

АКАДЕМИЯ ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ  
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И  
МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-  
БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

*На правах рукописи*

Ковалык Владимир Павлович

**Этиопатогенетическое и клиническое значение вирусов герпеса и  
папилломы человека в развитии у мужчин урогенитальных инфекций и  
бесплодия. Принципы лечения**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

Потекаев Николай Николаевич

Москва - 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ	
УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У МУЖЧИН НА ФОНЕ ВГЧ И ВПЧ	
И ИХ ВЛИЯНИИ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ	
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	27
1.1 Хронический простатит / синдром хронической тазовой боли.....	27
1.1.1 Распространенность и эпидемиология ХП/СХТБ.....	28
1.1.2 Этиопатогенетические аспекты развития ХП/СХТБ.....	29
1.1.3 Классификационные подходы и диагностические критерии ХП/СХТБ.....	33
1.1.4 Лекарственные стратегии лечения ХП/СХТБ.....	37
1.2 Инфекции добавочных половых желез (ИДПЖ) у мужчин.....	40
1.2.1 Этиопатогенетические аспекты ИДПЖ.....	41
1.2.2 Диагностические алгоритмы при ИДПЖ.....	44
1.2.3 Лечебные подходы при лечении ИДПЖ.....	47
1.3 ИДПЖ как причина бесплодия.....	52
1.3.1 Бесплодие – роль мужского фактора и распространенность.....	53
1.3.2 Механизмы развития бесплодия при ИДПЖ.....	54
1.3.3 Инфекции, передаваемые половым путем.....	57
1.3.4 Обструкция семявыносящих путей.....	61
1.3.5 Бессимптомный воспалительный процесс.....	62
1.3.6 Аутоиммунный механизм развития бесплодия.....	63
1.3.7 Противовоспалительные цитокины и окислительный стресс.....	63
1.3.8 Общие лечебные подходы.....	66
1.4 Роль герпесвирусов человека в развитии бесплодия и ИДПЖ.....	67
1.4.1 Классификация герпесвирусной инфекции.....	68
1.5 Оценка влияния папилломавирусов человека на развитие инфертильности	
и ИДПЖ.....	78

1.6 Роль цитокинов при бесплодии и урогенитальных инфекционных заболеваниях у мужчин.....	82
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	87
2.1 Организация и протокол исследования.....	87
2.2 Пациенты и методы исследования.....	88
2.3 Статистические методы анализа.....	100
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕРПЕСВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА И ПАПИЛЛОМАВИРУСОВ ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА У МУЖЧИН С БЕСПЛОДИЕМ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.....	102
3.1 Частота выявления герпесвирусов и папилломавирусов высокого канцерогенного риска в группах пациентов.....	102
3.2 Оценка влияния герпесвирусов и ВПЧ ВКР на основные показатели спермограммы.....	105
3.3 Исследование концентрации герпесвирусов и вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска в группах пациентов.....	108
3.4 Изучение локализации герпесвирусов в эякуляте.....	111
3.5 Инфицирование интактного эякулята цитомегаловирусом <i>in vitro</i> (экспериментальное исследование).....	112
ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ХП/СХТБ И БЕСПЛОДИЯ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВГЧ И ВПЧ ВКР.....	116
4.1 Клиническая характеристика пациентов.....	116
4.2 Результаты инструментальных исследований.....	125
4.3 UPOINT-фенотипирование пациентов с ХП/СХТБ.....	127
4.4 Вирусологическая оценка эффективности различных схем комплексного лечения пациентов групп IA и IB.....	130
4.5 Оценка терапевтической эффективности комплексного лечения.....	137
4.6 Репродуктивный исход у пациентов исследуемых групп.....	145
4.7 Электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов.....	146

4.8 Оценка роли цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ и IFN $\gamma$ у пациентов с вирусной инфекцией до лечения и после противовирусной терапии.....	148
4.9 Клинические примеры.....	153
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	160
5.1 Обсуждение лабораторной части исследования.....	160
5.2 Обсуждение клинической части исследования.....	171
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	181
ВЫВОДЫ.....	183
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	186
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	188
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	189
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Индекс симптомов хронического простатита (NIH –CPSI)..	238
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Международный индекс симптомов при заболеваниях простаты (IPSS) и шкала качества жизни (QoL).....	240
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).....	242
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5)..	244

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Вирусы герпеса (ВГЧ) и папилломавирусы (ВПЧ) человека являются наиболее распространенными инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Особое место занимают герпесвирусы человека, присутствие которых в разных отделах мужского уrogenитального тракта показано при различных нарушениях мужского здоровья [103, 297, 365]. Папилломавирусы обнаруживают в уrogenитальных образцах у 36% лиц, а их контагиозность достигает 80% при однократном половом контакте. Около 60% людей инфицируются ВПЧ в течение двух лет после начала половой жизни [93, 132].

В поиске этиологических факторов, влияющих на развитие уrogenитальной патологии у мужчин, а именно инфекций добавочных половых желез (ИДПЖ), хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и бесплодия исследователи высказывают мнение о роли ВГЧ и ВПЧ в развитии данных патологических процессов [73, 107, 214].

За последнее десятилетие накопились данные о негативном влиянии этих вирусов на состояние репродуктивной системы мужчин. Показано, что ВГЧ и ВПЧ характеризуются периодом первичного инфицирования с переходом в хронизацию или в латенцию. В половых путях эти вирусы могут длительно персистировать без клинически выраженных проявлений, однако при реактивации и онкогенной трансформации они способны вызывать тяжелые заболевания, нередко с летальным исходом [220].

Хронический простатит / синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) – распространенное, но при этом недостаточно изученное, плохо поддающееся лечению социально значимое заболевание у мужчин репродуктивного и трудоспособного возраста, доля которого среди всех урологических болезней, выявляемых амбулаторно, составляет от 9 до 17% [25, 26, 50]. Это самый распространенный урологический диагноз у мужчин моложе 50 лет, на долю

которого приходится до 2 млн визитов к врачам-урологам в год [276]. На основе гистологических исследований распространенность ХП/СХТБ подтверждается у 6–98% мужчин [15, 237], а количество выявленных случаев простатита на основании клинических проявлений составляет всего 11% от патологоанатомически подтвержденных [331].

Классификация Национального института здоровья различает острый и хронический бактериальный простатит (категории I и II), воспалительный (категории IIIA) и невоспалительный (категория IIIB) синдром хронической тазовой боли (СХТБ) [238, 241, 330]. Основанием для деления на воспалительную и невоспалительную хроническую тазовую боль (СХТБ категория IIIA и IIIB соответственно) является обнаружение повышенного содержания лейкоцитов (более 10 в поле зрения микроскопа) в секрете простаты [341].

Проблема бактериальных инфекций предстательной железы (категории I и II) изучена достаточно хорошо. Признаки заболеваний этих категорий четко определены по клиническим и микробиологическим показателям, а антимикробная терапия как правило бывает успешной, однако доля такой патологии не превышает 10% от всех случаев простатита.

Остальные 90% ХП/СХТБ считаются «абактериальными» или относятся к заболеваниям неясной этиологии, так как, несмотря на сравнительно большое количество работ, этиология «абактериального» ХП/СХТБ (категория III) изучена недостаточно хорошо [325]. Именно поэтому «абактериальный» ХП/СХТБ (категория III) находится в фокусе внимания современных клиницистов и исследователей, так как это одна из наиболее распространенных форм заболевания, которая хуже остальных поддается лечению [63].

В настоящее время не существует диагностического «золотого стандарта» и оптимального алгоритма лечения ХП/СХТБ III [276]. ХП/СХТБ категории II и IIIA связаны с увеличением количества лейкоцитов в секрете простаты/мочи после массажа простаты и эякулята. Именно эти лабораторные критерии позволили конкретизировать диагностику ХП/СХТБ [241, 242], хотя такая методика

дифференциальной диагностики ХП/СХТБ поддерживается не всеми авторами [46]. Среди дополнительных воспалительных маркеров особое внимание привлекают цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-а, интерфероны), а рутинные биохимические параметры эякулята имеют небольшое диагностическое значение.

Традиционным лечением ХП/СХТБ является так называемая 3-А терапия, которая включает антибиотики,  $\alpha$ -блокаторы и противовоспалительные препараты (anti-inflammatory agents). Однако до 46% пациентов отмечают неудовлетворительные результаты лечения [88], и в этой связи проблема антибиотикотерапии остается наиболее часто обсуждаемой проблемой в рамках лечения данной нозологии [5, 53, 58].

Кроме того, ХП/СХТБ отрицательно влияет на показатели сексуальной функции и значительно снижает качество жизни пациентов [84, 336, 400].

Еще один очень важный и не решенный аспект, который связан с актуализацией возможных этиологических факторов и, следовательно, достижением лучшего эффекта при лечении ХП/СХТБ, является влияние данной патологии на сперматогенез и формирование мужского бесплодия [391]. Так, по мнению ряда авторов, у 30–50% пациентов с ХП/СХТБ нарушается половая и репродуктивная функции в связи с ухудшением показателей спермограммы: фрагментации ДНК, концентрации и подвижности сперматозоидов [21, 155].

Также известно, что у пациентов с ХП/СХТБ болевой синдром может быть неврологически опосредованным, а наличие болевых ощущений связано с миофасциальным синдромом мышц тазового дна [37, 47, 55, 89].

Слабая эффективность антибактериального лечения, высокая частота рецидивов после лечения, отсутствие единого мнения и четкого представления о роли микробных факторов и возможных этиологических механизмах развития ХП/СХТБ, а также присутствие воспалительной реакции в секрете предстательной железы при отрицательных бактериологических тестах предполагают продолжение поиска возможных причин, механизмов и стратегий лекарственного подхода при данной патологии.

Второй распространенной патологией урогенитального тракта у мужчин является инфекция добавочных половых желез (ИДПЖ). Согласно определению ВОЗ, используется термин Male Accessory Gland Infection (MAGI), что обозначает воспалительные (инфекционные) заболевания мужских добавочных половых желез, приводящих к бесплодию [394].

Заболеваемость ИДПЖ составляет от 5% до 30% по данным разных авторов и зачастую имеет малосимптомное или бессимптомное течение [139, 252, 344]. С микробиологической точки зрения ИДПЖ подразделяются на микробные и немикробные формы [248]. ИДПЖ включают эпидидимит, воспаление семявыносящего протока, везикулит, простатит, которые могут быть вызваны либо патогенами, передаваемыми половым путем, либо условно патогенными микроорганизмами. Среди них: *Chlamydia trachomatis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.* [160, 332], а также *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoea* и *Ureaplasma urealyticum* [281].

Инфекция и воспаление добавочных половых желез у мужчин приводит к увеличению количества пероксидазо-позитивных лейкоцитов, генерирующих активные формы кислорода, которые влияют на липидный состав мембраны сперматозоидов, снижая их текучесть и нарушая акросомную реакцию [101]. Также активные формы кислорода индуцируют окислительное повреждение ДНК сперматозоидов, маркером чего выступает повышение уровня 8-гидрокси-2-деоксигуанозина, происходит мутагенез [346]. Кроме того, воспаление увеличивает выработку ряда цитокинов, таких как интерлейкин -1 (альфа и бета), интерлейкин -6 и -8, и фактор некроза опухоли, который еще больше ухудшает функцию сперматозоидов и способность к оплодотворению [81, 154].

ИДПЖ рассматривают как одну из основных причин infertility у мужчин в связи с изменением секреторной дисфункции простаты, семенных пузырьков и придатков яичка, что оказывает непосредственное влияние на процессы сперматогенеза, подвижность, количество и качество сперматозоидов



[250, 253]. Другие этиопатогенетические факторы бесплодия включают мужской гипогонадизм [134], аутоиммунные воспалительные заболевания [1, 23, 273], транзиторные иммунные нарушения с иммобилизацией антиспермальных антител [10], гематогенные поражения яичек при системных вирусных инфекциях [198].

Включение в диагностический алгоритм исследования сперматозоидов является ключевым для постановки диагноза ИДПЖ [394], а выявление лейкоцитоспермии является индикатором урогенитальной инфекции [138], однако прием антибиотиков в этом случае имеет противоречивые результаты [417, 314]. Тем не менее, бактериоспермия не обязательно указывает на наличие половых инфекций [152].

Именно поэтому, по мнению ряда исследователей, лейкоцитоспермия (пиоспермия) не всегда ассоциирована с бактериальной инфекцией, хотя является признаком воспаления [59]. Это заставляет задуматься о возможной роли вирусов.

Предприняты попытки систематизации причин развития бесплодия у мужчин с ИДПЖ, которые объединяются по механизмам развития: воспалительные реакции, вызванные восходящими инфекциями, и повреждения добавочных половых желез активными формами кислорода (АФК) [170, 197, 249, 390] или без посредничества АФК и воспалительных цитокинов; развитие секреторной дисфункции [249, 250, 390]; формирование обструкции семявыносящего тракта [63, 119, 150, 235]; непосредственное воздействие микроорганизмов на характерологические свойства сперматозоидов [249, 250]; развитие реактивных иммунологических реакций [15, 65] и аутоиммунные механизмы, открывающие доступ аутоантигенам к развивающимся сперматогенным клеткам [6].

Лечебные стратегии направлены на эрадикацию патогенной флоры и микроорганизмов в секретах желез, восстановление фертильности и включают антибиотики [253, 383], противовоспалительные препараты [164, 380], ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 [251] и антиоксидантную терапию [254, 381].

Однако следует еще раз сделать акцент на то, что эрадикация бактериальной

инфекции не всегда коррелировала с улучшением качества семенной жидкости. По всей видимости, помимо микробных агентов, циркулирующих АФК, цитокинов существуют другие этиопатогенетические факторы формирования бесплодия у мужчин при ИДПЖ [289].

В поиске этиологических факторов, влияющих на развитие урогенитальной патологии у мужчин, а именно ХП/СХТБ и ИДПЖ, исследователи высказывают мнение о роли ВПЧ и ВГЧ. Важность изучения этого вопроса очевидна, так как вирусами инфицированы до 100% населения, а детальные сведения по возможному влиянию этих вирусов на мочеполовую сферу мужчин отсутствуют. Нередко в органах репродуктивной системы человека обнаруживают и другие ДНК- и РНК-геномные вирусы: ВИЧ, вирус гепатита В, аденовирусы, коронавирусы, вирусы Зика [54, 146]. Особое место занимают герпесвирусы человека, которые широко распространены в человеческой популяции и присутствие которых в разных отделах мужского урогенитального тракта показано при некоторых нарушениях мужского здоровья [103, 297].

Патогенез ХП/СХТБ полиэтиологичен, и в последнее время все более пристальное внимание уделяется регуляторным факторам иммунитета – цитокинам. По мнению ряда исследователей, в широкий спектр биологического действия цитокинов входит непосредственное участие в регуляции репродуктивных процессов [204]. Нарушение цитокиногенеза у мужчин с воспалительными процессами в половых органах приводит к хронизации заболевания, возникновению осложнений, является фактором риска и дает начало развитию бесплодия [71, 182].

Папилломавирусная инфекция относится к наиболее контагиозным инфекциям, передаваемым половым путем, о значении которых свидетельствуют данные о регистрации 340 млн новых случаев ИППП ежегодно [11, 28, 187].

У мужчин ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) ассоциируются с онкогенными заболеваниями – анальным и тестикулярным раком, раком полового члена [286]. При этом герпесвирусы – цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-

Барр (ВЭБ), вирусы герпеса человека 6 и 8 типов (ВГЧ-6, ВГЧ-8) – также рассматриваются как кофакторы онкогенной трансформации.

Каждый из этих вирусов использует различные молекулярные пути для нарушения регуляции защитных механизмов как на клеточном уровне, так и на уровне организма. При заражении двумя-тремя вирусами эффективность иммунного ответа значительно снижена, что может приводить к длительной персистенции, которая способствует интеграции вирусного генома, экспрессии онкогенов E6/E7 ВПЧ и развитию рака.

Установлено, что геном ВГЧ-6 способен встраиваться в околотеломерную область хромосом человека [290, 291]. Интеграция происходит редко (~1% случаев), но ассоциируется с высокой продукцией вируса. Показано, что интеграция генома ВГЧ-6 может приводить к дестабилизации теломер и нарушению апоптоза [212].

В то же время сведения о распространении вирусов в урогенитальном тракте мужчин без злокачественных опухолевых заболеваний весьма противоречивы, а прогностическое значение присутствия вирусов при бессимптомном течении инфекции не определено. Так, по данным экспертов, обобщивших материалы 219 опубликованных статей, распространение ВПЧ среди мужчин составляет от 1,3% до 72,9%, что в среднем значительно выше, чем у женщин, и не снижается с возрастом [258]. В другом обзоре проведен анализ 27 публикаций, в которых были изучены 4029 образцов спермы. Согласно полученным данным, частота обнаружения ДНК ВПЧ в сперме варьировала от 0 до 100% [255]. Приводятся также данные о распространении генитальной ВПЧ-инфекции среди мужчин в Европе: в среднем – 12,4%, в популяции высокого риска – 30,9%, при этом упоминается значительная гетерогенность результатов и отсутствие данных по восточной Европе [203].

Согласно некоторым исследованиям, ВПЧ-инфекция в сперматозоидах может быть связана со снижением подвижности сперматозоидов

и астенозооспермией [175, 176, 402, 403] и, как следствие, оказывает влияние на мужскую фертильность.

