

## ПОКАЗАТЕЛИ ИОНОФОРЕТИЧЕСКИХ ПРОБ У БЕСПЛОДНЫХ И ФЕРТИЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Садретдинов Р.А.<sup>1</sup>, Полунин А.А.<sup>1</sup>, Воронина Л.П.<sup>1</sup>, Асфандияров Ф.Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия (414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121), e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru

Обследованы 280 пациентов с хроническим простатитом (ХП) на фоне инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Среди больных хроническим простатитом выделены 2 группы пациентов: бесплодные мужчины (140 человек) и фертильные мужчины (140 человек). Группу контроля составили 50 соматически здоровых мужчин репродуктивного возраста. Для оценки функционального состояния микрососудов кожи в проекции предстательной железы нами был использован метод лазерной доплеровской флоуметрии, дополненный ионофоретическими пробами с нитропруссидом натрия и ацетилхолином. Было доказано, что в группе фертильных пациентов с ХП на фоне ИППП продолжительность вазодилатации уменьшена. У бесплодных пациентов с ХП способность к поддержанию вазодилатации уменьшена как при отсутствии, так и при наличии ИППП. Однако воспалительный процесс на фоне микст-инфекции приводит к дополнительному угнетению вазодилатирующей способности микрососудистого эндотелия. Таким образом, наличие ИППП у бесплодных мужчин с хроническим простатитом выступает как фактор, усугубляющий дисфункцию эндотелия.

Ключевые слова: хронический простатит, лазерная доплеровская флоуметрия, вазодилатация, инфекции, передающиеся половым путем

## THE INDICATORS IONOPHORETICALLY SAMPLES OF INFERTILE AND FERTILE PATIENTS WITH CHRONIC PROSTATITIS DEPENDING ON THE PRESENCE OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS

Sadretdinov R.A.<sup>1</sup>, Polunin A.A.<sup>1</sup>, Voronina L.P.<sup>1</sup>, Asfandiyarov F.R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State budget educational institution of higher professional education «Astrakhan state medical university», Astrakhan, Russia (414000, Astrakhan, Bakinskaya Street, 121), e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru

The study covered 280 patients with chronic prostatitis (CP) on the background of sexually transmitted infections (STI). Patients with chronic prostatitis were divided into 2 patient groups: infertile males (140) and fertile males (140). The control group consisted of 50 somatically healthy males of a reproductive age. To assess the functional state of skin microvessels in the projection of the prostate gland, we used the method of Laser Doppler Flowmetry supplemented by iontophoretic probes with sodium nitroprusside and acetylcholine. It was proved that duration of vasodilation is reduced in the group of fertile patients with CP on the background of STI. In infertile patients with CP, the ability to maintain vasodilation to reducing on both in the absence and in the presence of STIs. However, the inflammatory process on the background of mixed infection leads to additional inhibition of vasodilating capacity of the microvascular endothelium. Thus, the presence of STIs in infertile men with chronic prostatitis acts as an aggravating factor for endothelial dysfunction.

Keywords: chronic prostatitis, laser Doppler flowmetry, vasodilation, infections, sexually transmitted diseases

Значимость проблемы репродуктивного здоровья мужчин при инфекциях, передающихся половым путем (ИППП), возросла в последние десятилетия по нескольким причинам. Доказана широкая распространенность инфекций урогенитального тракта у мужчин преимущественно полового происхождения [1, 3]. Инфицированность в различных популяциях по данным Европейского центра по контролю и профилактике заболеваний варьирует в пределах 3–11%. Большинство российских публикаций указывают на более

высокий уровень распространенности основных форм ИППП: до 20–30% в общей популяции [2].

Неблагополучной остается ситуация по ИППП среди детей и репродуктивно активной части населения. Причиной заражения ИППП чаще являются ранние половые контакты, частая смена половых партнеров, низкая информированность населения о путях передачи ИППП и т.д. ИППП нередко являются причиной распада семьи [7]. Трудности контроля за распространением ИППП связаны с усилением миграционных потоков, расширением сети негосударственных медицинских организаций, активным использованием самолечения и др. Все это благоприятствует формированию скрытых очагов инфекции и развитию резистентности инфекционных агентов к антибактериальным препаратам, которая прослеживается во всем мире и нередко обусловлена генетическими факторами [2].

В последние годы широко изучается роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического простатита [4, 5]. Представляет интерес изучение влияния ИППП на состояние микрососудистого эндотелия при хроническом простатите, а также взаимосвязь эндотелиальной дисфункции, в том числе индуцированной ИППП, с развитием бесплодия.

### **Цель исследования**

Изучить показатели иммунофлуоресцентных проб у бесплодных и фертильных больных хроническим простатитом в зависимости от наличия инфекций, передающихся половым путем.

