



¹ Ярославский
государственный
медицинский
университет

² Клиника профессора
Калинченко, Москва

Клинико-экспериментальные параллели цитокин-опосредованных воспалительных реакций при синдроме хронической тазовой боли IIIВ категории у мужчин

И.С. Шорманов¹, И.И. Можаяев¹, И.А. Тюзиков²

Адрес для переписки: Игорь Сергеевич Шорманов, kafuro@mail.ru

Цель исследования: изучить динамику и выявить возможные корреляционные связи между маркерами хронического субклинического асептического воспаления (интерлейкинами – ИЛ) на системном (в сыворотке крови) и органном (в ткани предстательной железы) уровнях при синдроме хронической тазовой боли (СХТБ) IIIВ категории.

Материал и методы. В клиническую часть включено 90 мужчин 22–48 лет (средний возраст $40,6 \pm 4,6$ года) с диагнозом СХТБ IIIВ категории (основная группа) и 30 клинически здоровых мужчин 20–40 лет (средний возраст $35,2 \pm 2,6$ года) (контрольная группа). Для оценки выраженности боли использовали Шкалу оценки симптомов хронического простатита и качества жизни по версии Национального института здоровья США (National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index – Quality of Life – NIH-CPSI-QL).

В экспериментальную часть включено 50 беспородных половозрелых здоровых самцов белых крыс массой тела 180–200 г, разделенных на две группы: интактную контрольную ($n = 30$) и основную ($n = 20$), в которой выполнялось комбинированное экспериментальное моделирование хронического абактериального простатита. Для оценки цитокинового статуса определяли уровни провоспалительного ИЛ-8 и противовоспалительного ИЛ-10 методом иммуноферментного анализа. У животных исследовали периферическую кровь и гомогенат предстательной железы, у пациентов – периферическую кровь и секрет предстательной железы.

Результаты и их обсуждение. Существенные и в целом однонаправленные нарушения цитокинового обмена при СХТБ IIIВ категории выявлялись и в клинической, и в экспериментальной группах как в системном кровотоке, так и в предстательной железе. Степень нарушений на органном уровне оказалась достоверно более выраженной ($p < 0,05$). При СХТБ IIIВ категории в секрете и гомогенатах предстательной железы на фоне повышения концентрации провоспалительного ИЛ-8 развивался дефицит противовоспалительного ИЛ-10, уровень которого находился в достоверной обратной связи с индексом боли по шкале NIH-CPSI-QL ($r = -0,392$, $n = 90$, $p = 0,001$). В этой связи низкий уровень ИЛ-10 в секрете предстательной железы может рассматриваться как неблагоприятный серологический предиктор и маркер более выраженной боли при СХТБ IIIВ категории.

Заключение. СХТБ IIIВ категории, несмотря на клиническое течение как относительно изолированного неинфекционно-воспалительного локального процесса, на самом деле протекает как системное заболевание с преимущественным поражением предстательной железы. Среди значимых патогенетических механизмов СХТБ IIIВ категории должен рассматриваться патологический окислительный стресс. Для окислительного стресса характерны нарушения цитокинового баланса как на системном, так и на органном уровне, которые находятся в тесном взаимодействии, во многом предопределяя клиническое течение заболевания, в частности выраженность его ключевого клинического симптома – хронической боли. Данные выводы важны для понимания патофизиологической сущности СХТБ IIIВ категории и особенно полезны для разработки новых перспективных метаболических методов его фармакотерапии, ориентированных на коррекцию как системных, так и органных (простатических) гомеостатических нарушений.

Ключевые слова: синдром хронической тазовой боли IIIВ категории, хроническое субклиническое асептическое воспаление, цитокины, интерлейкины, экспериментальное моделирование



Введение

В общей структуре воспалительных заболеваний предстательной железы на долю невоспалительного хронического абактериального простатита, или синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) IIIВ категории, приходится около 90%. Однако его патогенез до сих пор не до конца изучен, что в значительной степени обуславливает неудовлетворительную эффективность его консервативной терапии даже с использованием современных фармакологических ресурсов [1–3].

