

ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ – α , СОСТОЯНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И СПЕРМАТОГЕНЕЗА У МУЖЧИН С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНЫМ УРЕТРИТОМ В СУПРУЖЕСКИХ ПАРАХ С СИНДРОМОМ ПОТЕРИ ПЛОДА

Маркелова Е.В.¹, Тулупова М.С.², Хамошина М.Б.², Столина М.Л.¹, Чепурнова Н.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, e-mail: mail@vgtmu.ru;

²ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования Российской Федерации, Москва, e-mail: paracels.kdmc@yandex.ru

В статье представлены результаты исследования фактора некроза опухоли – α (ФНО- α), состояния психоэмоционального статуса и сперматогенеза у мужчин с уретритом при невынашивании беременности в браке. Проведено обследование 251 мужчины из супружеских пар с синдромом потери плода (основная группа – ОГ). Контрольную группу составили 77 мужчин из супружеских пар без репродуктивных потерь (КГ). Проведено анкетирование для выявления скрытых депрессивных состояний с использованием AMS (Aging Males Symptoms) опросника, изучено состояние психосоматической дисрегуляции у мужчин. С целью выявления степени тяжести депрессии использовали шкалу депрессии Бека (Beck Depression Inventory – BDI). При исследовании полученных результатов опроса выявлено, что наиболее часто (в 78,9 % случаев) симптомы психологической шкалы сочетались с отклонениями, соответствующими соматической шкале. Соматические расстройства диагностированы только у пациентов ОГ в 93,4 % исследований. Сексологическая симптоматика по частоте встречаемости выявлялась с одинаковой частотой в I, II и III подгруппах основной группы – 18,6 %, 21,2 % и 23,1 % случаев соответственно. Все мужчины в ОГ имели депрессивные состояния в той или иной степени проявления. Однако депрессия легкой степени тяжести достоверно чаще ($p=0,032$) встречалась в контрольной группе (КГ) – 13,0 % случаев. Депрессивные состояния с умеренной, выраженной и тяжелой степенью диагностированы только в ОГ. Выраженная депрессия встречалась в ОГ у 50,64 % обследованных мужчин. При сопоставлении полученных данных с показателями спермограммы была выявлена прямая корреляция депрессивных состояний умеренной и тяжелой степени выраженности с наличием патоспермии у пациентов. При сопоставлении результатов исследования уровня ФНО- α была выявлена прямая корреляционная зависимость нарушения сперматогенеза, характеризующаяся изменением качественных показателей при нормозооспермии с высокими уровнями ФНО- α в сыворотке венозной крови и эякуляте только у пациентов с вирусно-бактериальным уретритом.

Ключевые слова: депрессия, эякулят, синдром потери плода, ФНО- α .

TUMOR NECROSIS FACTOR - α , STATE AND EMOTIONAL STATUS SPERMATOGENESIS IN MEN WITH CHRONIC VIRAL AND BACTERIAL URETHRITIS IN MARRIED COUPLES WITH MISCARRIAGE

Markelova E.V.¹, Tulupova M.S.², Hamoshina M.B.², Stolina M.L.¹, Chepurnova N.S.¹

¹Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: mail@vgtmu.ru;

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

The article presents the results of a study of tumor necrosis factor – α (TNF- α), the state of mental and emotional status and spermatogenesis in men with urethritis in miscarriage in marriage. The study involved 251 men from couples with miscarriage (main group – MG). The control group consisted of 77 men from couples with no reproductive losses (CG). A survey to identify hidden depression using AMS (Aging Males Symptoms) questionnaire, studied the state of psychosomatic dysregulations in men. Beck Depression Inventory (BDI) was used in order to determine the severity of depression. The study of the obtained results of the survey revealed that the majority of symptoms (in 78.9 % of cases) of psychological scales combined with deficiencies in relevant somatic scale. Somatic disorders were diagnosed only in MG patients in 93.4 % of the studies. The sexual symptoms was detected with similar frequency in the I, II and III subgroups of the main group – 18.6 %, 21.2 % and 23.1 %, respectively. All the men in the MG had depression in varying degrees of manifestation. However, mild depression occurred more frequently ($p<0,05$) in the control group (CG) – 13.0 % of cases. Moderate and severe depressive states were diagnosed only in the MG. Severe Depression occurred in the MG in 50.64 % of the surveyed men. When comparing the data obtained with the semen a direct correlation was found between

moderate and severe depression and the presence of pathospermia in patients. When comparing the results of studies of TNF- α level was found a direct correlation between spermatogenesis disorders characterized by changes in quality indicators in normal morphology sperm and high levels of TNF- α in serum of venous blood and ejaculate only in patients with viral and bacterial urethritis.

