

СТАН ІМУНІТЕТУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ АБАКТЕРІАЛЬНИМ ПРОСТАТИТОМ ЗУМОВЛЕНИМ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

А.І. Федорів

Івано-Франківський національний медичний університет

Вступ. За даними різних авторів поширеність хронічного простатиту (ХП) у чоловічій популяції становить від 3 до 35% [1]. Хронічний простатит називають «корзиною для клінічно неясних станів». Напевно тому 1/10 урологічних хворих в Україні виставляється такий діагноз [2]. «Синдром хронічного тазового болю» (СХТБ) – стан, при якому не вдається виявити інфекційний агент, вважається мультифакторною патологією [3, 4]. G. Battalias у 2000 році запропонував теорію, згідно з якою простатит є наслідком порушення пасажу сечі – в низці випадків ситуація посилюється приєднанням мікроорганізмів. Серед чоловіків працездатного віку хронічний простатит (ХП) є найбільш поширеним урологічним захворюванням, а притаманні для нього симптоми є частою причиною звернення за урологічною допомогою [5]. Ї досі тривають дискусії щодо етіології хронічного абактеріального простатиту або хронічного тазового болю. Доведено, що лише 5–10% випадків хронічного простатиту мають бактеріальну природу, близько 60–65% – це небактеріальні простатити і 30–35% – простатодинія [6, 7]. При неефективному лікуванні чи недооцінці даного захворювання у пацієнтів молодого віку можуть розвинутися еректильна дисфункція, репродуктивні розлади [8, 9]. Усе це виправдовує пошук нових методів лікування і профілактики захворювання. Особливої уваги заслуговують пошуки нових етіологічних чинників хронічного абактеріального простатиту. На сучасному етапі все частіше етіологію хронічного абактеріального простатиту пов'язують з вірусами. Герпесвірусні інфекції (ГВІ), зокрема герпетична інфекція (ГІ) і цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) мають значне поширення, а захворюваність ними – щорічну тенденцію до росту в багатьох країнах світу [10, 11]. Саме герпесвірус та цитомегаловірус найбільш часто вивчені і підтверджені на практиці, як етіологічний чинник в урології. Вперше припущення про наявність в еякуляті чоловіків вірусу простого герпесу було опубліковане наприкінці 1970-х років

[12]. При поглибленому лабораторному обстеженні 204 пацієнтів з абактеріальним простатитом за даними цитологічних та імунологічних методів діагностики, електронної мікроскопії, ПЛР діагностики уретри та секрету простати герпесвірусна інфекція як етіологічний чинник підтверджена у 68,6% випадків [13]. Герпесвірус II типу підтверджений у секреті простати шляхом ПЛР діагностики з хронічним абактеріальним простатитом [14]. При обстеженні пацієнтів з хронічним абактеріальним простатитом (СХТБ/ША) герпесвірус I і II типів виділений у 32,1% [15]. Цитомегаловірус підтверджено патогістологічно після трансуретральної резекції простати [16]. Цитомегаловірус виявлено в тканині простати шляхом біопсії та трансуретральної резекції простати [17]. Герпесвіруси мають феноменальну здатність у фазі реплікації виробляти білки, які блокують рецептори лімфоцитів, що координують і направляють імунну відповідь. Широкий тканинний тропізм, здатність до персистенції і латенції в організмі інфікованої людини є унікальними біологічними особливостями герпесвірусів. Тривала персистенція ЦМВ в організмі сприяє вторинному пригніченню імунної системи і розвитку вірусасоційованих хронічних захворювань, найчастіше бактеріальних суперінфекцій. Отже, герпесвірусна інфекція – індикатор імуносупресії організму людини. Відомо, що імунна відповідь людини представлена вродженим та набутим імунітетом, які, в свою чергу, представлені гуморальною та клітинною ланками. Зокрема набутий (специфічний) імунітет представлено Т – лімфоцитами, а саме їх популяціями (Т – лімфоцити хелпери I і II типів, Т – лімфоцити супресори, Т – лімфоцити регуляторні). Найбільш адекватний противірусний імунітет реалізується Т – хелперами, які після активації диференціюються у клітини I і II типів (Th 1 і Th 2). Саме Т – хелпери I типу запускають каскад реакцій імунної відповіді клітинним шляхом – найбільш адекватної противірусної імунної відповіді. Активация Th 1 типу, які синтезують ІЛ2, ТНФ- α , ІФН- γ ,