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук за проект «Хронический простатит в развитии мужского бесплодия» (МК-6729.2015.7). Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 3.10.2014, протокол № 9). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

Первично из 940 обследованных мужчин были отобраны 280 пациентов с хроническим простатитом на фоне инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Диагноз хронического простатита устанавливали на основании наличия у пациентов характерной клинической картины, результатов физикального обследования и лабораторно-инструментальных данных. Длительность хронического простатита на фоне ИППП варьировала от 2 до 6 лет. У 23% пациентов причиной простатита явился трихомониаз, в остальных случаях обнаруживалась микст-инфекция: сочетание трихомониаза с хламидиозом (19%), трихомониаза с микоплазмозом (29%), трихомониаза с уреоплазмозом (24%) и трихомониаза с кандидозом (5%).

Все пациенты с хроническим простатитом на фоне ИППП были разбиты на 2

основные группы: 1-я группа – «бесплодные мужчины» (140 человек) и 2-я группа – «фертильные мужчины» (140 человек). Группу контроля составили 50 практически здоровых мужчин репродуктивного возраста, проходивших диспансерное поликлиническое обследование.

Комплексное обследование пациентов проводилось на клинической базе кафедр дерматовенерологии и урологии ГБОУ ВПО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. На каждого пациента заполнялась индивидуальная план-карта, в которую вносились клинические параметры, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Было проведено комплексное обследование каждого пациента для выявления ИППП и сопутствующих осложнений со стороны урогенитальной сферы. Полученные данные сопоставляли с критериями включения/исключения.

Критерием отбора в 1-ю основную группу явилось отсутствие беременности в браке в течение одного года у лиц репродуктивного возраста при регулярной половой жизни без применения контрацептивных средств. Для исключения женского бесплодия проводился анализ амбулаторных карт женщин с изучением социального статуса, анамнеза, гинекологической и соматической патологии. Возрастные различия между мужчинами из бесплодных пар и контрольной группы отсутствовали. При оценке соматического статуса мужчин обращали внимание на своевременное конституциональное и половое развитие, определение типа телосложения, массо-ростового коэффициента, вторичные половые признаки и наличие гинекомастии. Пациенты с избыточной массой тела и ожирением исключались.

Критериями исключения служили также патологические процессы органов мошонки (варикоцеле, кисты, орхит, эпидимит, двусторонний эпидидимит или эпидидимоорхит, перенесенные травмы яичек, перекрут яичек), аномалии развития мочеиспускательного канала, неврологические заболевания мочевого пузыря, генетические аномалии, эндокринные нарушения, системные заболевания прямой кишки, повышенный уровень антиспермальных антител в эякуляте, хронические интоксикации (хронический алкоголизм и др.), иммунное бесплодие, оперативные вмешательства в анамнезе по поводу крипторхизма, варикоцеле, паховой грыжи, гидроцеле; прием препаратов, влияющих на функцию мочеполовой системы.

Урогенитальный статус включал осмотр и пальпаторное исследование органов мошонки с указанием положения, консистенции и размеров яичек, придатков и семявыносящих протоков. При этом нормальные размеры яичка соответствовали 15 мл и больше и определялись с помощью орхидометра Прадера. Для выявления состояния придаточных половых желез выполняли ректальное пальцевое исследование предстательной

железы и семенных пузырьков. Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование яичек, в том числе доплерометрия сосудов семенного канатика, для исключения субклинических форм варикоцеле. Оценка эякулята проводилась в соответствии с требованиями ВОЗ (1999).

Исследование функционального состояния эндотелия кожных микрососудов осуществлялось методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью лазерного анализатора тканевого кровотока «ЛАКК-02» в одноканальной модификации. В качестве стандартной зоны исследования использовалась точка проекции простаты на коже живота над лоном. Для оценки вазодилатирующей функции эндотелия в ходе лазерной доплеровской флоуметрии проводились ионофоретические пробы с 5%-ным раствором ацетилхолина (АХ) и 5%-ным раствором нитропруссид натрия (NO). В ходе каждой ионофоретической пробы мы оценивали следующие показатели: T2-T4 – время развития максимальной вазодилатации (время от начала ионофореза препарата до развития максимального значения показателя микроциркуляции), T4-T6 – время восстановления кровотока (время от максимальной вазодилатации до возвращения показателя микроциркуляции к исходным значениям) и РКК – резерв капиллярного кровотока (степень прироста показателя микроциркуляции в ответ на ионофорез препарата).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc. [6]. Критический уровень статистической значимости принимали 5% ( $p=0,05$ ). Поскольку в большинстве групп признаки имели распределение, отличное от нормального, для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 несвязанных групп использовали U-критерий Манна—Уитни. Для сравнения данных в нескольких группах использовали критерий Краскела—Уоллиса.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