Выводы экспертов по этому вопросу неоднозначны: одни рассматривают ВПЧ как фактор риска снижения фертильности [255, 256], другие – не признают роли ВПЧ в мужском бесплодии [340]. В ряде работ показано, что присутствие ВПЧ в эякуляте ассоциируется со снижением подвижности сперматозоидов или рН эякулята, а также с уменьшением количества морфологически нормальных половых клеток [185, 258, 327, 402]. Другие авторы не подтверждают негативное влияние ВПЧ на основные показатели спермограммы [191, 340]. В то же время А.Регино и соавторы (2011) сообщили о статистически значимой корреляции между присутствием ВПЧ в сперме и отсутствием беременности у 199 бесплодных пар, использовавших вспомогательные репродуктивные технологии [318].

Foresta С. и соавторы (2011) показали, что ВПЧ может инфицировать зрелые половые клетки, взаимодействуя с клеточным рецептором на мембране сперматозоида, и переносить вирус в ооцит [179]. Белки ВПЧ обнаружены в экваториальной области головки сперматозоида при трансфекции вирусными генами [9].

В связи с тем, что ВГЧ пожизненно присутствуют в организме и при снижении показателей иммунитета, в том числе местного, могут вызывать тяжелые заболевания, нередко с летальным исходом, а также индуцировать нарушение фертильности, используют специфические терапевтические средства, к которым относятся ациклические аналоги нуклеозидов, подавляющих репликацию ВГЧ, и рекомбинантные  $\alpha 2b$ -интерфероны для устранения возможного системного влияния [54, 69]. Однако работ, посвященных изучению влияния терапевтических воздействий при герпесвирусных инфекциях урогенитального тракта на параметры клеточного иммунитета и уровень цитокинов, крайне недостаточно.

В то же время сведения о распространении вирусов в урогенитальном тракте мужчин весьма противоречивы, а прогностическое значение присутствия вирусов

при бессимптомном течении инфекции не определено. Также окончательно не доказана роль ВПЧ и ВГЧ в формировании бесплодия.

В настоящее время очевидно, что скрининг ВПЧ и ВГЧ необходим, но недостаточен для суждения о развитии инфекций из-за высокого уровня спонтанной элиминации вируса и регрессии клинических проявлений заболевания. В клинической андрологии для оценки мужской фертильности используют показатели качества спермы, однако прямая корреляция между основными значениями спермограмм и бесплодием пока не доказана.

Таким образом, изучение роли герпесвирусов и вирусов папилломы человека является актуальной медико-социальной задачей, которая позволит лучше понимать этиологию мужского бесплодия, а также воспалительных заболеваний урогенитального тракта, и более эффективно проводить этиологическое лечение этих болезней.

### **Степень разработанности темы**

В научной литературе имеется достаточное количество сведений о роли ВПГ 1 и 2 типа в развитии урогенитальной патологии [24]. В то же время другие герпесвирусы – вирус Эпштейна Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), хотя и обнаруживаются в сперме бесплодных мужчин с ИДПЖ до 62,5% случаев, но их роль при этих заболеваниях широко не изучалась [63, 224].

Приводятся данные о выявлении ВПЧ в эякуляте у 10- 36% мужчин, однако до настоящего времени имеются противоречивая информация о роли ВПЧ в развитии мужского бесплодия [391]. Так, имеются данные, что ВПЧ высокого канцерогенного риска способно снизить качество спермы [294]. Однако, по другим данным, высокая распространенность ВПЧ (в том числе ВПЧ-16) среди пациентов клиники репродуктивной медицины не влияла на параметры эякулята по сравнению с неинфицированными пациентами [340].

Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ)

имеет различную распространённость на континентах: от 8,4% до 28%, а всего от 35% до 50% мужского населения, отмечают в течение жизни симптомы, характерные для этого заболевания [409, 411]. При этом этиология и патофизиология ХП/СХТБ достаточно полно изучена лишь в случае бактериального простатита, доля которого не превышает 10% от всех случаев заболевания, а этиология «абактериального» простатита – синдрома хронической тазовой боли остается недостаточно изученной [130].

Ранее электронная микроскопия эякулята позволила обнаружить сперматозоиды, содержащие нуклеокапсиды ВГЧ различной степени зрелости. Установлено, что вирус простого герпеса может инфицировать сперматозоиды, нарушать сперматогенез, следствием чего является резкое уменьшение концентрации сперматозоидов и их подвижности, увеличение патологических форм, в том числе патологии головки. Среди супружеских пар, имеющих генитальный герпес, наблюдается большая частота невынашивания беременности, по сравнению со здоровыми супругами [8]. Необходимы дальнейшие исследования по изучению роли герпесвирусов в патоспермии.

Анализ имеющихся данных литературы показывает, что тема недостаточно разработана. Если роль вирусов простого герпеса 1 и 2 типа и вируса варицелла-зостер изучена неплохо, то значение инфицирования урогенитальных локусов герпесвирусами IV-VI типов не установлено. Также недостаточно веских доказательств роли герпесвирусов IV-VI типов и вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска при мужском бесплодии и при хроническом простатите/синдроме хронической тазовой боли. Данные о патоспермическом действии ВГЧ IV-VI типов и ВПЧ ВКР противоречивы, а влияние этих вирусов на основные параметры качества спермы изучено мало. Недостаточно полно охарактеризована клиническая картина урогенитальных заболеваний, ассоциированных с ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 типа и вирусами папилломы человека, а лечебные стратегии требуют совершенствования.

Вышеизложенное свидетельствует об актуальности проведения дальнейшего

изучения этиопатогенетического и клинического значения герпесвирусов человека и вирусов папилломы человека в развитии ХП/СХТБ и инфекции добавочных половых желез, как причин мужского бесплодия и разработки оптимальных схем их лечения.

### **Цель исследования**

Изучить этиопатогенетическое и клиническое значение герпесвирусов человека IV–VI типов и вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска в развитии урогенитальных заболеваний и бесплодия у мужчин и разработать принципы лечения ХП/СХТБ и инфекций добавочных половых желез, ассоциированных с этими вирусами.

### **Задачи исследования**

1. Провести качественную и количественную оценку распространенности ВГЧ IV–VI типа у пациентов с ХП/СХТБ и ИДПЖ в группах фертильных и инфертильных мужчин в сравнении с группой контроля с помощью количественных молекулярно-генетических исследований.
2. Исследовать возможность *in vitro* инфицирования интактных эякулятов цитомегаловирусами с помощью иммуноцитохимического исследования, изучить локализацию протеинов ЦМВ в сперматозоидах для определения их патоспермического потенциала.
3. Провести качественную и количественную оценку распространенности ВПЧ ВКР (А5/6, А7, А9, и их сочетаний) у пациентов с ХП/СХТБ и ИДПЖ в группах фертильных и инфертильных мужчин в сравнении с группой контроля с помощью количественных молекулярно-генетических исследований.
4. Оценить влияние ВГЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР на основные показатели качества спермы в сравнении с неинфицированными пациентами путем

проведения статистического анализа спермограмм в группах инфицированных и интактных пациентов.

5. Охарактеризовать клиническую картину ХП/СХТБ, качество жизни и психосоциальный статус пациентов с ХП/СХТБ, ассоциированного с ВПЧ IV–VI типов или/и ВПЧ ВКР.

6. Для оценки особенностей вирус-индуцированного воспаления изучить уровни цитокинов спермоплазмы у пациентов с ВПЧ IV–VI и ВПЧ в сравнении с пациентами контрольной группы. Оценить динамику медианных значений ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  у пациентов с ВГЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР до и после лечения для контроля эффективности противовирусной терапии.

7. Провести оценку клинической и вирусологической эффективности комплексного лечения пациентов с ХП/СХТБ, ассоциированных с ВГЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР с использованием интерфероном  $\alpha 2\beta$  и валацикловиrom в сравнении со стандартными схемами лечения. Оценить репродуктивные исходы лечения бесплодных пациентов с ХП/СХТБ ассоциированными с ВГЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР. Оценить электронномикроскопические результаты исследования пациентов с вирус-ассоциированным ХП/СХТБ и бесплодием до и после лечения.

### **Научная новизна**

Диссертационная работа является новаторским научным исследованием роли ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 и ВПЧ ВКР при урогенитальной патологии у мужчин.

Проведена качественная и количественная оценка распространенности ВГЧ IV-VI типа и ВПЧ ВКР у пациентов с ХП/СХТБ и ИДПЖ у фертильных и инфертильных мужчин в сравнении с группой контроля с помощью количественных молекулярно-генетических исследований. Для оценки влияния вирусов на качество эякулята использована концентрация вирусов на 100 тыс. сперматозоидов, а не на 1 миллилитр эякулята. Это позволяет сравнивать концентрацию вирусов в половых клетках, содержащихся в клеточной фракции



эякулята и в семенной жидкости.

Установлено, что ВГЧ IV-VI типов и ВПЧ ВКР на фоне воспаления добавочных половых желез приводят к снижению концентрации сперматозоидов и доли форм сперматозоидов с нормальным строением.

Проведено экспериментальное *in vitro* инфицирование эякулята ЦМВ, а также изучена локализация вируса внутри сперматозоидов с использованием иммуноцитохимического исследования.

Установлено, что высокая концентрация ВГЧ IV-VI типов ассоциирована с идиопатическим бесплодием, а высокая концентрация ВПЧ ВКР – с инфекцией добавочных половых желез и ХП/СХТБ. В то же время коинфекция различными генотипами ВПЧ ВКР ассоциирована с мужским бесплодием на фоне воспаления добавочных половых желез.

Охарактеризована клиническая картина ХП/СХТБ, ассоциированных с ВГЧ IV-VI типов и ВПЧ ВКР. Установлено, что в сравнении с мужчинами, страдающими ХП/СХТБ без вирусов, эти пациенты достоверно чаще имеют в анамнезе уретрит, вызванный ИППП (45,6%) и данные о предыдущем лечении хронического простатита (36,9%). Также с помощью шкалы HADS обнаружено, что при вирус-ассоциированном ХП/СХТБ у мужчин достоверно чаще наблюдаются депрессия (70,9%) и тревога (28,1%).

Установлено, что комплексное лечение с использованием валацикловира и/или интерферона  $\alpha 2\beta$  у пациентов с ХП/СХТБ, ассоциированных с ВГЧ IV-VI типов и ВПЧ ВКР приводит к разрешению выраженности симптомов заболевания (на 50,5-67,0%) в сравнении со стандартными схемами лечения (на 31,7%). В результате лечения наблюдали элиминацию ВГЧ IV-VI типов из урогенитальных проб в 56,2-77,5% случаев, а также достоверное снижение вирусной нагрузки минимум на один порядок у лиц, у которых полной элиминации вируса не произошло.

Дана характеристика цитокиновому профилю пациентов с бесплодием и ХП/СХТБ. Установлено повышение уровней IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  в спермоплазме у

всех больных, а при наличии вирусной инфекции – снижение концентрации IFN $\gamma$ . Показан противовоспалительный потенциал противовирусной терапии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные в ходе исследования данные позволяют расширить знания об этиопатогенезе мужской инфертильности и воспалительных заболеваний уrogenитального тракта.

Внедрение в клиническую практику полученных данных имеет большое научно-практическое значение, поскольку позволяет совершенствовать диагностические алгоритмы для поиска этиологических агентов таких социально значимых заболеваний, как мужское бесплодие и хронический простатит. Включение в диагностический алгоритм ХП/СХТБ и бесплодия исследований уrogenитальных проб на ВГЧ IV-VI типов и ВПЧ ВКР позволяет верифицировать этиологию вирус-ассоциированных случаев и назначать прецизионную терапию.

Определены клинические особенности ХП/СХТБ, ассоциированного с герпес- и папилломавирусами, заключающиеся в более частых депрессивных и тревожных расстройствах, а также анамнестических данных о перенесенных ИППП и проведенных курсах лечения воспалительных заболеваний предстательной железы.

Результаты проведенного научного исследования позволяют усовершенствовать схемы лечения ХП/СХТБ и мужского бесплодия. Разработанные методы лечения направлены на супрессию этиологически значимых герпесвирусов и приводят к улучшению качества жизни этих больных.

Применение дифференцированного подхода к терапии ХП/СХТБ замедлит развитие антибиотикорезистентности за счет рационального применения их применения с учетом этиологии заболевания. Лечение вирус-ассоциированных случаев заболевания противовирусными препаратами позволит персонализировать лечение.

Сформулированные в работе подходы к диагностике и лечению данной категории больных имеют большую практическую значимость и могут быть применены в специализированных медицинских учреждениях, занимающихся лечением урогенитальной патологии у мужчин.

### **Методология и методы исследования**

1. Общеклиническое исследование: анализ жалоб, анамнеза, данных шкал NIH-CPSI, IPSS, HADS, МИЭФ-5, физикальное исследование.
2. Экспериментальное исследование по инфицированию интактных проб эякулята цитомегаловирусом с помощью флуоресцентного, интерференционного контрастного, а также иммуноцитохимического исследований
3. Микроскопическое, молекулярно-биологическое (в реальном времени), бактериологическое, спермиологическое, электронно-микроскопическое исследования, иммуноферментный анализ.
4. Инструментальные исследования: ультразвуковое сканирование, урофлоуметрия.

Исследование слагалось из двух частей. Задача первой части состояла в изучении роли герпесвирусов и вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска в качестве инфекций добавочных половых желез с последующим развитием бесплодия и хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли. Вторая часть исследования касалась изучения эффективности различных схем противовирусной и симптоматической терапии хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли, ассоциированных с герпесвирусами и вирусами папилломы человека высокого канцерогенного риска.

Объект исследования: мужчины, состоящие в бесплодном браке (n=355) в т.ч. с инфекциями вспомогательных половых желез (n=180) и без таковых (n=175), а также мужчины, страдающие хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли – категория IIIa (n=369), и здоровые мужчины (n=52). Общее

количество мужчин, включенных в исследование, – 776 чел.

Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка результатов).

### **Ожидаемый социально-медицинский эффект**

Детекция вирусных агентов, ассоциированных с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли и бесплодием позволит проводить этиологически- направленную терапию и добиваться лучшего клинического результата. Наличие вирусного агента при отсутствии бактерий в значимых концентрациях не потребует назначения антибактериальной терапии, что благоприятно скажется на профилактике антибиотикорезистентности бактерий, в т.ч. ИППП. Уточнение этиологии заболевания наилучшим образом отвечает важному принципу современной медицины – персонализации лечения. Конечный итог внедрения результатов исследования – оптимизация терапии социально-значимых заболеваний: синдром хронической тазовой боли и мужское бесплодие.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Герпесвирусы IV–VI типов выявляются у 19,7% бесплодных мужчин и у 18,3% мужчин с ХП/СХТБ, при том, что в контрольной группе здоровых мужчин этих вирусов не выявляли. Наблюдали тенденцию к более частому обнаружению ВГЧ IV–VI типов в группе мужчин с бесплодием и ХП/СХТБ (22,8%). Из всех герпесвирусов наиболее часто встречался ВГЧ VI типа (10,3%). ВГЧ IV–VI типов были достоверно чаще ( $p=0,049$ ) связаны с клеточной фракцией эякулятов. Наибольшая суммарная концентрация ВГЧ IV–VI типов выявлена у мужчин с идиопатическим бесплодием. Из трех изученных герпесвирусов ЦМВ

обнаруживался в наиболее высокой концентрации ( $>2$  тыс. копий на 100.000 сперматозоидов) и приводил к достоверному ухудшению качества спермы.

2. При проведении *in vitro* инфицирования ЦМВ сперматозоидов путем совместного инкубирования интактного эякулята с ЦМВ доля инфицированных сперматозоидов составила 2%. При этом в клинических образцах ЦМВ обнаруживали в 6% сперматозоидов. Вирусные белки ЦМВ pp65 были визуализированы иммуноцитохимическим методом в головке, шейке и хвосте сперматозоидов, наблюдали иммунное окрашивание экваториальных областей головок сперматозоидов. При этом в контрольных образцах вирусный белок не обнаружен. Серия оптических срезов, взятых вдоль оси z, продемонстрировала внутриклеточную локализацию ЦМВ.

3. ВПЧ ВКР обнаружены в эякуляте у 12,2 и 12,4% пациентов с бесплодием и с ХП/СХТБ соответственно. ВПЧ ВКР не выявляли у мужчин группы контроля. При этом коинфекция различными генотипами ВПЧ ВКР достоверно чаще ( $p=0,036$ ) обнаруживается в группе мужчин с бесплодием на фоне воспалительного ХП/СХТБ. Наиболее распространенным ВПЧ ВКР среди мужчин с бесплодием и ХП/СХТБ является генотип А9. ВПЧ ВКР обнаруживается в наибольшей концентрации в группе мужчин с ХП/СХТБ (около 2,5 тыс копий на 100.000 сперматозоидов).

4. Обнаружение ВГЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР ассоциировано со снижением концентрации сперматозоидов и снижением доли морфологически нормальных форм в группах, где имелся ХП/СХТБ. Раздельный анализ герпесвирусов показал, что наличие цитомегаловируса приводило к достоверному двукратному снижению концентрации сперматозоидов ( $p=0,035$ ), а наличие вируса Эпштейна-Барр – к парадоксальному увеличению их подвижности ( $p=0,011$ ).

5. Отличительными особенностями мужчин с ХП/СХТБ, ассоциированных с герпесвирусами IV–VI типов и ВПЧ ВКР, является достоверно более частый ( $p=0,003$ ) анамнез инфицирования уретральными ИППП (45.6% против 27.7%) и проведенных курсов лечения «хронического простатита» (36.9%

против 22.2%,  $p=0,008$ ), а также более частые психо-социальные нарушения в виде депрессивных (70.9% против 45.1%,  $p<0.001$ ) и тревожных расстройств (28.1% против 16.8%,  $p=0.02$ ).