зумовлює стимуляцію функції Т-ефекторів, макрофагів, природних кілерів, тобто розвиток клітинної імунної відповіді. Th II типу продукують ІЛ4, ІЛ6, ІЛ10, які стимулюють гуморальну ланку імунної відповіді. Її домінування при ГВІ неефективно захищає організм. Тому визначення ІФН- γ продукуючої здатності Т-хелперів і НК-клітин служить критерієм активності противірусного імунітету [18]. Дослідження стану місцевого імунітету і урологічних пацієнтів надзвичайно важливий. Ключову роль в цьому аспекті відіграє секреторний імуноглобулін А (sIgA). Полімерний секреторний Ig A (sIgA) здатний більш ефективно нейтралізувати віруси, бактеріальні токсини, ферменти в порівнянні з мономерною сироватковою формою IgA. Виняткова важливість sIgA –антитіл у противірусному захисті зумовлена їх присутністю в місцях первинного контакту вірусу з клітинами слизових оболонок. При хронічному запаленні в передміхуровій залозі, найбільш виражені зміни відбуваються у порушенні балансу між про- і протизапальних цитокінів. Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) – прозапальний цитокін, продукований макрофагами, Т- і В-лімфоцитами, епітеліальними клітинами придатків яєчка, простати. Посилює продукцію білків гострої фази, індукуює запалення, набряк. Інтерлейкін-10 (ІЛ-10) – протизапальний цитокін, який, в свою чергу, інгібує запалення, вивільнення прозапальних цитокінів [19].

Мета дослідження: дослідити стан місцевого та системного імунітету у пацієнтів з хронічним абактеріальним простатитом, зумовленим герпесвірусною інфекцією.

Матеріали і методи дослідження. Нами було обстежено 500 чоловіків з виявленим хронічним абактеріальним простатитом, синдромом незапального хронічного тазового болю (категорія ІІБ). Усім пацієнтам виконано комплексне урологічне обстеження. Взято загальноклінічні аналізи крові і сечі. Об'єктивізацію скарг проведено за допомогою анкетування хворих за системою IPSS та якості життя. Проводилось мікроскопічне та бактеріологічне дослідження виділень з сечівника та секрету передміхурової залози, дослідження на наявність збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом. На основі вищевказаних обстежень всім пацієнтам встановлено діагноз хронічний абактеріальний простатит. У всіх випадках встановлено діагноз СХТБ ІІБ. Для підтвердження вірусної етіології хронічного абактеріального простатиту пацієнтам виконувалось додатково специфічне обстеження. Вирішальну роль у постановці діагнозу відіграло комплексне специфічне лабо-

раторне обстеження: визначення серологічних маркерів (антитіл (АТ) класу IgM і IgG методом ІФА) і вірусологічних (ДНК вірусів у секреті простати та еякуляті методом ПЛР), наявність в анамнезі генітального герпесу. Для встановлення давності інфекції визначали індекс авідності (ІА) антитіл класу IgG. Вирішальним для встановлення діагнозу є виявлення методом ПЛР вірусної ДНК у секреті простати або еякуляті. Для визначення стану імунної системи у пацієнтів ми визначали стан системного імунітету шляхом визначення ІФН- γ у сироватці крові. Для дослідження стану місцевого імунітету ми визначали вміст sIgA у секреті простати/спермі пацієнтів.

Вміст ІФН- γ визначали методом ІФА за допомогою тест-систем фірми «Вектор-Бест» (Новосибірськ). Рівень sIgA визначали методом твердофазового імуноферментного аналізу (ІФА) у секреті/еякуляті простати та вміст sIgA у еякуляті пацієнтів. Для підтвердження наявності простатиту визначали рівень про- і протизапальних (ІЛ-6 та ІЛ-10) інтерлейкінів у спермі пацієнтів.