У фертильных больных ХП как без ИППП, так и с ИППП значение РКК NO не имело статистически значимых различий с группой контроля, составляя 215,5 [200,8; 258,2] % ( $p=0,804$ ) и 221,9 [184,2; 264,4] % ( $p=0,094$ ) соответственно против 215,5 [202,8; 244,2] %. Различия между группами фертильных больных ХП без ИППП и фертильных больных ХП с ИППП были статистически незначимы ( $p=0,087$ ). У бесплодных больных ХП как без ИППП, так и с ИППП значение РКК NO было статистически значимо ( $p<0,001$ ) меньше, как по сравнению с группой контроля, составляя 193,6 [142; 244,2] % и 195,9 [127,3; 232,4] % соответственно, так и по сравнению с соответствующими группами фертильных больных ХП. Различия между группами бесплодных больных ХП без ИППП и бесплодных больных ХП с ИППП были статистически незначимы ( $p=0,734$ ).

Таким образом, реакция микрососудов на ионофорез прямого эндотелий-независимого вазодилатора не зависела от наличия ИППП, что подтверждалось отсутствием статистически значимой корреляционной взаимосвязи между РКК NO и наличием ИППП ( $r=0,14$ ;  $p=0,08$  в группе фертильных больных ХП и  $r=0,03$   $p=0,745$  в группе бесплодных больных ХП). В то же время в группе фертильных пациентов была выявлена обратная корреляционная зависимость средней силы между РКК NO и наличием микст-инфекции ( $r=-0,51$ ;  $p<0,001$ ), указывающая на угнетение способности микрососудов к расширению под действием прямых вазодилаторов при ХП, поддерживаемым микст-инфекцией. По-видимому, именно у этих пациентов воспалительная гиперемия особенно затрудняет способность микрососудов к дальнейшей дилатации.

Обращало на себя внимание ускорение развития вазодилатации в пробе с ацетилхолином (Т2-Т4 АХ) в группе фертильных больных без ИППП по сравнению с группой контроля. Так, время Т2-Т4 АХ в группе фертильных больных без ИППП составило 100,3 [80,1; 130,7] с, что было статистически значимо ( $p<0,001$ ) меньше 134,7 [116,2; 149,1] с в группе контроля. Напротив, в группах фертильных больных ХП с ИПП, бесплодных больных ХП без ИППП, бесплодных больных ХП с ИППП время Т2-Т4 АХ было статистически значимо больше по сравнению с группой контроля, составляя 140 [105,5; 167,9] с ( $p=0,015$ ), 168,9 [100,4; 203,4] с ( $p<0,001$ ) и 150,2 [129,8; 197,5] с ( $p<0,001$ ) соответственно. Причем в группах фертильных больных ХП без ИППП и с ИППП различия были статистически значимы ( $p=0,034$ ), а в группах бесплодных больных ХП без ИППП и с ИППП статистически значимых различий времени развития вазодилатации выявлено не было ( $p=0,153$ ).

Таким образом, в группе фертильных больных ХП без ИППП наблюдалось ускорение развития вазодилатации, а в группе фертильных больных с ИППП, напротив, замедление развития вазодилатации, что подтверждалось наличием прямой корреляционной взаимосвязи между Т2-Т4 АХ и наличием ИППП ( $r=0,72$ ;  $p<0,001$ ). По нашему мнению, ИППП, приводящие к воспалительной гиперемии, способствуют также развитию торпидности микрососудистого эндотелия у фертильных больных ХП. В группе бесплодных больных ХП прослеживалась лишь статистически незначимая корреляционная взаимосвязь слабой силы между Т2-Т4 АХ и наличием ИППП ( $r=-0,12$ ;  $p=0,153$ ). По нашему мнению, торпидность микрососудистого эндотелия свойственна всем бесплодным больным ХП, как с ИПП, так и без ИППП.

Время поддержания вазодилатации (Т4-Т6 АХ) в группе фертильных больных ХП без ИППП было сопоставимо с Т4-Т6 АХ в группе контроля ( $p=0,657$ ), составляя 155,3 [118,4; 190] с против 157,0 [134,7; 168,7] с соответственно. В группе фертильных больных ХП с ИППП

