

УДК 616.65-002: 616-08-039.73

## ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ НА ФОНЕ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МАГНИТО-ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ И КРАСНОГО СВЕТА

<sup>1</sup>Кулишова Т.В., <sup>1</sup>Крянга А.А., <sup>2</sup>Газаматов А.В.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России,

Барнаул, e-mail: alex\_kryanga@mail.ru;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Городская больница № 4, Барнаул», Барнаул

В статье опубликованы научные данные, полученные в результате оценки динамики изменения концентрации цитокинов воспаления (фактора некроза опухолей альфа и интерлейкин-1 бета) в секрете предстательной железы (ПЖ) и плазме крови 120 исследуемых пациентов страдающих хроническим абактериальным простатитом (ХАП) до лечения и после комплексного лечения. Пациенты методом случайного отбора рандомизированны на 3 группы по 40 мужчин в каждой, страдающих ХАП в стадии латентного воспаления. Пациенты основной группы получали лечебный комплекс, включающий медикаментозную терапию, массаж ПЖ, диетотерапию, лечебную физическую культуру и комплекс сочетанного воздействия постоянным магнитным полем, низкоинтенсивным инфракрасным лазерным излучением и красным светом. Пациенты группы сравнения I получали лечебный комплекс, включающий только медикаментозную терапию, массаж ПЖ, диетотерапию и лечебную физическую культуру. Пациенты группы сравнения II получали лечебный комплекс, включающий медикаментозную терапию, массаж ПЖ, диетотерапию, лечебную физическую культуру, а также имитационное лечение комплексом физиотерапевтических факторов, как в основной группе только от не включенного аппарата. В результате проведенного исследования у всех больных ХАП до лечения выявлен воспалительный процесс с иммунной дисфункцией в большей степени на местном уровне. После лечения полученные результаты исследования подверглись сравнению между исследуемыми группами. Наилучшие статистически значимые изменения провоспалительных цитокинов были выявлены в основной группе. Проведенное комплексное лечение больных ХАП в стадии латентного воспаления с включением в лечебный комплекс сочетанное воздействие постоянным магнитным полем, низкоинтенсивным инфракрасным лазерным излучением и красным светом достоверно значимо способствует нормализации местного иммунитета в ПЖ, а также оказывает позитивное иммунокорректирующее влияние на системном уровне.

**Ключевые слова:** хронический абактериальный простатит, сочетанное лечение, фактор некроза опухолей альфа, интерлейкин-1 бета, физиотерапия, лазеротерапия, магнитотерапия, хромотерапия

## DYNAMICS OF INFLAMMATORY CYTOKINES IN CHRONIC NONBACTERIAL PROSTATITIS PATIENTS IN THE COURSE OF COMBINATION THERAPY INCLUDING MAGNETIC-LASER THERAPY AND RED LIGHT THERAPY

<sup>1</sup>Kulishova T.V., <sup>1</sup>Kryanga A.A., <sup>2</sup>Gazamatov A.V.

<sup>1</sup>Federal State Educational Institution of Higher Education Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, e-mail: alex\_kryanga@mail.ru;

<sup>2</sup>Regional State Health Care Institution Barnaul Municipal Hospital No. 4, Barnaul

In this article we represent the results of the assessment of the dynamics of inflammatory cytokines concentration (tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta) in prostate fluid and in blood plasma of 120 chronic nonbacterial prostatitis (CNP) patients before and after the course of combination therapy. The patients were randomly divided into 3 groups, with 40 men with latent chronic nonbacterial prostatitis per group. The patients of the treatment group received medication therapy, prostate massage therapy, dietotherapy, exercise therapy together with the course of combination therapy including permanent magnetic field therapy, low-level infrared laser therapy and red light therapy. The patients of the control group I received only medication therapy, prostate massage therapy, dietotherapy and exercise therapy. The patients of the control group II received medication therapy, prostate massage therapy, dietotherapy, exercise therapy together with the course of combination therapy as in the treatment group but which was simulated by using switched off apparatus. The study revealed inflammation with mostly local immune system disorders in all chronic nonbacterial prostatitis patients before the course of therapy. The results of the study were compared between the groups. The treatment group showed the most positive significant dynamics of pro-inflammatory cytokines. This therapy with the course of combination therapy including permanent magnetic field therapy, low-level infrared laser therapy and red light therapy significantly improves prostate tissue immunity and also improves systemic immunity in latent chronic nonbacterial prostatitis patients.

