

Эндотелиальная функция у больных с хроническим бактериальным простатитом

И.С. Шорманов, А.И. Рыжков, А.С. Соловьев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сведения об авторах:

Шорманов И.С. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией ФГБУ ВО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

Shormanov I. S. – Dr.Sc., professor, head of the Department of Urology with Nephrology of Yaroslavl State Medical University, e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

Рыжков А.И. – к.м.н., ассистент кафедры урологии с нефрологией ФГБУ ВО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: 1129682@gmail.com.

Ryzhkov A.I. – PhD, assistant of the Department of Urology with Nephrology of Yaroslavl State Medical University, e-mail: 1129682@gmail.com.

Соловьев А.С. – ассистент кафедры урологии с нефрологией ФГБУ ВО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: andrey14_09@mail.ru

Soloviev A.S. – assistant of the Department of Urology with Nephrology of Yaroslavl State Medical University, e-mail: andrey14_09@mail.ru

Хронический простатит – одно из наиболее трудных для диагностики и лечения урологических заболеваний. В России хронический простатит находят почти у каждого 2-го мужчины, обратившегося к урологу [1]. Максимально высокий удельный вес заболеваемости регистрируется у лиц 20-40 лет, т.е. страдают мужчины наиболее активного в сексуальном и трудовом отношении возраста [2]. Хронический бактериальный простатит (ХБП) составляет около 5% от всех случаев хронического простатита, в то время как на долю воспалительного синдрома хронической тазовой боли приходится 60-65% случаев, а около 30% составляют больные с невоспалительным синдромом хронической тазовой боли [3].

При хроническом простатите вследствие влияния таких факторов, как гипоксия, повышение содержания различных биологически активных веществ (цитокины, лейкотриены и др.), длительное воздействие препаратов, склады-

ваются «благоприятные» условия для повреждения микрососудов, развития эндотелиальной дисфункции [4].

Нарушение микроциркуляции на фоне эндотелиальной дисфункции в предстательной железе (ПЖ) играет большую роль в патогенезе хронического простатита. Изменение гемодинамики ПЖ способствует резкому снижению обменных процессов в ней, что сопровождается нарушением секреторной, инкреторной и моторной функций органа [5]. Нарушение кровоснабжения и затруднение дренирования простатических ацинусов приводит к увеличению объема ПЖ и усугубляет стаз в микроциркуляторном русле, что способствует появлению отека, эксудации и миграции форменных элементов через сосудистую стенку [6]. Возникающие реологические и гемостатические изменения в крови больных хроническим простатитом приводят к депонированию крови в мелких сосудах микроциркуляторной системы ПЖ [7]. Все указанные явления составляют отдельные звенья единого порочного

круга, усугубляющего первичную ишемию органа [7].

Ишемия ПЖ закономерно приводит к низкой биодоступности антибактериальных препаратов и снижению эффективности антибактериальной терапии, что является основой лечения хронического бактериального простатита.

В связи с этим становится очевидным, что оценка состояния микрососудистого русла у больных хроническим бактериальным простатитом имеет важное клиническое значение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены результаты обследования 120 пациентов с хроническим бактериальным простатитом в стадии клинико-лабораторного обострения (исследуемая группа) и 30 клинически здоровых мужчин (группа контроля). Средний возраст в исследуемой группе составил $39,6 \pm 0,96$ лет, в группе контроля $36,8 \pm 0,95$ лет. У всех пациентов определялось содержание маркеров функции эндотелия – основных ме-

таболитов NO, эндотелина I, свободного L-аргинина, гомоцистеина. Кроме этого исследовалась вазоактивная функция эндотелия в пробах с реактивной гиперемией.

Определение уровня монооксида азота (NO) в плазме крови проводилось по суммарному содержанию основных метаболитов NO (нитратов и нитритов) в сыворотке крови по методу П.П. Голикова [8]. Определение содержания эндотелина I в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с использованием набора Endotelin (1-21) фирмы «Biomedica» (Австрия). Определение уровня свободного L-аргинина (предшественника оксида азота NO) плазмы крови выполнялось по известной стандартной методике с помощью анализатора аминокислот LC5001 фирмы «Биотроник» (Германия). За нормальные значения плазменного уровня L-аргинина принимали диапазон 1,6-3,0 мг% (91,8-172,2 мкмоль/л) [9,10]. Исследование содержания гомоцистеина проводили по методу иммуноферментного анализа системы Axis-Shield (Норвегия). Увеличение концентрации гомоцистеина более 15 мкмоль/л расценивалось как гипергомоцистеинемия [11].