время Т4-Т6 АХ было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) меньше как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой фертильных больных ХП без ИППП, составляя 116,95 [95,1; 138,2] с. В группе бесплодных пациентов с ХП без ИППП время Т4-Т6 составляло 117,4 [96,9; 138,2] с, что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) меньше по сравнению с группой контроля и группой фертильных больных без ИППП. В группе бесплодных больных ХП с ИППП зависимости времени поддержания вазодилатации от наличия ИППП не наблюдалось: время Т4-Т6 составляло 115,9 [89,6; 138,2] с, что было статистически значимо меньше, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ), однако сопоставимо с группой бесплодных больных ХП без ИППП ( $p = 0,178$ ). Таким образом, именно в группе фертильных пациентов наблюдалось уменьшение продолжительности вазодилатации при наличии ИППП, что подтверждалось выявленной обратной корреляционной взаимосвязью между Т4-Т6 АХ и наличием ИППП ( $r = -0,76$ ;  $p < 0,001$ ). Это указывает на то, что ИППП, поддерживая воспалительный процесс в предстательной железе, приводит к снижению способности микрососудистого эндотелия к поддержанию вазодилатации. В группе бесплодных больных ХП взаимосвязь между Т4-Т6 АХ и наличием ИППП была слабой силы и статистически незначима ( $r = -0,11$ ;  $p = 0,18$ ), однако прослеживалась статистически значимая корреляционная взаимосвязь между Т4-Т6 АХ и наличием микст инфекции ( $r = -0,34$ ;  $p = 0,002$ ). По-видимому, у бесплодных пациентов способность к поддержанию вазодилатации уменьшена как при отсутствии, так и при наличии ИППП, однако воспалительный процесс на фоне микст-инфекции приводит к дополнительному угнетению способности микрососудистого эндотелия к поддержанию вазодилатации.

Прирост показателя микроциркуляции в пробе с ацетилхолином (РКК АХ) во всех исследуемых группах больных ХП был статистически значимо ( $p < 0,001$ ) меньше, чем в группе контроля. Так, в группе фертильных больных ХП без ИППП РКК АХ составил 207,4 [175,4; 259,2] %, против 230,7 [204,9; 284,1] % в группе контроля. В группе фертильных больных с ИППП РКК АХ составил 203,2 [182,2; 228,7] %, что было сопоставимо с группой фертильных больных ХП без ИППП ( $p = 0,499$ ). В группе бесплодных больных ХП без ИППП РКК АХ составил 158,7 [118,4; 219,6]%, что было статистически значимо меньше, чем в группе фертильных больных без ИППП ( $p < 0,001$ ). В группе бесплодных больных наблюдалась зависимость выраженности вазодилатации от наличия ИППП: РКК АХ был статистически значимо меньше, чем в группе больных ХП без ИППП, а также наблюдалась обратная корреляционная взаимосвязь между РКК АХ и наличием ИППП ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,001$ ). В группе фертильных пациентов статистически значимой взаимосвязи выраженности эндотелийзависимой вазодилатации и наличия ИППП не прослеживалось ( $r = -0,05$ ;  $p = 0,5$ ). Итак, во всех группах больных ХП прослеживалось уменьшение реакции микрососудистого

эндотелия на ионофорез эндотелийзависимого вазодилататора, однако зависимость данной реакции от наличия ИППП наблюдалась только в группе бесплодных больных ХП.

### **Выводы**

У бесплодных мужчин хроническим простатитом инфекции, передающиеся половым путем, выступают как фактор, усугубляющий поражение микрососудистого эндотелия и способствующий развитию и поддержанию дисфункции эндотелия.

### **Список литературы**

1. Аполихин О.И. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Д.А. Бешлиев, Т.В. Солнцева, В.А. Комарова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 1. – С. 4–11.
2. Виноградова С.А. Медико-социальные характеристики больных, региональные особенности и факторы распространения гонококковой инфекции в Вологодской области: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2011. – 20 с.
3. Лопаткин Н.А. Урология: национальное руководство / под ред. акад. РАМН Н.А. Лопаткина. – М., 2009. – 1024 с.
4. Мирошников В.М. Лазерная доплеровская флоуметрия в урологии (монография) / В.М. Мирошников, Ф.Р. Асфандияров, В.А. Круглов, Э.Р. Абдулхакимов, М. В. Бредихин, Д.Г. Шафиева. – Астрахань: Изд-во Астраханской государственной медицинской академии, 2009. – 325 с.
5. Полуниин А.А. Характеристика микрокровотока по результатам дыхательной пробы у больных хроническим простатитом различного генеза / А.А. Полуниин, В.М. Мирошников, А.И. Полуниин // Астраханский медицинский журнал. – Т. 7, № 2. – 2013. – С. 77–79.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
7. Шевченко А.Г. Социально-экономическая эффективность целевых медицинских осмотров по выявлению инфекций, передаваемых половым путем: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2008. – 26 с.

### **Рецензенты:**

Дуйко В.В., д.м.н., директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России, г. Астрахань;

Мирошников В.М., д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань.