

БАЛЬНАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ НАРУШЕНИЯ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО СТАТУСА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАМКАХ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРОГНОЗА ХРОНИЧЕСКОГО АБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА

А.А. Люлько, Н.А. Горбатый, А.О. Бурназ, И.Н. Никитюк

*Запорожская медицинская академия последипломного образования
Кафедра урологии*

Хронический абактериальный простатит (ХП) в настоящее время занимает одно из ведущих мест среди заболеваний предстательной железы (ПЖ) и является довольно распространенным заболеванием у мужчин. Согласно сведенных статистик, ХП страдают от 20 до 70% мужчин репродуктивного возраста. ХП значительно снижает качество жизни пациентов, сопровождаясь психосоматическими расстройствами, неврозом и депрессией. Рост этой патологии обусловлен эпидемическим подъёмом инфекций, передаваемых половым путем, социально-экономическим расслоением общества, урбанизацией, изменением полового поведения мужчины и женщины и т.д. [1-4].

На современном этапе ХП рассматривается как полиэтиологическое заболевание, в основе возникновения и рецидивирования которого, помимо действия инфекционных факторов, лежат нейровегетативные и гемодинамические нарушения, сопровождаемые ослаблением местного и общего иммунитета, аутоиммунными (воздействие эндогенных иммуномодуляторов – цитокинов и лейкотриенов), гормональными, химическими (рефлюкс мочи в простатические протоки) и биохимическими (цитраты) процессами, а также аберрациями пептидных факторов роста. В связи с тем, что количество лейкоцитов в секрете ПЖ не всегда сопряжено с клиническими симптомами простатита, некоторые авторы рекомендуют использовать определение уровня цитокинов, которые не только важны для патогенеза воспаления, но и могут служить диагностическими маркерами воспаления [3].

Однако, несмотря на многочисленные исследования ряда учёных, некоторые вопросы этиологии, патогенеза, диагностики ХП остаются достаточно спорными и не совсем ясными и требуют более глубокого изучения [5-8]. Важно отметить, что ХП характеризуется хроническим, с циклическим характером, течением с периодами ремиссий и обострений, а при неадекватном лечении и поздней диагностике приводит к нарушению функции органа. Это, в свою очередь, ведёт к бесплодию, напряжению внутрисемейных отношений, увеличению числа разводов [9]. Различные способы диагностики ХП указывают на разносторонний подход к представленной проблеме. При этом продолжается поиск более оптимальных методов обследования для субклинического выявления патологических изменений в ПЖ и возможности дальнейшего прогнозирования течения заболевания.

Такая задача, возможно, может быть решена с помощью комплексной клинической оценки цитокинового статуса, с учетом патогенеза ХП с позиций иммунного дисбаланса ПЖ [5,8]. Это даёт возможность разработать своевременно профилактические приемы, подобрать адекватную схему лечения данного заболевания, индивидуализировать лечебные мероприятия [5,11,12].

Цель исследования – изучить диагностическую возможность использования параметров местного цитокинового звена иммунитета предстательной железы, как возможных факторов развития рецидива заболевания у больных хроническим абактериальным простатитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для реализации поставленной цели было обследовано 115 пациентов. Из них 35 здоровых мужчин сопоставимых по возрасту с больными хроническим абактериальным простатитом (возраст от 22 до 66, в среднем $45,7 \pm 4,74$ лет). Длительность заболевания ХП составила от 1 до 12 лет. Всем больным проводили общеклинические и дополнительные обследования, включавшие: выяснение анамнеза заболевания и жизни, пальцевое ректальное исследование, микроскопию секрета предстательной железы, мазок из уретры с последующим посевом на наличие микрофлоры и специфической инфекции, посев секрета предстательной железы на микрофлору, УЗИ предстательной железы и мочевого пузыря с трансректальным датчиком. Критериями определения рецидива ХП являются жалобы пациентов: тяжесть внизу живота, боль различной интенсивности в области промежности или в прямой кишке, усиливающиеся при дефекации, озноб, повышение температуры тела, затруднённое мочеиспускание, боль в суставах и мышцах, учащенное мочеиспускание, выделение слизи из мочеиспускательного канала после натуживания, прерывистая струя мочи. При лабораторном обследовании – воспалительные изменения в секрете ПЖ, при пальцевом ректальном осмотре – болезненность, отёчность ПЖ, сглаженность междолевой бороздки, при ТРУЗИ ПЖ – изменение эхоструктуры, изменение размеров ПЖ, наличие участков фиброза или эхопозитивных включений по типу кальцинатов.