К настоящему времени сформулировано огромное количество теорий этиопатогенеза этой формы хронического простатита и накоплен внушительный научный потенциал, что позволяет рассматривать СХТБ IIIВ категории как многофакторный синдром и позиционировать его как междисциплинарную проблему. Она может быть решена только при рассмотрении тесного патогенетического взаимодействия различных системных и локальных (простатических) нарушений гомеостаза с точкой приложения эффектов преимущественно в предстательной железе [4–6]. Согласно данным доступной научной литературы, нарушения гомеостаза на системном и органном уровнях, приводящие к СХТБ IIIВ категории и сопровождающие его клиническое течение, связаны между собой, взаимодействуют и способны отягощать друг друга. Наиболее полно отражает эти взаимодействия и объединяет имеющиеся многочисленные теории этиопатогенеза СХТБ IIIВ категории каскадная теория J.C. Nickel (2000). Согласно этой теории, СХТБ IIIВ – «мультифакторный взаимосвязанный каскад» патологических превращений, которые инициируются любым агентом (событием или процессом) и приводят к возникновению симптомов и локального болевого синдрома. Концепция «мультифакторного

взаимосвязанного каскада» подразумевает тесную связь между системными и органными нарушениями гомеостаза при этой форме хронического воспалительного процесса в предстательной железе, что требует применения интегративного системного подхода при обследовании пациентов и планировании фармакотерапии [7].

В течение последних десятилетий научные интересы исследователей и клиницистов направлены на изучение такого сравнительно нового в рамках традиционной урологии механизма хронического простатита, как патологический окислительный стресс. Он претендует сегодня на фундаментальную патогенетическую роль при большинстве современных неинфекционных заболеваний человека, к которым относится и СХТБ IIIВ категории [8, 9].

Один из ключевых патофизиологических механизмов патологического окислительного стресса – системное хроническое субклиническое асептическое воспаление. Оно опосредуется различными иммунокомпетентными клетками, синтезирующими целый каскад эффекторных молекул воспаления (метаболиты арахидоновой кислоты, лейкотриены, тромбоксаны, простагландины, компоненты комплемента, цитокины). Важная роль отводится цитокинам – небольшим информационным молекулам, регулирующим межклеточные взаимодействия и определяющим стимуляцию или подавление роста клеток, их дифференцировку и функциональную активность [10, 11]. Цитокины представляют собой большую группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма. Они могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции функций организма, сосуществующую наряду с нейроэндокринной регуляцией. Цитокиновая сеть – тот ком-

При СХТБ IIIВ категории, несмотря на достоверное повышение уровня указанных цитокинов в системном кровотоке, наиболее выраженный цитокиновый дисбаланс (более высокий уровень провоспалительного ИЛ-8 на фоне относительного дефицита противовоспалительного ИЛ-10) наблюдался именно на органном уровне (в секрете предстательной железы)

муникатор, который связывает между собой нейроэндокринную, иммунную, кроветворную и другие системы в процессе их вовлечения в формирование единой адаптивной реакции [12]. В зависимости от характера воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяются на провоспалительные и противовоспалительные. Именно баланс между этими видами цитокинов в норме обеспечивает наиболее выраженные и пластичные приспособительно-адаптивные реакции системного и органного уровней, поддерживая течение любого воспалительного процесса в рамках диапазона, адекватного и необходимого для удовлетворения физиологических потребностей. В противном случае системная или локальная воспалительная реакция приобретает характер патологической и становится склонной к длительной персистенции и прогрессированию [12]. Среди наиболее важных в биологическом смысле классов цитокинов – интерлейкины (ИЛ). Экспериментальные и клинические исследования уже подтвердили, что при СХТБ IIIВ категории имеет место дисбаланс между про- и противовоспалительными ИЛ [13–17].

Несмотря на объективную доказанность участия ИЛ в патологических реакциях системного



Ввиду достоверной обратной связи между уровнем ИЛ-10 в секрете предстательной железы и индексом боли по шкале NIH-CPSI-QL ($r = -0,392$, $n = 90$, $p = 0,001$) можно утверждать, что асептическое воспаление в предстательной железе — одна из потенциальных причин стойкого болевого синдрома при СХТБ IIIВ категории

хронического субклинического асептического воспаления при многих заболеваниях, данные литературы о состоянии цитокинового обмена на системном и локальном (органном) уровнях при СХТБ IIIВ категории противоречивы. Так, R.V. Alexander и соавт. (1998) выявили более высокие средние уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-3) в семенной плазме больных СХТБ IIIВ категории по сравнению с контрольной группой здоровых мужчин [18]. Как показали R.V. Nadler и соавт. (2000), уровень ИЛ-1 увеличен в секрете предстательной железы у 90% пациентов с СХТБ IIIА категории и асимптоматическим воспалительным простатитом (категория IV), в то время как при СХТБ IIIВ категории и в группе здоровых мужчин изменений в количестве ИЛ-1 не обнаружено [19]. L.J. Miller и соавт. (2002) установили, что уровни ИЛ-2 и ИЛ-10 у пациентов с СХТБ были значительно выше нормы, при этом уровень ИЛ-10 достоверно коррелировал с показателями качества жизни и тяжестью течения простатита, особенно с выраженностью болевого синдрома [20]. По данным Z.G. Duan и соавт. (2005), при СХТБ IIIВ категории в секрете предстательной железы имеется выраженный дисбаланс про- и противовоспалительных