**Keywords:** chronic nonbacterial prostatitis, combination therapy, tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, physiotherapy, laser therapy, magnetic therapy, chromotherapy

Актуальность разработки и практического применения новых методов лечения у больных хроническим простатитом (ХП) обусловлена тем, что это одно из

наиболее распространенных урологических заболеваний, по литературным данным от 8,0% до 30,0% мужчин страдают ХП [3]. Согласно данным разных иссле-

дователей частота хронического абактериального простатита (ХАП) составляет 80,0–90,0% от общей структуры ХП [1, 2, 4]. Важно отметить, что эффективность лечения больных ХАП зачастую остается недостаточной, поэтому разработка и внедрение новых методов лечения данной категории пациентов являются обоснованными [5, 7, 8]. Оптимизация лечебного процесса больных ХАП достигается путем формирования комплексных подходов к данной проблеме и применением дополнительных лечебных факторов, способствующих воздействию на большую часть патогенетических механизмов заболевания. В выборе дополнительных лечебных факторов, большое распространение получили физиотерапевтические методы воздействия [6, 9].

**Цель исследования:** оценить динамические изменения уровня концентрации цитокинов воспаления в секрете предстательной железы и плазме крови исследуемых пациентов страдающих ХАП на фоне комплексного лечения с включением сочетанного воздействия постоянным магнитным полем, низкоинтенсивным инфракрасным лазерным излучением и красным светом.

#### Материалы и методы исследования

Проведение исследования одобрено на заседании локального Комитета по этике ФГБОУ ВО Алтайского государственного медицинского университета (протокол № 11 от 30.09.2014). Набор пациентов для реализации поставленной цели исследования проводился в амбулаторных условиях КГБУЗ «Городская больница № 4, г. Барнаул». Исследование проводилось с информированного добровольного согласия исследуемых пациентов. Критериями включения пациентов в исследование явились: возраст мужчин от 20 до 40 лет, длительность установленного диагноза ХАП не менее 12 месяцев и не более 5 лет, отсутствие инфекции в мочеполовой системе, возможность осуществлять регулярное семявыведение. Критерии исключения: объемные процессы предстательной железы (ПЖ), обострение хронических соматических заболеваний, наличие неопластических процессов, общих противопоказаний для назначения физиотерапевтических процедур, участие параллельно в каком-либо другом исследовании, наличие непереносимости или аллергических реакций на применяемые препараты.

В исследование включены 120 пациентов с ранее установленным диагнозом ХАП в стадии латентного воспаления. Средний возраст пациентов составил  $27,4 \pm 2,5$  лет, а средняя длительность заболевания  $2,6 \pm 0,2$  лет. Среди пациентов преобладали холостые мужчины – 67,5%. Гиподинамия в трудовой деятельности отмечена у 82,5% исследуемых. Пациенты методом случайного отбора рандомизированны на 3 группы. Основную группу исследования составили 40 пациентов получавших совместно с медикаментозной терапией, массажем предстательной железы (ПЖ), диетотерапией и комплексом лечебной физиче-

ской культуры (ЛФК), комплекс сочетанного воздействия постоянным магнитным полем, низкоинтенсивным инфракрасным лазерным излучением и красным светом в течение 10 дней, ежедневно, кроме субботы и воскресенья. Комплекс вышеприведенных физических факторов реализовывался при помощи аппарат «МИЛТА-Ф-8-01» через дополнительный терминал-излучатель «КТ4» (ЗАО «НПО Космического приборостроения», Россия, ТУ 9444-0001-17613540-99, регистрационное удостоверение № ФСР 2009/04484 от 17.03.2009 г.), который соединялся со специальным ректальным световодом № 12. Предложенный способ сочетанного физиотерапевтического лечения осуществлялся с поочередным воздействием на три зоны: 1-я зона непарная – воздействие проводилось трансректально через световод на ПЖ больного; 2-я зона парная – воздействие проводилось паравертебрально на уровне Th12-L1 справа и слева без световода; 3-я зона парная – воздействие проводилось на правую и левую паховые зоны в проекции сосудистых пучков без световода. Общее время продолжительности процедуры – 12 минут. Группу сравнения I составили 40 пациентов получавших только базисную терапию: медикаментозную терапию, массаж ПЖ, диетотерапию и комплекс ЛФК. Группу сравнения II составили 40 пациентов получавших лечебный комплекс, включающий медикаментозную терапию, массаж ПЖ, диетотерапию, комплекс ЛФК, а также имитационное лечение комплексом физиотерапевтических факторов, как в основной группе только от не включенного аппарата. Группы исследуемых пациентов были статистически однородными. В качестве критериев эффективности до и после предложенного лечения пациентов проводилось исследование уровня концентрации фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин-1 бета (IL-1 $\beta$ ) в секрете ПЖ и плазме крови с помощью набора реагентов Pro-Con (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург) методом иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи статистического пакета программ Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США) и Statistica 10 (StatSoft, США). Проверку на нормальность распределения признаков проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Сравнение связанных совокупностей при нормальном законе распределения определяли, используя парный t-критерий Стьюдента. Сравнение несвязанных совокупностей при нормальном законе распределения определяли, используя t-критерий Стьюдента. Данные представлены в виде «среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего» ( $M \pm m$ ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Исследование уровня ФНО- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в секрете ПЖ и плазме крови осуществлялось у всех включенных в исследование пациентов до лечения и сразу после проведенного курса комплексного лечения. Сгруппированные научные данные были обработаны статистическими методами, полученные результаты представлены в табл. 1 и в табл. 2.