Выраженность симптоматики оценивали по международному индексу симптомов хронического простатита согласно тест-шкалы NIH-CPSI. Суммарный показатель шкалы варьирует от 0 до 43 баллов. Чем выше показатели, тем более выражена симптоматика заболевания. Разграничение показателей являются следующими: 0-14 – мало выраженная симптоматика; 15-29 – умеренная симптоматика; 30-43 – выраженная симптоматика.

Для оценки уровня цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-4, TNF- α проводили забор секрета предстательной железы в количестве 0,3-0,5мл, и исследовали его с помощью иммуноферментных тест-систем «BTS-330» (фирма «Biosystems» пр-во Испания) и «Stat-fax-303 plus» (фирма «Avareness Technology-inc» пр-во США). Коли-

чественное измерение уровней IL-1 β , IL-6, IL-4, TNF- α проводилось с помощью наборов реагентов ProCon (производитель: ООО «Протеиновый контур», г.Санкт-Петербург). Измерение активности цитокинов проводили в пкг/мл.

Для оценки уровня sIgA проводился забор секрета предстательной железы в количестве 0,3-0,5мл, и исследование его с помощью иммуноферментных тест-систем «BTS-330» (фирма «Biosystems» пр-во Испания) и «Stat-fax-303 plus» (фирма «Avareness Technology-inc» пр-во США). Применялся набор реагентов для иммуноферментного определения секреторного IgA производителя «Хема-Медика», г.Санкт-Петербург.

С целью исключения влияния характера распределения изучаемых величин, выраженных в количественных шкалах, предпочтение отдавали непараметрическим статистическим методам анализа (для проверки гипотезы о нормальности распределения вариантов, выраженных в количественной шкале, применяли коэффициенты асимметрии и эксцесса, а также критерии Шапиро-Уилкса и χ^2 , сравнивая полученные данные с соответствующими критическими величинами при уровне значимости $<0,05$).

С целью разработки системы оценки выраженности нарушения функционального состояния ПЖ у больных ХП путем бально-математического моделирования, а также для оценки того, насколько точно выбранные нами факторы дают возможность прогнозировать группу риска развития обострений при составлении дифференциального алгоритма – использовали множественный линейный дискриминантный анализ Фишера, при проведении которого для отбора наиболее информативных признаков нами была использована процедура пошагового включения переменных.

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки того, насколько точно выбранные нами факторы позволяют прогнозировать

риск развития рецидива ХП, а также для составления дифференциального алгоритма – использовали множественный линейный дискриминантный анализ Фишера, при проведении которого для отбора наиболее информативных признаков нами была использована процедура пошагового включения переменных. Рассчитывали значение Wilks' Lambda, оценивали полученную систему классификационных уравнений, анализ канонических корреляций и адекватность полученной модели.

Такие критерии нарушения ПЖ как расстройство со стороны мочеполового аппарата, формирование эректильной дисфункции, манифестация неврологических отклонений по причине фиксации внимания больных на своем состоянии здоровья, обычно свидетельствуют уже о поздних этапах патологического процесса в ПЖ, который, в свою очередь, способствует как развитию бесплодия, так и указывает на высокий риск развития осложнений и возможное

присоединение инфекционного агента [1-3]. Все это свидетельствует о необходимости внедрения надежного раннего способа диагностики субклинических этапов поражения ПЖ, к которым также относят локальный иммунный дисбаланс, при ХП. В условиях характерной малосимптомности определение бессимптомных стадий ХП позволит своевременно разработать индивидуальный алгоритм терапии, подбор патогенетически обоснованного лечения и предотвратить прогрессирование ХП, оценить риск развития осложнений [4].

Как наглядно видно из представленных результатов дискриминантного анализа в таблице 1, наибольшей дискриминационной способностью обладают признаки ИЛ-1β, ФНО, уровень sIgA. Далее провели повторно дискриминантный анализ только с этими переменными согласно предложенной бальной системе оценки риска развития рецидива заболевания.

