

Сравнительная эффективность препаратов Витапрост форте и Простатилен в комплексном лечении больных после операции аденомэктомии

В.В. РОССИХИН, д.мед.н., профессор кафедры общей, детской и онкологической урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования;

Е.А. СТЕПАНОВА, к.фарм.н., кафедра клинической фармакологии Института повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета

Проблема лечения инфекционно-воспалительных осложнений послеоперационного периода аденомэктомии остается актуальной в связи с высокой частотой развития данной патологии. В исследовании оценена эффективность комбинированного применения антибиотиков и цитомединов Витапрост форте и Простатилен в раннем послеоперационном периоде на основе определения уровня основных про- и противовоспалительных интерлейкинов. Применение предложенной схемы лечения позволяет достоверно снизить активность инфекционно-воспалительного процесса. При этом использование цитомединов в виде ректальных свечей Витапрост форте имеет более выраженный противовоспалительный эффект, чем инъекции препарата Простатилен.

Ключевые слова: аденомэктомия, хронический простатит, цитомедины, цитокины.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) занимает основное место среди урологических заболеваний у мужчин в возрасте старше 50 лет. В связи с тенденцией к росту населения преклонного возраста увеличивается и количество пациентов с этим заболеванием. Больше 30% больных, имеющих выраженную клиническую картину простатической обструкции, подлежат хирургическому лечению [2]. Несмотря на усовершенствование методик проведения оперативного лечения ДГПЖ, актуальной остается проблема ведения послеоперационного периода, особенно предупреждение развития инфекционно-воспалительных осложнений [1, 5].

По данным разных источников, у 80% мужчин с диагнозом ДГПЖ довольно часто наблюдается хронический инфекционный процесс мочеполовой системы, а именно хронический простатит. По результатам микробиологического исследования диапазон возбудителей воспалительного процесса в предстательной железе (ПЖ) представлен довольно широко: кишечная палочка, протей, синегнойная палочка, грибы кандиды, эпидермальный стафилококк, хламидии, микоплазмы, а в 15,7% случаев – сочетание

нескольких возбудителей инфекции [3]. Развитие воспалительного процесса в ПЖ приводит к активации α -адренорецепторов, расположенных в шейке мочевого пузыря и ПЖ, что усиливает ирритативную и обструктивную симптоматику ДГПЖ. Наличие хронического воспалительного процесса в ПЖ предопределяет возникновение в послеоперационном периоде инфекционно-воспалительных осложнений, требующих широкого и интенсивного использования антибактериальных препаратов, что в свою очередь ведет к увеличению времени пребывания больных в урологических стационарах.

Проблема терапии хронической инфекции состоит в необходимости выбора адекватного медикаментозного лечения, что обусловлено разнообразием возбудителей, часто бессимптомным течением и, как следствие, низким уровнем диагностики [3, 5]. Основным методом, который направлен на предотвращение активации воспалительного процесса, является назначение адекватной антибактериальной и противовоспалительной терапии, эффективность которой не всегда может удовлетворить клиницистов.

Во многих исследовательских работах установлено, что применение некоторых цитомединов

(Витапрост форте, Простатилен) в комплексе с традиционными методами значительно улучшает результаты лечения, в частности сокращает его сроки [6].

Известно, что один из основных критериев оценки выраженности воспалительного процесса в послеоперационном периоде – исследование цитокинового профиля. Наиболее информативными являются интерлейкины (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 [4, 7].

Цель исследования состояла в изучении эффективности комбинированного применения антибиотиков и цитомединов (Витапрост форте, Простатилен) с целью ликвидации активного воспалительного процесса в ПЖ в раннем послеоперационном периоде на основе определения уровня некоторых цитокинов.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 84 участника с диагнозом «доброкачественная гиперплазия предстательной железы», которым было проведено хирургическое лечение. Больных распределили на две группы. В первую (контрольную) группу вошли 24 пациента, которым назначали стандартную антибактериальную терапию в соответствии с результатами бактериологических исследований, а также цитомедины в виде ежедневных внутримышечных инъекций Простатилена в течение 7 дней. Вторую (основную) группу исследования составили 60 пациентов, которым до операции (на протяжении недели) и в послеоперационном периоде (14 дней) назначали свечи Витапрост форте (сампрост 100 мг) 1 раз в сутки.