Результати та їх обговорення. Серопозитивними до герпесвірусів виявлено 470 пацієнтів. Тобто АТ класу IgG проти вірусу простого герпесу (ВПГ) I і II типів та цитомегаловірусу (ЦМВ) виявлені у 470 пацієнтів, які склали 94%. З них об'єктом дослідження стали 63 (13,4%) пацієнти з високоавідними IgG до герпесвірусів, відповідною симптоматикою та наявними ДНК вірусів у секреті/еякуляті, які було розділено на 3 групи пацієнтів, у залежності від наявності ДНК вірусу у еякуляті/секреті простати пацієнтів. I групу пацієнтів склали 35 осіб, в яких виявлено ДНК ВПГ. II група – 15 пацієнтів, в еякуляті/секреті яких виявлено геном ЦМВ. III групу склали 13 пацієнтів, в яких виявлено ДНК ВПГ та ЦМВ. IV група пацієнтів – контрольна група, 20 здорових чоловіків без будь-якої симптоматики простатиту, серонегативні до досліджуваних вірусів, при відсутності вірусних геномів у еякуляті/секреті простати. Відповідно у I групі, де у пацієнтів виявлено ДНК вірусу герпесу рівень ІФН- γ утримувався в межах $17,6 \pm 0,3$ пг/мл ($P < 0,05$), у II групі $16,8 \pm 0,2$ пг/мл ($P < 0,05$), у III групі $15,8 \pm 0,4$ пг/мл ($P < 0,05$). Слід зазначити, що у III групі, у еякуляті/секреті простати яких виявлено ДНК ВПГ та ЦМВ, виявлено достовірно нижчий рівень ІФН- γ , ніж у пацієнтів I і II груп. При дослідженні рівня секреторного імуноглобуліну А (sIgA) отримано наступні результати: контрольна група $35,6 \pm 0,7$ мг/л, у I групі

рівень sIgA становив $20,5 \pm 0,4$ мг/л ($P < 0,05$), у II – $19,5 \pm 0,3$ мг/л ($P < 0,05$), у III відповідно $16,5 \pm 0,3$ мг/л, ($P < 0,05$) (табл. 1). Щодо цитокінового статусу в пацієнтів з ураженням простати

герпесвірусами, то отримано достовірні підвищені показники рівня прозапального ІЛ-6 в усіх групах у порівнянні з контрольною, а також зниження рівня протизапального ІЛ-10 відповідно.

Таблиця 1

Показники імунного статусу у чоловіків з хронічним абактеріальним простатитом, зумовленим герпесвірусною інфекцією

Показник	Контрольна група (здорові чоловіки, n = 20)	Пацієнти з виявленими в еякуляті/ секреті простати ДНК простого герпесу n=35 I група	Пацієнти з виявленими в еякуляті/ секреті простати ДНК цитомегаловірусу n=15 II група	Пацієнти з виявленими в еякуляті/ секреті простати ДНК простого герпесу + цитомегаловірусу n=13 III група
ІФН- γ , пг/мл	$23,6 \pm 0,8$	$17,6 \pm 0,3$	$16,8 \pm 0,2$	$15,8 \pm 0,4$
sIgA, мг/л	$35,6 \pm 0,7$	$20,5 \pm 0,4$	$19,5 \pm 0,3$	$16,5 \pm 0,6$
ІЛ-6 пг/см ³	$4,4 \pm 0,4$	$18,4 \pm 0,3$	$17,4 \pm 0,2$	$19,4 \pm 0,4$
ІЛ-10 пг/см ³	$14,1 \pm 0,5$	$9,1 \pm 0,31$	$9,6 \pm 0,2$	$8,1 \pm 0,4$

Висновки

1. У пацієнтів з хронічним абактеріальним простатитом, зумовленим герпесвірусною інфекцією, виявлені достовірні зміни в імунному статусі як системного, так і місцевого імунітету.