Таблица 1

Модель прогноза риска развития рецидива у больных ХП

Показатели	Лямбда Уилкса	Частичное значение лямбды Уилкса	F-значение	Уровень значимости	Толерантность	Ценность R ²
ИЛ-1β	0,512856	0,635574	26,94895	0,00088	0,392297	0,607703
ФНО	0,380614	0,925723	3,77111	0,026584	0,381469	0,618531
sIgA	0,367380	0,887251	5,97259	0,003616	0,713844	0,286156

По клиническим и лабораторным исследованиям, по показателям секреторного IgA, IL-1b, IL-4, IL-6, TNF-a определяли группу степени риска рецидивов ХП.

В ходе процедуры цензурирования данных концентрации sIgA секрета ПЖ контрольной группы, 5 и 95 перцентили указанного показателя обследуемых практически здоровых лиц составили 84,47 и 159,89мкг/мл с медианой 120,21мкг/мл, соответственно. Это позволяет отметить, что подавляющее большинство значений здоровой популяции пациентов будет заключаться именно в указанные концентрационные пределы, что, в свою очередь, также указывает на возможность использования представленных границ (в частности, нижней, 5 перцентиль,

округленно, 85мкг/мл) для определения пограничных значений у пациентов с соответствующей патологией, позволяя оценивать выраженность нарушений с возможностью прогнозирования риска развития рецидива.

В тоже время следует отметить, что у пациентов в стадии ремиссии, у которых показатель секреторного IgA был ниже 50мг/мл, а активность IL-1b выше 480пг/мл, TNF-a выше 600пг/мл отмечалась частота рецидивов более 3 раз в год, особенно это прослеживалось у пациентов, у которых одновременно был снижен показатель секреторного IgA и повышены показатели IL-1b и TNF-a. Таким образом, при установлении группы риска у обследуемых пациентов с ХП использовали следующую баль-

ную систему оценки степени нарушения локального иммунного статуса ПЖ и возможного предиктора рецидива заболевания (Табл.2):

0 баллов – ИЛ-1 β менее 300 пг/мл или ФНО <520 пг/мл или sIgA \geq 85 мкг/мл в секрете ПЖ.

1 балл – ИЛ-1 β в диапазоне 300-480 пг/мл или ФНО 520-600 пг/мл или sIgA 50-85 мкг/мл.

2 балла – ИЛ-1 β >480 пг/мл или ФНО >600 пг/мл или sIgA <50 мкг/мл.

Указанные критерии рассчитаны и запатентованы нами как критические значения, при которых регистрировали более 3 эпизодов обострения в год (группа высокого риска), т.е. эти цифры являются статистически обоснованными количественными значениями уровня цитокинов в контрольной группе с частыми рецидивами.

Таблица 2

Критерии балльной оценки прогнозирования риска рецидива у больных ХП

Показатели	0 баллов	1 балл	2 балла
ИЛ-1 β , пг/мл	<300	300–480	\geq 480
ФНО, пг/мл	<520	520–600	\geq 600
sIgA, мкг /мл	\geq 85	50-85	<50

Критическое значение ИЛ-1 β принято округленно за 300пкг/мл – показатель указывает критическое значение верхней границы контрольной группы, выше которого высокая вероятность развития рецидива хронического простатита. Чем выше показатель ИЛ-1 β в секрете предстательной железы по отношению к критическому значению (300пкг/мл), тем выше степень риска рецидивирования хронического простатита, и чем ближе значение показателя ИЛ-1 β в секрете предстательной железы к контрольному, тем степень риска рецидивирования хронического простатита достоверно ниже [13].

Далее, согласно балльной оценки риска рецидива при ХП в рамках интерпретации результатов (Табл.1), установление риска рецидива проводилось путем подсчета суммарного количества баллов: 1 группа (сумма баллов 0-1) – пациенты, у которых не были выявлены откло-

нения в изучаемых показателях (отклонения клинически не значимы, низкий риск развития рецидива в течение года); 2 группа (пациенты с суммой баллов 2-4 включительно) – риск развития рецидива умеренный (вероятность более чем у 50% лиц) и 3 группа – больные с балльным показателем больше 4 (риск развития рецидива высокий (до 90%)).

Проанализировав полученные данные, провели дискриминантный анализ с вышеотмеченными 3 переменными, обладающими наибольшими дискриминантными способностями в определении риска развития рецидива. Полученные результаты дискриминативной модели представлены в таблице 2. По данным показателя лямбды Уилкса (Wilks' Lambda) и по F-значению (0,308 и 17,12 (p<0,001), соответственно) можно сделать вывод, что предложенная модель практически корректная. При этом проводится оценка не только состояния воспалительных маркеров, но и учитывается наличие дисфункции простатпротективных субстанций – уровень секреторного IgA.