Проба с реактивной гиперемией проводилась по методике, описанной D. Celermajer и соавт., и в соответствии с протоколом, изложенным в рекомендациях Международной рабочей группы M.C. Corretti и соавт.) [12,13]. В исходном состоянии посредством ультразвукового сканера измеряли диаметр плечевой артерии. После этого измеряли артериальное давление на исследуемой руке, накачивали манжету до значений, превышающих показатели систолического артериального давления на 50 мм рт. ст., и оставляли на 5 минут. В период с 30 по 90 секунду после устранения

компрессии повторно оценивали диаметр плечевой артерии. Увеличение диаметра рассчитывали как процентное отношение разности между посткомпрессионным и исходным диаметрами к последнему. Эндотелиальную дисфункцию диагностировали при увеличении диаметра плечевой артерии менее 15%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты измерений показали снижение плазменного уровня суммарных метаболитов окиси азота у больных с обострением хронического бактериального простатита на 18,7% по отношению к показателям контрольной группы. В исследуемой группе плазменный уровень NO составил $26,1 \pm 2,62$, в группе контроля $32,1 \pm 3,59$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Изучение уровня эндотелина I в плазме крови больных с обострением хронического бактериального простатита показало, что его концентрация на 26,2% превышает содержание в крови пациентов контрольной группы ($1,03 \pm 0,37$ и $1,3 \pm 0,52$ фмоль/мл, соответственно) ($p < 0,05$).

При анализе результатов пробы с реактивной гиперемией обращает на себя внимание отсутствие должной степени дилатации плечевой артерии у больных с хроническим бактериальным простатитом по сравнению с показателями здоровых лиц, учитывая, что нормой считается увеличение диаметра плечевой артерии более 15%. При этом, средние показатели эндотелий-зависимой вазодилатации в группе больных ХБП оказались на 55,2% хуже результатов у здоровых мужчин. В исследуемой группе средний показатель составил $16,1 \pm 2,1\%$, в контрольной – $7,21 \pm 3,44\%$ ($p < 0,05$).

Исследование плазменного уровня свободного L-аргинина показало отсутствие достоверных различий средних значений между здоровыми мужчинами контрольной группы и больными с обострением хронического бактериального простатита, $124,6 \pm 15,6$ и $104,3 \pm 25,4$ мкмоль/л, соответственно ($p < 0,1$).

Однако при анализе индивидуальных показателей плазменного уровня свободного L-аргинина было установлено, что ни у одного из клинически здоровых мужчин контрольной группы индивидуальный уровень этой аминокислоты – предшественника тканевого оксида азота NO, не находился ниже нижней границы нормы, иными словами, у здоровых мужчин не отмечалось ни популяционного, ни индивидуального дефицита L-аргинина. Напротив, у 38 из 120 (31,7%) больных с обострением хронического бактериального простатита отмечалось снижение плазменного уровня L-аргинина ниже минимального уровня полученного нами референсного диапазона, т.е. речь шла об абсолютном индивидуальном дефиците данной аминокислоты. Следует отметить, что длительность клинического течения ХБП у всех больных с выявленным лабораторным индивидуальным дефицитом L-аргинина составляла не менее 10 лет ($p < 0,05$).

Исследование уровня гомоцистеина в крови показало увеличение содержания гомоцистеина у пациентов с хроническим бактериальным простатитом на 55,3% по сравнению со здоровыми мужчинами ($p < 0,05$). В исследуемой группе уровень гомоцистеина составил $16,03 \pm 7,94$ мкмоль/л, в группе контроля $10,32 \pm 4,62$ мкмоль/л.

Для оценки влияния длительности заболевания на степень выраженности эндотелиальной дисфункции мы проанализировали

содержание общих метаболитов окиси азота и эндотелина I в плазме крови пациентов, страдающих хроническим бактериальным простатитом, разделив их на 4 группы в зависимости от длительности анамнеза заболевания (табл. 1).

Полученные данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии длительно текущего хронического воспаления предстательной железы на состояние эндотелиальной функции. При проведении сравнительного анализа выявлена отрицательная связь между продолжительностью заболевания и уровнем метаболитов окиси азота (рис. 1) и положительная – между



Рис. 1. Зависимость содержания конечных метаболитов окиси азота в плазме крови от длительности заболевания ХБП

длительностью заболевания ХБП в годах и содержанием эндотелина I в сыворотке крови (рис. 2).