6. Схема лечения группы IA (валацикловир 500 мг х2 раза в день – 3 мес. и интерферон  $\alpha 2\beta$  1 млн МЕ – 30 дней) в лечении ХП/СХТБ, ассоциированного с ВГЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР, приводила к значимому разрешению симптомов, что сопровождалось достоверным уменьшением числа герпесвирус-положительных проб к концу лечения с 80 до 18 (на 77,5%). Через 6 месяцев исследуемые пациенты имели достоверно лучшие показатели эффективности:  $7,2\pm 2,2$  против  $12,5\pm 2,6$  в контрольной группе ( $p=0.018$ ).

Схема лечения группы IB (интерферон  $\alpha 2\beta$  1 млн МЕ – 20 дней, тамсулозин 0,4 мкг – 3 мес. и суппозитории диклофенак 50 мг – 10 дней) не отличалась по эффективности от стандартного лечения. Ее преимущество перед схемой лечения группы IA состояло в достоверно лучшем ближайшем результате: мужчины группы IB через 1 месяц от начала лечения имели NIH CPSI  $8,3\pm 2,2$  против  $14,9\pm 4,1$  в группе IA ( $p=0.024$ ). Терапия в группе IB сопровождалась уменьшением герпесвирус-положительных проб с 48 до 21 (на 56,2%). Различия вирусологической эффективности между группами IA и IB являются статистически значимыми ( $p=0.028$ ). Противовирусное лечение с помощью интерферона  $\alpha 2\beta$  1 млн МЕ не приводило ни к сокращению числа ВПЧ-положительных проб, ни к достоверному снижению концентрации ВПЧ ВКР.

Схемы противовирусного лечения пациентов группы IA (валацикловир 500 мг х 2 раза в день – 3 мес. и интерферон  $\alpha 2\beta$  3 млн МЕ 2 раза в день – 10 дней, затем 3 раза в неделю (также 2 раза в день) в течение последующих 3 недель) и IB (только интерферон  $\alpha 2\beta$  по той же схеме) приводят к лучшему репродуктивному результату в виде достоверно более частого наступления беременностей у партнерш пациентов ( $p=0,026$ ).

Электронно-микроскопическое исследование подтвердило, что противовирусное лечение эффективно в случае инфицирования цитоплазмы

сперматозоидов. Так, в результате лечения наблюдали более чем двукратное снижение числа ВГЧ-положительных пациентов (с 12% до 5%), а также снижение количества сперматозоидов с вирусными капсидами.

7. У мужчин с ХП/СХТБ, ассоциированным с ВГЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР, наблюдали повышенное содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и сниженное – ИНФ- $\gamma$ . При этом у пациентов без вирусной инфекции наблюдали повышение ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  без снижения ИНФ $\gamma$ . Комплексная противовирусная терапия герпес-ассоциированных случаев ХП/СХТБ приводит к нормализации этих показателей, что клинически сопровождалось разрешением симптомов и элиминацией/снижением титров ВГЧ IV–VI типов.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Полученные результаты исследования подтверждены репрезентативностью выборки пациентов, формированием групп больных, использованными методами исследования и лечения больных, сроками наблюдения и корректными методами статистической обработки. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов выполненных исследований.

Основные положения доложены и обсуждены на всероссийских и международных научно-практических конференциях, в том числе: научно-практическая конференция «XII Московская Ассамблея здоровье столицы» 2013 г., Москва; VII Международный форум дерматовенерологов и косметологов «Новое в дерматовенерологии и косметологии», 2014 г., Москва; VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика 2014», Москва; Научно-практическая конференция «XIII Московская Ассамблея Здоровье Столицы» 2014 г., Москва; XIII Российский научно-образовательный Форум «Мужское здоровье и долголетие» 2015 г., Москва; IX научно-практическая конференция «Международный форум дерматовенерологов и косметологов» 2016 г., Москва; IX Междисциплинарная научно-практическая

конференция «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клинико-лабораторная диагностика и терапия» 2016 г., Санкт-Петербург; XI Международный форум дерматовенерологов и косметологов 2018 г., Москва; XVII Ассамблея «Здоровье Москвы», 2018 г., Москва; научно-практическая конференция, посвященная 30-летию Академии последипломного образования ФНКЦ ФМБА России, 2019 г., Москва; 34 European Congress on sexually transmitted infections and HIV/AIDS, 2020, Bucharest; STI&HIV World congress 2021, Netherlands; XIV Международный форум дерматовенерологов и косметологов, 2021, Москва; II Всероссийский онлайн конгресс по ИППП IUSTI-2021, Москва; 15 Международный форум дерматовенерологов и косметологов «Синтез науки и практики», 2022 г., Москва; 12 Всероссийский Форум Национального Альянса дерматовенерологов и косметологов «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики», 2022 г., Москва; XVI Всероссийский съезд национального альянса дерматовенерологов и косметологов 2023 г., Москва.

Результаты диссертационного исследования неоднократно заслушивались на заседаниях кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

Диссертационная работа апробирована 26 июня 2023 года на совместной научно-практической конференции с участием сотрудников кафедры дерматовенерологии и косметологии, кафедры экономики и маркетинга здравоохранения Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА и кафедры урологии и кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (протокол №6 от 26 июня 2023 года).

### **Внедрение результатов работы**

Результаты исследования (модифицированный алгоритм диагностического поиска, назначение этиопатогенетических средств с учетом выявляемых вирусных



агентов) внедрены в практику ФГБУ «Клинико-диагностический центр федерального клинического центра высоких медицинских технологий ФМБА России» и ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии».

Теоретические положения диссертации используются в учебном процессе кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России.

Данные исследования использовались в работе над клиническими рекомендациями «Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция» (2021) и «Аногенитальные (венерические) бородавки» (2021).

### **Личный вклад автора**

Основной вклад соискателя заключается в планировании, разработке дизайна исследования, организации и проведении исследований по всем разделам диссертации, в постановке целей и задач, определении объема и методов исследования, обработке первичных данных, сборе клинических данных, проведении диагностических и терапевтических мероприятий, статистической обработке результатов, подготовке публикаций, написанных по теме диссертации. Автор проводил анализ научных публикаций по теме исследования, осуществлял анализ данных, обследование и лечение 776 мужчин с синдромом хронической тазовой боли и бесплодием.

Автором опубликована монография «Негонококковые уретриты», монография (в соавторстве) «Простатит и заболевания-имитаторы. Клинические разборы», разработаны (в соавторстве) Клинические рекомендации «Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция» и Клинические рекомендации «Аногенитальные (венерические) бородавки» (утвержденные МЗ РФ в 2020-21 гг). Таким образом, личный вклад автора в диссертационной работе составляет не менее 90%.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Тема и научные положения диссертации соответствуют пунктам 1-5 паспорта научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки).

## **Связь диссертационной работы с планами НИР и научными программами**

Работа выполнена в Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России в соответствии с основными направлениями программы научных исследований.

## **Публикации**

По материалам исследования опубликовано 29 печатных работ, в том числе 7 - в изданиях, индексируемых наукометрическими базами данных (Web of Science, Scopus, PubMed), 7 – в изданиях из перечня ВАК с импакт-фактором не ниже 0,1, 5 – в журналах, рекомендуемых РУДН / ВАК, 2 монографии, 1 справочник, 2 клинические рекомендации, 5 – в сборниках материалов конференций.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 251 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав (литературного обзора, описания материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения) выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы и списка сокращений. Диссертация содержит 39 таблиц, 11 рисунков, 5 диаграмм и 1 блок-схему. Библиографический указатель включает 417 источников, из них 72 – в отечественных изданиях, 345 – в зарубежных.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У МУЖЧИН НА ФОНЕ ВГЧ И ВПЧ И ИХ ВЛИЯНИИ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Хронический простатит / синдром хронической тазовой боли

Хронический простатит / синдром хронической тазовой боли – это проблема мужского здоровья связана с симптомами, указывающими на патологию нижних мочевыводящих путей и сексуальную дисфункцию.

Кроме того, ХП/СХТБ может оказывать влияние на показатели качества жизни, негативно воздействуя на человека, часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими и эмоциональными реакциями, может вызывать депрессию, тревогу, нарушения эмоционального функционирования, бессонницу и утомляемость [94, 126, 239].

Эпидемиологические исследования показали, что мужчины с ХП/СХТБ чаще испытывают эректильную дисфункцию, чем в среднем в популяции [209]. Так, Gao Z.Y. и соавт. (2015) при помощи международного индекса эректильной функции 5 (IIEF-5) показали, что распространенность эректильной дисфункции у мужчин с ХП составляет 35,1%, при том, что в общей популяции она составила 17,1% [184].

Боль – наиболее значимый симптом ХП/СХТБ. Из 43 максимально возможных баллов шкалы NIH-CPSI на боль приходится 21 балл, расстройства мочеиспускания – 10 баллов, качество жизни – 12 баллов [323, 408]. Исследование пациентов, включенных в программы лечения хронической боли в Англии, показало, что 73% из них имели сексуальные проблемы, связанные с болью [106].

Также известно, что хронический простатит снижает частоту половых сношений, а депрессия и тревога чаще встречаются у пациентов с хроническим простатитом, чем у здоровых мужчин [280].

### ***1.1.1 Распространенность и эпидемиология ХП/СХТБ***

ХП/СХТБ имеет различную распространенность на разных континентах: от 8,4% до 28% [265, 409, 411], по другим данным – от 1% до 14% [237], а всего – от 35% до 50% мужского населения отмечали в течение своей жизни симптомы, характерные для ХП/СХТБ [316].

Распространенность симптомов простатита среди амбулаторных пациентов составила в среднем 8,2% [257,323], где она варьировала от 2,2% [330] до 9,7% [323] при медиане 8,7%. Хронический простатит может поражать около 1/22 мужчин [130].

При исследовании когорт случайно отобранных 1541 мужчин от 40 до 79 лет в США у 182 (12%) имелся хотя бы один мочеполовой болевой симптом в соответствии со шкалой индекса симптомов хронического простатита Национального института здоровья США NIH-CPSI [330].

В другом исследовании получены схожие данные, а именно среди 20–74-летних мужчин из Восточной Канады 9,7% имели симптомы хронического простатита со средним баллом боли NIH-CPSI  $9,1 \pm 0,3$  [323].

Риск развития простатита растет с возрастом: мужчины в возрасте 50–59 лет имеют в 3,1 раза больший риск, чем мужчины в возрасте 20–39 лет [232].

В исследовании, проведенном в Европе в 2004 г., у 19% взрослого населения ( $n=46.394$ ) отмечали хроническую боль умеренной и тяжелой степени, которая влияла на их социальную и профессиональную адаптацию. Для оценки боли применяли числовую рейтинговую шкалу от 1 до 10, где 1 – отсутствие боли, а 10 – максимальная боль. Так, при проведении детальных интервью среди 4.839 респондентов с хронической болью (около 300 в каждой стране) показано, что 66% имели умеренную боль (5–7), 34% имели сильную боль (8–10), 46% имели постоянную боль, 54% имели периодическую боль. В течение 2–15 лет 59% страдали от боли, у 21% была диагностирована депрессия из-за их боли, 61% не были способны работать вне дома, 19% потеряли работу и 13% сменили работу. Обращались к врачу по поводу болей от 2 до 9 раз за последние 6 месяцев 60%, и

только 2% в настоящее время проходят лечение у специалиста по боли [106].

Значительная вариабельность эпидемиологических показателей распространенности ХП/СХТБ, по-видимому, связана со многими факторами, включая генетические особенности, влияние культурно-этнического происхождения, психологический статус, уровень образования и образ жизни, пищевые предпочтения, состояние здоровья, семейные отношения и другие социально-экономические условия. Пробелы в знаниях о механизме возникновения ХП/СХТБ, а также нехарактерные и вариабельные клинические проявления создают серьезное препятствие для проведения клинико-эпидемиологических исследований ХП/СХТБ.

### ***1.1.2 Этиопатогенетические аспекты развития ХП/СХТБ***

Этиология и патофизиология ХП/СХТБ остаются в значительной степени неизвестными, более того, уже несколько десятилетий продолжается дискуссия по поводу определения данной нозологии [151].

При ХП/СХТБ, как и при других синдромах хронической боли, отсутствует единый этиологический фактор. Одна из гипотез заключается в том, что состояние, возможно, связано с чувствительностью мужчин к воздействию одного и более провоцирующих факторов, которое может быть единичным, повторяющимся или постоянным [300].

Однако вероятнее всего ХП/СХТБ возникает у восприимчивых мужчин, подвергающихся воздействию одного или нескольких инициирующих факторов, которые могут быть единичными, повторяющимися или непрерывными.

В доступных литературных источниках приводятся несколько возможных этиологических или инициирующих факторов, включая генетические, анатомические, нервно-мышечные, эндокринные, инфекционные, иммунные, аутоиммунные и психологические механизмы. Они приводят к развитию самоподдерживающегося периферического иммунологического воспалительного состояния и/или нейрогенного повреждения, вызывая острую боль, после чего боль

приобретает хронический характер [303].

Большое значение в формировании ХП/СХТБ имеет центральная сенситизация, которая ответственна за снижение порога и повышение длительности и выраженности ответа нейронов дорсальных рогов. Она приводит к увеличению рецептивного поля, в результате чего повышается афферентация в ЦНС и усиливается восприятие периферических стимулов [298].

В настоящее время хорошо изучено и установлено, что имеются нисходящие боль-ингибирующие и боль-облегчающие пути, которые идут от головного мозга [207]. Накапливаются данные о нейропатическом характере ХП/СХТБ и связи боли с изменениями в ЦНС [127].

Стресс также может модифицировать нервную систему, вызывая долговременные биологические изменения. Эти структурные изменения могут быть ответственны за значительные неблагоприятные жизненные события, которые связаны с ХП/СХТБ [141].

В недавно проведенном исследовании показано, что хроническое воспаление предстательной железы (ПЖ), подтвержденное гистологически, статистически значимо связано с прогрессированием симптомов, в отличие от острого воспаления. Постоянная сенсibilизация центральной и периферической нервной системы может приводить к формированию централизованной нейропатической боли [300]. Это также объясняет, почему при ХП/СХТБ могут не выявляться изменения тканей.

ХП/СХТБ может вызывать через различные механизмы (повышенное давление потока мочи, интрапростатический рефлюкс мочи, склероз или окклюзию шейки мочевого пузыря, стеноз уретры, сфинктерные нарушения) обратное обсеменение патогенными агентами семенного тракта, приводящие к хроническому/рецидивирующему везикулиту и/или эпидидимиту [356].

Связь хронического воспаления и развития ХП/СХТБ нашла отражение и у других исследователей, которые предполагают, что окислительный стресс на фоне хронического воспаления играет ключевую роль в патогенезе ХП/СХТБ, так как

хронические воспалительные процессы провоцируют выделение большого количества провоспалительных цитокинов, а также активных форм кислорода (АФК) и азота, а эндогенные источники АФК включают ингибирование антиоксидантных ферментов, хроническое воспаление придатков яичка, лейкоспермию, ишемию яичек [213].

Однако существует и другое мнение. Так, в лонгитюдном (продольном) исследовании в течение 4 лет Nickel с соавт., изучив взаимосвязь между ранними гистологическими изменениями в предстательной железе и началом ХП/СХТБ, сообщили, что воспалительные изменения тканей железы не увеличивают риск развития ХП/СХТБ [302].

При длительно текущем ХП/СХТБ является актуальным повреждение структуры клеточной стенки и ДНК эпителиальных клеток предстательной железы, возникающее на фоне снижения макрофагального оксида азота в тканях ПЖ, что приводит к нарушению ее трофики, расстройству регуляции на нейрогуморальном уровне, секреторному застою с нарушением микроциркуляции [3, 22]. Таким образом, одним из звеньев патогенеза ХП/СХТБ можно рассматривать дисфункцию сосудистого эндотелия, которая опосредованно влияет на обеспечение адекватного кровоснабжения простаты, что может приводить к ХП/СХТБ.

Существует гипотеза о неврологических аспектах патологии мышц тазового дна при ХП/СХТБ. Одним из механизмов развития ХП/СХТБ считаются нарушения регуляции мышц тазового дна центральной нервной системой. У 88% пациентов с тазовой болью отмечается дисфункция мышц тазового дна [87].

ХП/СХТБ может быть простой формой миалгии, связанной с тем, что мышцы тазового дна работают неправильно. Так, у пациентов с ХП/СХТБ при пальпации мышц тазового дна чаще выявляется мышечный спазм и повышенный мышечный тонус [401]. Хроническое перенапряжение мышц тазового дна приводит к появлению триггерных точек, которые определяются как участки чрезмерной раздражимости при растяжении. Как показали результаты исследования Chronic

Prostatitis Cohort Study, болезненность мышц тазового дна определялась у 51% пациентов с ХП/СХТБ в сравнении с 7% лиц из контрольной группы [195].

Сообщалось также, что зачастую ХП/СХТБ ассоциируется с не урологическими заболеваниями, а с желудочно-кишечными расстройствами, иммунодефицитом и психиатрической патологией (тревога и расстройства настроения) [333].

Среди этих сопутствующих заболеваний все большую роль играет синдром раздраженного кишечника (СРК) – комплекс симптомов при отсутствии какой-либо биохимической или структурной аномалии, диагностируемой на основании римских критериев III [173]. Так, у 30% пациентов одновременно были диагностированы СРК и ХП, такие пациенты имели более тяжелые симптомы: выше концентрацию лейкоцитов в семенной жидкости, более высокую бактериоспермию, чем пациенты только с ХП [382].