Keywords: depression, ejaculate, miscarriage, TNF- α .

Выявление депрессивных расстройств является актуальной проблемой современной медицины. Исследователи установили, что представители сильного пола точно также подвержены депрессии, но обычно скрывают свои переживания и удерживают их внутри [10]. Всем известно, что мужчины очень неохотно признаются в собственной слабости и уязвимости, а в своем большинстве убеждены, что душевные муки и терзания – удел слабых женщин. Подобные установки активно культивируются социумом. Хроническая, не выявленная и не излеченная депрессия со временем разрушает нейронные связи в головном мозге [1,3]. Доказана связь депрессии и самопроизвольного прерывания беременности. Невынашивание беременности – сложная медицинская и социально-значимая проблема, характеризующая качество оказания медицинской помощи супружеским парам, планирующим беременность. Эффективно решить проблему репродуктивных потерь можно только на этапе прегравидарной подготовки супружеской пары в целом [8].

Биологическая взаимосвязь между стрессом и репродуктивным здоровьем обусловлена действием гормонов стресса на уровне коры головного мозга, гипоталамуса, гипофиза и гениталий. Если стресс переходит в дистресс, то возникают «болезни адаптации» по Г. Селье, к которым относится и бесплодие, но, с другой стороны, стресс нарастает по мере продолжительности бесплодия [6]. Гормоны стресса, такие как катехоламины – адреналин, норадреналин и допамин, и система гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников, взаимодействуют с лютеинизирующим и фолликулостимулирующим гормонами и имеют тесную взаимосвязь с провоспалительными цитокинами. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины и нейровоспаление важны как в нейрогенезе воспалительных реакций, так и в нейропротекции. Устойчивый стресс и последующее освобождение провоспалительных цитокинов приводит к хроническому нейровоспалению, что способствует депрессии. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов и гормонов стресса являются одними из широко исследованных факторов в патофизиологии депрессии, которые и создают порочный круг [14]. Клинические и экспериментальные данные позволяют полагать, что в патогенезе депрессии может иметь значение активация цитокиновой системы мозга (интерлейкина (ИЛ)-1, ФНО и др.) [5;7]. Нарушение иммунной регуляции нервной системы, осуществляемой цитокинами ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 и интерферонами (ИФН)- α и ИФН- γ , может являться одним из патогенетических звеньев неврологических симптомов. Специфические рецепторы к ИЛ-1 и ИЛ-2 и ИФН имеются в

различных отделах на нейронах и глиальных клетках, и в частности в тех отделах мозга, которые участвуют в регуляции функций иммунной системе – в гипоталамусе, гиппокампе. Под влиянием ИЛ и изменяются когнитивные функции (поведение, память, обучение). Повышение центральной и периферической секреции ИЛ-1 является основой патогенетического механизма депрессивных состояний, присущих поведению больного человека (sickness behaviour) и психогенной депрессии. Интерлейкиновая гипотеза депрессии аргументируется значительным увеличением уровня ИЛ-1 и ИЛ-18 в крови больных депрессией и моделированием депрессивных состояний посредством внутримозгового или системного введения нефизиологической дозы цитокина [4;7;13].