Также необходимо отметить, что вероятность ошибки прогноза наличия и выраженности поражения ПЖ у больных ХП составляет 8%, т.е. не существенно увеличилась менее чем на 5% по сравнению с анализом, проведенным с использованием всех 25 факторов (значение Wilks' Lambda составило 0,109, F=48,17 при p<0,001). Таким образом, редукция количества используемых параметров не привела к снижению качества и значимости классификации. Выделенные 3 показателя имеют статистически значимые дискриминантные свойства в отношении определения вероятности обострения ХП (значение Wilks' Lambda составило 0,128 при F=21,67 p<0,001, что свидетельствует о хорошей дискриминации и корректности предложенной классификации).

Мы проанализировали наших пациентов исходно, рассчитав априори вероятность развития рецидива в ближайший год, и сопоставили полученные метрологические параметры с реальными данными после года наблюдения. Результаты дискриминантного анализа детерминантов, характеризующих факт наличия высокого и очень высокого риска развития рецидива, представлены в таблице 3, согласно которым можно априорно прогнозировать риск развития обострения у пациентов с ХП.

Априорные вероятности для групп с различным риском развития рецидива при ХП

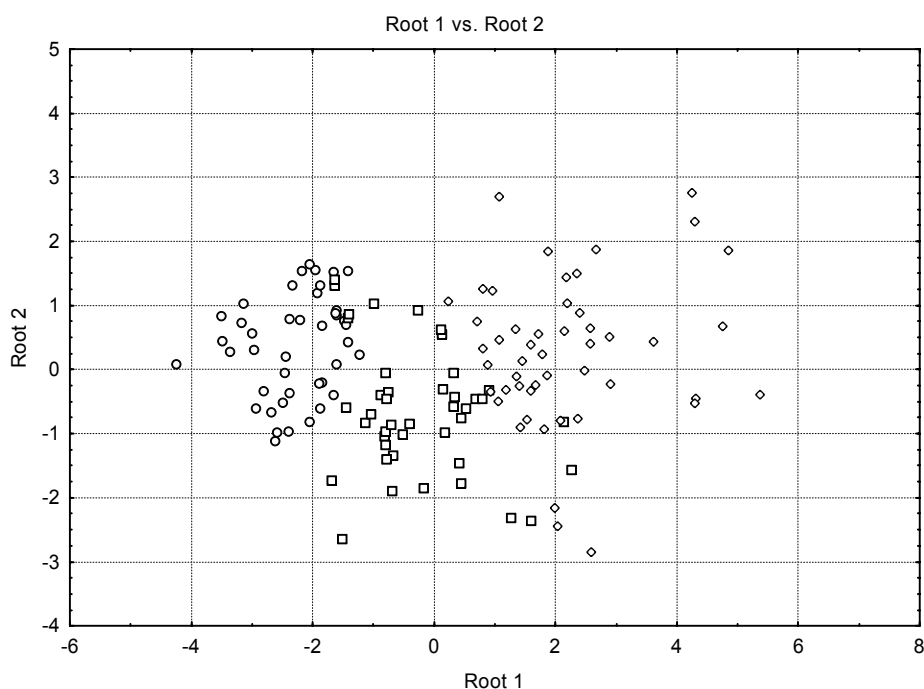
Прогнозируемый риск	Фактический риск			Всего
	Высокий	Умеренный	Низкий	
Высокий	13	6	0	19
Умеренный	5	43	3	51
Низкий	0	7	38	45
Итого	18	56	41	115

Далее, для установления диагностической ценности показателей ИЛ-1 β , ФНО и sIgA в качестве маркеров выраженности риска обострений воспалительного процесса в ПЖ у больных ХП, мы провели определение таких метрологических параметров как чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предсказательная значимость предлагаемого теста. На основании сравнения результатов, полученных при определении ИЛ-1 β , ФНО и sIgA первоначально и апостериорно, определяли необходимые для расчета метрологических показателей исходные данные: число истинноположительных результатов (количество больных с совпавшим риском, диагностированным тестируемым методом и оцененный в реальности); число

истиннонегативных результатов, ложнопозитивных результатов и ложнонегативных результатов.