Афферентная чувствительность тазового органа может влиять и сенсibilизировать иннервацию других структур через прямые или рефлекторные нервные связи. Генерализованная и длительная сенсibilизация толстой кишки, вызванная инфекционными, воспалительными, нейрогенными или метаболическими механизмами, может способствовать перекрестной сенсibilизации мужских вспомогательных желез с последующей сенситизацией и развитием ХП/СХТБ [42, 208].

Генетическая предрасположенность также играет определенную роль в оценке риска развития ХП/СХТБ. У человека, страдающего лишь одним хроническим болевым синдромом, с большей вероятностью развивается другой. Был описан ряд генетических вариаций, которые могут объяснить генетически обусловленную боль, что вероятно всего связано с тонкими изменениями в передачах импульсов и их рецепторах. Доказательства того, что ХП/СХТБ может иметь генетический компонент, были представлены в нескольких идентичных исследованиях близнецов [372, 376].



### 1.1.3 Классификационные подходы и диагностические критерии ХП/СХТБ

Согласно классификации NIH-NIDDK (1995), предложенной Национальным институтом по изучению сахарного диабета, заболеваний пищеварительной системы и патологии почек (NIDDK) и Национальным институтом здоровья США (NIH), ХП определяется как хронический бактериальный простатит (ХБП) и хронический простатит / синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) (см. Таблицу 1) с установленными диагностическими критериями [161, 407].

В основе классификации лежит принцип разделения всех форм ХП/СХТБ в зависимости от наличия или отсутствия бактериального агента, признаков воспалительного процесса, длительности процесса, наличия клинических проявлений.

Таблица 1 – Классификация простатита и СХТБ по NIDDK/NIH

Группа/форма	Название и описание
I	Острый бактериальный простатит
II	Хронический бактериальный простатит
III	Хронический абактериальный простатит – синдром хронической тазовой боли
IIIА	Воспалительный СХТБ (наличие лейкоцитов в семенной жидкости/ секрете ПЖ/третьей порции мочи)
IIIВ	Невоспалительный СХТБ (отсутствие лейкоцитов в семенной жидкости/ секрете ПЖ/третьей порции мочи*)
IV	Бессимптомный воспалительный простатит (гистологический простатит)

Примечание: \* третья порция мочи – моча, полученная после массажа ПЖ

Синдром хронической тазовой боли является одной из основных проблем в урологии, так как характеризуется болью, ощущаемой в структурах, связанных с

тазом, по крайней мере в течение 6 месяцев, без подтвержденной инфекции или другой очевидной местной патологии [162].

Последняя версия классификации NIH предполагает, что диагноз ХП/СХТБ основывается на наличии или отсутствии лейкоцитов в секрете предстательной железы и/или моче после массажа предстательной железы или в семенной жидкости [242]. Именно эти лабораторные критерии позволили выявить почти в два раза больше пациентов с ХП/СХТБ, чем традиционная концепция небактериального простатита.

Повышенное количество лейкоцитов ( $\geq 10-15$  в поле зрения) в секрете предстательной железы, порции мочи, эякуляте служит критерием разделения ХП/СХТБ на воспалительную форму – IIIА и невоспалительную форму – IIIВ. При IIIА отмечают повышенное содержание лейкоцитов, а при IIIВ на первый план выходит наличие болевого синдрома и симптомов простатита без повышенного количества лейкоцитов и патогенных микроорганизмов в секрете простаты, моче, эякуляте [161].

Доказано, что воспалительная форма ХП/СХТБ IIIА протекает с менее интенсивными болями и выраженными нарушениями метаболизма, в сравнении с невоспалительной формой ХП/СХТБ IIIВ. По мнению Белоусова И.И. с соавт. (2013), одной из возможных причин болей у пациентов с ХП/СХТБ IIIВ формы является хроническая ишемия предстательной железы, возникающая в результате обеднения артериального кровотока [3].

Однако в связи с тем, что поиск этиологических агентов в развитии ХП/СХТБ продолжается, это затрудняет постановку окончательного клинического диагноза, более того, исследования показывают, что количество лейкоцитов и бактерий в исследуемых жидкостях не всегда коррелирует с тяжестью симптомов заболевания [349].

Для изучения этиологических факторов и постановки диагноза ХП/СХТБ Shoskes D.A. с соавт. (2009) предложили в соответствии с клинической картиной провести клиническое фенотипирование проявлений ХП/СХТБ по шести доменам:

мочевой (U), психосоциальный (P), органоспецифический (O), инфекционный (I), неврологический (N) и миофасциальный (T), сокращенно UPOINT [326]. Это позволило сместить фокус на симптомоориентированную модель диагностики данной нозологии, так как у каждого пациента есть свой специфический спектр жалоб, которые проявляются не менее 3 месяцев [112].

Применение системы UPOINT к пациентам с ХП/СХТБ позволяет не только проводить более тщательную диагностику, но и дает возможность клиницистам и исследователям проверять гипотезы об их этиологии и терапии. Поскольку каждый фенотип имеет специфические целевые методы лечения, Shoskes D.A. с соавт. предполагают, что применение мультимодальной терапии должно быть ориентировано на фенотипы UPOINT. Количество положительных фенотипов коррелируется с тяжестью симптомов, и наоборот – более длительная продолжительность симптомов увеличивает количество положительных фенотипов [112].

При ХП/СХТБ важно не только оценить интенсивность боли, но и постараться точно определить ее источник (так называемое Pain mapping – картирование боли *англ.*) [149].

Шкалы индекса симптомов хронического простатита Национального института здоровья США (NIH-CPSI, Приложение А), консенсусное руководство экспертной референтной группы по простатиту и Международный индекс простатических симптомов (I-PSS, приложение Б) являются полезными инструментами для первоначальной оценки тяжести симптомов, качества жизни и последующего наблюдения за результатами лечения ХП/СХТБ [153, 404].

Европейской ассоциацией урологов (EAU) представлены доказательные данные относительно диагностики ХП/СХТБ, которые представлены в Таблице 2 [162].

Таблица 2 – Диагностические критерии ХП/СХТБ в соответствии с рекомендациями EAU 2019

Краткое изложение доказательств	Уровень доказательности
Болевой синдром предстательной железы ассоциируется с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными последствиями, а также с симптомами, указывающими на нижние мочевые пути и сексуальную дисфункцию.	2b
Болевой синдром простаты не имеет известной единой этиологии.	3
Боль при простатическом болевом синдроме включает в себя механизмы нейропластичности и нейропатической боли.	2a
Болевой синдром простаты оказывает большое влияние на качество жизни.	2b
Депрессия и катастрофическое мышление связаны с большей болью и более слабой адаптацией.	3
Распространенность ХП/СХТБ-подобных симптомов высока в популяционных исследованиях (>2%).	2b
Существуют надежные инструменты оценки тяжести симптомов, а также фенотипических различий.	2b

Также руководящие принципы Европейской ассоциации урологии (EAU) подразделяют хроническую тазовую боль (СРР) на состояния, связанные с болью, и те, которые не связаны с болевыми синдромами [162]. Последние имеют хорошо узнаваемую патологию (например, инфекцию, невропатию или воспаление), тогда как первые не имеют четкой этиологии.

В 2017 году Dagher A. с соавт. представили результаты работы Междисциплинарной Исследовательской сети по изучению хронической тазовой боли (МАРР) по поиску биомаркеров, идентифицированных с учетом биохимии и патофизиологии ХП/СХТБ, таких как воспаление, дисрегуляция работы внеклеточного матрикса и сосудистая дисфункция: матриксная металлопротеиназа -2 и -9, липокалин 2, сосудистый эндотелиальный фактор роста, рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста 1. В результате масштабного изучения представленных маркеров, которые были связаны с клиническими симптомами ХП/СХТБ, ни один биомаркер не смог эффективно отличить пациентов с ХП/СХТБ от контроля [142].

#### ***1.1.4 Лекарственные стратегии лечения ХП/СХТБ***

Поскольку этиологические факторы ХП/СХТБ остаются недостаточно изученными, проблема лечения заболевания остается сложной. Методы лечения ХП/СХТБ, как правило, не работают по отдельности, вследствие чего необходимо использовать более широкую персонализированную стратегию.

С другой стороны, из-за отсутствия эффективных методов лечения ХП/СХТБ часто используется широкий спектр препаратов и методов терапии этого состояния, включая антибиотики, альфа-блокаторы и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [276,325]. Мета-анализ результатов лечения ХП/СХТБ показал, что комбинация альфа-блокатора тамсулозина, антибиотика левофлоксацина и ибупрофена достаточно эффективна в лечении ХП/СХТБ [88]. Таким образом, ориентированная мультимодальная терапия представляется более удачной, чем эмпирическая монотерапия.

В комплексном обзоре 28 опубликованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с 1998 по 2014 год, проведенных Magistro с соавт. (2016), обобщены результаты исследований с антибиотиками,  $\alpha$ -блокаторами, противовоспалительными и иммуномодулирующими веществами,

гормонами, фитотерапией, нейромодулирующими препаратами и физическим лечением и сделан вывод, что ни один из монотерапевтических вариантов не был полезен пациентам с ХП/СХТБ [276]. В связи с этим эксперты не рекомендуют использование большого количества лекарственных средств для лечения ХП/СХТБ, в том числе и с фармакоэкономической точки зрения, а, учитывая различные клинические проявления, считает, что мультимодальный терапевтический подход с учетом клинического фенотипа может быть принят в качестве наилучшего научно обоснованного лечения ХП/СХТБ.

Другие исследователи считают, что индивидуальная монотерапия является предпочтительным вариантом лечения для пациентов с клинически выраженными симптомами ХП/СХТБ. Однако такой режим ведения следует выбирать с осторожностью, чтобы достичь наилучших результатов лечения. Так, сразу после постановки диагноза должны быть инициализированы эмпирический мультимодальный протокол или одноагентная терапия с тщательным лабораторным контролем; следует избегать малоэффективных лекарств и препаратов с потенциальными побочными эффектами и с недоказанными клиническими преимуществами (комбинированные антибиотики, чрескожная электрическая стимуляция нервов, инстилляции в уретру и хирургические операции) [366].

Sung Y.H. с соавт. считают, что нет необходимости проводить четкое различие между формами ША (воспалительный ХП/СХТБ) и ШВ (невоспалительный ХП/СХТБ) при применении протокола лечения, поскольку отсутствуют доказательства, подтверждающие их клиническую ценность во время лечения [357].

По мнению других авторов, агрессивные терапевтические протоколы редко обеспечивали хороший прогноз для пациентов, направленный на полное выздоровление от ХП /СХТБ [233].

Выбор монотерапевтической стратегии может быть неэффективен, поэтому в большинстве случаев необходимо проводить мультимодальное лечение, направленное на основные симптомы, с учетом сопутствующих заболеваний [183].

Могут быть использованы некоторые легкие анальгезирующие средства центрального действия и антидепрессанты, чтобы помочь облегчить связанную боль [186, 245, 351, 412]. В идеале лечение должно соответствовать основным принципам и практике в области хронической боли [300, 395], но такая терапия недостаточно хорошо разработана для тазовой боли.

Среди противовоспалительных препаратов изучалось действие целекоксиба, который оказался более эффективным в сравнении с плацебо в отношении выраженности боли, качества жизни по шкале NIH-CPSI. НПВС оказались на 80% эффективней, чем плацебо [415].

Применение  $\alpha$ -блокаторов terazозина [118], алфузозина [283], доксазозина [371], тамсулозина [122] и силодозина [308] нашло широкую популярность при лечении ХП/СХТБ за счет улучшения мочеиспускания и качества жизни и уменьшения боли.

Также широко применяется эмпирическая антибактериальная терапия. Однако ее влияние невозможно подтвердить путем бактериологического исследования и путем подсчета количества лейкоцитов у пациентов с ХП/СХТБ. Также данные посева биоптатов предстательной железы не отличаются от показателей у здоровых лиц [123]. Несмотря на статистически значимое улучшение симптомов, антибактериальная терапия не повышает эффективности лечения [245].

Ингибитор 5 $\alpha$ -редуктазы (финастерид) улучшает мочеиспускание и снижает боль [221], но в другом рандомизированном исследовании его эффективность не была подтверждена [183]. Ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы могут быть рекомендованы пациентам с ХП/СХТБ пожилого возраста и с повышенным уровнем ПСА, у которых отмечается снижение показателей шкал симптомов [305].

Применение рекомбинированных антител к нейротрофину (танезумаба) (медиатору боли, фактору роста нервной ткани) не показало их превосходства над плацебо [306].

Таким образом, ХП/СХТБ имеет широкое распространение, оказывая влияние на жизнь миллионов людей во всем мире, а также накладывает значительное экономическое бремя на систему здравоохранения многих стран. Однако причина этого синдрома до сих пор неизвестна, а доступные методы лечения часто терпят неудачу [211].

## **1.2 Инфекции добавочных половых желез (ИДПЖ) у мужчин**

ИДПЖ – это распространенные заболевания с частым хроническим течением, как правило не вызывающие полной обструкции семявыводящих путей. При этом происходит интраканаликулярное распространение инфекции с вовлечением добавочных желез репродуктивного тракта с одной или обеих сторон. Инфекции, воспалительные заболевания и их медиаторы могут нанести необратимый вред, особенно яичкам и придаткам яичка, и являются инфекционной или воспалительной причиной мужского бесплодия [34].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ к инфекциям мужских добавочных половых органов относят уретрит, простатит, простатовезикулит, орхит и эпидидимит, но поскольку дифференциальная диагностика, которая могла бы определить данные заболевания, является сложной задачей, употребляют термин Male Accessory Gland Infection (MAGI) – «Инфекция Добавочных Половых Желез» (ИДПЖ). Таким образом, ИДПЖ – это общая аббревиатура, обозначающая совокупность воспалительных заболеваний мужских вспомогательных половых желез, приводящих к бесплодию [166].

Распространенность ИДПЖ колеблется от 5% до 30% в связи с тем, что, во-первых, не всегда правильно применяются диагностические критерии, а во-вторых, они, вероятно, недооцениваются, поскольку проявления ИДПЖ часто являются



бессимптомными или малосимптомными [175, 248, 344].

Заболеваемость острым эпидидимитом составляет приблизительно 400 на 100 000 мужчин в год, а в структуре экстренной урологической заболеваемости доля острого эпидидимита составляет от 4,6 до 10,2% [23].

В России, по данным официальной статистики, выявляется около 350 тыс. случаев негонококковых уретритов у мужчин ежегодно, однако эти показатели явно занижены ввиду недостаточной регистрации инфекций во многих коммерческих клиниках, с одной стороны, и высокой распространенности самолечения, с другой, а в мире ежегодно регистрируются около 50 млн случаев [14, 260].

В 2002 году обращаемость по поводу эпидидимита или орхита составила 0,69% мужчин в возрасте от 18 до 50 лет [334]. В США ежегодно регистрируется около 600 000 случаев эпидидимита, большинство из которых приходится на мужчин в возрасте от 18 до 35 лет [59]. В исследовании, проведенном в США, заболеваемость была самой высокой среди мужчин в возрасте от 20 до 29 лет [413] в другом исследовании пик заболеваемости эпидидимитом приходился на мужчин в возрасте от 16 до 30 лет и от 51 до 70 лет [167].

Тем не менее ИДПЖ у мужчин относятся к числу потенциально излечимых заболеваний [4, 219].

### **1.2.1 Этиопатогенетические аспекты ИДПЖ**

Существует много микроорганизмов, потенциально ответственных за ИДПЖ. Бактериологический анализ мочи, секрета предстательной железы, спермы, мазков уретры выявил 9 различных типов микроорганизмов, считающихся этиологическими агентами ИДПЖ: *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus spp.*, *Enterococcus*, *Staphylococcus spp.*, *M. tuberculosis*, *N. gonorrhoea*, *C. Trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum* [281]. Наиболее частыми инфекционными агентами изолированных больных хроническим уретритом являются *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* [405].

Миграция патогенных бактерий из уретры в придаток яичка играет ключевую роль в патогенезе эпидидимита. Наиболее частыми этиологическими агентами являются уропатогены, такие как *E. coli* – ее выявляют у 32–55% пациентов с острым эпидидимитом, встречаются и другие уропатогены: *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* [105].

Оценка вирусных причин, таких как ВГЧ и ВПЧ, до сих пор остается малоизученной темой и не рекомендована в рутинной клинической практике, хотя последние исследования показывают наличие ВПЧ-ДНК в сперме у 2–31% мужского населения в целом и у 10–35% мужчин, которым применяют вспомогательные репродуктивные технологии для лечения бесплодия [175]. Данный вопрос более подробно будет обсуждаться в отдельной главе литературного обзора.

Воспаление и вторичная обструкция семявыносящих протоков [116, 163] также были предложены как возможные этиопатогенетические механизмы, посредством которых различные инфекционные агенты могут нарушать функцию мужских добавочных половых желез.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что мужской гипогонадизм может быть фактором риска развития ИДПЖ и, в частности, осложненной формы ИДПЖ. Так, у пациентов с тестостероном  $\leq 3,6$  нг/мл наблюдалась значительно большая длительность симптомов ИДПЖ по сравнению с другими группами [134].

Были высказаны мнения, объясняющие потенциально противовоспалительные эффекты тестостерона на ткани предстательной железы. В частности, было предположение, что тестостерон может снижать тканевую экспрессию провоспалительных цитокинов и Т-лимфоцитов, а также противодействовать активации макрофагов и нейтрофилов в ткани предстательной железы и прогрессированию фиброза. Кроме того, тестостерон положительно модулирует экспрессию соединительных белков простатического эпителия и отрицательно-активацию иммунного ответа, оказывает антиэстрогенный эффект [284, 384, 388].