цитокинов, который характеризуется значительно более высоким уровнем провоспалительного ИЛ-8 на фоне более низких уровней противовоспалительных ИЛ-2 и ИЛ-10 в сравнении с контрольной группой [21]. S.P. Li и соавт. определили, что уровни ИЛ-2 и ИЛ-8 в эякуляте и секрете предстательной железы, а также уровень ИЛ-4 в плазме крови у больных СХТБ IIIВ категории выше, чем у здоровых мужчин. При этом уровень ИЛ-8 достоверно коррелировал с количеством лейкоцитов в секрете предстательной железы [22]. Ю.А. Бобкова и соавт. (2000) продемонстрировали, что у больных хроническим простатитом уровень ИЛ-8 в секрете предстательной железы достоверно выше, чем у здоровых мужчин, при этом не было различий в концентрации ИЛ-8 в эякуляте и секрете предстательной железы. В связи с низким содержанием ИЛ-8 в плазме крови даже при хроническом простатите, уровень ИЛ-8 в дериватах половых желез, по мнению авторов, — более объективный маркер выраженности в ней воспалительного процесса [23]. По данным Р.А. Садрегдинова и соавт. (2015), уровень ИЛ-8 в эякуляте соматически здоровых мужчин был достоверно ниже, чем у больных с хроническим бактериальным простатитом и СХТБ, но при бактериальной форме заболевания содержание ИЛ-8 оказалось в 2,5 раза выше, чем при СХТБ [24].

Таким образом, доступные результаты клинических исследований роли хронических субклинических воспалительных цитокин-опосредованных реакций в патогенезе СХТБ IIIВ категории достаточно неоднородные, что затрудняет применение этих результатов в рутинной клинической практике. Вместе с тем следует признать, что клинические исследования из-за ограничений не позволяют всесторонне изучить проблему нарушений гомеостаза, в том числе обмена

цитокинов. Системные нарушения цитокинов могут быть охарактеризованы с помощью традиционных широко используемых и доступных методик определения изучаемых биогенных аминов в сыворотке крови (серологические лабораторные методы), которые, кстати, далеко не всегда адекватно отражают их клеточно-тканевый метаболизм. Однако непосредственная оценка нарушений обмена цитокинов в предстательной железе (локальный уровень) в рутинной клинической практике возможна только на основании специальных исследований секрета предстательной железы, результаты которых также не могут рассматриваться в качестве однозначного «зеркального отображения» непосредственного метаболизма предстательной железы. Наиболее точно оценить уровень метаболизма и состояние гомеостаза ткани предстательной железы можно с помощью прижизненной гистохимической диагностики. Для этого необходимо проводить диагностическую биопсию предстательной железы всем пациентам с хроническим простатитом, что абсолютно неприемлемо в рутинной урологической практике в силу целого ряда причин. В этой связи для детального изучения простатического гомеостаза и метаболизма приходится прибегать к экспериментальным моделям заболеваний, а полученные результаты с некоторой долей вероятности можно экстраполировать и на популяцию людей. Это позволит полнее изучить корреляции и параллели между системными и локальными (органными) механизмами патогенеза и создать более объективную картину патогенеза заболевания. В отечественной литературе имеется существенный дефицит подобных интегративных клинико-экспериментальных работ при СХТБ IIIВ категории, что и послужило поводом для проведения настоящего исследования.



Цель исследования

Изучить динамику и выявить возможные корреляционные связи между маркерами хронического субклинического асептического воспаления (ИЛ) на системном (в сыворотке крови) и органном (в ткани предстательной железы) уровнях при СХТБ IIIВ категории в рамках интегративного клинико-экспериментального исследования.

Материал и методы

Исследование включало клинический и экспериментальный этапы.

Клинический этап

В клинической части приняли участие 90 мужчин с диагнозом СХТБ IIIВ категории (основная группа) и 30 практически здоровых мужчин без патологии предстательной железы (контрольная группа). Все пациенты, вошедшие в настоящее исследование и закончившие его, как и клинически здоровые мужчины контрольной группы, были предварительно информированы о целях и задачах исследования, все заполнили информированное согласие об участии в исследовании и использовании полученных результатов для научных целей.

Диагноз СХТБ IIIВ категории устанавливался на основании клинической картины заболевания (персистирующий хронический тазово-простатический болевой синдром в течение не менее трех месяцев подряд) в сочетании с нормальными цитологическими и микробиологическими показателями секрета предстательной железы при исключении патологии соседних тазовых органов [25].