2. Підвищені показники імуносупресії виявлені у пацієнтів з ураженням передміхурової

залози поєднанням вірусів простого герпесу та цитомегаловірусу.

3. Вірусна етіологія хронічного абактеріального простатиту – нові можливості діагностики і патогенетичного лікування даної патології.

Список літератури

1. Литвинець Є.А. Ефективність супозиторіїв Дістрептаза у лікуванні хворих на хронічний абактеріальний простатит (синдром запального хронічного тазового болю, категорія III А). *Здоров'я чоловіки*. 2011. № 2. С. 86 – 88.
2. Никитин О.Д. Повышение эффективности комплексной терапии хронического неспецифического простатита, осложненного экскреторно-токсическим бесплодием. *Здоров'я чоловіки*. 2016. № 2(57). С. 44–48.
3. Медицинские аспекты здоровья мужчины. Сборник клинических рекомендаций 2014: рекомендации Европейської асоціації урологів. Київ, 2014. 113 с.
4. Литвинець Є.А. Шляхи оптимізації лікування хворих на хронічний простатит. *Здоров'я чоловіки*. 2007. № 3. С. 48–56.
5. Литвинець Є.А., Сандурський О.П. Нові можливості в терапії хворих на хронічний бактеріальний простатит, ускладнений екскреторнотоксичним безпліддям. *Здоров'я чоловіки*. 2013. № 4. С. 122–124.
6. Neikel J.C., Sorensen R. Transurethral microwave thermotherapy for nonbacterial prostatitis. *J. Urol*. 1996. No. 6. P. 155.
7. Neikel J.C. Rational management of non-bacterial prostatitis and prostatodinia. *Current opinion in urology*. 1996. No. 6. P. 53–58.
8. Литвинець Є.А. Динаміка перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту в лікуванні хворих на хронічний абактеріальний простатит з використанням фітопрепаратів. *Здоров'я чоловіки*. 2009. № 4. С. 76–78.
9. Горпинченко И.И., Клименко П.М., Павловский Ю.Э. Гемодинамическая классификация простатитов. *Здоров'я чоловіки*. 2004. № 1. С. 44–48.
10. Мавров И.И. Герпесвирусная инфекция: клинические формы, патогенез, лечение: руководство для врачей. Х.: Факт, 1998. 80 с.

11. Чернышева Л.И. Цитомегаловирусная инфекция. *Сучасні інфекції*. 1999. № 3. С. 71–79.
12. Lang D.J., Kummer J.F. Demonstration of cytomegalovirus in semen. *N. Engl. J. Med.* 1972.
13. Strockij A.V., Gavrushev A.A., Rubanik L.V., Poleshchuk N.N. Is a nonbacterial prostatitis nonbacterial? *Urologiia*. 2015. No. 4.
14. Xiao J., Ren L., Lv H., Ding Q., Lou S., Zhang W., Dong Z. Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study. *Urol Int.* 2013. Vol. 91, No. 4. P. 410–416.
15. Бреусов А.А., Кульчавеня Е.В., Чередниченко А.Г., Стовбун С.В. Что скрывается за диагнозом абактериальный простатит? Вестник урологии. 2017. Т. 5, № 2. С. 34–41.
16. Tan S.K., Cheng X.S., Kao C.S., Weber J., Pinsky B.A., Gill H.S., Busque S., Subramanian A.K. Native kidney cytomegalovirus nephritis and cytomegalovirus prostatitis in a kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2019. Vol. 21, No. 1.
17. Yoon G.S., Nagar M.S., Tavora F., Epstein J.I. Cytomegalovirus prostatitis: a series of 4 cases. *Int J Surg Pathol.* 2010. Vol. 18, No. 1. P. 55–59.
18. Дранник Г.Н., Дранник А.Г. Введение в клиническую иммунологию (Илье Ильичу Мечникову – посвящается). 2015. С. 55–67.
19. Дранник Г.М., Горпинченко І.І., Порошина Т.В., Нуріманов К.Р., Савченко В.С., Добровольська Л.І., Тарасова І.І. Ефекти цитокінів еякуляту на показники патоспермії у хворих на хронічний абактеріальний простатит, ускладнений екскреторно-токсичним непліддям. *Здоров'я чоловіки*. 2013. № 3. С. 181–184.