В недавних исследованиях выявлено, что у пациентов с ИДПЖ концентрация  $17\beta$ -эстрадиола (E2) значительно выше, чем у здоровых мужчин на фоне более низкого содержания общего тестостерона (Т). У таких пациентов наблюдаются значительные нарушения основных параметров спермы и более высокие концентрации лейкоцитов [133]. Вероятнее всего, соотношение Т/Е2 в сыворотке крови является фактором риска развития хронического воспаления.

Экспериментальный аутоиммунный орхит является полезной разработанной моделью для изучения механизмов, участвующих в патологическом изменении яичка, связанном с хроническим воспалительным процессом, который имеет много общих черт с орхитом человека. В качестве доказательства данной теории, исследователи смогли индуцировать орхит у крыс путем активной иммунизации гомогенатом яичек и адьювантами [273].

Определенную роль в патогенезе острого эпидидимита играют транзиторные иммунные нарушения, аутоиммунная перестройка, т. к. в крови больных появляются антиспермальные агглютинирующие антитела, IgG и IgM, а также иммуномобилизирующие антитела, связывающие С3 компонент комплемента, однако в литературе имеются противоречивые данные о характере иммунных изменений [413].

Другие исследователи сделали вывод о вовлечении яичка в воспалительный процесс на основании того, что развитие аутоиммунного орхита осложняет течение острого эпидидимита, с ростом субпопуляций CD16+, CD56+ и натуральных киллеров (NK-клетки) за счет повреждения гематотестикулярного барьера [215].

Развитие и прогрессирование острого эпидидимита сопровождается нарушениями органного кровотока, как в придатке, так и в яичке [23].

Первичный орхит наблюдается при гематогенном распространении системных вирусных инфекций (например, паротита); хронический гранулематозный орхит может возникать при туберкулезе, лепре, сифилисе или бруцеллезе [198].

Существует несколько факторов риска, которые могут способствовать

появлению ИДПЖ, например, образ жизни, диета, курение сигарет, желудочно-кишечные заболевания и сексуальная распущенность [98].

### 1.2.2 Диагностические алгоритмы при ИДПЖ

Диагноз ИДПЖ может быть верифицирован согласно алгоритму, представленному в таблице 3 [185].

Таблица 3 - Критерии ВОЗ диагностики ИДПЖ у мужчин

Олиго- или/и астено- или/и тератозооспермия*		
+		
2 положительные находки (А-С) или отклонения 2-х показателей эякулята (С)		
А	Анамнез болезни	Мочевая инфекция; инфекции, передаваемые половым путем (ИППП); эпидидимит
	Клиническое исследование	Придаток утолщен, болезненный; утолщение семенного канатика; отклонения при пальцевом ректальном исследовании
В	Моча после массажа простаты	Более 10 лейкоцитов в поле зрения при увеличении х400; обнаружение хламидий
С	Эякулят	Лейкоциты больше 10 <sup>6</sup> /мл; значительный рост микроорганизмов при бактериологическом исследовании; обнаружение хламидий; повышены воспалительные маркеры, реактивные формы кислорода, изменения в биохимических показателях семенной плазмы

Также могут быть использованы 4-х или 2-х – стаканные тесты [124, 267,335].

Диагностический алгоритм, разработанный ВОЗ, рассматривает наличие аномалий сперматозоидов в качестве ключевой предпосылки для диагностики ИДПЖ, тогда как классификация NIH простатита не учитывает анализ спермы в диагностическом процессе, что в прошлом создавало условия для недооценки распространенности нарушений показателей спермы у пациентов с простатитом.

Анализ эякулята при ИДПЖ позволяет определить степень воспалительного процесса желез и определить качество спермы, а анализ числа лейкоцитов может помочь в дифференциации ХП/СХТБ воспалительного и невоспалительного характера (IIIa против IIIб) [63].

Несмотря на то, что лейкоспермию считают индикатором инфекций мочеполовых органов, бактерии выявляют лишь у небольшого количества проб спермы с лейкоцитами выше  $10^6$ /мл [111]. Согласно классификации ВОЗ (1990 г.), лейкоспермия (пиоспермия) определяется как аномально высокое содержание лейкоцитов в сперме, что соответствует содержанию лейкоцитов более чем  $10^6$  на мл эякулята. К тому же антибиотикотерапия в таких случаях приводит к противоречивым результатам [118, 377].

Таким образом, клиническое значение повышения лейкоцитов в эякуляте противоречиво [181]. На инфекцию указывает повышение уровня лейкоцитов в семенной жидкости, в частности, полиморфноядерных и продуктов их метаболизма – лейкоцитарной эластазы. Большинство лейкоцитов составляют нейтрофилы, на это указывает специфическое окрашивание при пероксидазной реакции. По мнению авторов, наличие лейкоцитоспермии (пиоспермии) не всегда ассоциировано с бактериальной инфекцией, хотя является признаком воспаления [80]. Это указывает на необходимость дальнейшего поиска возможных этиологических агентов, особенно вирусов.

По данным ультразвукового сканирования органов мошонки и трансректального сканирования ИДПЖ могут быть классифицированы на:

1. неосложненные формы (включая простатит);
2. осложненные формы, которые подразумевают вовлечение в

воспалительный процесс простаты семенных пузырьков (простатовезикулит) и/или придатка яичка (эпидидимит).

С микробиологической точки зрения ИДПЖ подразделяются на микробные и воспалительные формы [194].

Наиболее распространенными симптомами ИДПЖ являются расстройства мочеиспускания, особенно никтурия, полиурия, снижение напора мочи и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря; хроническая тазовая боль, которая может проявляться в виде боли в мошонке, половом члене, паховой, надлобковой и анальной области; наконец, сексуальные дисфункции, включая эректильную дисфункцию, преждевременную эякуляцию и снижение либидо, которые присутствуют примерно у 50% пациентов [282].

Для постановки диагноза был разработан опросник SI-MAGI (structured interview – male accessory gland inflammation), который может помочь клиницисту идентифицировать пациентов с признаками и/или симптомами ИДПЖ. Опросник состоит из 30 вопросов и включает в себя три области: симптомы раздражения и обструкции нижних мочевых путей; спонтанная и/или постэякуляционная боль; сексуальная дисфункция, главным образом эректильная дисфункция, преждевременная и отсроченная эякуляция и их влияние на качество жизни [324].

Исследователями были предприняты попытки установить лабораторные маркеры (представлены в Таблице 3) для диагностики ИДПЖ на основании того, что ИДПЖ выделяют несколько факторов, таких как альфа-глюкозидаза, фруктоза, простагландины, бикарбонат и лимонная кислота, которые оказывают значительное влияние на показатели спермы. А у здорового мужчины секреторная функция может быть оценена путем измерения содержания L-карнитина, глицерилфосфорилхолина и альфа-глюкозидазы в семенной плазме. Так, исследование секреции альфа-глюкозидазы используется для достоверной оценки функции придатков яичка, однако единого мнения относительно влияния хронического эпидидимита на уровень этого маркера нет [217, 363].

Доказано, что бактериальные ИДПЖ отрицательно влияют на все параметры и функции придаточных желез, оцениваемые в спермограмме, что свидетельствует о нарушении секреторной способности придатков яичка, семенных пузырьков и предстательной железы. Эти результаты были связаны с повышением рН спермы на фоне инфекционных агентов, однако ни один из изучаемых параметров: альфа-глюкозидаза, фруктоза и цинк – не может быть предложен в качестве диагностического инструмента для инфекции, высказывают мнение другие авторы [281]. Ранее сообщалось о пагубном влиянии инфекции на секреторную функцию семенных пузырьков, оцениваемую по уровню фруктозы, однако эти данные не были подтверждены другими авторами [236, 272].

рН спермы определяется кислым секретом простаты и щелочным – семенных пузырьков. В литературных источниках имеются сообщения о том, что рН спермы значительно повышен у пациентов с ИДПЖ, что могло бы отражать секреторную дисфункцию предстательной железы из-за более низких уровней лимонной кислоты в сперме, однако чувствительность и специфичность методики определения рН спермы для выявления инфекции невелики [74].

### ***1.2.3 Лечебные подходы при лечении ИДПЖ***

Лечение ИДПЖ направлено на устранение симптомокомплекса болезни и на борьбу с воспалительным процессом в урогенитальном тракте при выявлении нарушений в составе эякулята [385].

Целевые точки лечебной стратегии – нормализация лейкоцитов и секреторной функции; эрадикация патогенной флоры и микроорганизмов в секретах; восстановление фертильности и показателей эякулята; профилактика поражения яичек [125].

Именно поэтому лечебный подход включает антибиотики, противовоспалительные препараты, хирургические манипуляции, физиотерапию, а также мероприятия, направленные на нормализацию полового поведения и

образа жизни.

Эмпирическое лечение ИДПЖ должно быть начато на основе вероятных патогенов еще до завершения лабораторных исследований. Лечение фокусируется на лечении инфекций, передаваемых половым путем, улучшении симптомов, предотвращении передачи инфекции и уменьшении будущих осложнений.

Однако плохая способность антибиотиков проникать в ткани предстательной железы, антибиотикорезистентность, конгестия железы, наличие кальцификации, образование микроколоний в протоковых и ацинарных воспаленных стенках являются факторами, способствующими низкой скорости эрадикации у больных хроническим бактериальным простатитом [262].

Фторхинолоны представляют собой группу препаратов первого выбора, из-за их избирательного влияния и благоприятных фармакокинетических свойств именно в очаге инфекции [165].

Лечение левофлоксацином (500 мг один раз в день) ликвидировало инфекцию у 52% пациентов, частота эрадикации с суперинфекцией составила 20%, персистирующей инфекции – 16%, а персистирующей инфекции с суперинфекцией – 12%. Только пациенты с полной эрадикацией инфекцией показали улучшение параметров спермы. Наконец, пациенты с персистирующей инфекцией (самостоятельной или с суперинфекцией) после антибактериальной терапии имели большую распространенность осложненных форм ИДПЖ, чем пациенты, получившие эрадикацию [175, 252].

Частота эрадикации имеет обратно пропорциональную связь с распространенностью воспалительного процесса. Так, она достаточно высокая у больных бактериальным простатитом – 92,5%, в то время как у больных простато-везикулитом – 70,4%, и у больных простато-везикуло-эпидидимитом составляет всего 52% [144, 274].

Если пациентам с персистирующей инфекцией проведено шесть курсов антибиотикотерапии, которые не повлияли на эрадикацию, то такие пациенты определяются как не реагирующие на лечение [199].



Комбинированное введение  $\alpha$ -блокаторов и антибиотиков пациентам с ИДПЖ, по-видимому, уменьшает симптомы и частоту рецидивов простатита, вероятно, за счет уменьшения степени обструкции мочевыводящих путей, вызванной увеличением предстательной железы и воспалительным застоем.

Роль антибиотиков при бактериальном простатите очевидна и имеет важное терапевтическое значение, однако при немикробных формах ИДПЖ препаратами выбора становятся противовоспалительные средства. К противовоспалительным препаратам, которые используются у таких пациентов, относятся: нестероидные противовоспалительные препараты; стероидные противовоспалительные препараты; фибринолитики. Однако лечение следует проводить длительно, не менее 3 месяцев [228, 399]. Роль вирусных агентов, по-видимому, недооценена, лечение противовирусными препаратами до настоящего времени не регламентировано.

У пациентов с ИДПЖ может быть достигнут полный антимикробный ответ на фоне антибактериальной и противовоспалительной терапии, но данная комбинация может быть не в состоянии восстановить окислительный баланс. Поэтому этим пациентам также следует назначать антиоксидантную терапию: селен, цинк, магний, медь; аминокислоты и пептиды; витамин А, витамин С, витамин Е, витамины группы В, ниацин (витамин РР), пантотеновую кислоту, фолиевую кислоту, омега-3 жирные кислоты, коэнзим Q10, флавоноиды и прочее [90].

Однако следует уточнить, что при наличии бактериоспермии и лейкоцитоспермии антиоксидантная терапия не оказывает существенного влияния на параметры спермы при одновременном применении с антибиотиками. Вероятнее всего, на фоне наличия прооксидантных агентов в семенном тракте, которые генерируют враждебную тестикулярную или эпидидимальную среду. Именно антиоксидантному лечению у больных лейкоцитоспермией, должна предшествовать противовоспалительная терапия, которая может продолжаться до 3 месяцев, а лишь затем вводят антиоксидантную терапию.

Эти данные подтверждают гипотезу о том, что наилучшей терапевтической стратегией у этих пациентов является последовательное лечение антибиотиками (при необходимости) и противовоспалительными препаратами с последующим антиоксидантным лечением [254].

На фоне такого режима лечения происходит улучшение показателей сперматозоидов, что может быть объяснено уменьшением уровня прооксидантных факторов (воспалительных цитокинов) и восстановлением окислительного баланса семенной жидкости как в процессе сперматогенеза, так и при хранении сперматозоидов в придатке яичка. Кроме того, возможно ускорение эпидидимального транзита сперматозоидов. Однако чрезмерное лечение антиоксидантами может подтолкнуть пациентов к редуکتивному стрессу, поэтому необходимо соответствующими методами регулярно контролировать степень перекисного окисления липидов, 8-ОН-дезоксигуанозина, которые важны для оценки окислительного стресса у таких пациентов [95].

Как известно, эректильная дисфункция очень часто встречается у пациентов с ИДПЖ, именно поэтому таким пациентам назначаются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. На фоне такого лечения наблюдаются увеличение фракции эякуляции семенных пузырьков, увеличение концентрации и общего количества сперматозоидов, объема семенной жидкости и концентрации семенной фруктозы. Улучшение подвижности сперматозоидов у мужчин с ИДПЖ можно объяснить повышением уровня фруктозы, а повышение количества сперматозоидов – с увеличением объема семенной жидкости. Эти данные свидетельствуют о другом потенциальном терапевтическом показании к обратимым селективным ингибиторам специфической фосфодиэстеразы 5 типа (тадалафила), который показал эффективность у мужчин с эректильной дисфункцией и гипертрофически-застойной формой ИЖПЖ [251].

Noesl С.Е. и Altwein J.Е. (2005) рекомендуют после эрадикации микроорганизма, ответственного за ИДПЖ, для предотвращения реинфекции предстательной железы и распространения инфекции на семенные пузырьки

и придаток яичка назначить лечение рифаксимином и также пробиотиками. Это важно для предотвращения ухудшения параметров спермы, связанного с развитием воспалительного процесса [207].

В клинической практике для бесплодных пациентов с низким соотношением Т/Е2 рекомендуется off-label фармакологическая терапия ингибиторами или блокаторами ароматазы – класса лекарственных препаратов, которые снижают концентрацию эстрогенов в крови и повышают уровень тестостерона и гонадотропных гормонов [344].

Нормальный объем яичек и нормальный уровень фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови указывает на интактный сперматогенез. Для дифференциальной диагностики обструктивной азооспермии учитывают уменьшение объема, изменение рН и биохимических параметров эякулята. После исключения инфекционно-воспалительных заболеваний и врожденных форм обструктивной азооспермии используют восстановительные хирургические вмешательства – микрохирургическую вазо-эпидидимо- или вазо-вазостомию, трансуретральную резекцию простаты. Единственным вариантом для пациентов с необструктивной азооспермией в результате эпидидимоорхита или орхита является биопсия яичка для экстракции сперматозоидов яичка [408].

Таким образом, многие клинические переменные могут влиять на параметры спермы и клинические особенности пациентов с ИДПЖ. К ним относятся факторы, запускающие воспалительный процесс, длительность воспаления, эффективность антиоксидантной системы семенной жидкости, анатомическое расширение воспалительного процесса и субпопуляции лейкоцитов семенной жидкости. Среди мужчин с ИДПЖ худшие параметры спермы и наиболее тяжелую симптоматику, включая сексуальную дисфункцию, показывают те пациенты, которые имеют анатомические аномалии семявыводящих путей. Важным является анамнез перенесенных ИППП: уретральные инфекции, их количество и осложненное течение.

Лейкоцитоспермия – один из параметров, который используется для диагностики ИДПЖ – не всегда проявляется с помощью метода перекисного окисления. В семенной жидкости ее можно определить методом проточной цитометрии, что может быть более полезным для обнаружения клеток, подтверждающих хронический воспалительный ответ (лимфоцитов, макрофагов, моноцитов), а также для выявления случаев вирусных ИДПЖ, которые часто остаются не диагностированными.

Именно поэтому выбор тактики лечения ИДПЖ зачастую бывает определить достаточно сложно, и терапия ИДПЖ остается одной из актуальных и трудноразрешимых проблем современной медицины. Широкое использование антибиотиков создает риск развития резистентности микроорганизмов, что приводит к трудностям в этиотропном лечении, а применение традиционных методов лечения без учета причин ИДПЖ не способствует стойкому излечению пациентов, что предполагает поиск новых этиологических факторов, механизмов развития стойкой клинической картины заболевания, резистентности к лечению и применение новых терапевтических и оперативных способов лечения.

### **1.3 ИДПЖ как причина бесплодия**

Приведенные выше мнения, как и ряд иных публикаций клинических экспертов и исследователей, демонстрируют долгие споры о потенциально негативном влиянии ИДПЖ на параметры спермы. Более ранние исследования показали, что повышение уровня лейкоцитов в эякуляте не служит истинной причиной мужского бесплодия [59].