Средний возраст пациентов основной группы (n = 90) составил $40,6 \pm 4,6$ года (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 22–48), контрольной группы (n = 30) – $35,2 \pm 2,6$ года (95% ДИ 20–40).

У всех пациентов проводился сбор жалоб и анамнеза по общепринятым методикам.

Клиническую выраженность болевого синдрома при СХТБ IIIВ категории оценивали с помощью специального валидного опросника – Шкалы оценки симптомов хронического простатита и качества жизни по версии Национального института здоровья США (National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index – Quality of Life – NIH-CPSI-QL), получая индекс боли по шкале от 1 до 10 [26]. После этого в основной и контрольной группах исследовали уровни изучаемых ИЛ, а результаты контрольной группы принимались за референсные показатели условно здоровой нормы.

Экспериментальный этап

Эксперимент выполнен на 50 беспородных половозрелых здоровых самцах белых крыс массой тела 180–200 г, что позволяло с большей достоверностью экстраполировать результаты эксперимента на популяцию людей. С лабораторными животными работали в соответствии с действующими Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных, Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985) и российскими Рекомендациями по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (2000) [27].

Создание лабораторной модели хронического длительно протекающего абактериального простатита, которым по сути и является СХТБ IIIВ категории, представляет довольно сложную лабораторно-экспериментальную задачу. После изучения доступной литературы по экспериментальному моделированию у 20 из 50 лабораторных животных, составивших основную группу, была применена авторская двухэтапная методика комбинированного экспериментального

моделирования хронического абактериального простатита. На первом этапе формировалась экспериментальная модель хронического абактериального простатита по известной методике Б.В. Алешина и соавт. (1977) путем прошивания предстательной железы шелковой лигатурой через оперативный доступ в надлонной области в стерильных условиях под нембуталовым наркозом [28]. Через три месяца в основной группе животных дополнительно моделировался системный стресс по иммобилизационной методике И.А. Коломейцевой (1988) еще в течение месяца [29]. Таким образом, по истечении четырех месяцев животные полностью выводились из эксперимента. У них осуществлялся забор периферической крови из хвостовой вены для лабораторного исследования. Далее выполнялась декапитация (после предварительной наркотизации внутрибрюшинным введением этиминала натрия в дозе 4 мг/100 г массы тела), удалялись предстательные железы, из ткани которых изготавливался гомогенат по известным и хорошо описанным в литературе гистологическим методикам [30]. Гомогенат, как и кровь, подвергался лабораторному исследованию (определению уровня ИЛ).

И в крови, и в предстательной железе экспериментальных животных с моделью хронического абактериального простатита, как и у пациентов с СХТБ IIIВ категории, наблюдался примерно одинаковый дисбаланс изучаемых цитокинов с превалированием патологических избыточных цитокиновых реакций в гомогенатах предстательной железы (на локальном уровне)



Таблица 1. Результаты исследования цитокинового статуса крови и секрета предстательной железы пациентов основной и контрольной групп (n = 120)

Исследуемый показатель	Контрольная группа (n = 30) ¹	Основная группа (n = 90) ¹
<i>Периферическая кровь, пкг/мл</i>		
ИЛ-8	2,2 ± 0,09 (0–4,0) ²	4,1 ± 0,1 (0,4–8,0) ²
ИЛ-10	1,54 ± 0,08 (0–0,8) ²	1,41 ± 0,2 (0,8–1,3) ²
<i>Секрет предстательной железы, пкг/мл</i>		
ИЛ-8	6,3 ± 0,2 (0,5–8,4) ²	15,1 ± 2,2 (4,2–19,4) ²
ИЛ-10	1,64 ± 0,1 (0,3–0,9) ²	1,08 ± 0,2 (0,6–1,6) ²

¹ Данные представлены в виде среднего значения (95%-ный доверительный интервал).

² Различия статистически достоверно при сравнении показателей обеих групп между собой (p < 0,05).

Оставшиеся 30 из 50 половозрелых интактных самцов белых крыс, не подвергавшихся никаким воздействиям, составили контрольную группу, а результаты их обследования принимались за значения условно здоровой нормы. Для лабораторной оценки цитокинового статуса у лабораторных животных и пациентов определяли уровни провоспалительного цитокина ИЛ-8 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем, выпускаемых фирмой BioSource (Бельгия) [31]. У животных исследованию подвергались периферическая кровь и гомогенат предстательной

железы, у пациентов – периферическая кровь и секрет предстательной железы.

Статистическая обработка выполнялась в программах Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применялся t-критерий Стьюдента. Для исследования взаимосвязи количественных признаков вычислялся коэффициент корреляции Спирмена (r). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых межгрупповых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05 [32].