Рис. 2. Зависимость содержания эндотелина I в плазме крови от длительности заболевания ХБП

Проведение сравнительного анализа позволило выявить достоверную отрицательную связь между суммарным содержанием метаболитов окиси азота и уровнем гомо-

цистеина плазмы крови ($n=120$; $r=0,345$; $p=0,001$) (рис. 3).

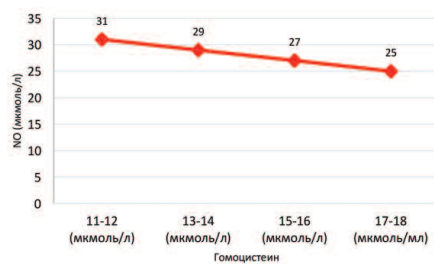


Рис. 3. Зависимость между плазменным уровнем гомоцистеина и суммарным содержанием конечных метаболитов окиси азота в крови у больных с обострением хронического бактериального простатита

Нами также выявлена достоверная положительная связь между уровнем гомоцистеина плазмы крови и сывороточным уровнем эндотелина I ($n=120$; $r=0,345$; $p=0,001$)

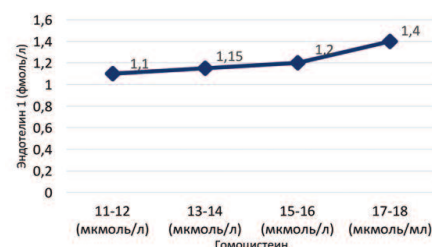


Рис. 4. Зависимость между плазменным уровнем гомоцистеина и эндотелина I плазмы крови больных с обострением хронического бактериального простатита

(рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты исследования позволяют констатировать наличие у пациентов с хроническим бактериальным простатитом значительных нарушений системной эндотелиальной функции. При этом тяжесть повреждения эндотелия прямо про-

порциональна длительности заболевания.

Выраженность эндотелиальной дисфункции напрямую зависит от уровня гомоцистеина сыворотки крови. Известно, что гипергомоцистеинемия может вызвать дисфункцию эндотелия из-за нарушения окислительно-восстановительных реакций в нем, повышения уровня свободных радикалов, снижения антирадикальной защиты и уменьшения уровня оксида азота [4,14]. Кроме того, эндотелиальная дисфункция может развиваться вследствие влияния избыточного количества гомоцистеина на активацию коагуляционных факторов (тканевого фактора и фактора XII) и/или их ингибиторов [15].

Выявленный факт наличия дефицита L-аргинина у 1/3 больных с хроническим бактериальным простатитом так же может быть одной из потенциальных причин эндотелиальной дисфункции. Известно, что именно L-аргинин является единственным источником монооксида азота в организме. Перспективным направлением исследований может быть коррекция плазменного уровня L-аргинина у этих пациентов посредством назначения фитодонаторов L-аргинина, что требует проведения соответствующих исследований в дальнейшем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с хроническим бактериальным простатитом наблюдаются значительные нарушения системной эндотелиальной функции. При этом тяжесть повреждения эндотелия прямо пропорциональна длительности заболевания и напрямую зависит от уровня гомоцистеина крови. Одной из потенциальных причин эндотелиальной дисфункции может быть дефицит L-аргинина. ■

Таблица 1. Содержание конечных метаболитов окиси азота и эндотелина I в сыворотке крови больных с обострением хронического бактериального простатита в зависимости от длительности заболевания

| Показатель | Длительность заболевания | | | |
|--|--------------------------|----------|-------------|--------------|
| | Менее 5 лет | 5-10 лет | 10,1-15 лет | Более 15 лет |
| Плазменный уровень NOx (мкмоль/л) | 31,1±3,7 | 29,8±2,9 | 26,7±2,6 | 24,2±2,9 |
| Плазменный уровень эндотелина I (фмоль/мл) | 1,0±0,29 | 1,1±0,37 | 1,3±0,4 | 1,45±0,54 |

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, хронический бактериальный простатит, L-аргинин, гомоцистеин, монооксид азота.

Key words: endothelial dysfunction, chronic bacterial prostatitis, L-arginine, homocysteine, nitrogen monooxide.