Как свидетельствуют полученные нами данные, метод диагностики рисков развития рецидива при ХП по уровню ИЛ-1 β , ФНО и sIgA обладает достаточно высокой чувствительностью (70,69%), специфичностью (95,74%), положительной и отрицательной предсказательной значимостью (95,35% и 72,58%, соответственно) в отношении прогнозирования реального риска обострений у пациентов с ХП.

Далее мы провели канонический анализ дискриминации для каждой функции, отражающей риск развития рецидива ХП в течение следующих 12 месяцев (Рис.).



○ - низкий риск □ - умеренный риск ◇ - высокий риск

Характер дискриминации для каждой функции, отражающей риск развития рецидива ХП в течение следующих 12 месяцев (данные канонического анализа)

Это позволяет констатировать отсутствие или наличие поражения ПЖ с оценкой выраженности нарушений в иммунном статусе органа. Приведенный метод позволяет в полной мере оценить вероятность развития обострения заболевания.

Таким образом, на основании этих статистически обоснованных данных, предложен новый подход в оценке риска развития рецидива ХП в стадии ремиссии, который позволит не только адекватно и достоверно оценить выраженность патологических изменений в локальном иммунном статусе ПЖ, но и определить уровень риска возникновения разнообразных осложнений, что позволит своевременно провести необходимые лечебные мероприятия по коррекции нарушения функционального состояния ПЖ при ХП с индивидуальным назначением патогенетически обоснованной терапии и предотвратить появление патологических изменений в организме больных ХП, связанных с прогрессированием заболевания.

ВЫВОДЫ

1. На основании полученных и статистически оцененных данных, предложен новый подход в оценке риска развития рецидива ХП в стадии ремиссии, который позволит адекватно и дос-

товерно оценить выраженность патологических изменений в локальном иммунном статусе ПЖ.

2. Этот метод также позволяет статистически обоснованно определить уровень риска возникновения разнообразных осложнений со стороны ПЖ, что способствует своевременному проведению необходимых лечебных мероприятий по коррекции нарушения функционального состояния ПЖ при ХП с индивидуальным подбором патогенетически обоснованной терапии и предотвратить появление патологических изменений в организме больных ХП, связанных с прогрессированием заболевания.

3. Пациенты с нормальными показателями секрета ПЖ, ТРУЗИ, клинически незначимыми жалобами и изменениями ПЖ при ректальном осмотре, но при наличии повышенных уровней провоспалительных цитокинов секрета ПЖ – ФНО (более 600 пг/мл) и ИЛ-1 β (более 480 пг/мл) в сочетании с низким уровнем секреторного IgA (менее 50 мкг/мл), достоверно характеризуются высокой частотой рецидива в ближайший год (вероятность более 95%).

Поэтому сегодня актуальным и перспективным является принцип индивидуального подхода с учетом локального иммунного статуса ПЖ при оценке риска развития рецидива патологического процесса при абактериальном ХП [2, 3].

Список литературы

1. *Повышение клинко-иммунологической эффективности комплексного лечения больных хроническим простатитом / О.И. Братчиков [и др.]. – Урология, 2008. – № 2. – С.44-48.*
2. *Анализ цитокинов семенной плазмы и сыворотки крови больных хроническими простатитами при иммунотерапии естественным комплексом цитокинов и противомикробных пептидов / Л.В. Ковальчук [и др.]. – Журнал микробиологии, 2007. – № 5. – С.57-61*
3. *Роль цитокинов в диагностике хронического простатита / С.В. Разумов, А.А. Медведев, Н.В. Чурун [и др.]. – Урология, 2003. – № 6. – С.25-27.*
4. *Мягков Ю.А. Современные подходы в диагностике и лечении хронического простатита / Ю.А. Мягков, В.В. Аплетев. – Материалы 2 Всероссийской конференции «Мужское здоровье». Москва, 2005. – С.215-218.*
5. *Калинина С.Н. Клинико-иммунологические нарушения у больных хроническим простатитом, обусловленным урогенитальной инфекцией / С.Н. Калинина, О.Л. Тиктинский, В.П. Александров. – Урологи, 2006. – № 3. – С.74-79.*
6. *Лоран О.Б. Хронический простатит одна болезнь? / О.Б. Лоран, Е.И. Велиев, А.В. Живов. – Урология, 2009. – №1. – С.70-75.*
7. *Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб: ООО «Издательский Фолиант», 2008. – 552с.*
8. *Wiygul R. Prostatitis: epidemiology of inflammation / R. Wiygul. – Curr. Urol. Rep, 2005. – Vol. 6(4). – P.282-289.*
9. *Проблема хронического неинфекционного простатита с позиций доказательной медицины / О.И. Аполихин [и др.]. – Материалы X Российского съезда урологов. М., 2002. – С.223-227.*

10. *Простатит* / под ред. П.А. Щеплева. – М.: Издательский дом Медпрактика, 2005. – 224с.