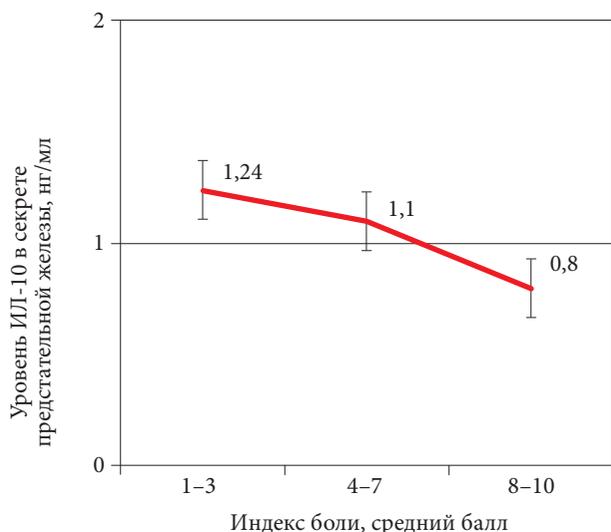
Результаты и их обсуждение

У пациентов с СХТБ IIIВ категории в отличие от здоровых мужчин контрольной группы наблюдался стойкий и выраженный болевой синдром: средний показатель индекса боли по шкале NIH-CPSI-QL составил 10,9 ± 1,2 (95% ДИ 6–14) и 0,9 ± 0,2 (95% ДИ 0–2) балла соответственно (различие достоверно, p < 0,05).

При исследовании показателей цитокинового обмена выяснилось, что у здоровых мужчин контрольной группы уровень ИЛ-8 в плазме крови был в 2,8 раза ниже уровня в секрете предстательной железы (результаты достоверны, p < 0,05) (табл. 1). У больных с СХТБ IIIВ категории концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-8 и в крови, и в секрете

предстательной железы была в 1,8 и 2,4 раза выше, чем у мужчин контрольной группы (результаты достоверны, p < 0,05). Средние значения уровней противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в крови и секрете предстательной железы у мужчин контрольной группы достоверно не различались между собой (p < 0,1). Однако у больных СХТБ IIIВ категории его концентрация в секрете предстательной железы оказалась на 23,4% ниже по сравнению с его плазменным уровнем и на 34,1% ниже по сравнению с контрольной группой (p < 0,05).

При статистическом анализе между уровнем противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в секрете предстательной железы и индексом боли по шкале NIH-CPSI-QL была выявлена достоверная обратная связь (r = -0,392, n = 90, p = 0,001) (рисунок). Полученные лабораторные данные о динамике уровней цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-10 в крови и секрете предстательной железы в клинической части исследования позволили сделать вывод о том, что при СХТБ IIIВ категории, несмотря на достоверное повышение уровня указанных цитокинов в системном кровотоке, наиболее выраженный цитокиновый дисбаланс наблюдался именно на органном уровне (в секрете предстательной железы). Дисбаланс характеризовался более высоким уровнем провоспалительного ИЛ-8 на фоне относительного дефицита противовоспалительного ИЛ-10 (несостоятельность локальной системы противовоспалительной защиты предстательной железы) по сравнению со здоровыми мужчинами группы контроля (p < 0,05). Следовательно, можно заключить, что при СХТБ IIIВ категории имеет место как системное, так и более выраженное локальное хроническое субклиническое асептическое воспаление, иначе говоря, можно предположить тесное взаимодействие системных и органных



Зависимость между уровнем ИЛ-10 в секрете предстательной железы (нг/мл) и средним баллом индекса боли по шкале NIH-CPSI-QL у больных СХТБ IIIВ категории (n = 90)



механизмов патогенеза. Ввиду достоверной обратной связи между уровнем ИЛ-10 в секрете предстательной железы и индексом боли по шкале NIH-CPSI-QL ($r = -0,392$, $n = 90$, $p = 0,001$) можно утверждать, что асептическое воспаление в предстательной железе – одна из потенциальных причин стойкого болевого синдрома при СХТБ IIIВ категории. Это может послужить обоснованием целесообразности применения препаратов с универсальным противовоспалительным механизмом действия для лечения данного заболевания.

Клинические находки были подтверждены результатами экспериментального этапа (табл. 2). И в крови, и в предстательной железе экспериментальных животных с моделью хронического абактериального простатита, как и у пациентов с СХТБ IIIВ категории, наблюдался примерно одинаковый дисбаланс изучаемых цитокинов с превалированием патологических избыточных цитокиновых реакций в гомогенатах предстательной железы (на локальном уровне).

Степень и характер нарушений цитокинового обмена в крови и гомогенатах предстательной железы у животных основной и контрольной группы различались. У животных основной группы средний плазменный уровень провоспалительного ИЛ-8 был достоверно (примерно на 180%, или в 1,8 раза) выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Это, по нашему мнению, отражало гиперергический характер системного хронического асептического цитокинового воспаления в данной модели. В этих условиях средний плазменный уровень противовоспалительного ИЛ-10 у животных основной группы был только на 5,7% выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). На основании этих результатов можно сделать вывод о дисфункциональном (патологическом) характере хронического систем-

Таблица 2. Результаты исследования цитокинового статуса крови гомогенатов предстательной железы в экспериментальной модели ($n = 50$)

Исследуемый показатель	Контрольная группа ($n = 30$) ¹	Основная группа ($n = 20$) ¹
<i>Периферическая кровь, пг/мл</i>		
ИЛ-8	15,8 ± 1,2 (4,2–21,2) ²	45,5 ± 6,4 (32,9–76,3) ²
ИЛ-10	210,3 ± 13,3 (145,9–254,2) ²	242,5 ± 4,4 (143,2–265,3) ²
<i>Гомогенат предстательной железы, пг/мг ткани</i>		
ИЛ-8	12,3 ± 1,6 (4,2–17,8) ²	36,5 ± 6,3 (24,3–56,2) ²
ИЛ-10	24,7 ± 2,5 (21,3–28,3) ²	18,4 ± 1,6 (13,2–20,5) ²

¹ Данные представлены в виде среднего значения (95%-ный доверительный интервал).

² Различия статистически достоверны при сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

ного воспаления и определенной несостоятельности системы противовоспалительной защиты. Одновременно с более выраженными системными нарушениями цитокинового обмена в основной группе выявлялись признаки более тяжелых нарушений органного цитокинового баланса: средний уровень провоспалительного ИЛ-8 в гомогенатах предстательной железы животных основной группы был почти на 300% выше (в три раза), чем в контрольной группе (разница достоверна, $p < 0,05$). На этом фоне средний уровень противовоспалительного ИЛ-10 в ткани железы не повышался, а, напротив, достоверно снизился на 25,5% от исходного уровня контрольной группы ($p < 0,05$). Это свидетельствовало о развитии в ткани предстательной железы выраженной локальной воспалительной реакции с дефицитом противовоспалительных цитокинов, что может быть одной из причин длительной персистенции воспалительного процесса в органе.

Таким образом, и клинический, и экспериментальный этапы позволили получить достоверные однонаправленные и в целом гомогенные результаты по динамике про- и противовоспалительных цитокинов в системном кровотоке и в предстательной железе при СХТБ IIIВ категории. В целом результаты проведенного интегративного клинко-экспериментального исследования дают возможность с высокой долей достоверности постулиро-

вать положение о том, что СХТБ IIIВ категории, несмотря на относительно изолированный неинфекционно-воспалительный локальный процесс, на самом деле протекает как системное заболевание с преимущественным поражением предстательной железы. К значимым патогенетическим механизмам СХТБ IIIВ категории относится патологический окислительный стресс. Для него характерны в том числе нарушения цитокинового баланса как на системном, так и на органном уровне, которые находятся в тесном взаимодействии, во многом предопределяя клиническое течение заболевания, в частности выраженность его ключевого клинического симптома – хронической боли. Данные выводы важны для понимания патофизиологической сущности СХТБ IIIВ категории и полезны для разработки новых перспективных метаболических методов его фармакотерапии, ориентированных на коррекцию как системных, так и органных (простатических) гомеостатических нарушений.

Заключение

Патогенез СХТБ IIIВ категории до сих пор не до конца понятен, поэтому, оставаясь «темной лошадкой» современной урологии, характеризуется неудовлетворительными результатами фармакотерапии. Для улучшения ситуации необходимо изменить концепцию восприятия этой патологии. Результаты проведенного клинко-экспериментального



исследования подтверждают уже накапливающиеся в научной литературе данные: СХТБ IIIВ категории, несмотря на то что клинически протекает как преимущественно локальная патология, должен рассматриваться как заболевание с системными патогенетическими механизмами. Между органами и системными нарушениями гомеостаза существует не только тесное взаимодействие, но и опасность взаимного отягощения при несвоевременной диагностике или нерациональной терапии.

Опосредованное цитокинами хроническое асептическое воспаление и окислительный стресс на системном и в большей степени на органном уровнях – важные патогенетические факторы СХТБ IIIВ категории, которые вносят достоверный значительный вклад в механизмы формирования болевого синдрома. Это следует учитывать при обследовании пациентов и планировании фармакотерапии. Поэтому совершенно очевидно, что будущий прорыв в повышении эффективности фармакотерапии

СХТБ IIIВ категории, который обеспечит улучшение качества жизни пациентов, совершится только при условии соблюдения междисциплинарного подхода и понимания многофакторности его патогенеза. В этой связи целесообразно активно применять в клинической урологической практике комплексные и комбинированные методы фармакотерапии, ориентированные на патогенетическую коррекцию как системных, так и органных (простатических) нарушений гомеостаза. 🌐

Литература

1. Delavierre D., Rigaud J., Sibert L. et al. Symptomatic approach to chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // Prog. Urol. 2010. Vol. 20. № 12. P. 940–953.
2. Stein A., Dekel Y. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome // Harefuah. 2012. Vol. 151. № 9. P. 541–555.
3. Cohen J.M., Fagin A.P., Hariton E. et al. Therapeutic intervention for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 8. ID e41941.
4. Белоусов И.И. Диагностика и лечение невоспалительной формы хронического абактериального простатита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону, 2014.
5. Тюзиков И.А., Иванов А.П. Абактериальный синдром хронической тазовой боли у мужчин как мультидисциплинарная проблема // Фундаментальные исследования. 2012. № 1. С. 121–124.
6. Тюзиков И.А. Взаимосвязь системных факторов в патогенезе синдрома хронической тазовой боли у мужчин // Урология. 2012. № 6. С. 48–51.
7. Nickel J.C., Weidner W. Chronic prostatitis: current concepts and antimicrobial therapy // Infect. Urol. 2000. Vol. 13. P. S22–28.
8. Hu Y., Niu X., Wang G. et al. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome impairs erectile function through increased endothelial dysfunction, oxidative stress, apoptosis, and corporal fibrosis in a rat model // Andrology. 2016. Vol. 4. № 6. P. 1209–1216.
9. Scavuzzo A., Favilla V., Cimino S. et al. The relationship between oxidative stress and obesity in prostate disease // Urologia. 2012. Vol. 79. № 2. P. 156–158.
10. Orhan I., Onur R., Ilhan N., Ardicoglu A. Seminal plasma cytokine levels in the diagnosis of chronic pelvic pain syndrome // Int. J. Urol. 2001. Vol. 8. № 9. P. 495–499.
11. Zhang Q.Y., Mo Z.N., Liu X.D. Reducing effect of curcumin on expressions of TNF-alpha, IL-6 and IL-8 in rats with chronic nonbacterial prostatitis // Zhonghua Nan Ke Xue. 2010. Vol. 16. № 1. P. 84–88.
12. Литвицкий П.Ф. Патопфизиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
13. Haverkamp J.M., Charbonneau B., Crist S.A. et al. An inducible model of abacterial prostatitis induces antigen specific inflammatory and proliferative changes in the murine prostate // Prostate. 2011. Vol. 71. № 11. P. 1139–1150.
14. Chen L., Xia W.P., Zhou Z.H. Morphological and proinflammatory expression of the experimental autoimmune prostatitis in the rat model // Zhonghua Nan Ke Xue. 2007. Vol. 13. № 5. P. 444–448.
15. Bostwick D.G., de la Roza G., Dundore P. et al. Intraepithelial and stromal lymphocytes in the normal human prostate // Prostate. 2003. Vol. 55. № 3. P. 187–193.
16. Hua V.N., Schaeffer A.J. Acute and chronic prostatitis // Med. Clin. North Am. 2004. Vol. 88. № 2. P. 483–494.
17. Moon T.D. Immunology of chronic prostatitis: etiological and therapeutic considerations // Curr. Opin. Urol. 1998. Vol. 8. № 1. P. 39–43.
18. Alexander R.B., Ponniah S., Hasday J. et al. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // Urology. 1998. Vol. 52. № 5. P. 744–749.
19. Nadler R.B., Koch A.E., Calhoun E.A. et al. IL-1beta and TNF-alpha in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis // J. Urol. 2000. Vol. 164. № 1. P. 214–218.
20. Miller L.J., Fisher K.A., Goralnick S.J. et al. Interleukin-10 levels in seminal plasma: implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome // J. Urol. 2002. Vol. 167. № 2. Pt. 1. P. 753–756.
21. Duan Z.G., Yang W.M. Analysis of cytokines (IL-2, IL-8, IL-10) in the expressed prostatic secretions of chronic prostatitis // Zhonghua Nan Ke Xue. 2005. Vol. 11. № 3. P. 201–203.
22. Li S.P., Meng S.Y., Li R. Clinical evaluation of four cytokines in serum and prostatic fluid in chronic abacterial prostatitis // Zhonghua Nan Ke Xue. 2006. Vol. 12. № 1. P. 25–27.
23. Бобков Ю.А., Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г. и др. Информативность показателей местного иммунитета при хроническом простатите // Медицинская иммунология. 2000. Т. 2. № 4. С. 401–408.



24. Садретдинов Р.А., Полунин А.А., Асфандияров Ф.Р. Анализ уровня интерлейкина-8 при хроническом простатите // Международный журнал экспериментального образования. 2015. № 3-1. С. 69–70.
25. Engeler D., Baranowski A.P., Borovicka J. et al. Guidelines on chronic pelvic pain. EAU, 2016.
26. Litwin M.S., McNaughton-Collins M., Fowler F.J. Jr. et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network // J. Urol. 1999. Vol. 162. № 2. P. 369–375.
27. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2000.
28. Алешин Б.В., Бондаренко Л.А., Бреславский А.С. Функциональные и структурные изменения коры надпочечников у кроликов в условиях хронического воспаления предстательной железы // Бюллетень экспериментальной биологии. 1977. Т. 83. № 3. С. 276–277.
29. Коломейцева И.А. Экспериментальные невроты и их фармакологическая терапия. М.: Наука, 1988.
30. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. Основы гистологической техники. М.: Спецлит, 2010.
31. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорова И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000.
32. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. М.: Практика, 1998.

Clinical and Experimental Parallels of the Cytokine-Mediated Inflammatory Reactions in the Category IIIB Chronic Pelvic Pain Syndrome in Men

I.S. Shormanov¹, I.I. Mozhayev¹, I.A. Tyuzikov²

¹ Yaroslavl State Medical University

² Clinic of Professor Kalinchenko, Moscow

Contact person: Igor Sergeyevich Shormanov, kafuro@mail.ru

Purpose. The research of the dynamics and identification of possible correlations between markers of chronic subclinical inflammation (interleukin (IL)) on systemic (in blood serum) and organ (in the prostate gland tissue) levels in category IIIB chronic pelvic pain syndrome (CPPS) in the frames of the integrative clinical and experimental research.

Materials and Methods. In the clinical part of the study 90 men were included with a diagnosis of category IIIB CPPS aged at 22–48 years (mean age 40.6 ± 4.6 years old) (study group) and 30 clinically healthy men of the same age (control group). For the assessment of pain index was used National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index – Quality of Life (NIH-CPSI-QL). In the experimental part there were included 50 outbred sexually mature albino rat healthy males weighing 180–200 g, divided into two groups: intact control group ($n = 30$) and main group ($n = 20$), in which the combined experimental model of chronic abacterial prostatitis was performed.

For the evaluation of cytokine status the determination of some cytokines (pro-inflammatory IL-8 and anti-IL-10) levels by enzyme immunoassay method was carried out. In the animal peripheral blood and the homogenate of the prostate were investigated, in patients – peripheral blood and secretions of the prostate gland.

Results and Discussion. Significant and generally unidirectional disorders of cytokine metabolism in category IIIB CPPS was observed in clinical and experimental groups both in the systemic circulation and within the prostate. However, the degree of impairment at the organ level was significantly higher for all the studied cytokines ($p < 0.05$). In category IIIB CPPS the secret and homogenates of the prostate gland on the background of increase in pro-inflammatory IL-8 concentration the deficiency of anti-inflammatory IL-10 was developed, which level was accurate feedback with the pain index according to NIH-CPSI-QL ($r = -0.392$, $n = 90$, $p = 0.001$). In this regard, the low level of IL-10 in the prostatic secretions can be considered as an unfavorable serological predictor and marker of more severe pain in category IIIB CPPS.

Conclusions. The results of the integrative clinical and experimental studies allow with a high degree of reliability postulate the statement that category IIIB CPPS, despite the clinical course as a relatively isolated non-infectious inflammatory local process, actually takes place as a systemic disease with a predominant lesion of the prostate. One of the important pathogenetic mechanisms of category IIIB CPPS considered to be the pathological oxidative stress. The oxidative stress as well can be characterized by disorders of cytokine balance both at the systemic and organ levels, which being in close interaction, largely predetermining the clinical course of the disease, particularly the manifestation of its key clinical symptom – chronic pain. These data are important for understanding of category IIIB CPPS pathophysiological essence, and especially useful for the development of new promising metabolic methods of its pharmacotherapy, oriented to the correction of both systemic and organ (prostate) homeostatic disorders.

Key words: category IIIB chronic pelvic pain syndrome, chronic subclinical aseptic inflammation, cytokines, interleukins, experimental modeling

УФФ