Таблица 1

Динамика концентрации провоспалительных цитокинов в секрете ПЖ у больных ХАП до и после лечения ( $M \pm m$ )

Цитокины	Основная группа (n = 40)		Группа сравнения I (n = 40)		Группа сравнения II (n = 40)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФНО- $\alpha$ , пкг/мл	27,8 $\pm$ 4,4	11,7 $\pm$ 1,8*	27,2 $\pm$ 4,3	19,1 $\pm$ 3,0^	27,5 $\pm$ 4,3	18,6 $\pm$ 2,9#
IL-1 $\beta$ , пкг/мл	14,2 $\pm$ 2,2	6,7 $\pm$ 1,1*	13,7 $\pm$ 2,1	10,8 $\pm$ 1,7^	14,1 $\pm$ 2,2	10,6 $\pm$ 1,6#

Примечание:

\* – уровень значимости различий между двух зависимых групп ( $p < 0,05$ ).

^ – уровень значимости различий между двух независимых групп (основная группа и группа сравнения I) ( $p < 0,05$ ).

# – уровень значимости различий между двух независимых групп (основная группа и группа сравнения II) ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Динамика концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных ХАП до и после лечения ( $M \pm m$ )

Цитокины	Основная группа (n = 40)		Группа сравнения I (n = 40)		Группа сравнения II (n = 40)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФНО- $\alpha$ , пкг/мл	13,8 $\pm$ 2,2	7,2 $\pm$ 1,1*	13,4 $\pm$ 2,1	11,5 $\pm$ 1,8^	13,7 $\pm$ 2,2	11,4 $\pm$ 1,8#
IL-1 $\beta$ , пкг/мл	1,9 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,2*	1,8 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,2

Примечание:

\* – уровень значимости различий между двух зависимых групп ( $p < 0,05$ ).

^ – уровень значимости различий между двух независимых групп (основная группа и группа сравнения I) ( $p < 0,05$ ).

# – уровень значимости различий между двух независимых групп (основная группа и группа сравнения II) ( $p < 0,05$ ).

В результате проведенного исследования установлено, что после лечения в секрете ПЖ у пациентов основной группы, а также групп сравнения I и II концентрации ФНО- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  снижаются по сравнению с исходными показателями полученными до лечения. При этом в основной группе исследуемых пациентов снижение концентрации ФНО- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  достоверно значимо, а в группах сравнения I и II снижение концентрации провоспалительных цитокинов после лечения не достигло уровня достоверной значимости. Сравнение показателей уровня концентрации ФНО- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  после проведенного лечения между основной группой и групп сравнения I и II показало наличие статистически значимых различий как по уровню ФНО- $\alpha$ , так и по IL-1 $\beta$ .

Таким образом, анализ результатов, полученных при исследовании уровня концентрации ФНО- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в секрете ПЖ, показал отсутствие достоверно значимых изменений после проведения только базисной терапии (группа сравнения I) и базисной терапии с имитацией применения соче-

танного комплекса физиотерапевтических факторов (группа сравнения II), в то время как, включение сочетанного воздействия постоянным магнитным полем, низкоинтенсивным инфракрасным лазерным излучением и красным светом (основная группа) в лечение больных ХАП позволило на 57,9% ( $p < 0,05$ ) уменьшить концентрацию ФНО- $\alpha$  и на 52,8% ( $p < 0,05$ ) концентрацию IL-1 $\beta$ , что доказывает наличие достоверно значимого иммунокорректирующего действия проводимого комплексного лечения с включением сочетанных физиотерапевтических факторов на местном уровне.