References

1. Neikel, J.C., & Sorensen, R. (1996). Transurethral microwave thermotherapy for nonbacterial prostatitis. *J. Urol.*, 6, 155.
2. Neikel, J.C. (1996). Rational management of non-bacterial prostatitis and prostatodinia. *Current opinion in urology*, 6, 53–58.
3. Lang, D.J., Kummer, J.F. (1972). Demonstration of cytomegalovirus in semen. *N. Engl. J. Med.*
4. Xiao, J., Ren, L., Lv, H., Ding, Q., Lou, S., Zhang, W., & Dong, Z. (2013). Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study. *Urol Int.*, Vol. 91, 4, 410–416.
5. Tan, S.K., Cheng, X.S., Kao, C.S., Weber, J., Pinsky, B.A., Gill, H.S., Busque, S., & Subramanian, A.K. (2019). Native kidney cytomegalovirus nephritis and cytomegalovirus prostatitis in a kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis.*, Vol. 21, 1.
6. Yoon, G.S., Nagar, M.S., Tavora, F., & Epstein, J.I. (2010). Cytomegalovirus prostatitis: a series of 4 cases. *Int J Surg Pathol.*, Vol. 18, 1, 55–59.

Реферат

СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

А. И. Федорив

Целью исследования было изучить состояние местного и системного иммунитета у пациентов с хроническим абактериальным простатитом, обусловленным герпесвирусной инфекцией.

Было обследовано 500 мужчин в возрасте от 30 до 50 лет, которым после общепрологических обследования диагностирован у всех паци-

Summary

CONDITION OF IMMUNITY IN PATIENTS WITH CHRONIC NONBACTERIAL PROSTATITIS CONDITIONED HERPESVIRUS INFECTION

A.I.Fedoriv

The aim of the study was to study the state of local and systemic immunity in patients with chronic abacterial prostatitis caused by herpes virus infection.

500 men aged from 30 to 50 years old were examined, who after general urological examinations diagnosed with chronic nonbacterial prostatitis in all patients. For the viral etiology of chronic nonbacterial prostatitis, the presence of the following

ентов хронический абактериальный простатит. Для вирусной этиологии хронического абактериального простатита учитывали присутствие следующих критериев: наличие высокоавидных IgG против герпес- и цитомегаловирус, отсутствие острофазовых Ig M против герпес- и цитомегаловирус, наличие в анамнезе генитального герпеса, а также основным критерием — наличие вирусных ДНК в секрете простаты/эякуляте методом ПЦР. Состояние местного и системного иммунитета исследовали путем определения ИФН- γ в сыворотке крови и содержание sIgA в секрете простаты/сперме пациентов. Для подтверждения наличия воспаления в простате определяли уровень противовоспалительных интерлейкинов 6 (ИЛ-6) и противовоспалительно-го интерлейкина 10 (ИЛ-10) в эякуляте пациентов. По результатам обследования серопозитивными выявлено 470 больных (94%). Из них объектом исследования стали 63 (13,4%) с вирусным абактериальным простатитом. 1-ю группу пациентов составили 35 пациентов, у которых обнаружены ДНК вирус простого герпеса (ВПГ). 2-ю группу — 15 пациентов, в эякуляте / секрете которых обнаружены геном цитомегаловируса (ЦМВ). 3-ю группу составили 13 пациентов, у которых обнаружено ДНК ВПГ и ЦМВ. 4-я группа пациентов — контрольная группа, 20 здоровых мужчин аналогичного возраста. По полученным результатам в контрольной группе уровень ИФН- γ был на уровне $23,6 \pm 0,8$ пг/мл. Соответственно в 1-й группе уровень ИФН- γ содержался в пределах $17,6 \pm 0,3$ пг/мл ($P < 0,05$), во 2-й группе $16,8 \pm 0,2$ пг/мл ($P < 0,05$), в 3-й группе $15,8 \pm 0,4$ пг/мл ($P < 0,05$). При исследовании уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA) получены следующие результаты: контрольная группа $35,6 \pm 0,7$ мг/л, в 1-й группе уровень sIgA составил $20,5 \pm 0,4$ мг/л ($P < 0,05$), во второй — $19,5 \pm 0,3$ мг/л ($P < 0,05$), в третьей — соответственно $16,5 \pm 0,3$ мг/л ($P < 0,05$). Относительно цитокинового статуса у пациентов с поражением простаты герпесвирусами, то получено достоверные повышенные показатели уровня противовоспалительных ИЛ-6 во всех группах по сравнению с контрольной, а также снижение уровня противовоспалительного ИЛ-10 соответственно. У пациентов с хроническим абактериальным простатитом, обусловленным герпесвирусной инфекцией имеющиеся достоверные изменения в иммунном статусе как системного, так и местного иммунитета. Высокие показатели иммуносупрессии обнаружены у пациентов с поражением простаты сочетанием вирусов простого герпеса и цитомегаловируса.