Резюме:

Материалы и методы: обследовано 120 пациентов с хроническим бактериальным простатитом в стадии клинико-лабораторного обострения (исследуемая группа) и 30 клинически здоровых мужчин (группа контроля). Средний возраст в исследуемой группе составил $39,6 \pm 0,96$ лет, в группе контроля $36,8 \pm 0,95$ лет. У всех пациентов определяли содержание маркеров функции эндотелия: метаболитов NO, эндотелина I, свободного L-аргинина, гомоцистеина, проводилась проба с реактивной гиперемией.

Результаты: результаты измерений показали снижение плазменного уровня суммарных метаболитов окиси азота у больных с обострением хронического бактериального простатита ($26,1 \pm 2,62$ мкмоль/л) на 18,7% к показателям контрольной группы ($32,1 \pm 3,59$ мкмоль/л) ($p < 0,05$). Уровень эндотелина I в плазме крови пациентов исследуемой группы на 26,2% превышал показатели пациентов контрольной группы ($1,03 \pm 0,37$ и $1,3 \pm 0,52$ фмоль/мл, соответственно) ($p < 0,05$). Средние показатели эндотелий-зависимой вазодилатации в группе больных ХБП оказались на 55,2% хуже результатов здоровых мужчин. Исследование плазменного уровня свободного L-аргинина показало отсутствие достоверных различий средних значений между здоровыми мужчинами контрольной группы и больными с обострением хронического простатита. Исследование уровня гомоцистеина в крови выявило увеличение содержания гомоцистеина у пациентов с хроническим бактериальным простатитом ($16,03 \pm 7,94$ мкмоль/л) на 55,3% по сравнению со здоровыми мужчинами ($10,32 \pm 4,62$ мкмоль/л.) ($p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа выявлена положительная зависимость тяжести эндотелиальной дисфункции от длительности заболевания и уровня гомоцистеина сыворотки крови.

Выводы: у пациентов с хроническим бактериальным простатитом наблюдаются значительные нарушения системной эндотелиальной функции. При этом тяжесть повреждения эндотелия прямо пропорциональна длительности заболевания и напрямую зависит от уровня гомоцистеина крови. Одной из потенциальных причин эндотелиальной дисфункции может быть дефицит L-аргинина.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Endothelial function in patients with chronic bacterial prostatitis

I.S. Shormanov, A.I. Ryzhkov, A.S. Soloviev

Materials and methods: 120 patients with chronic bacterial prostatitis under clinical and laboratory exacerbation (study group) and 30 clinically healthy men (control group) were examined. The mean age in the study group was 39.6 ± 0.96 years, in the control group 36.8 ± 0.95 years. In all patients, the endothelial function markers were determined: metabolites of NO, endothelin I, free L-arginine, homocysteine, a test with reactive hyperemia was performed.

Results: The results of the measurements showed a decrease in the plasma level of total metabolites of nitric oxide in patients with exacerbation of chronic bacterial prostatitis by 18,7% to the parameters of the control group ($32.1 \pm 3.59 \mu\text{mol} / \text{L}$) ($26.1 \pm 2.62 \mu\text{mol} / \text{L}$) ($p < 0,05$). The level of endothelin I in the blood plasma of the patients in the study group was 26,2% higher than in the control group (1.03 ± 0.37 and $1.3 \pm 0.52 \text{ fmol} / \text{ml}$, respectively) ($p < 0,05$). The average indices of endothelium-dependent vasodilatation in the CKD group were 55,2% worse than those of healthy men. A study of the plasma level of free L-arginine showed no significant difference in mean between healthy men in the control group and patients with exacerbation of chronic prostatitis. A study of homocysteine levels in blood revealed an increase in homocysteine content in patients with chronic bacterial prostatitis ($16.03 \pm 7.94 \mu\text{mol} / \text{L}$) by 55,3% compared to healthy men ($10.32 \pm 4.62 \mu\text{mol} / \text{L}$) ($p < 0,05$). When performing the correlation analysis, a positive dependence of the severity of endothelial dysfunction on the duration of the disease and serum homocysteine level was revealed.