Необходимость хирургического лечения ДГПЖ определяли после изучения жалоб, данных анамнеза, проведения анкетирования с использованием Международной шкалы простатических симптомов (International Prostatic Symptom Score, IPSS), ультразвукового исследования (УЗИ) с определением количества остаточной мочи, урофлоуметрии и цистометрии. Всем больным проводили комплексное общеклиническое обследование, микроскопическое и бактериологическое исследование секрета предстательной железы и определение уровня цитокинов до операции и на 3; 7 и 10-е сутки после хирургического вмешательства. Уровень цитокинов определяли с помощью иммуноферментного метода с использованием реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Были изучены противовоспалительные (ИЛ-10) и провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) цитокины.

Результаты исследования и их обсуждение

Все мужчины, принимавшие участие в исследовании, имели признаки ДГПЖ и подлежали плановому хирургическому лечению. В процессе предоперационной подготовки им проводили исследование секрета ПЖ. При анализе получен-

ных результатов у всех больных выявлены признаки хронического воспаления в ПЖ: увеличенное количество лейкоцитов, макрофаги, амилоидные тельца, сниженное содержание лецитиновых зерен и наличие бактерий при микроскопическом исследовании. У 52 (62%) пациентов при бактериологическом исследовании выявлена бактериальная флора, результаты приведены в таблице 1.

Пациентам обеих групп выполнили чреспузырную аденомэктомию без наложения цистостомы, с дренированием мочевого пузыря через уретру. В послеоперационном периоде при анализе температурной кривой установлено, что у лиц первой группы нормализация температуры тела происходила к 8-му дню после вмешательства.

При определении количества лейкоцитов в крови выявлено, что более выраженный лейкоцитоз наблюдался в первые трое суток с последующим снижением до нормы к 11-му дню, составляя на 3-й день – $17,6 \pm 5,2 \times 10^9/\text{л}$, на 7-й – $13,8 \pm 2,2 \times 10^9/\text{л}$ и на 10-й – $10,4 \pm 3,6 \times 10^9/\text{л}$.

В группе исследования в первые трое суток лейкоцитоз был равен $15,1 \pm 3,8 \times 10^9/\text{л}$ с постепенным достижением показателей нормы к 9-м суткам, лихорадка была умеренной, температура тела не превышала $38,6^\circ\text{C}$ и нормализовалась у 52 (87%) пациентов к 4-му дню после операции.

Согласно поставленной цели, для определения активности воспалительного процесса у больных проводили исследование концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в плазме до операции и на 3; 7 и 10-е сутки после хирургического вмешательства.

ИЛ-1 относится к ключевым провоспалительным цитокинам, в основном продуцируется макрофагами и фагоцитами, а также лимфоцитами, фибробластами, эпителиальными клетками. ИЛ-1 инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофильные гранулоциты, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, образование молекул адгезии, простагландинов. Кроме того, он повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, имеет пирогенный эффект; запускает реакции воспа-

Таблица 1. Результаты бактериологического исследования секрета ПЖ

Вид возбудителя	К-во пациентов	
	n	%
<i>Enterobacter spp.</i>	19	18,3
<i>Escherichia coli</i>	17	16,3
<i>Staphylococcus spp.</i>	15	14,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	12	11,5
<i>Proteus spp.</i>	7	6,7
<i>Klebsiella spp.</i>	5	4,8
<i>Pseudomonas spp.</i>	2	1,9
Микст-флора	27	26,1

ВІТАПРОСТ – віртуозне лікування ПРОСТАТИТУ



Специфічна органотропна дія на простату



Різні форми для підбору оптимальної терапії простатитів та ДГПЗ



Поліпшення еректильної функції та параметрів еякуляту



Вітапрост, супозиторії ректальні. Код АТС G04B X50, засоби, що застосовуються в урології.
Можливі алергічні явища у місці введення супозиторію у вигляді почервоніння, набряку, свербіжу.
Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати в місцях, що недоступні дітям.
Виробник: ВАТ «Нижфарм», Росія.
Р. П. № UA/6358/01/01 від 18.04.2013, Р. П. № UA/6358/01/02 від 18.04.2013,
Р.П. № UA/11280/01/01 від 06.01.2011, Р.П. №UA/6358/01/01 від 28.04.2012



лительно-регуляторного каскада, стимулирует синтез коллагена и играет важную роль в развитии местного воспалительного процесса. Гиперпродукция ИЛ-1 на системном уровне приводит к катастрофическому нарушению гемодинамики и часто к летальному исходу. Определение уровня ИЛ-1 необходимо при проведении иммуномодулирующей терапии, поскольку контроль уровня провоспалительных цитокинов при местных воспалительных процессах в ходе проведенной терапии позволяет оценить эффективность лечения и прогнозировать исход заболевания. У практически здоровых людей уровень ИЛ-1 в сыворотке и плазме крови не превышает 11 пг/моль.