При анализе динамики уровня концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ХАП под воздействием комплексного лечения отмечено достоверное снижение уровня ФНО- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  только в основной группе исследуемых пациентов. Применение постоянного магнитного поля, низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения и красного света в комплексном лечении пациентов основной группы способствовало

снижению концентрации ФНО- $\alpha$  на 47,8% ( $p < 0,05$ ) и снижению концентрации IL-1 $\beta$  на 42,1% ( $p < 0,05$ ). Что также подтверждает иммунокорректирующий эффект предложенного комплекса сочетанного физиотерапевтического лечения. Сравнение показателей уровня концентрации ФНО- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в сыворотке крови после проведенного лечения между основной группой и групп сравнения I и II показало наличие статистически значимых различий только по уровню ФНО- $\alpha$ , что указывает на участие IL-1 $\beta$  в развитие воспалительного процесса преимущественно на местном уровне у исследуемых больных, при этом повышение концентрации IL-1 $\beta$  не зависит от типа воспалительного процесса, но зависит от степени активности воспаления. В свою очередь ФНО- $\alpha$  участвует в развитие воспалительного процесса у больных ХАП как на системном уровне (уровень плазмы крови) так и на местном уровне (уровень ПЖ), при этом на местном уровне в большей степени.

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что при ХАП воспалительный процесс реализуется преимущественно на местном уровне, при этом иммунологические изменения связанные с провоспалительными цитокинами на системном уровне могут быть вызваны сопутствующей патологией. Поэтому при оценке динамики статуса провоспалительных цитокинов у больных ХАП на фоне проводимого лечения или при оценке степени активности воспалительного процесса в ПЖ следует ориентироваться на концентрацию исследуемых цитокинов в секрете ПЖ.

### Выводы

В результате проведенного исследования у больных ХАП до лечения выявлен воспалительный процесс с иммунной дисфункцией в большей степени на местном уровне (уровень ПЖ), в развитии которого основная роль принадлежит неинфекционным механизмам, что способствует развитию вялотекущего воспалительного процесса в ПЖ. Проведенное комплексное лечение данной категории больных с включением сочетанного воздействия постоянным магнитным полем, низкоинтенсивным инфра-

красным лазерным излучением и красным светом статистически значимо способствует нормализации местного иммунитета в ПЖ, а также оказывает позитивное иммунокорректирующее влияние на системном уровне (уровне плазмы крови), что достоверно повышает эффективность лечения данных пациентов в сравнение с комплексным базисным лечением.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского гуманитарного научного фонда, в рамках регионального конкурса «Российское могущество прирастает будет Сибирью и Ледовитым океаном» 2016 – Алтайский край. Проект №16-16-22007. «Разработка и оценка эффективности программы оказания комплексной этапной реабилитационной и социально-психологической помощи молодым мужчинам, страдающим хроническим простатитом с репродуктивными нарушениями (в том числе с бесплодием), с использованием современных технологий».

### Список литературы

1. Лоран О.Б., Велиев Е.И., Живов А.В. Хронический простатит – одна болезнь? // Урология. – 2009. – № 1. – С. 70–75.
2. Мазо Е.Б., Школьников М.Е. Синдром хронической тазовой боли // Consilium medicum. – 2008. – Т. 10. № 4. – С. 49–51.
3. Неймарк А.И., Кондратьева Ю.С., Неймарк Б.А. Лазерная доплеровская флоуметрия при заболеваниях мочеполовой системы. – М.: Практическая медицина. – 2011. – 104 с.
4. Тюзиков И.А., Иванов А.П. Абактериальный синдром хронической тазовой боли у мужчин как мультидисциплинарная проблема // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 1. – С. 121–124.
5. Dickson G. Prostatitis – diagnosis and treatment // Aust Fam Physician. – 2013. Vol. 42, № 4. – P. 216–219.
6. Kim T.H., Han D.H., Cho W.J. et al. The Efficacy of Extracorporeal Magnetic Stimulation for Treatment of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome Patients Who Do Not Respond to Pharmacotherapy // Urology. – 2013. Vol. 82, № 4. – P. 894–898.
7. Nickel J.C., Shoskes D.A., Wagenlehner F.M. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): the studies, the evidence, and the impact // World J. Urol. – 2013. Vol. 31, № 4. – P. 747–753.
8. Pontari M., Giusto L. New developments in the diagnosis and treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // Curr. Opin. Urol. – 2013. Vol. 23, № 6. – P. 565–569.
9. Zimmermann R., Cumpanas A., Miclea F. et al. Extracorporeal Shock Wave Therapy for the Treatment of Chronic Pelvic Pain Syndrome in Males: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study // Eur. Urol. – 2009. Vol. 56, № 3. – P. 418–424.