

**А. В. ШАНГИЧЕВ<sup>1</sup>, М. И. КОГАН<sup>1</sup>, Е. А. ЧЕРНОГУБОВА<sup>3</sup>,  
И. И. БЕЛОУСОВ<sup>1</sup>, З. И. МИКАШИНОВИЧ<sup>2</sup>**

## **БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АБАКТЕРИАЛЬНОМ ПРОСТАТИТЕ/СИНДРОМЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ (ХАП/СХТБ IIIA)**

<sup>1</sup>Кафедра урологии, <sup>2</sup>кафедра общей и клинической биохимии № 1

Ростовского государственного медицинского университета,

<sup>3</sup>Южный научный центр Российской академии наук,

г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: dept\_kogan@mail.ru, 8-8632-63-75-60

У 74 пациентов с ХАП/СХТБ IIIA исследовали показатели калликреин-кининовой системы (ККС) в крови, секрете простаты и эякуляте: активность калликреина (К), содержание прекалликреина (ПК), суммарную активность сериновых протеиназ (ОАЭА), активность  $\alpha$ 1-протеиназного ингибитора ( $\alpha$ 1-ПИ) и  $\alpha$ 2-макроглобулина ( $\alpha$ 2-МГ).

Активность (ОАЭА) уменьшилась на 14,22% ( $p < 0,05$ ),  $\alpha$ 1-ПИ и К увеличилась на 19,60% ( $p < 0,001$ ) и 84,94% ( $p < 0,001$ ). Активность  $\alpha$ 2-МГ, содержание ПК не отличались от контроля. В секрете простаты наблюдалось возрастание активности К и ОАЭА в 8,92 ( $p < 0,001$ ) и 3,33 ( $p < 0,001$ ) раза. Содержание ПК снизилось на 22,93% ( $p < 0,001$ ).

Активность  $\alpha$ 2-МГ возросла в 4,25 ( $p < 0,001$ ), а  $\alpha$ 1-ПИ — в 4,37 ( $p < 0,001$ ) раза по сравнению с контролем. В эякуляте определялось увеличение активности ОАЭА на 65,38% ( $p < 0,001$ ). Активность  $\alpha$ 1-ПИ и  $\alpha$ 2-МГ возросла на 93,65% ( $p < 0,001$ ) и 76,0% ( $p < 0,001$ ). Таким образом, развитие ХАП/СХТБ IIIA происходит на фоне дисбаланса в системе «протеиназы — ингибиторы». Биохимическими маркерами воспаления при ХАП/СХТБ IIIA являются  $\alpha$ 2-МГ и  $\alpha$ 1-ПИ секрета простаты и эякулята.

*Ключевые слова:* хронический абактериальный простатит, биохимические маркеры воспаления, кровь, секрет простаты, эякулят.

**A. V. SHANGICHEV, M. I. KOGAN, E. A. CHERNOGUBOVA, I. I. BELOUSOV, Z. I. MICASHINOVICH**

### **BIOCHEMICAL INFLAMMATIONS MARKS AT CHRONIC ABACTERIAL PROSTATITIS/SYNDROME OF CHRONIC PELVIC PAIN (CAP/CPPS IIIA)**

<sup>1</sup>Department of urology, <sup>2</sup>Department of the general and clinical biochemistry №1 Rostov state medical universities,

<sup>3</sup> Southern a centre of science of the Russian Academy of Science,

Rostov-on-Don, the lane Nakhichevan, Russia

Among 74 patients with CAP/CPPS IIIA the following indexes were investigated: kallikrein-kinin system (KKS) in blood, prostate secretion and ejaculate: activity of kallikrein (K), maintenance of prekallikrein (PC), total activity of serine protein (OAEA), an  $\alpha$ 1- protein inhibitor ( $\alpha$ 1-PI) activity and  $\alpha$ 2-makroglobulin ( $\alpha$ 2-MG) activity.

Activity(OAEA)decreasedfor14,22%( $p < 0,05$ ), $\alpha$ 1-PIandKincreasedon19,60%( $p < 0,01$ )and84,94%( $p < 0,01$ ).Activityof $\alpha$ 2-MG,PCmaintenance— did not differ from the control. In prostate secretion there was a growth of K and OAEA activity in 8,92% ( $p < 0,01$ ) and 3,33% ( $p < 0,01$ ). The quantity of the PC contents went down on 22,93 % ( $p < 0,01$ ).

