротекторы, в связи с наличием в составе эссенциальных фосфолипидов, оказывают цитопротекторные эффекты. Все это обосновывает необходимость применения исследованных комбинаций препаратов в комплексном лечении больных с обострением ХП.

Список литературы

1. 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 // Клинич. лаб. диагностика. – 1998. – №6. – С.10-14.
2. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Картавенко В.И. и др. Генерация оксида азота лейкоцитами периферической крови в норме и при патологии // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2003. – №4. – С.11-13.
3. Конопля А.И., Гаврилюк В.П., Шатохин М.Н., Долгарева С.А. Белки и липиды мембраны эритроцитов при хроническом простатите; возможности фармакологической коррекции нарушений // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – Курск, 2011. – № 4. – С. 166-170.
4. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16-19.
5. 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. – С.88-91.
6. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г., Аполихин О.И. // Урология. – М.: Геотар-Медиа, 2002. – 245 с.
7. Лоран О.Б., Сегал А.С. Хронический простатит // Материалы X Росс. съезда урологов. – М.: Информполиграф, 2002. – С.209-222.
8. Мальцев В.Н., Шатохин М.Н.. Влияние лонгидазы на содержание цитокинов при патологии предстательной железы // Аллергол. и иммунол. – 2009. – Т.10, №2. – С.243.
9. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С.67-69.
10. Теодорович О.В., Мальцев В.Н., Локтионов А.Л. и др. Коррекция местных иммунометаболических нарушений при аденоме предстательной железы в сочетании с хроническим простатитом // Урология. – 2010. – №5. – С.22-26.

Рецензенты:

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

Афанасьев Ю.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1 ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.