criteria was taken into account: the presence of high-avid IgG against herpes and cytomegalovirus, the absence of acute phase Ig M against herpes and cytomegalovirus, a history of genital herpes, and also the main criterion - the presence of viral DNA in prostate secretion/ejaculate PCR. The state of local and systemic immunity was investigated by determining the serum IFN- γ and the content of IgA in the prostate secretion/semen of patients. To confirm the presence of inflammation in the prostate, the levels of proinflammatory interleukin 6 (IL-6) and antiinflammatory interleukin 10 (IL-10) were determined in the ejaculate patients. According to the results of the seropositive examination, 470 patients (94%) were identified. Of these, 63 (13,4%) with viral abacterial prostatitis were targeted. The 1st group of patients consisted of 35 patients in whom DNA of the herpes simplex virus (HSV) was detected. 2nd group — 15 patients, in the ejaculate/secret of which the cytomegalovirus (CMV) gene was detected. The 3rd group consisted of 13 patients in whom the DNA of HSV and TsMV was detected. The 4th group of patients — the control group, 20 healthy men of the same age. According to the results obtained in the control group, the level of IFN- γ was $23,6 \pm 0,8$ pg/ml. Accordingly, in group 1 the level of IFN- γ was contained within $17,6 \pm 0,3$ pg/ml ($P < 0,05$), in group 2 — $16,8 \pm 0,2$ pg/ml ($P < 0,05$), in group 3 — $15,8 \pm 0,4$ pg/ml ($P < 0,05$). In the study of the level of secretory immunoglobulin A (sIgA), the following results were obtained: the control group was $35,6 \pm 0,7$ mg/l, in group 1 the level of sIgA was $20,5 \pm 0,4$ mg/l ($P < 0,05$), in the second — $19,5 \pm 0,3$ mg/l ($P < 0,05$), in the third, respectively $16,5 \pm 0,3$ mg/l, ($P < 0,05$). Regarding cytokine status in patients with lesions of the prostate herpes virus, reliable elevated levels of proinflammatory IL-6 were obtained in all groups compared to the control group, as well as a decrease in the level of anti-inflammatory IL-10, respectively. In patients with chronic abacterial prostatitis due to herpes virus infection, there are significant changes in the immune status of both systemic and local immunity. High rates of immunosuppression were found in patients with prostate disease with a combination of herpes simplex viruses and cytomegalovirus.

Keywords: chronic abacterial prostatitis, herpes viruses, PCR diagnostics, IFN- γ , sIgA, IL-6, IL-10.

Ключевые слова: хронический абактериальный простатит, герпесвирусы, ПЦР диагностика, ИФН- γ , sIgA, ИЛ-6, ИЛ-10.

Адреса для листування

А.І. Федорів

E-mail: fedorivandri@gmail.com