Activity of  $\alpha$ 2-MG grew up 4,25 ( $p < 0,01$ ), and  $\alpha$ 1-PI grew up 4,37 ( $p < 0,01$ ) times if compared to the control. In ejaculate the increase of activity of OAEA on 65,38 % ( $p < 0,01$ ) was determined. Activity of  $\alpha$ 1-PI and  $\alpha$ 2-MG grew up for 93,65% ( $p < 0,01$ ) and 76,0% ( $p < 0,01$ ). Thus, the development of CAP/CPPS IIIA takes place on a background misbalance in the protein-inhibitory system. The biochemical inflammation markers at CAP/CPPS IIIA are:  $\alpha$ 2-MG and  $\alpha$ 1-PI of ejaculate and prostate secretion.

*Keywords:* chronic abacterial prostatitis, biochemical inflammations marks blood, prostate secretion, ejaculate.

### **Введение**

Несмотря на то что хронический простатит является самым распространенным андрологическим заболеванием, его этиология, патогенез и патофизиология остаются неясными. Много лет этим диагнозом пренебрегали, специфические механизмы его развития не открыты. Только в последнее десятилетие достигнут определенный прогресс в понимании этого неопасного, но влекущего за собой серьезное нарушение качества жизни заболевания [7].

В соответствии с классификацией NIH (США, 1995) выделяется III категория простатита, которая обозначается как хронический абактериальный простатит/

синдром хронической тазовой боли (ХАП/СХТБ). III категория, в свою очередь, разделена на две подкатегории: IIIA, которая соответствует воспалительной форме СХТБ, и IIIB — невоспалительной форме СХТБ.

Более 90% всех случаев простатита относится к СХТБ [8].

Несмотря на множественные попытки охарактеризовать СХТБ и выработать диагностический и лечебный алгоритм, это состояние продолжает представлять собой трудную, нерешенную проблему как для урологов, так и для самих больных. Основная проблема заключается в трудности выявления причин имеющихся симптомов и, соответственно, их лечении [2].

Данная проблема имеет массу интересных аспектов, один из которых — роль калликреин-кининовой системы (ККС) в патогенезе данного заболевания.

ККС принадлежит центральная роль в регуляции активных каскадных протеолитических систем плазмы крови: кининогенеза, гемокоагуляции, фибринолиза, комплемента и ренин-ангиотензиновой системы, обеспечивающих процессы адаптации и защиты организма, особенно в условиях стресса. Калликреин — полифункциональная протеиназа, контролирующая множество биологических процессов, в том числе конвертирует белок-предшественник кининоген в брадикинин — «медиатор» боли и воспаления [6].

Активность калликреина и других протеиназ регулируется с помощью специальных белков — ингибиторов сериновых протеиназ, среди которых в наибольшем количестве в плазме крови присутствуют  $\alpha$ 1-протеиназный ингибитор, основная функция которого — инактивация нейтрофильной эластазы, и  $\alpha$ 2-макроглобулин, связывающий тромбин, плазмин, калликреин, эластазу и другие протеолитические ферменты.

Однако остается много нерешенных вопросов, касающихся роли ККС в патогенезе заболеваний, связанных с воспалением.

**Цель нашей работы** — на основании анализа молекулярных механизмов регуляции протеолитических систем организма определить биохимические маркеры воспаления у больных с ХАП/СХТБ IIIA в сыворотке крови, секрете простаты и эякуляте.

### Материалы и методы

В исследование включено 74 пациента с диагностированным ХАП/СХТБ IIIA (по классификации Национального института США, 1995) в возрасте от

18 до 50 лет с длительностью заболевания от 5 до 14 лет. Контрольную группу составили 36 здоровых мужчин.

Из исследования были исключены больные с острыми воспалительными процессами в половых органах и нижних мочевых путях, больные с хроническим бактериальным простатитом, уретритом; также исключалась патология толстой и прямой кишок, основные неврологические заболевания.

При обращении всем пациентам проведено комплексное обследование: оценка жалоб, сбор анамнеза, 4-пробирочная проба Meares-Stamey. Кроме того, проводили оценку симптомов методом анкетирования по шкалам Национального института здоровья США (NIH-CPSI) и Международной системы суммарной оценки симптомов хронического простатита (IPSS), цитологическое исследование мочи, исследование соскоба из уретры с помощью полимеразной цепной реакции, анализ крови на простатспецифический антиген, исследование эякулята (спермограмма), трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, по показаниям выполняли уродинамическое обследование, цистоскопию.

В работе исследованы некоторые показатели калликреин-кининовой системы в крови, секрете простаты и эякуляте: активность калликреина (К) и содержание прекалликреина (ПК), суммарная активность сериновых протеиназ (ОАЭА), активность  $\alpha$ 1-протеиназного ингибитора ( $\alpha$ 1-ПИ) и  $\alpha$ 2-макроглобулина ( $\alpha$ 2-МГ).