11. Семенов А.В. Эффективность применения ликопида у больных хроническим абактериальным простатитом, сопровождающимся нарушением фертильности / А.В. Семенов, Н.Ю. Сотникова, А.А. Мартенова. – Медицинская иммунология, 2007. – Т. 9., № 4-5. – С.435-446.

12. Сейидов И.Ш. Клинико-патогенетическое обоснование применения препарата «Иммуновит» в комплексном лечении хронического бактериального простатита: автореф. дис. канд. мед. наук / И.Ш. Сейидов. – Тюмень, 2005. – 23с.

13. Патент № 39837 України, МПК (2009) G 01N 33/00. Спосіб визначення високого ризику рецидиву хронічного простатиту/О.О. Люлько, М.А. Горбатий (Україна). – № 2008 12813; Заявл. 03.11.2008; Опубл. 10.03.2009 // Промислова власність, – 2009. – №5.

Реферат

БАЛЬНА СИСТЕМА ОЦІНКИ ПОРУШЕННЯ ЛОКАЛЬНОГО ІМУННОГО СТАТУСУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ В РАМКАХ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ПРОГНОЗУ ХРОНІЧНОГО АБАКТЕРІАЛЬНОГО ПРОСТАТИТУ

О.О. Люлько, М.А. Горбатий, О.О. Бурназ, І.М. Никитюк

Метою дослідження було вивчити діагностичну можливість використання цитокінів соку передміхурової залози, як можливих факторів розвитку рецидиву захворювання у хворих на хронічний абактеріальний простатит. Для реалізації поставленої мети було обстежено 115 пацієнтів. З них 35 здорових чоловіків порівнянних за віком з хворими на хронічний абактеріальний простатит (вік від 22 до 66). На підставі статистично обґрунтованих даних запропоновано новий підхід в оцінці ризику розвитку рецидиву хронічного простатиту в стадії ремісії, який дозволить не тільки адекватно і достовірно оцінити виразність патологічних змін в локальному імунному статусі передміхурової залози, але і визначити рівень ризику виникнення різноманітних ускладнень, що дозволить своєчасно провести необхідні лікувальні заходи з корекції порушення функціонального стану передміхурової залози при простатиті з індивідуальним призначенням патогенетично обґрунтованої терапії та запобігти появі патологічних змін в організмі хворих на простатит, пов'язаних з прогресуванням захворювання.

Ключові слова: хронічний абактеріальний простатит, секреторний імуноглобулін А, рецидив хронічного простатиту, секрет передміхурової залози, інтерлейкіни, бінарна логістична регресія.

Summary

SCORE SYSTEM FOR ASSESSMENT OF PROSTATE LOCAL IMMUNE STATUS DISORDERS IN FRAME OF THE FORECAST MATHEMATICAL MODELLING OF CHRONIC ABACTERIAL PROSTATITIS

A.A. Lyulko, N.A. Gorbaty, A.O. Burnaz, I.N. Nikityuk

The aim was to explore the diagnostic possibility of using prostate fluid cytokines as possible factors of relapse in patients with chronic abacterial prostatitis. For this purpose 115 patients, with chronic abacterial prostatitis (aged 22 to 66) were examined. Control group 35 healthy men of the same age was also included. On the basis of statistically valid data, a new approach in evaluating the risk of chronic prostatitis relapse at remission was justified, which will allow not only adequately and accurately assess the severity of pathological changes in the local immune status of the prostate, but also to determine the level of risk for various complications, which allow for a timely necessary treatment measures to correct of the damage of the prostate and for individual approach with a pathogenetically substantiated therapy and prevent the appearance of pathological changes at the patients with chronic abacterial prostatitis, associated with disease progression.

Key words: chronic abacterial prostatitis, secretory immunoglobulin A relapse of chronic prostatitis, prostate secret, interleukins, binary logistic regression.