Целью нашего исследования явилась оценка уровня ФНО- α , состояния психоэмоционального статуса и влияния депрессии на сперматогенез у мужчин в супружеских парах с синдромом потери плода.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 251 мужчины из супружеских пар с синдромом потери плода – основная группа (ОГ), распределены следующим образом: I подгруппа – мужчины из супружеских пар со спорадическим невынашиванием беременности – 130 (51,8 %); II подгруппа – мужчины из супружеских пар с привычным невынашиванием беременности – 96 (38,2 %); III подгруппа – мужчины из супружеских пар с проблемой мертворождения и ранней неонатальной смертью ребенка 25 (10 %). Средний возраст мужчин ОГ составил $39,0 \pm 5,1$ лет. Контрольную группу составили 77 мужчин из супружеских пар без репродуктивных потерь (КГ), где средний возраст составил $32,5 \pm 2,1$ лет. Для исключения влияния соматических заболеваний на секрецию тестостерона в ОГ не включались пациенты с установленными ранее любыми соматическими заболеваниями. Всем пациентам проводилось андрологическое обследование, включающее оценку полового статуса с определением объема и консистенции тестикул, пальцевое ректальное исследование, анкетирования, позволяющие оценить андрогенный статус и половую функцию. Обследование на инфекции, передающиеся половым путем, проводили согласно общепринятым стандартам. Так, все мужчины ОГ были распределены на 2 группы: группа мужчин с вирусным уретритом (генитальный герпес) и группа мужчин с вирусно-бактериальным уретритом (генитальный герпес в сочетании с хламидиозом). Определение уровня ФНО- α в сыворотке крови проводили с помощью специфических реактивов фирмы «R&D Diagnostics Inc.» (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Расчеты количества цитокина проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы.

Количество выражали в пг/мл. Диагностику скрытых депрессивных состояний проводили первоначально путем анкетирования с использованием AMS (Aging Males Symptoms) опросника для определения наличия каких-либо скрытых расстройств здоровья и уровня нарушений по специально выделенным шкалам: психологической, соматической и сексологической. Для повышения надежности результатов по выявлению скрытых депрессивных состояний, а также с целью выявления степени тяжести депрессии использовали шкалу депрессии Бека (Beck Depression Inventory – BDI). Мужчины самостоятельно выбирали вариант готовых ответов на предложенный вопрос. Степень выраженности депрессии соответствовала следующим градациям: отсутствие депрессии, легкая степень тяжести, умеренная степень тяжести, выраженная и тяжелая депрессия [2]. Исследование эякулята проводили согласно протоколу ВОЗ (5-е изд., 2010). Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ “STATGRAPHICS” на IBM PC методом вариационной статистики с использованием двухвыборочного t-критерия Стьюдента и критерия Манна – Уитни (p_u). При нормальном распределении случайные величины указывались в виде среднего значения, стандартного отклонения ($X \pm \sigma$). Количественные признаки, не имеющие нормального распределения (непараметрические критерии), в виде медианы (Me), 25 % и 75 % квартилей (Q25; Q75), минимального (min) и максимального (max) значения. Для сравнительного анализа использован критерий хи-квадрата (χ^2). Для выявления взаимосвязи между переменными был использован коэффициент корреляции рангов Спирмена. Уровень статистической значимости, при котором отклонялись нулевые гипотезы, составлял менее 0,05.

Результаты

Несмотря на то, что опросник AMS оценивает возрастной андрогенный дефицит, мы использовали его для оценки клинического состояния мужчин в супружеских парах с синдромом потери плода. Главным принципом в данном исследовании было выявление группы пациентов со скрытыми депрессивными состояниями и определения уровня поражения репродуктивной системы мужчины.

Согласно данным опросника, для большинства пациентов (97,3 %) ОГ, соответственно по подгруппам: в I – 93,2 %, во II – 96,8 %, в III – 98,5 % случаев были характерны следующие ощущения: раздражительность по пустякам, ощущение внутреннего напряжения, тревожности, чувство подавленности, колебание настроения, чувство опустошенности, что отражало наличие психоэмоционального напряжения. При оценке степени выраженности симптомов получены следующие данные: симптомы психологической шкалы выявлены у пациентов всех групп, в ОГ – практически у всех пациентов (97,3 % случаев), в КГ – в 13 % случаев. Наиболее часто симптомы психологической шкалы сочетались с отклонениями,

соответствующими соматической шкале (в 78,9 % случаев). Соматические расстройства диагностированы только у пациентов ОГ в 93,4 % случаев. Сексологическая симптоматика по частоте встречаемости выявлялась с одинаковой частотой в подгруппах ОГ – 18,6 %, 21,2 % и 23,1 % случаев соответственно, именно у этих пациентов имело место сочетание симптомов всех шкал. Причем у пациентов КГ данных проблем выявлено не было. Надо отметить, что полностью отсутствовали положительные ответы на вопросы под № 2 (боли в сочленениях и мышечные боли (боли в нижней части спины, боли в сочленениях, боли в пояснице, боли по всей спине)), № 3 (повышенная потливость (неожиданные периоды повышенной потливости, приливы жара)), № 10 (снижение мышечной силы (ощущение слабости)), № 14 (уменьшение роста бороды), что в большей степени характеризует андрогенный дефицит.