Калликреин и прекалликреин отделяли от других сериновых протеиназ с помощью ионообменной хроматографии и определяли активность калликреина и содержание прекалликреина (после активации) плазмы крови спектрофотометрическим методом по скорости

## Состояние калликреин-кининовой активности при воспалительной форме хронического абактериального простатита (ХАП/СХТБ IIIA)

Исследуемые показатели	Контроль	ХАП/СХТБ IIIA
Кровь		
Калликреин, Мед/мл	15,67±2,34	28,98±4,09*
Прекалликреин, Мед/мл	352,19±5,9	326,64±11,04
ОАЭА, Мед/мл	226,67±11,54	193,75±7,46*
$\alpha$ 2-макроглобулин, ИЕ/мл	4,25±0,18	3,81±0,20
$\alpha$ 1-протеиназный ингибитор, ИЕ/мл	25,71±0,73	30,75±1,35*
Секрет простаты		
Калликреин, Мед/мл	5,62±1,49	50,16±6,04*
Прекалликреин, Мед/мл	273,52± 12,29	212,27±17,05*
ОАЭА, Мед/мл	18,96±3,68	63,17±5,02*
$\alpha$ 2-Макроглобулин, ИЕ/мл	0,16±0,05	0,68±0,07*
$\alpha$ 1-протеиназный ингибитор, ИЕ/мл	2,29±0,61	6,33±1,42*
Спермальная жидкость		
Калликреин, Мед/мл	17,02±2,69	28,50±6,44
Прекалликреин, Мед/мл	267,94±13,87	241,55±18,81
ОАЭА, Мед/мл	30,42±4,92	50,31±6,49*
$\alpha$ 2-макроглобулин, ИЕ/мл	0,25±0,05	0,44±0,08*
$\alpha$ 1-протеиназный ингибитор, ИЕ/мл	8,34±0,95	16,15±1,70*

**Примечание:** \* — достоверность различий изучаемых показателей с таковыми в контрольной группе,  $p < 0,05$ .

гидролиза N-бензоил-1-аргинин этилового эфира. Результаты выражали в миллиединицах (Мед/мл) [4]. Определение общей аргинин-эстеразной активности (ОАЭА) проводили методом Т. С. Пасхиной, Г. А. Яровой [5]. Суммарную активность сериновых протеиназ — ОАЭА выражали в миллиэстеразных единицах (Мед/мл). Для определения активности  $\alpha$ 1-протеиназного ингибитора ( $\alpha$ 1-ПИ) и  $\alpha$ 2-макроглобулина ( $\alpha$ 2-МГ) использовали метод В. Ф. Нартиковой и Т. С. Пасхиной (1979) [3], активность ингибиторов выражали в ингибиторных единицах (ИЕ/мл). Компоненты ККС определяли вышеприведенным методом в секрете простаты после его разведения в соотношении 1:9 физиологическим раствором и в эякуляте после отделения сперматозоидов центрифугированием при 6000 оборотах в минуту в течение 15 минут.

Статистический анализ полученных данных проводили с применением двухвыборочного t-критерия Стьюдента с разными дисперсиями в среде «Excel 2003», проводили корреляционный анализ. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

До лечения отмечено, что при воспалительной форме ХАП/СХТБ IIIA болевой синдром был у всех пациентов, расстройства мочеиспускания — у 26 (35,5%) пациентов. Эректильная дисфункция сопровождала течение заболевания у 19 (25,9%), а патоспермия по данным спермограмм наблюдалась у 30 (40,5%) пациентов.

Результаты исследования показали, что развитие воспаления в простате при ХАП/СХТБ IIIA сопровождалось снижением протеолитического потенциала крови, что определялось уменьшением суммарной активности трипсиноподобных протеиназ крови (ОАЭА) на 14,22 ( $p < 0,05$ ) и увеличением на 19,60% ( $p < 0,05$ ) активности  $\alpha$ 1-ПИ, относящегося к поливалентным ингибиторам протеиназ. Обращает на себя внимание увеличение активности калликреина на 84,94% ( $p < 0,05$ ) на фоне повышения активности  $\alpha$ 1-ПИ. Остальные показатели ККС (активность  $\alpha$ 2-МГ, содержание ПК) не отличались от таковых в контрольной группе, что свидетельствовало о компенсированном характере изменений кининогенеза.