Conclusions: In patients with chronic bacterial prostatitis, there are significant violations of the systemic endothelial function. The severity of endothelial damage is directly proportional to the duration of the disease and directly depends on the level of homocysteine blood. One of the potential causes of endothelial dysfunction may be a deficiency of L-arginine.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. с. 480
2. Садретдинов Р.А., Полуниин А.А., Асфандияров Ф.Р., Полунина О.С. Функциональные нарушения микроциркуляторного русла при хроническом неспецифическом бактериальном простатите. *Естественные науки* 2000;(3): 64-68.
3. Мазо Е.Б., Попов С.В. Хронический бактериальный простатит. *Врачебное сословие* 2004;(1-2): 18-28.
4. Daly S, Cotter A, Molloy AE, Scott J. Homocysteine and folic acid: implications for pregnancy. *Semin Vasc Med* 2005;(5): 190-200. doi: 10.1055/s-2005-872404.
5. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит. М.: Медицина, 2004. 288 с.
6. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.И. Хронический простатит. Л.: Медицина, 1989. 205 с.
7. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2010. 576 с.
8. Голиков П. П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М.: Медпрактика, 2004. 180 с.
9. Akamatsy S, Watanabe T. Assay for L-arginine in biological liquids. *J Biochem* 1961; 77(3): 484.
10. Бенсон, Д. В., Патерсон, Д.А. Хроматографический анализ аминокислот и пептидов на сферических смолах и его применение в биологии и медицине. В кн. Новые методы анализа аминокислот, пептидов и белков. [Под ред. Ю.А. Овчинникова]. М., 1974, С. 9-84.
11. Шмелева В. М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2000; 4: 26-29.
12. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340(8828):1111-5.
13. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et all. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2): 257-265. doi:10.1016/s0735-1097(01)01746-6.
14. Fu WY, Dudman NP, Perry MA, Wang XL. Homocysteine attenuates hemodynamic responses to nitric oxide in vivo. *Atherosclerosis* 2002; 161(1):169-176. doi:10.1016/S0021-9150(01)00654-2.
15. Зайцев Д. Н., Говорит А.В. Некоторые маркеры эндотелиальной дисфункции у больных хроническим простатитом. *Артериальная гипертензия* 2015; 21(4): 8.

REFERENCES (1-3, 5-8, 10, 11, 15)

1. Alyaev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar' D.Yu. Urologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. dlya perevoda. [Urology. Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 480 p. (In Russian)
2. Sadretdinov R.A., Polunin A.A., Asfandiyarov F.R., Polunina O.S. Funktsionalnyie narusheniya mikrotsirkulyatornogo rusla pri hronicheskom nespetsificheskom bakterialnom prostatite. [Functional disorders of the microcirculatory bed in chronic nonspecific bacterial prostatitis]. *Estestvennyie nauki* 2000;(3): 64-68
3. Mazo E.B., Popov S.V. Hronicheskiy bakterialnyiy prostatit. [Chronic bacterial prostatitis]. *Vrachebnoe soslovie* 2004;(1-2): 18-28. (in Russian)
5. Molochkov V.A., Ilin I.I. Hronicheskiy uretrogenyiy prostatit. [Chronic urethrogenic prostatitis]. Moscow: Meditsina, 2004. 288 s. (in Russian)
6. Tkachuk V.N., Gorbachev A.G., Agulyanskiy L.I. Hronicheskiy prostatit. [Chronic prostatitis]. L.: Meditsina, 1989. 205 s. (in Russian)
7. Tiktinskiy O.L., Kalinina S.N., Mihaylichenko V.V. Andrologiya. [Andrology]. Moscow: ООО «Med. inform. agentstvo», 2010. 576 s. (in Russian)
8. Golikov P. P. Oksid azota v klinike neotlozhnyih zabolevaniy. [Nitric Oxide in the clinic for urgent diseases]. Moscow: Medpraktika, 2004. 180 s. (in Russian)
10. Benson, D.V., Paterson, D.A. Hromatograficheskiy analiz aminokislot i peptidov na sfericheskikh smolah i ego primeneniye v biologii i meditsine. [Chromatographic analysis of amino acids and peptides on spherical resins and its application in biology and medicine]. Novyie metodyi analiza aminokislot, peptidov i belkov. [Pod red. Yu.A. Ovchinnikova]. M., 1974: 9-84. (in Russian)
11. Shmeleva V. M. Gipergomotsisteinemiya i tromboz. [Hyperhomocysteinemia and thrombosis]. *Tromboz, gemostaz i reologiya* 2000; 4: 26-29. (in Russian)
15. Zaytsev D. N., Govorit A.V. Nekotoryie markeryi endotelialnoy disfunktsii u bolnyih hronicheskim prostatitom. [Some markers of endothelial dysfunction in patients with chronic prostatitis]. *Arterialnaya gipertenziya* 2015; 21(4):8. (in Russian)