Далее обследуемым проводилось тестирование с использованием шкалы депрессии Бека (BDI). В ОГ все мужчины имели депрессивные состояния в той или иной степени проявления. Депрессия легкой степени тяжести достоверно реже ($p=0,028$) встречалась в ОГ – 7,33 % случаев. Умеренные депрессивные нарушения у мужчин I подгруппы ОГ встречались достоверно чаще ($p=0,036$), чем у пациентов II и III подгрупп. Депрессия с выраженными проявлениями встречалась в ОГ у половины обследованных мужчин – 50,64 %. Частота депрессивных расстройств с выраженной и тяжелой степенью проявлений достоверно не отличалась в сравниваемых группах. Тяжелая степень несколько чаще имела место у пациентов II (45,0 %) и III (45,1 %) подгрупп ОГ, чем в I (33,3 %) соответственно. В КГ встречалась депрессия только легкой степени выраженности – 13,0 % случаев, причем достоверно чаще ($p=0,032$), чем в ОГ.

В ОГ по результатам спермограммы наибольшее количество пациентов имело экскреторно-токсическую форму нарушения сперматогенеза, характеризующуюся изменением качественных показателей сперматогенеза при нормозооспермии – 62,9 % мужчин; вдвое меньше имели секреторно-токсическую форму нарушения сперматогенеза с изолированным поражением семенного канатика – 26,8 % мужчин; сочетанные формы нарушения сперматогенеза – у 18,6 %. У 5,3 % мужчин развилась секреторно-эндокринная форма нарушений. В КГ также в 9,1 % случаев имела место эндокринная форма нарушения сперматогенеза, токсических форм выявлено не было. При сопоставлении полученных данных с показателями спермограммы была выявлена прямая корреляционная зависимость депрессивных состояний только умеренной и тяжелой степени выраженности с наличием патоспермии у пациентов ($\chi^2 = 3,8$, d.f. = 2, $p=0,026$). Зависимости легкой степени тяжести депрессии легкой степени от патоспермии не было выявлено в исследуемых группах.

При оценке уровня ФНО- α в сыворотке венозной крови у пациентов ОГ между группами, распределенными по наличию хронического уретрита, не было выявлено достоверного повышения уровня исследуемого цитокина. ФНО- α был достоверно выше контрольных значений как в группе мужчин с вирусным уретритом 10,9 (7,4;22,5 пг/мл; $p_u=0,0092$), так и у мужчин с уретритом вирусно-бактериальной природы 10,4 (6,9;15,4 пг/мл; $p_u=0,0086$) против 5,3 (1,8;5,7 пг/мл). В то же время было выявлено статистически значимое повышение уровня ФНО- α в эякуляте мужчин с уретритом смешанной этиологии 6,9 (4,3;9,4 пг/мл; $p_u=0,032$) по сравнению с группой контроля 2,2 (1,5;3,7 пг/мл). В группе мужчин с вирусным уретритом значение исследуемого цитокина в эякуляте статистически значимо не отличалось от контрольной группы 4,3 (3,0;4,5 пг/мл).

При сопоставлении результатов исследования уровня ФНО- α была выявлена прямая корреляционная зависимость нарушения сперматогенеза, характеризующаяся изменением качественных показателей при нормозооспермии с высокими уровнями ФНО- α в сыворотке венозной крови и эякуляте только у пациентов с вирусно-бактериальным уретритом ($\chi^2 = 6,4$, d.f. = 1, $p=0,036$).

Кроме того, в группе мужчин с вирусным уретритом нами была выявлена прямая корреляционная зависимость депрессивных состояний умеренной степени выраженности с высоким уровнем ФНО- α в сыворотке венозной крови ($\chi^2 = 8,2$, d.f. = 1, $p<0,0096$).