Ведущим звеном патогенеза многих заболеваний принято считать изменение структуры и функций биологических мембран — мембранопатию. Следствием мембранопатии является нарушение гистематических барьеров, которое проявляется в увеличении экскреции тех или иных метаболитов в экстрацеллюлярные жидкости.

У больных с ХАП/СХТБ IIIA обращает на себя внимание появление в секрете предстательной железы компонентов ККС, определяемых в секрете нормальной простаты в следовых количествах.

О воспалительном поражении простаты при ХАП/СХТБ IIIA свидетельствовало также возрастание протеолитического потенциала секрета простаты за счет увеличения активности калликреина и суммарной активности протеолитических ферментов в 8,92 ( $p < 0,05$ ) и 3,33 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно, что приводит к массивному кининогенезу. Об истощении адаптивно-компенсаторного потенциала ККС в простате свидетельствовало снижение на 22,93% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с таковым в контрольной группе содержания неактивной формы кининообразующего фермента — прекалликреина.

Следствием увеличения продукции брадикинина в секрете простаты является, по-видимому, развитие комплекса патофизиологических нарушений: боль, нарушение микроциркуляции, увеличение сосудистой проницаемости. Резкое увеличение активности калликреина при воспалительной форме СХТБ компенсируется, по-видимому, ростом в 4,25 ( $p < 0,05$ ) раза активности его специфического ингибитора —  $\alpha$ 2-МГ, а нарастание протеолитического потенциала — увеличением в 4,37 ( $p < 0,05$ ) раза активности  $\alpha$ 1-ПИ — белка острой фазы воспаления.

Резкое увеличение у больных ХАП/СХТБ IIIA содержания и активности компонентов ККС в секрете предстательной железы свидетельствует о ее воспалительном поражении и нарушении проницаемости гематопростатического барьера, что может являться важным диагностическим критерием.

О сбалансированности протеолиза в эякуляте при ХАП/СХТБ IIIA свидетельствовало сохранение активности калликреина и содержания прекалликреина на уровне контрольных величин. Увеличение суммарной активности сериновых протеиназ на 65,38% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольными величинами компенсировалось повышением ингибиторного потенциала эякулята. Активность  $\alpha$ 1-ПИ и  $\alpha$ 2-МГ на 93,65 ( $p < 0,05$ ) и 76,0% ( $p < 0,05$ ) соответственно была выше, чем в контрольной группе.

$\alpha$ 1-ПИ и  $\alpha$ 2-МГ, содержащиеся в эякуляте, секреторируются предстательной железой и семенными пузырьками, поэтому можно полагать, что изменение их активности свидетельствует о нарушении функций желез мужской репродуктивной системы. Известно также, что увеличение активности ингибиторов трипсина предотвращает оплодотворение как *in vitro*, так и *in vivo*, нарушает подвижность и жизнеспособность сперматозоидов [10, 9]. По-видимому, резкое увеличение активности  $\alpha$ 1-ПИ в эякуляте свидетельствует о воспалительном поражении простаты, с одной стороны, а с другой — может стать причиной снижения фертильности.

О сбалансированности протеолиза в эякуляте при ХАП/СХТБ IIIA свидетельствуют сохранение активности калликреина и содержания его профермента на уровне контрольных величин.

Известно, что в развитии воспалительной реакции принимают участие белки острой фазы воспаления. Противовоспалительная реакция также может быть связана с этими белками, так как они оказывают иммуномодулирующее действие [1]. Эти же процессы происходят и при ХАП/СХТБ IIIA, так как в секрете простаты и эякуляте больных отмечается высокий уровень активности  $\alpha$ 1-ПИ и  $\alpha$ 2-МГ.

О диагностической ценности показателей ККС при ХАП/СХТБ IIIA свидетельствует наличие сильных и средних корреляционных связей между оценкой симптоматики до лечения по шкале NIH-CPSI с активностью в секрете простаты К ( $r = -0,69$ ,  $p < 0,05$ ) и  $\alpha$ 2-МГ ( $r = +0,59$ ,  $p < 0,05$ ); по шкале IPSS — с ПК ( $r = +0,71$ ,  $p < 0,05$ ) и с  $\alpha$ 1-ПИ ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, развитие воспаления при ХАП/СХТБ IIIA происходит на фоне дисбаланса в системе «протеиназы — ингибиторы», что приводит к гиперпродукции кининов и развитию мембранопатии.

### Выводы

Нарушение биорегуляторных механизмов одной из основных протеолитических систем организма — калликреин-кининовой является значимым фактором развития ХАП/СХТБ IIIA.