Вместе с тем, в опубликованных исследованиях лейкоспермию среди бесплодных мужчин выявляют в интервале от 2 до 40% случаев, а, как известно, лейкоспермия ассоциирована с ухудшением функции и качества эякулята [347, 353, 378].

Эта дискуссия была недавно урегулирована Европейской Ассоциацией Урологии, включившей ИДПЖ в число причин мужского бесплодия [336].

Частота ИДПЖ среди бесплодных мужчин колеблется от 2% до 18% в зависимости от используемых диагностических критериев [246]. После перенесенного орхоэпидидимита частота развития бесплодия составляет 20–35% при одностороннем поражении и 80–87% при двустороннем процессе [49].

Эпидемиологические данные о распространенности азооспермии / бесплодия после инфекционного орхита практически отсутствуют, однако исследование подтвердило повышенный риск снижения качества эякулята вследствие орхита после эпидемического паротита или орхита другой этиологии (отношение шансов (ОШ) 3,4 и 2,3 соответственно) [396].

### ***1.3.1 Бесплодие – роль мужского фактора и распространенность***

Бесплодие – это заболевание, характеризующееся невозможностью достичь беременности после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения способности субъекта к репродукции, либо индивидуальной, либо совместно с его/ее партнером [261].

По данным ВОЗ, приблизительно 15% сексуально активных и не предохраняющихся от зачатия пар не достигают беременности в течение года, а в глобальном масштабе, по разным оценкам, от 9 до 15% пар репродуктивного возраста страдают бесплодием, однако эти цифры остаются приблизительными, т.к. распространенность бесплодия оценить очень сложно [75,97].

В России частота бесплодных браков колеблется от 8% до 17,2% в различных регионах [17, 52, 64, 67].

Роль мужского фактора составляет значимую часть в общей доле бесплодных пар, от примерно трети бесплодных пар до 50% от всех случаев бесплодия. Мужское бесплодие – это многофакторная клиническая проблема, которая затрагивает около 8–12% мужчин по всему миру, и было отмечено, что в менее развитых странах средний показатель случаев бесплодия выше [244, 279].

К мужскому бесплодию могут приводить различные причины: врожденные

аномалии, системные и ятрогенные заболевания, варикоцеле, иммунологические и эндокринные причины, метаболические нарушения, ожирение, сахарный диабет [311].

На процессы сперматогенеза также влияет гормональный профиль мужчины, оценка которого является обязательной в диагностике бесплодия и определении тестостерона (Т), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) [192, 295, 389], эстрадиола (Е2) [367, 379].

Однако отдельно мы остановимся только на роли ИДПЖ в развитии бесплодия, т.к. именно данному аспекту проблемы посвящена исследовательская работа.

### *1.3.2 Механизмы развития бесплодия при ИДПЖ*

Многие факторы оказывают негативное влияние на параметры спермы, поэтому наиболее часто мужская инфертильность ассоциирована с патоспермией: низкой концентрацией, подвижностью, жизнеспособностью сперматозоидов, аномалиями их строения, изменениями рН эякулята или в сочетании с такими факторами, как азооспермия и эректильная дисфункция [77, 244].

ИДПЖ представляет собой потенциальную причину мужского бесплодия путем влияния на параметры спермы через четыре возможных механизма:

- а) воспалительный процесс в микроокружении клеток Сертоли (посредством влияния свободных радикалов кислорода, цитокинов) [116];
- б) секреторная дисфункция добавочных желез (придатков яичка, предстательной железы и семенных пузырьков) [363];
- в) анатомическая непроходимость или обструкция семенного тракта [266];
- г) прямое воздействие микроорганизмов на сперматозоиды [373].

Среди отечественных ученых существует схожее мнение в отношении влияния ИДПЖ на физиологию репродуктивных процессов, в частности, отмечается: 1) прямое и опосредованное действие инфекционного агента на сперматозоиды; 2) нарушение секреции половых желез оказывает косвенное

влияние на функциональное состояние сперматозоидов; 3) воспаление и последующий склероз в тканях, где формируются или перемещаются сперматозоиды; 4) иммунологические реакции, угнетающие фертильность [16, 65].

При выявлении патогенетических механизмов бесплодия необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику, так как воспаление может протекать и без специфической инфекции, что отражено в Таблице 4, в этом случае применение антибиотиков не всегда оправдано [336].

Таблица 4 – Патогенез мужского бесплодия вследствие воспалительных заболеваний уrogenитального тракта

<p>Уrogenитальные инфекции могут влиять на мужскую фертильность на разных уровнях:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Прямое или косвенное повреждение функции сперматозоидов с помощью патогенов, провоспалительных цитокинов или реактивных форм кислорода (РФК);</li> <li>• Дисфункция вспомогательных желез;</li> <li>• Воспалительная обструкция мужского репродуктивного тракта;</li> <li>• Повреждение сперматогенеза прямым воздействием возбудителей или их компонентов с индукцией клеточных и гуморальных иммунных реакций с необратимым нарушением локальной иммунной регуляции в яичках (так называемая иммунная привилегия для предотвращения аутоиммунных реакций к антигенам пост- / мейотических зародышевых клеток);</li> <li>• Индукция гуморального иммунного ответа на сперму, то есть продуцирование мембранных антиспермальных антител;</li> <li>• Эпигенетические изменения, вызванные патогенами.</li> </ul>
<p>Возможные комбинации механизмов повреждения, что обусловлено широким диапазоном этиологических агентов.</p>
<p>Помимо иммунных реакций, вызванных патогенами или компонентами патогенов, в яичках и придатках могут возникать неинфекционные (иммунные) воспалительные реакции.</p>

## Продолжение Таблицы 4

Мужское бесплодие часто имеет многофакторную этиологию, что затрудняет установление диагностического значения инфекций / воспалительных заболеваний урогенитального тракта.

С точки зрения этиопатогенеза, существует связь между мужским бесплодием и ИДПЖ. Значительный объем информации свидетельствует, что ИДПЖ различными путями негативно влияют на качество спермы (Таблица 5).

Таблица 5 - Воздействие бактерий или медиаторов воспаления на герминативные клетки / сперматозоиды

Добавочные половые железы	Функция	Процент объема эякулята (%)	Биохимический маркер в семенной плазме	pH	Длительность воздействия на сперму
Яички	Сперматогенез	-	-	-	74 дня
Придатки	Созревание Спермы	5	$\alpha$ -глюкозидаза (L-карнитин)	-	7-14 дней
Семенные пузырьки	Дополнительные компоненты эякулята	50-80	Фруктоза*	7,2	Секунды
Простата	Дополнительные компоненты эякулята	15-30	Цинк, ПСА, цитрат, кислая фосфатаза	6,4	Секунды

*\*Есть мнение, что семенные пузырьки производят не только фруктозу, но и аскорбиновую кислоту, эрготионин, простагландины и бикарбонат. Эти факторы действуют как восстановители и предотвращают агглютинацию сперматозоидов*

Более того, исследователями отмечена прямая корреляция между прогрессирующим вовлечением большего числа желез с худшими параметрами спермы и более тяжелой симптоматикой течения болезни [246]. Все пациенты с двусторонним эпидидимитом и (или) фибросклеротическим вариантом течения простатита подвергаются более высокому риску бесплодия на фоне худшего качества спермы и негативного ответа на лекарственную терапию [181].



### 1.3.3 Инфекции, передаваемые половым путем

Наиболее распространенным фактором мужского бесплодия, влияющим на показатели спермы и фертильности, являются инфекции половых путей [355].

Восходящие инфекции, вызванные возбудителями, передающимися половым путем, такие как *Chlamydia trachomatis* или типичные уропатогены, такие как *Escherichia coli*, играют ключевую роль в этиопатогенезе бесплодия. Другие факторы включают гематогенное распространение системных вирусных инфекций, также имеют большое значение.

Принимая во внимание распространенность хронического простатита среди молодых мужчин, возникает вопрос о его потенциальном влиянии на мужскую фертильность. Имеющиеся исследования дают противоречивые результаты. Недавно опубликованные метаанализы указывают на отрицательное влияние хронического простатита на подвижность и морфологию сперматозоидов. Однако диагностическое значение анализа спермы ограничено, о чем свидетельствуют изменения функции сперматозоидов (представлены в Таблице 6) и эпигенетических маркеров у пациентов с хроническим простатитом.

Таблица 6 - Изменения эякулята при хронических воспалительных заболеваниях генитального тракта

Исследование спермы	Параметры эякулята (норма) <sup>1</sup>	Асимптомное воспаление уrogenитального тракта <sup>2</sup>	Хронический простатит (категория II, III)
Спермограмма	Объем (1,5 мл)	→	↓
	pH	→	↑
	Концентрация сперматозоидов (15x10 <sup>6</sup> /мл) общее кол-во 39x10 <sup>6</sup>	↓	→
	Подвижность (поступательная 32%)	↓	↓

Продолжение Таблицы 6

	Морфология (4% минимум)	Целостность жгутиковой мембраны ↓	Удлинение головки ↑
Качество спермы	Акрсомная реакция	Нарушение	Нарушение
	Фрагментация ДНК	↑	?
	Апоптоз	↑	?
Показатели воспаления в эякуляте	Лейкоциты ( $<1 \times 10^6$ /мл) (нейтрофилы, гранулоциты, макрофаги)	↑	↑
	Эластаза гранулоцитов ( $<280$ нг/мл)	↑	↑
	Провоспалительные цитокины ИЛ-6 (30 пг/мл), ИЛ-8 (7000 пг/мл)	↑	↑
Дополнительные показатели эякулята	Цинк ( $\geq 2,4$ ммоль/эякулят)	→	↓
	Фруктоза ( $\geq 13$ ммоль/эякулят)	→	→
	$\alpha$ -глюкозидаза ( $\geq 20$ МЕд/эякулят)	↓	→

<sup>1</sup> смотри руководство по лабораторной диагностике ВОЗ

<sup>2</sup> инфекционные, постинфекционные или неинфекционные причины

? – нет данных; ↑ – увеличение показателей; ↓ – уменьшение показателей; → показатели не меняются

С другой стороны, бактериоспермия не обязательно указывает на наличие половой инфекции. Также выявление в сперме разнообразных бактерий не может свидетельствовать о их этиологической роли в свете контаминации уретральным содержимым. Для уропатогенных бактерий было предложено установить пороговое значение  $10^3$  колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл для определения «значительной» бактериоспермии. Однако в канадском исследовании, в котором участвовали почти 5000 субфертильных мужчин, бактериоспермию обнаружили у 15% лиц, при этом параметры спермы ухудшались только

у пациентов с сопутствующим увеличением количества лейкоцитов в эякуляте (лейкоспермия) [152].

У пациентов с нарушением фертильности в эякуляте обнаружены бактериальные колонии, в которых гетероморфные микроорганизмы соединены волокнистым веществом, по типу бактериальных биопленок. Значительная часть микроколоний соединена с клетками плоского эпителия, а также с головкам или жгутикам сперматозоидов [9].

Исследования, оценивающие связь между качеством эякулята и наличием *C. trachomatis* и *Mycoplasma spp.*, показали их распространенность при тестировании с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Было убедительно показано, что эти инфекции оказывают значительное влияние на функцию и качество спермы [359].

Другое исследование подтвердило, что у 21% бесплодных мужчин была выявлена инфекция (золотистый стафилококк, стрептококк и кишечная палочка) в семенной жидкости. Все выявленные бактерии, кроме стрептококка, вызывали значительное снижение концентрации и подвижности сперматозоидов и в результате – снижение нормальной морфологии сперматозоидов [226].

По данным ряда авторов, из всех ИППП *U. urealyticum*, вероятно, в большей степени влияет на морфологию сперматозоидов и объем спермы [33, 230].

Помимо снижения подвижности сперматозоидов, инфекция и воспаление мужских половых путей могут иметь и другие негативные последствия для важнейших показателей спермы. Окислительное повреждение сперматозоидов, вызванное повышенным уровнем реактивных видов кислорода в эякуляте (включая фрагментацию ДНК), может происходить ниже порогового значения лейкоцитов  $10^6$ /мл. Аналогичным образом была обнаружена связь между гранулоцитарной эластазой и цитокинами с фрагментацией ДНК сперматозоидов [230].

Однако определение лейкоцитоспермии, как  $10^6$  пероксидазоположительных клеток на мл эякулята, остается предметом споров. Тем не менее, у субфертильных мужчин была отмечена отрицательная корреляция между уровнями лейкоцитов и

концентрацией спермы, подвижностью и морфологией. Аналогичным образом была обнаружена отрицательная связь между числом нейтрофильных гранулоцитов в мазках, с одной стороны, и основными параметрами спермы, а также с целостностью ДНК сперматозоидов. Тем не менее, прогностическая ценность лейкоцитоспермии в отношении обнаружения бактериальных агентов является низкой, что заставляет искать другие этиологические факторы, возможно, вирусного происхождения.

Исследователи из Италии сделали предположение, что некоторые микроорганизмы способны непосредственно влиять на изменение функции сперматозоидов без посредничества АФК и воспалительных цитокинов. Это может быть связано с двумя основными механизмами: прямой адгезией микроорганизма к сперматозоидам (*Escherichia coli*, *Mycoplasmas*, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, ВПЧ) или продуцирование растворимых факторов, способных изменять подвижность сперматозоидов и/или индуцировать апоптоз [250].

Результаты проведенного метаанализа 27 исследований с 3241 участником, из которых 381 пациентом были с хроническим бактериальным простатитом, а 1670 – с ХП/СХТБ и 1190 – здоровых мужчин, показали, что хронический бактериальный простатит связан со снижением концентрации сперматозоидов, жизнеспособности, общей и прогрессирующей подвижности, а ХП/СХТБ – со снижением объема спермы, концентрации сперматозоидов, прогрессирующей подвижности и нормальной морфологии. Кроме того, хронический простатит был достоверно связан со снижением концентрации цинка и риском развития антиспермальных антител в семенном секрете [135].

Однако бактерии могут оказывать повреждающее действие на сперматозоиды и при отсутствии выраженной воспалительной реакции. Было показано, что у пациентов с наличием бактериальных микроколоний в сперме находят повышенное содержание сперматозоидов с преждевременно прошедшей акросомной реакцией, таким образом наличие бактерий оказывает повреждающее действие на функцию сперматозоидов [96].

### *1.3.4 Обструкция семявыносящих путей*

Исследования выявили повышенную частоту азооспермии после перенесенного острого эпидидимита. При этом обструкция наблюдалась в основном на уровне придатка яичка, сужение семявыбрасывающих или семявыносящих протоков выявляли редко. При общей распространенности азооспермии в центрах андрологии от 5% до 15%, обструктивная азооспермия присутствует примерно в 40% случаев; частота инфекционных воспалительных заболеваний в этих случаях колеблется от 18% до 47% [260].

Наиболее часто бесплодие после перенесенного острого эпидидимита носит экскреторный обструктивный характер, связанный с обструкцией протока придатка, и составляет 10,5% от всех случаев мужского бесплодия [336].

Функциональная астенозооспермия может быть вторичным нарушением при варикоцеле, инфекционных заболеваниях органов репродуктивной системы, экзогенных воздействиях [345].

Снижение концентрации сперматозоидов, наблюдаемое в эякуляте во время острой фазы заболевания, обычно возвращается в норму в течение 3–6 месяцев; однако примерно у 10% пациентов наблюдается стойкая азооспермия, а у 30% – олигозооспермия. Через 12 месяцев у больных, пролеченных консервативно, олигозооспермия и патозооспермии сохранялись у 54% [293].

Атрофия яичек с потерей сперматогенеза представляет собой грозное осложнение, невзирая на то, что отсутствуют эпидемиологические данные о частоте хронизации эпидидимоорхита. Однако недавнее исследование с участием 80 пациентов с односторонним эпидидимитом / эпидидимоорхитом показало, что объем яичка возвращается к норме после первоначального увеличения по сравнению с незатронутой контралатеральной стороной, при этом атрофии яичка не зафиксировано. Эти данные подтверждают мнение о том, что обструкция репродуктивного тракта играет важную роль в качестве причины стойкого снижения качества спермы [320].

Однако другие исследования [390] показывают, что непроходимость семенных путей, которая в прошлом считалась частым следствием урогенитальных инфекций, редко встречается в реальности.

### *1.3.5 Бессимптомный воспалительный процесс*

Заболевания, возникающие в результате острых инфекций, могут быть диагностированы с большой достоверностью и пролечены согласно клиническим рекомендациям. Однако у большинства пациентов с бесплодием инфекции протекают бессимптомно, а доля хронических заболеваний превалирует. В этих случаях диагноз основан на выявлении патогена, увеличении концентрации лейкоцитов и/или воспалительных медиаторов в эякуляте, секрете простаты и образцах мочи, что может соответствовать критериям «инфекций добавочных половых желез» у мужчин (ИДПЖ) в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Кроме того, некоторые бесплодные случаи были связаны с бессимптомной инфекцией, и около 50% случаев бесплодия являются идиопатическими [297].

Примечательно, что бессимптомный воспалительный процесс в яичке наблюдался у 25% мужчин, подвергавшихся биопсии яичка по поводу бесплодия. Наличие лимфоцитарных инфильтратов коррелирует со степенью повреждения сперматогенеза и эндокринологических параметров тестикулярной функции. При этом лишь 2% пациентов сообщают о том, что у них было 2 и более эпизодов эпидидимоорхита. Другая проблема заключается в том, что ВОЗ не разработала критерии диагностики и лечения бессимптомных воспалительных заболеваний яичек.