Обсуждение результатов

Фертильность мужчины напрямую зависит от степени расстройств его психосоматического статуса. Легкая степень депрессии не мешает нормальному сперматогенезу, однако данная степень может являться начальным проявлением отклонений от нормы. Структура и степень выраженности психосоматических расстройств достоверно не отличается между подгруппами ОГ группы, когда потеря хотя бы одной беременности оборачивается тяжелой психологической травмой не только для женщины, но для семьи в целом. Следовательно, тяжесть депрессивных состояний зависит от наличия репродуктивных потерь, но не зависит от их количества, гестационного срока потерянной беременности в супружеской паре. Выявленное нами повышение уровня ФНО- α в сыворотке венозной крови и эякуляте мужчин ОГ с вирусно-бактериальным уретритом указывает на более выраженные изменения в системе гуморального звена врожденного иммунитета, чем у мужчин с вирусным уретритом. Головной мозг, так же как и другие жизненно важные органы, является местом хоминга иммунных клеток, которые участвуют в регуляции когнитивных функций, гомеостаза и нейрогенеза [7;9]. Активация синтеза цитокинов ИЛ-1 и ФНО- α в мозге при патологии ЦНС приводит к формированию депрессивного поведения [4;7;13]. Инфекционный процесс сопровождается активацией врожденного иммунитета и синтезом

ФНО-α, который в свою очередь поддерживает стресс. Таким образом, прослеживается прямая связь между наличием инфекции и формированием депрессии разной степени выраженности, что подкрепляется присутствием стресса от репродуктивных потерь и подтверждается данными зарубежных коллег [12;15;11].

Выводы:

1. Состояние психосоматического статуса напрямую влияет на фертильность мужчины, а тяжесть депрессивных состояний зависит от наличия репродуктивных потерь.
2. В группе мужчин с вирусно-бактериальным уретритом выявлен более высокий уровень ФНО-α в сыворотке венозной крови и эякуляте, что указывает на более выраженные изменения в системе гуморального звена врожденного иммунитета, а также коррелирует с частотой репродуктивных потерь.

Список литературы

1. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы / А.М. Вейн. – М.: Медицина, 1991. – 286 с.
2. Дедов И.И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И.И. Дедов, С.Ю. Калиниченко. – М., 2006. – 240 с.
3. Зимин О.Н. Влияние андрогенного дефицита на качество жизни мужчин : дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2008. – С. 89.
4. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Патофизиология нейроиммунных взаимодействий // Патогенез. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 4–9.
5. Нейроиммунопатология / Г.Н. Крыжановский, С.В. Магаева, С.В. Макаров, Р.И. Сепиашвили. – М. : Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. – С. 438.
6. Петрова Н.Н. Психические расстройства и личностно-психологические особенности у женщин с бесплодием при лечении ЭКО // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. – 2013. – № 2. – С. 42–49.
7. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Алёшкин В.А. Иммунологические нарушения и когнитивный дефицит при стрессе и физиологическом старении. Часть 1: Патогенез и факторы риска // Вестник РАМН. – 2014. – № 5/6. – С. 14–21.
8. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. – М. : «Триада-Х», 2002. – 304 с.
9. Швалев В.Н. Развитие современных представлений о нейрогенной природе кардиологических заболеваний // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 10–14.

10. Bedrosian T.A., Weil Z.M., Nelson R.J. Chronic dim light at night provokes reversible depression-like phenotype: possible role for TNF // *Molecular Psychiatry*. – 2013. – V. 18 (8). – P. 930–936.
11. Dannehl K. The predictive value of somatic and cognitive depressive symptoms for cytokine changes in patients with major depression // *Neuropsychiatric Disease And Treatment*. – 2014. – V. 10. – P. 1191–1197.
12. Euteneuer F. Depression, cytokines and experimental pain: evidence for sex-related association patterns // *Journal Of Affective Disorders*. – 2011. – V. 131 (1-3). – P. 143-149.
13. Hoekstra T., Barbosa-Leiker C., Twisk J.W.R. Vital Exhaustion and Markers of Low-Grade Inflammation in Healthy Adults: The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study // *Stress Health*. – 2013. – V. 29. – P. 392–400.
14. Kim Y.K. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression // *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2015. – V. 64. – P. 277–284.
15. Su S.C. Brain-derived neurotrophic factor, adiponectin, and proinflammatory markers in various subtypes of depression in young men // *International Journal Of Psychiatry In Medicine*. – 2011. – V. 42 (3). – P. 211–226.