Биохимическими маркерами воспаления при ХАП/СХТБ IIIA являются  $\alpha$ 2-макроглобулин и  $\alpha$ 1-протеиназный ингибитор секрета простаты и эякулята.

Поступила 18.08.2008

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дубровин С. М., Муромцев А. В., Новикова Л. И.  $\alpha$ 2-макроглобулин: современное состояние вопроса // Клин. лаб. диагностика. 2000, № 6. С. 3—7.
2. Мазо Е. Б., Школьников Е. М. Синдром хронической тазовой боли (обзор литературы) // Consilium medicum. 2008, № 10. № 4. С. 49—51.
3. Нартикова В. Ф., Пасхина Т. С. Унифицированный метод определения активности  $\alpha$ 1-антитрипсина и  $\alpha$ 2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека // Вопросы медицинской химии. 1979, № 25 (4). Р. 494—502.
4. Пасхина Т. С., Кринская А. В. Упрощенный метод определения калликреиногена и калликреина в сыворотке (плаз-

ме) крови человека в норме и при некоторых патологических состояниях // Вопросы медицинской химии. 1974, № 20 (6). Р. 660—663.

5. Пасхина Т. С., Яровая Г. А. Биохимия. 1970. Т. 35. № 5. С. 1055—1058.
6. Яровая Г. А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор) // Вопросы медицинской химии. 2001, № 47 (1). Р. 20—42.
7. Cornel E. B., van Haarst E. P., Browning-Groote Schaarsberg R. W. M., et al. The effect of biofeedback physical therapy in men with chronic pelvic syndrome type III // European Urology. 2005, № 5 (47). Р. 609—611.
8. McNaughton-Collins M., MacDonald R., Wilt T. J. Diagnosis and treatment of chronic abacterial prostatitis a systematic review // Ann. Intern. Med. 2000, № 133. Р. 367—381.
9. Minakata K., Asano M., Isemura S., Harado M. J. Reprod. Fertil. 1988. Vol. 80. Р. 201—206.
10. Tremblau R. R., Chapdelain P., Dube J. Fertil. Steril. 1982. Vol. 38, № 3. Р. 344—348.

**В. В. ШМАТКОВА**

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА РЕЦИДИВОВ НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

*Отделение оперативной гинекологии ККОД,  
г. Краснодар, кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии  
Кубанского государственного медицинского университета,  
г. Краснодар, ул. Седина, 4, тел. (861) 267-99-09*

Цель — разработать и усовершенствовать методы ранней диагностики рецидивов у больных с ГКО яичников путем определения содержания ингибина В, оценить значимость онкомаркера как рутинного метода диагностики.

Материалы: в исследование включено 150 больных с ГКО яичников. Проспективная часть работы посвящена оценке уровня ингибина В, методом ИФА в сыворотке крови у пациенток с ГКО ВТ. Оценка состояния ремиссии или наступления рецидива заболевания проводилась с использованием клинических методов: осмотр, УЗИ брюшной полости, КТ, диагностическая лапароскопия; оценивались значения опухолево-ассоциированного антигена ингибина В, ФСГ, эстрадиола, СА-125.

*Ключевые слова* : онкогинекология , онкомаркер — ингибин В, ранняя диагностика.

**V. V. SHMATKOVA**

## PERFECTION OF EARLY DIAGNOSTIC METHODS AND PROGNOSIS OF RECURRENT NON-EPITHELIAL OVARIAN CANCER

*Department of Oncology, Kuban State Medical Academy, Department of Operational Gynaecology*

Objectives: develop and improve methods of the early diagnostics relapse of gonad's oncology by determinations «INGIBIN B», estimation to value oncology markers as standard method of the diagnostics.

Conclusions: level of serum «INGIBIN B» in patients with GCO, with relapse and metastasis in our study raised in 75%. Increasing level «INGIBIN B» always displays in blood before clinical manifestation.

Thereby, in most cases gonad's GCO, patient's monitoring with the help of «INGIBIN B» allows to judge about presence of the disease, degree of radical operation and efficiency of the treatment, as well as about forecast of the disease relapse and metastasis.

*Key words*: gynecology, oncology, oncology marker – INGIBIN B, diagnose relapses.

Рак яичников — наиболее частая форма злокачественных новообразований женских половых органов. Скрытое течение рака яичников, отсутствие эффективных программ ранней диагностики приводят к тому, что у 75% больных в момент постановки диагноза имеется

распространенный опухолевый процесс. До настоящего времени не существует специфических диагностических тестов, позволяющих выявить опухоль на начальных этапах ее развития, актуальна проблема диагностики и лечения рецидивов рака яичника [2]. Определяющим