Очень часто данные о распространенности мужской субфертильности и бесплодия основаны только на информации об ИДПЖ у мужчин. При этом бессимптомные воспалительные заболевания яичек не учитываются, так как по существующим клиническим рекомендациям они имеют значение лишь при

неинвазивных диагностических процедурах. Из центров андрологии в Германии сообщают о 9% таких заболеваний, однако этот процент может возрасти до более чем 30% в странах, где здравоохранение не развито. Эти региональные различия указывают на прямую связь между ИДПЖ и вторичным бесплодием [97].

### ***1.3.6 Аутоиммунный механизм развития бесплодия***

При остром эпидидимите решающим фактором при аутоиммунном механизме развития бесплодия является распространение воспалительного процесса на яичко и нарушение целостности гематотестикулярного барьера, что открывает доступ аутоантигенам к развивающимся сперматогенным клеткам и приводит к сенсбилизации и выработке антиспермальных антител с последующим развитием аутоиммунного орхита [6].

Распространенность иммуно-опосредованного бесплодия, при котором выявляют сперм-иммобилизирующие или сперм-агглютинирующие аутоантитела в эякуляте, составляет от 4 до 6%. После того, как стало известно, что у более чем 50% пациентов после вазэктомии обнаруживают антиспермальные антитела, доказательства в поддержку их индукции после инфекции/воспаления половых путей неубедительны. В настоящее время обсуждается связь между инфекцией *Helicobacter pylori* и мужским бесплодием как пример перекрестной реактивности анти – *Helicobacter pylori* антителами с антигенами спермы [169].

Поэтому протеомный анализ показывает, что, несмотря на адекватное противомикробное лечение, могут возникать качественные изменения спермы и снижение концентрации сперматозоидов. Бактериальные факторы вирулентности, такие как гемолизины, также могут оказывать влияние на течение болезни [99].

### ***1.3.7 Противовоспалительные цитокины и окислительный стресс***

Регуляторные белки – цитокины, участвующие во всех иммунных реакциях, оказывают противоречивое влияние на функции тестикулярных клеток. Однако

также имеются убедительные доказательства того, что большинство цитокинов играют значительную регуляторную роль в дифференцировке и развитии тестикулярных клеток. Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-2 и  $\gamma$ -ИФ, оказывают прямое влияние на дифференцировку сперматозоидов, стероидогенез яичек и сперматогенез, а ИЛ-10 ассоциирован также с тестикулярным развитием. Таким образом, дисрегуляция цитокиновой экспрессии вследствие инфекции может нарушать герминативную функцию и приводить к мужскому бесплодию [243].

Окислительный стресс является существенным фактором и влияет на показатели мужской фертильности. Так, высокая концентрация активных форм кислорода (АФК) в семенной жидкости может влиять на систему антиоксидантной защиты в семенной плазме и сперматозоидах, вызывая окислительный стресс, что в свою очередь оказывает влияние на функцию сперматозоидов. Многие исследователи предполагали, что АФК нарушают целостность ДНК сперматозоидов, поэтому повреждение ДНК сперматозоидов тесно связано с мужским бесплодием в виде 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина, который считается чувствительным индикатором окислительного повреждения ДНК сперматозоидов, вызванного АФК в образцах спермы человека [76, 200].

Постоянное воздействие воспаления на ткани органа может приводить к интенсивному высвобождению АФК, вызывая изменения структуры и функции белка и модификацию ДНК сперматозоидов [213].

Общепризнанными провоспалительными маркерами являются и другие показатели:

- Интерлейкин  $1\beta$  – провоспалительный цитокин, секретируется макрофагами и эпителиальными клетками. Выявление ИЛ- $1\beta$  в эякуляте ассоциировано с наличием лейкоспермии, воспалением придаточных желез, наличием хламидийной инфекции и сниженными показателями спермы.
- Полиморфноядерные нейтрофилы (ПМЯН) и ПМЯН-эластаза – фермент, который выделяется активированными ПМЯН, в семенной плазме являются



маркерами воспаления мочеполового тракта.

В исследовании Bezold G. и соавт. (2001) все три показателя: ПМЯН, ПМЯН-эластаза и IL-1 $\beta$  – достоверно коррелировали между собой. Тем не менее, не обнаружено какой бы то ни было связи отдельно этого маркера с инфекционными агентами. Также известно, что имеется взаимосвязь между биохимическими показателями и качеством спермы. В данном исследовании обнаружена достоверная ассоциация между уровнем цитрата, фруктозы и нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы, что подчеркивает значимую роль придаточных желез в формировании фертильной спермы. Лейкоспермия была ассоциирована со снижением концентрации фруктозы, что указывает на важную роль семенных пузырьков в фертильности мужчин. Выявление патогенов в сперме сочеталось со снижением нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы, что указывает на роль субклинической инфекции в повреждении придатка яичка. Из всех патогенов был выделен ВПГ, который имел наибольший патогенный потенциал на качество спермы и добавочные железы [104].

Мужчины зачастую страдают субклинической инфекцией генитального тракта длительный период времени. В репродуктивном тракте выявляют многие виды микроорганизмов, которые ассоциированы с аномальными параметрами спермы, особенно с подвижностью сперматозоидов, нарушением их митохондриальной функции и/или целостностью хроматина (ДНК). Серьезной проблемой является интерпретация микробиологических находок в присутствии контаминантной флоры, ингибирующих жидкостей (как то секрет предстательной железы) или предшествующих курсов антибиотиков. Патологическое влияние микроорганизмов подтверждают, когда их концентрация в сперме при бактериологическом исследовании больше  $10^3$  для патогенной флоры и больше  $10^4$  для непатогенной флоры [319].

Подтверждением того, что ИДПЖ у мужчин представляют собой основную причину мужского бесплодия, главным образом из-за секреторной дисфункции простаты, семенных пузырьков и придатков яичка, являются исследования

La Vignera S. (2012). При анализе спермы и оценке фрагментации ДНК мембранного потенциала митохондрий, компактности хроматина методом проточной цитометрии установлено, что пациенты с ИДПЖ имели более низкую прогрессирующую подвижность сперматозоидов и процент нормальных форм по сравнению с контролем, вместе с тем, у этих же пациентов наблюдалось более высокое количество семенных лейкоцитов и высокое количество сперматозоидов с фрагментацией ДНК, повышенный процент сперматозоидов с аномальной компактностью хроматина. Кроме того, пациенты с ИДПЖ имеют более высокий процент сперматозоидов с низким митохондриальным мембранным потенциалом, что является признаком раннего апоптоза, с более высокой аномальной компактностью хроматина и фрагментированной ДНК, и демонстрируют меньший процент живых сперматозоидов [253].

Фрагментация ДНК тесно связана с несколькими репродуктивными исходами, в частности, она отрицательно связана с показателями фертильности и качеством эмбрионов, и положительно – с выкидышами и неонатальными заболеваниями [263].

Таким образом, несомненно, что ИДПЖ представляет собой патологическое состояние, способное изменять параметры спермы, и оказывает влияние на фертильность мужчин.

### *1.3.8 Общие лечебные подходы*

Обращает на себя внимание тот факт, что эрадикация инфекции не всегда совпадает с улучшением качества семенной жидкости, вероятно, из-за персистенции хронического воспалительного состояния, производства АФК и провоспалительных цитокинов или других патогенных возбудителей или механизмов, участвующих в формировании бесплодия, и которые лежат в основе влияния ИДПЖ на фертильность мужчины.

При эпидидимите / эпидидимоорхите нельзя исключить развития

субфертильности или бесплодия, даже если лечение антибиотиками достигает элиминации возбудителя. Другими словами, успешная антибактериальная терапия ИДМЖ не обязательно приводит к быстрому зачатию. Несмотря на сообщения о негативных последствиях антибиотиков, таких как сульфонамиды или тетрациклины, при сперматогенезе или на функции сперматозоидов, необратимые повреждения, связанные с лечением, маловероятны, но индукция клеточного и гуморального иммунного ответа в половых путях, по-видимому, играет важную роль.

Необходимо рассмотреть возможность проведения терапии нестероидными противовоспалительными и противовирусными препаратами, особенно в случаях, когда после курса антибиотиков сохраняется лейкоспермия при отсутствии патогена, поскольку в нескольких исследованиях сообщалось об улучшении качества эякулята и уменьшении количества лейкоцитов [80, 101].

Аналогичные результаты наблюдались с блокаторами тучных клеток. У пациентов с антиспермальными антителами вспомогательные репродуктивные методы предпочтительнее по сравнению с иммуносупрессией глюкокортикостероидами.

Таким образом, адекватная патоген-специфическая антимикробная терапия не обязательно обеспечивает восстановление параметров спермы или фертильности. Требуется дальнейший диагностический поиск этиологических агентов ИДПЖ, в т. ч. вирусных ИППП.

#### **1.4 Роль герпесвирусов человека в развитии бесплодия и ИДПЖ**

Герпесвирусы являются спутниками человечества на протяжении многих тысячелетий и вызывают множество заболеваний, половина из которых находится в постоянном рецидивном течении и остается пожизненной. Вирусом инфицированы от 95% до 100% людей, а в разные периоды жизни инфицируются хотя бы одним, а чаще несколькими типами вирусов, относящимися к семейству

герпесвирусов. Во второй половине жизни практически все люди имеют антитела к большинству человеческих герпесвирусов [66].

Существует порядка 200 типов вирусов, которые заражают животных, 8 типов – патогенны для человека. Все они относятся к семейству Herpesviridae.

#### ***1.4.1. Классификация герпесвирусной инфекции***

Вирус простого герпеса ВПГ впервые выделил W. Goiter в 1912 году, и он представлен в двух типах [12]:

- Герпесвирус человека тип 1 (ВГЧ-1): ВПГ-1 (Herpes simplex virus-1, HSV-1);
- Герпесвирус человека тип 2 (ВГЧ-2): ВПГ-2 (Herpes simplex virus-2, HSV-2).

Вирусоносительство встречается более чем у 90 % населения. Это ДНК-содержащие вирусы, поражающие кожу, слизистые оболочки, эндотелий сосудов, клетки крови, центральную и периферическую нервные системы.

Герпесвирус человека тип 3 (ВГЧ-3): Вирус варицелла зостер – ВВЗ (Varicella-zoster virus) – открыт в 1911 году Н. Aragaо и представляет собой ДНК-содержащий вирус. Является возбудителем ветряной оспы и опоясывающего лишая, может поражать кожу, слизистые оболочки, эндотелий сосудов, клетки крови, печень, центральную и периферическую нервную систему.

Герпесвирус человека тип 4 (ВГЧ-4): Вирус Эпштейна-Барр – ВЭБ (Epstein-Barr virus, EBV) – был выделен в 1964 году ученым из Англии Майклом Эпштейном и его аспиранткой Ивонной Барр. ВЭБ обладает тропизмом в основном к В-лимфоцитам, эпителию верхних дыхательных путей и эпителию желудочно-кишечного тракта. Может выступать этиологическим агентом при инфекционном мононуклеозе и лимфоме Беркитта.

Герпесвирус человека тип 5 (ВГЧ-5): Цитомегаловирус человека – ЦМВ (Human cytomegalovirus) – был выделен в 1956 году M.G. Smith, содержит двухспиральную ДНК, окруженную гликопротеиновой оболочкой. Может поражать практически любые клетки организма человека, поэтому спектр заболеваний очень широкий.

Герпесвирус человека тип 6 (ВГЧ-6): розеоловирусы (Human herpesvirus 6A, HHV-6A, и Human herpesvirus 6B, HHV-6B). Был идентифицирован в 1986 году, ассоциирован с внезапной экзантемой, острыми фебрильными заболеваниями, припадками у детей.

Герпесвирус человека тип 7 (ВГЧ-7): розеоловирус (Human herpesvirus 7, HHV-7) – был выделен в 1990 году из CD4+ Т-лимфоцитов периферической крови. Вирус связывают с различными заболеваниями ЦНС и кожи аутоиммунной природы.

Герпесвирус человека тип 8 (ВГЧ-8): герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) – был открыт в 1994 году, является новым трансформирующим вирусом человека, который способствует развитию злокачественного перерождения клеток.

**Вирусы герпеса человека (ВГЧ)** являются распространенными вирусами, передаваемыми половым путем, с возможным влиянием на мужской фактор бесплодия либо непосредственно вирусным токсическим воздействием на клетки половых путей, либо косвенно местными или системными инфекционными, или иммунологическими реакциями [44]. Семья герпесвирусов: ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 – обычно обнаруживается в сперме, но влияние этих вирусных агентов на мужскую фертильность широко не изучалось. В ряде исследований оценивалась распространенность ЦМВ – во многих странах в образцах спермы человека она примерно составила от 0% до 62,5% [224].

В другом исследовании частота вирусной ДНК составила 3,4% для ВЭБ, 5,2% для ЦМВ, 6,5% для ВГЧ-6 с различными значениями вирусной коинфекции [297]. В немногочисленных исследованиях изучалось наличие ВВЗ в образцах спермы бесплодных мужчин, поэтому было показано, что мужские половые пути могут выступать в качестве резервуара для различных инфекционных агентов [299]. Однако несмотря на данные исследований, до сих пор этиопатогенетическая роль ВГЧ в мужском бесплодии четко не объяснена.

Вирус простого герпеса поражает кожу и слизистые, являясь основной причиной генитальных язв. ВПГ-1 и ВПГ-2 часто выявляют в спермоплазме и на сперматозоидах [288].

Зафиксирована передача ВПГ-1, -2 при инсеминации спермой донора. Несмотря на то, что частота ВПГ-1 и -2 в сперме относительно низкая (менее 5%), ВПГ является патогеном, который имеет наиболее сильное влияние на параметры спермы: значительно снижается концентрация сперматозоидов, их общее количество, подвижность, концентрация цитрата и нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы. Данные патогенные свойства также выявляли в более поздних исследованиях. Известно, что противовирусное лечение бесплодных мужчин с ВПГ в эякуляте приводило к успешным беременностям [365].

Особый интерес ввиду широкой распространенности представляют данные о влиянии ВПГ-1, -2 на фертильность эякулята. В 2000 г. Брагиной Е.Е. с соавт. впервые были представлены весомые доказательства инфицированности сперматозоидов ВПГ-1, -2. Данные вирусы в уретральных пробах были обнаружены только у лиц с манифестным генитальным герпесом, в то время как в эякуляте выявлен у 33–54% обследованных. Электронная микроскопия эякулята позволила обнаружить сперматозоиды, содержащие нуклеокапсиды ВГЧ различной степени зрелости. Установлено, что вирус простого герпеса может инфицировать сперматозоиды, нарушать сперматогенез, следствием чего является резкое уменьшение концентрации сперматозоидов и их подвижности, увеличение патологических форм, в том числе патологии головки. Среди супружеских пар, имеющих генитальный герпес, наблюдается большая частота невынашивания беременности по сравнению со здоровыми супругами [8].

У больных с ВГЧ-инфекцией отмечается значительно меньший процент сперматозоидов с прогрессивной подвижностью и более высокая концентрация лейкоцитов. Последнее не всегда можно обнаружить, так как измерение лейкоцитов в семенной жидкости методом перекисного окисления (референтная методика) при наличии вирусных инфекций имеет много ограничений [372]. Метод

обнаруживает только наличие нейтрофильных гранулоцитов, и он не может обнаружить активированные дегранулированные гранулоциты и другие типы пероксидазно-отрицательных лейкоцитов (лимфоциты, макрофаги и моноциты). Напротив, оценка концентрации семенных лейкоцитов с использованием пан-лейкоцитарного антигена CD45 в качестве маркера в проточной цитометрии способна выявить наличие лейкоцитоспермии также при вирусной инфекции и хроническом воспалении [224].

Герпесвирусные инфекции широко распространены, могут длительно, годами персистировать без явных симптомов, однако их роль в качестве этиологического агента при лейкоспермии не подвергали систематическому изучению. Имеются данные, что наличие ВИЧ-1 ассоциированы с лейкоспермией. Также имеется исследование, где изучали антитела в крови к ЦМВ, ВЭБ и ВПГ- 1, - 2 у мужчин с лейкоспермией и без нее. Оказалось, что анти-ВПГ IgM были ассоциированы с лейкоспермией, хотя с помощью ПЦР обнаружить ВПГ в эякуляте не удалось [234].

В проспективное рандомизированное исследование Neofytou E. с соавт. (2009) включили 172 мужчин, из которых у 143 (83,1%) выявлены вирусы. В группе мужчин с нормальными параметрами спермы против группы с патоспермией содержание вирусов составило: ВПГ-1, -2 – 2,5/2,1%; ВВЗ – 1,2/3,2%; ВЭБ – 45/39,1%; ЦМВ – 62,5/56,5%; ВГЧ-6 – 70/66,3%; ВГЧ-7 – 0/0% соответственно. Таким образом, не было выявлено ассоциации между вирусными агентами и патоспермией, хотя обращает на себя внимание, что варицелла зостер вирус при этом выявляли почти втрое чаще. Снижение концентрации нейтральной  $\alpha$ - глюкозидазы и цитрата свидетельствует, что бесплодие возникает посредством повреждения герпесвирусами функции придатка яичка и простаты [299].

Изучение путей проникновения вирусов в мужские гаметы до сих пор вызывает интерес исследователей, а заразить зрелые сперматозоиды ЦМВ и ВПГ до недавнего времени не удавалось [315]. В связи с этим считается, что инфицирование возможно только на ранних стадиях сперматогенеза.