ИЛ-6 является цитокином с широким диапазоном биологической активности, регулирует иммунный и острофазовый ответы, воспаление, онкогенез и гемопоэз. Одной из основных функций ИЛ-6 является регуляция процессов созревания антителопродуцирующих клеток из В-лимфоцитов и самой продукции иммуноглобулинов. ИЛ-6 принимает участие в активации Т-лимфоцитов, индуцирует синтез многих острофазовых белков: фибриногена, α_1 -антихемотрипсина, гаптоглобина, С-реактивного белка; ингибирует синтез провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, фактор некроза опухоли (ФНО). ИЛ-6 играет ключевую роль в развитии воспаления и иммунного ответа на инфекцию и/или повреждение тканей. Вместе с тем функция ИЛ-6 в организме еще полностью не изучена. В случае травм или больших хирургических операций, ишемии, ожогов ИЛ-6 является одним из главных медиаторов повреждения тканей. Количественное определение уровня ИЛ-6 имеет большое значение для оценки иммунного статуса организма. Его содержание в сыворотке крови здоровых доноров не превышает 10 пг/моль.

Согласно полученным данным (табл. 2), как в контрольной группе, так и в группе исследования уровни ИЛ-1 и ИЛ-6 до операции находились в пределах нормы. После выполнения оперативного вмешательства на 3-тй сутки происходило резкое повышение этих показателей без существенных различий в группах сравнения. В ходе исследования установлено, что в контрольной группе на 7-е сутки уровни ИЛ-1 и ИЛ-6 оставались высокими и превышали соответствующие показатели в основной группе в 1,3 и 2,4 раза соответственно. На 10-е сутки в контрольной группе наблюдалось дальнейшее медленное снижение концентрации ИЛ-1 и ИЛ-6 в отличие от основной группы, в которой показатели последних приближались к норме.

ИЛ-8 – самый ранний провоспалительный цитокин, продуцируется многими клетками, включая моноциты/макрофаги, Т-клетки, нейтрофильные гранулоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, гепатоциты, астроциты и хондроциты, в ответ на различные стимулы, в т.ч. провоспалительные цитокины (например ИЛ-1, ФНО), бактерии и вирусы, а также продукты их метаболизма. Наряду с другими цитокинами, ИЛ-8 принимает участие в процессах стимуляции и дегрануляции лейкоцитов, ангиогенеза, оказывает содействие миграции фагоцитов в очаг воспаления. Повышенный уровень ИЛ-8 наблюдается у пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями (например при сепсисе, хронических заболеваниях легких и др.). Повышенное содержание ИЛ-8 в сыворотке у лиц с воспалительными заболеваниями коррелирует с тяжестью воспалительного процесса. Динамика изменений концентрации ИЛ-8 может быть использована для контроля за ходом лечения и прогнозирования исхода заболевания. У практически здоровых людей уровень ИЛ-8 в сыворотке и плазме крови не превышает 10 пг/моль.

Таблица 2. Уровни цитокинов в плазме больных, перенесших аденомэктомию

Цитокины	Референтные значения	Контрольная группа			
		Перед операцией	Основная группа		
			Послеоперационный период		
			3-тй сутки	7-е сутки	10-е сутки
ИЛ-1	0-11	<u>9,2 ± 3,4</u>	<u>75,4 ± 9,5</u>	<u>63,8 ± 10,1</u>	<u>54 ± 8,1</u>
		9,1 ± 2,1	72,3 ± 9,2	48,5 ± 6,9*	18,7 ± 1,9*
ИЛ-6	0-10	<u>7,4 ± 2,8</u>	<u>101,7 ± 14,4</u>	<u>79,3 ± 9,3</u>	<u>43,7 ± 11,9</u>
		5,3 ± 1,2	112,3 ± 18,5	32,4 ± 6,5*	13,1 ± 2,7*
ИЛ-8	0-10	<u>12,8 ± 1,9</u>	<u>188,3 ± 17,7</u>	<u>125 ± 16,2</u>	<u>73,5 ± 8,9</u>
		6,7 ± 0,9	183 ± 11,2	94,3 ± 9,3*	41,4 ± 5,6*
ИЛ-10	0-31	<u>6,8 ± 2,5</u>	<u>70,4 ± 7,8</u>	<u>56,2 ± 5,9</u>	<u>51,7 ± 9,8</u>
		7,2 ± 1,1	64,5 ± 8,2*	41,3 ± 7,9	34,2 ± 6,8*

*p < 0,05 при сравнении 1-й и 2-й групп; в числителе – данные контрольной группы, в знаменателе (выделено полужирным) – показатели основной (исследуемой) группы.

При сравнении показателей уровня ИЛ в основной и контрольной группах наблюдалась достоверная разность в уровнях ИЛ-1 на 7-е и 10-е сутки; ИЛ-6 – на 3, 7 и 10-е сутки; ИЛ-8 – перед операцией, на 7-е и 10-е сутки; ИЛ-10 – на 3-тй и 10-е сутки.

Концентрация ИЛ-8 у пациентов контрольной группы до аденомэктомии находилась на верхней границе нормы или была незначительно повышена в отличие от основной группы, что может быть обусловлено наличием хронического персистирующего воспалительного процесса в мочеполовой системе. Как в контрольной, так и в основной группах уровень ИЛ-8 достигал максимума на 3-тй сутки с последующим постепенным снижением к 10-му дню (табл. 2). Установлено, что значения ИЛ-8 у больных контрольной группы достоверно превышали таковые у пациентов основной группы в течение всего периода наблюдения. Изменения показателей провоспалительных цитокинов напрямую зависели от течения послеоперационного периода, характера температурной реакции организма и лейкоцитоза.

ИЛ-10 экспрессируется активированными Т-хелперами 2-го типа, моноцитами, макрофагами, тучными клетками. Продукция ИЛ-10 регулируется другими цитокинами: ИЛ-4 и ИЛ-13 стимулируют, а ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-12, ИЛ-15, ФНО, наоборот, индуцируют синтез ИЛ-10 в моноцитах, Т-, В-, НК- и тучных клетках. ИЛ-10 обладает мощным противовоспалительным, иммуномодулирующим, иммуносупрессивным эффектом. Главная роль ИЛ-10 – это ингибирование избыточного синтеза провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО – активированными макрофагами и Т-хелперами 1-го типа. ИЛ-10 может ингибировать противомикробный ответ на ранних стадиях воспаления, защищает организм от гипервоспаления и повреждения тканей, вызванных механизмами защиты от инфекции. ИЛ-10 как иммуносупрессивная молекула предупреждает аутоиммунные нарушения, а также играет ключевую регуляторную роль при аллергии. При септическом процессе высокие концентрации ИЛ-10 ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. Содержимое ИЛ-10 в сыворотке крови здоровых доноров не превышает 30 пг/моль.

При проведении анализа полученных результатов в динамике отмечен высокий уровень ИЛ-10 в течение послеоперационного периода в обеих группах, с максимумом его значений на 3-тй сутки и постепенным снижением к 10-му дню. Однако у пациентов контрольной группы уровень ИЛ-10 был значительно выше, чем соответствующие показатели в основной группе, в которой наблюдалось более благоприятное течение послеоперационного периода (табл. 2).

Указанные выше изменения про- и противовоспалительных цитокинов свидетельствуют о регрессе воспалительного ответа в основной (исследуемой) группе и о более продолжительном персистировании воспаления в контрольной группе.

Следует отметить, что у одного больного в контрольной группе и у двух – в группе исследования (4 и 3% случаев соответственно) на 3-4-е сутки после операции отмечено развитие осложнения – пневмонии. Эти больные имелиотягощенный анамнез: курение, хронический бронхит, чрезмерную массу тела. Во время проведения рентгенографии легких до операции были выявлены признаки хронического бронхита и умеренные застойные явления в нижних долях легких, что не требовало проведения дополнительных лечебных мероприятий в предоперационном периоде. На фоне пневмонии общее состояние больных было более тяжелым, сопровождалось гектической лихорадкой с ознобами и лейкоцитозом до $20 \times 10^9/\text{л}$ со значительным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, что обусловило проведение более интенсивной антибактериальной терапии. Связь тяжести состояния с активным воспалительным процессом в верхних мочевых путях была исключена (рентгенография, УЗИ).

Во время исследования цитокинового профиля выявлено значительное повышение (до 20 раз) уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и высокие показатели (> 100 пг/моль) противовоспалительного ИЛ-10 на протяжении 10 сут. Нормализация состояния наступила на 10-11-е сутки на фоне нормализации рентгенологической картины легких.

У одного больного контрольной группы и у двух из группы исследования наблюдалось нагноение послеоперационной раны на 5-е сутки, не сопровождавшееся ухудшением общего состояния и не требовавшее дополнительных хирургических манипуляций.

Выводы

Наличие персистирующего воспалительного процесса в ПЖ у больных с ДГПЖ может быть причиной развития острого воспалительного процесса в послеоперационном периоде. Применение представленной схемы лечения (антибактериальная терапия согласно результатам бактериологического исследования в сочетании с препаратом Витапрост форте), направленной на снижение активности хронического воспаления в ПЖ до операции, дает возможность достоверно снизить активность инфекционно-воспалительного процесса в послеоперационном периоде. Изменения исследуемых показателей – цитокинов различных классов – позволяет оценивать активность воспалительного процесса. Использование у пациентов с ДГПЖ в до- и послеоперационном периоде цитомединов в виде ректальных свечей Витапрост форте имеет более выраженный противовоспалительный эффект, чем инъекции препарата Простатилен.

Список использованной литературы

1. Бондаренко Ю.М. Порівняльний огляд післяопераційних ускладнень у хворих на гіперплазію передміхурової залози // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 11-14.
2. Возианов А.Ф., Пасечников С.П. Современные подходы к лечению аденомы предстательной железы // Лікування та діагностика. – 1998. – Т. 1, № 9. – С. 10-13.
3. Голубчиков В.А., Ситников Н.В., Кочетов А.Г. и др. Оптимизация лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы с сопутствующим абактериальным хроническим простатитом (категория III A) // Урология. – 2005. – № 4. – С. 9-12.
4. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20-35.
5. Ухаль М.І., Меленевський Д.А., Анчев А.С., Ілляшенко С.А. Алгоритм організаційних і профілактичних заходів ранніх і пізніх ускладнень при оперативному втручанні на передміхуровій залозі у хворих середнього та похилого віку // Урологія. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 25-29.
6. Давидов М.И. Лечение аденомы предстательной железы с сопутствующим хроническим бактериальным простатитом // Урология. – 2011. – № 1. – С. 21-28.
7. Baigrie R.J., Lamont P.M., Kwiatkowski D. et al. Systemic cytokine response after major surgery // Br. J. Surg. – 1992. – Vol. 79 (8). – P. 757-760.

Порівняльна ефективність препаратів Вітапрост форте і Простатилен в комплексному лікуванні хворих після операції аденомектомії**В.В. Розсіхін, К.О. Степанова**

Проблема лікування інфекційно-запальних ускладнень післяопераційного періоду аденомектомії залишається актуальною у зв'язку з ви-

сокою частотою розвитку даної патології. У дослідженні оцінено ефективність комбінованого застосування антибіотиків і цитомединів Вітапрост форте і Простатилен в ранньому післяопераційному періоді на основі визначення рівня основних про- і протизапальних інтерлейкінів. Застосування запропонованої схеми лікування дозволяє достовірно знизити активність інфекційно-запального процесу. При цьому використання цитомединів у вигляді ректальних супозиторіїв Вітапрост форте має більш виражений протизапальний ефект, ніж ін'єкції препарату Простатилен.

Ключові слова: аденомектомія, хронічний простатит, цитомедіни, цитокини.

Comparative efficacy Vitaprost forte and Prostatilen in complex treatment of patients after surgery prostatectomy**V.V. Rossikhin, K.A. Stepanova**

The problem of the treatment of infectious and inflammatory postoperative complications prostatectomy remains relevant because of the high incidence of this disease. The study evaluated the efficacy of combined use of antibiotics and cytomedines Vitaprost Prostatilen forte and in the early postoperative period on the basis of determining the level of the main pro- and anti-inflammatory interleukins. Application of the proposed treatment regimen significantly lowers the activity of infectious-inflammatory process. The use cytomedines in rectal suppositories Vitaprost fort has a pronounced anti-inflammatory effect than injections Prostatilen.

Keywords: prostatectomy, chronic prostatitis, cytomedines, cytokines.

①