Тщательному исследованию роли герпесвирусов было посвящено исследование Bezold G. и соавт. (2001). Цель этого исследования: с помощью чувствительных молекулярно-генетических методов определить наличие и концентрацию ДНК некоторых вирусных ИППП в сперме асимптомных бесплодных мужчин с лейкоспермией и без таковой, а также сопоставить данные с маркерами воспаления мочеполового тракта, повреждения добавочных желез, эпидидимальной функции или снижения качества спермы [104].

В результате у 45 из 241 (18,7%) мужчин были обнаружены инфекционные агенты: ЦМВ – 8,7%; ВПЧ – 4,5%; ВГЧ-6 – 3,7%; *Chlamydia trachomatis* – 2,5%; ВЭБ – 0,4%; ВГВ – 0%. При этом не было разницы в распределении инфекций в группах с лейкоспермией и без. Выявление этих инфекционных агентов было ассоциировано со снижением общей концентрации сперматозоидов, концентрации подвижных, общего числа сперматозоидов и содержания нейтральной  $\alpha$ - глюкозидазы. Лейкоспермия была ассоциирована со снижением общего числа сперматозоидов, доли нормальных форм и концентрации фруктозы. В 8 случаях имела коинфекция более чем одним патогеном, однако при этом не наблюдалось дальнейшего ухудшения качества спермы [104].

В исследовании Muhsin J.M. и соавт. (2019), проведенном на 90 мужчинах, среди которых фертильные мужчины с нормальным качеством спермы составили 35 (38,9%), и бесплодные мужчины – 55 (61,1%). Выявленные антитела IgG в спермоплазме к ВЭБ (38%), ЦМВ (43%) и ВГЧ-6 (53%) были достоверно ассоциированы с идиопатическим бесплодием. Выявление иммунологических маркеров вирусной инфекции сопровождалось подъемом уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-10,  $\gamma$ -ИФ, что сказывалось на состоянии антиоксидантной защиты: наблюдали повышение содержания 8-OHdH и значительное снижение общей антиоксидантной емкости спермы. Результаты исследования продемонстрировали, что у бесплодных 45 (50,0%) мужчин было обнаружено сниженное количество сперматозоидов, у 52 (57,8%) – снижение подвижных сперматозоидов менее 31% и около 33 (24,4%) аномалий морфологии



сперматозоидов. Данные подтверждают негативную корреляцию между уровнем воспалительных биомаркеров и стандартными показателями спермограммы: концентрацией, подвижностью сперматозоидов, долей клеток с нормальной морфологией. На основании этого авторы исследования предположили, что хроническая бессимптомная вирусная инфекция протекает на фоне повышенной концентрации провоспалительных цитокинов, следовательно, нарушает окислительный статус спермы, системы антиоксидантной защиты, которые индуцируют повреждение ДНК сперматозоидов, а затем могут коллективно влиять в качестве сопутствующих факторов на этиологию мужского бесплодия [292].

Взаимосвязь между заражением герпесвирусом и мужским бесплодием была показана у китайских бесплодных мужчин (n=151) в возрасте 21–49 лет, методом ПЦР и секвенирования ДНК. Герпесвирусы были идентифицированы у 59 пациентов (39%). Количество носителей составило 39 (25%) для ВПГ-1, 6 (4%) для ВЭБ, 33 (22%) для ЦМВ и 3 (2%) для ВГЧ-6 соответственно. Более того, двойная инфекция была обнаружена у 22 человек из 59 образцов (37%), большинство из которых (n=15) были инфицированы ВПГ-1 и ЦМВ [120].

В связи с совершенствованием методов диагностики, применением высокочувствительных методов амплификации нуклеиновых кислот в последние годы тщательному исследованию подверглись герпесвирусы человека и папилломавирусы в качестве возможных этиологических агентов ИДМЖ. Некоторые вирусы, включая цитомегаловирус (ЦМВ), Эпштейн-Барр вирус (ВЭБ), антитела к ВПЧ обнаружены в разных возрастных группах населения и в разных регионах мира с частотой от 5% до 45%, вирус гепатита В (ВГВ), вирус гепатита С (ВГС), вирус простого герпеса 2 типа (ВПГ-2), герпесвирус человека 6 типа (ВГЧ-6), вирус иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1), также как внутриклеточный микроорганизм *Chlamydia trachomatis* (СТ) были выявлены в сперме асимптомных мужчин [168,223,364,406].

Несколько исследований из разных стран показали, что распространенность ЦМВ в сперме колеблется от 0 до 62,5% [128, 147, 225, 299].

ЦМВ входит в семейство герпесвирусов и может быть причиной разнообразных тератогенных повреждений у новорожденных, а также клинических случаев болезни взрослых по типу инфекционного мононуклеоза. Его наличие и персистенцию в сперме описывали в различных исследованиях [85, 92, 187]. ЦМВ является членом семейства герпесвирусов, его другое название – герпесвирус человека 5 типа. Он вызывает асимптомную инфекцию у здоровых лиц, в том числе инфекцию урогенитального тракта. Подобно всем вирусам герпеса, ЦМВ имеет свойство реактивироваться и вызывать хроническое воспаление. Механизм поддержания латентности и реактивации ЦМВ неизвестен [158].

ЦМВ в эякуляте здоровых доноров обычно колеблется в пределах 3–5%, в эякуляте пациентов с бесплодием – от 1,4 до 56,5% [224].

В проведенном скрининге эякулятов пациентов с ИДПЖ методом ПЦР установлено, что ЦМВ чаще встречается у инфертильных мужчин с хроническими воспалительными заболеваниями мочеполовой системы, причем ДНК ЦМВ ассоциирована с клеточной фракцией эякулята. Распространенность вирусной ДНК составила 3,4% для ВЭБ, 5,2% для ЦМВ, 6,5% для ВГВ-6, 0,43% для ВЭБ + ЦМВ, 0,87% для ВЭБ + ВГВ-6 и 1,3% для ЦМВ + ВГЧ-6. Оказалось, что выявление ЦМВ было значительно выше в группе пациентов с бесплодием и ассоциировалось со снижением количества сперматозоидов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что как ЦМВ, так и ВГЧ-6 способствуют развитию ИДПЖ, что может приводить к мужскому бесплодию [297].

Концентрация ЦМВ в сперме в исследовании Bezold G. и соавт. (2001) варьировала от 110 до 12 млн. При этом наблюдали снижение подвижности сперматозоидов и концентрации нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы. Авторы сделали вывод, что ЦМВ имеет влияние на качество спермы вследствие поражения придатка яичка [104].

Mohseni M. и соавт. (2018) продолжили изучать роль ЦМВ. В этом исследовании определяли частоту ЦМВ с помощью *real time PCR* у 100 бесплодных мужчин, которые обратились в клинику ЭКО с низкими показателями

подвижности сперматозоидов (менее 40%) или концентрацией (менее 15 млн/мл), анамнезом бесплодия более 5 лет, здоровыми женами и без видимых причин бесплодия. В контрольную группу вошли 100 здоровых доноров спермы. Частота выявления ЦМВ в исследуемой группе оказалась 23%, в группе контроля – 7%, разница достоверно значима ( $p < 0,01$ ). Таким образом была продемонстрирована значимая роль ЦМВ в бесплодии у мужчин. Авторы предлагают включить определение ЦМВ в диагностический поиск при бесплодии, а доноров спермы с выявленным ЦМВ исключать из списка доноров [287].

ВЭБ – член семейства герпесвирусов – вызывает инфекционный мононуклеоз и лимфому Беркита. ВЭБ был обнаружен в сперме, имеются данные, что он передается половым путем [140,375].

В исследовании Bezold G. с соавт. (2001) ВЭБ обнаружен только в одном случае [104]. Столь низкая частота выявления, возможно, отражает низкое распространение ВЭБ в популяции, а также тот факт, что В-лимфоциты, в которых персистируют ВЭБ, находятся лишь в небольшом количестве среди всех лейкоцитов в сперме. В других исследованиях из Европы ВЭБ был обнаружен с большей частотой, однако ассоциации с ухудшением качества спермы обнаружено не было. Тем не менее, в исследовании Neofytou E. с соавт. (2009) при изучении 172 проб эякулятов ВЭБ был достоверно ассоциирован с лейкоспермией [299].

Таким образом, в литературе нет однозначного мнения о влиянии ВГЧ на сперматозоиды, и некоторые исследователи не могут установить связь между наличием вирусов в эякуляте и ухудшением показателей спермограммы, другие отмечают снижение концентрации и подвижности сперматозоидов в эякулятах, положительных на ВГЧ [231].

Возможно, имеют место разные варианты инфицирования сперматозоидов вирусом. В первом варианте развития событий уже зрелые гаметы инфицируются ВГЧ при их прохождении по половым путям, а во втором – ВГЧ инфицировали

сперматозоиды на стадии сперматогониев, что по-разному влияет на их функцию [231].

В исследовании Bezold G. с соавт. (2009) ВГЧ-6 выявлен в 3,8% проб спермы, его часто выявляли в высокой концентрации (до 81 млн). Ни один из параметров спермы у ВГЧ-6 инфицированных лиц не снижался, более того, отмечалось парадоксальное увеличение подвижности [103].

Важным свойством ВГЧ-6 является хромосомная интеграция его генетического материала, что может наблюдаться у 0,8-1,5% носителей. Заподозрить хромосомную интеграцию возможно при концентрации ВГЧ-6 в крови более  $10^5$  копий/мл. Прямой метод диагностики хромосомной интеграции – флуоресцентная гибридизация *in situ* – малодоступен и трудоемок. Косвенное подтверждение такого состояния возможно с помощью детекции ВГЧ-6 в луковицах волос и ногтях, то есть в пробах, в которых ВГЧ-6 обычно не обнаруживается [78]. Генетическая интеграция вируса происходит в концевых участках хромосом – теломерах, что крайнестораживает в отношении влияния на клеточное деление и апоптоз. Интегрированный вирус передается потомкам по законам Менделя, то есть половина детей унаследует хромосомную интеграцию ВГЧ-6 [171].

Влияние ВГЧ-6 на репродуктивную функцию изучали в нескольких исследованиях. Так, в работе Evdokimov V. с соавт. (2016) ВГЧ-6 был достоверно более часто ассоциирован с инфекциями вспомогательных половых желез у мужчин (19% против 6,3% в контрольной группе). В данном исследовании медианная концентрация ВГЧ-6 составляла всего 250 копий/мл, таким образом при хромосомной интеграции ВГЧ-6, когда вирусная нагрузка измеряется миллионами копий на миллилитр, можно ожидать значительных нарушений параметров спермы [297].

Таким образом, имеются важные свидетельства влияния различных ВГЧ на качество спермы и достоверные ассоциации этих вирусов как этиологического фактора в развитии ИДПЖ, приводящих к бесплодию у мужчин. Тем не менее,

требуются дальнейшие исследования в этом направлении для определения точных механизмов патогенеза вирусных инфекций в качестве этиологических агентов инфекций вспомогательных половых желез и бесплодия у мужчин.

Базовой терапией герпетических инфекций является использование ациклических нуклеозидов – ацикловира, валацикловира и фамцикловира. Длительность применения этих препаратов варьирует от 1 дня до нескольких десятилетий. Недостатком этих препаратов является их узконаправленный механизм действия – только на активно делящийся вирус. Тем не менее, существуют иммунные препараты, показавшие свою эффективность при хронических герпетических инфекциях. Так, использование альфа-интерферонов при герпетических инфекциях рекомендуют зарубежные и отечественные авторы.

Kawano Y. и соавт. (2000) проводили лечение пациентов с ВГЧ-6-менингоэнцефалитом ганцикловиром, гамма-глобулином и интравентрикулярными инфузиями альфа-интерферона, благодаря чему удалось устранить ДНК вируса из цереброспинальной жидкости [227]. Ospelnikova T.P. с соавт. (2016) также настоятельно рекомендуют широкое применение терапии альфа-интерферонами при вирусных инфекциях, в том числе герпесвирусного генеза [313].

Халдин А.А. (2015), а также Нестерова И.В. (2015) рекомендуют а2б-интерферон 3 млн ЕД через день. Длительность терапии варьирует от 5 дней до 5 месяцев [56,68].

Таким образом, необходимо констатировать, что если роль вирусов простого герпеса 1 и 2 типа и вируса варицелла-зостер изучена неплохо, то значение инфицирования урогенитальных локусов герпесвирусами IV–VI типов не установлено. Также недостаточно веских доказательств роли герпесвирусов IV–VI типов при мужском бесплодии и при хроническом простатите / синдроме хронической тазовой боли. Данные о патоспермическом действии ВГЧ IV–VI типов противоречивы, а влияние этих вирусов на основные параметры качества спермы изучено мало. Недостаточно полно охарактеризована

клиническая картина урогенитальных заболеваний, ассоциированных с ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 типа, а лечебные стратегии требуют совершенствования.

Вышеизложенное свидетельствует об актуальности проведения дальнейшего изучения этиопатогенетического и клинического значения герпесвирусов человека в развитии ХП/СХТБ и инфекции добавочных половых желез, как причин мужского бесплодия и разработки оптимальных схем их лечения.

### **1.5 Оценка влияния папилломавирусов человека на развитие инфертильности и ИДПЖ**

ВПЧ – это непокрытый двуцепочечный ДНК-вирус, вызывающий наиболее распространенную вирусную инфекцию, передаваемую половым путем. Известно более 100 различных генотипов ВПЧ, из них около 40 поражают эпителий половых органов и являются патогенными для человека, распространение инфекции происходит преимущественно контактным путем [62].

ВПЧ-инфекция вызывает повышенное беспокойство у мужчин не только потому, что она является основным фактором риска канцерогенеза рака полового члена и генитальных бородавок [196], но также и потому, что сперма является основным вектором для горизонтальной (мужчина-женщина) и вертикальной (отец-плод) передачи вируса.

Генитальная ВПЧ-инфекция имеет широкое распространение в возрастной группе 18–30 лет и относится к инфекциям, передающимся половым путем (ИППП) с высокой контагиозностью до 80% при однократном половом контакте. Около 60% людей приобретают ВПЧ в течение двух лет после начала половой жизни [2, 48, 61].

Статистический анализ данных по России показал, что к 19-летнему возрасту 81,7% подростков оказываются сексуально активными и многие из них инфицируются в первые годы после дебюта половой жизни [62].

До 45% мужчин обнаруживают ВПЧ в уретре и анусе при использовании методов, основанных на определении ДНК. Однако в целом частота обнаружения ВПЧ у мужчин в 2–3 раза ниже, чем у женщин, что, возможно, связано с низкой валидацией диагностических тест-систем у мужчин и трудностью получения материала [70].

Распространенность вирусов папилломы человека в эякуляте составляет от 10 до 36%. Да настоящего времени нет достоверных данных о роли ВПЧ в мужском бесплодии [402].

В большинстве случаев ВПЧ-инфекция протекает бессимптомно и разрешается в течение 12–24 месяцев, хотя естественная восприимчивость людей к инфекции высокая. ВПЧ классифицируется на типы низкого онкогенного риска и типы высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) [115].

Вирусы папилломы человека являются группой ДНК вирусов небольшого размера, которые индуцируют пролиферацию эпителиальных клеток. Более чем 35 типов ВПЧ инфицируют мочеполовой тракт. Типы 16, 18, 31 и 45 ассоциированы с инвазивным плоскоклеточным раком гениталий и ануса [264].

ВПЧ ВКР выявляют как в сперме, так и на сперматозоидах, также как и в семявыносящих протоках [328].

В последние годы изучение роли вирусов папилломы человека (ВПЧ) в нарушении функции и параметров спермы давало противоречивые результаты. Наличие последовательностей нуклеотидов ВПЧ обнаруживали у 64% сперматозоидов, сепарированных в градиенте Перколла. При этом ВПЧ 16 типа выявляли в 2 раза чаще, чем ВПЧ 18 [294].

В более позднем исследовании ДНК ВПЧ выявляли в 25% сперматозоидов у инфицированных ВПЧ 18-летних подростков, которые имели незащищенные сексуальные контакты. Несмотря на то, что авторы не смогли подтвердить интеграцию ВПЧ в ядра сперматозоидов, был сделан вывод, что вирус приводит к снижению их подвижности [174].

Следует учитывать, что наличие ВПЧ, прикрепленного к сперматозоиду, может приводить к его переносу сексуальному партнеру.

Имеются данные, что ВПЧ 16 и 18 типов не просто выявляли в сперматозоидах, но и демонстрировали их активную транскрипцию в инфицированных герминогенных клетках. Экспериментальная инфекция эякулята показала, что вирусная ДНК прочно связана со сперматозоидами: процедура отмывания не привела к удалению генетического материала ВПЧ, что позволяет заподозрить проникновение ВПЧ внутрь сперматозоидов [176].

В последующем был выявлен механизм, посредством которого ВПЧ прикрепляется к сперматозоидам. В эксперименте, в условиях, моделирующих женский половой тракт, было показано, что ВПЧ абсорбируются на живых сперматозоидах в двух различных частях экваториального региона на поверхности их головки. У пациентов с ВПЧ 16 и 18 типов астенозооспермия встречается чаще, чем у лиц без инфекции. Тем не менее, многие параметры подвижности не различаются между двумя группами [317]. Уменьшение подвижности спермы наблюдали у бесплодных мужчин и у лиц с факторами риска, у которых инфекцию обнаруживали в сперматозоидах [174].

Напротив, в другом исследовании Tanaka H. с соавт. (2001) не выявлено влияния ВПЧ 16 типа на качество спермы и показатели вспомогательных репродуктивных технологий (частота наступления беременности и аборта) у мужчин и женщин [361].

Наличие ВПЧ не отражалось на объеме спермы, концентрации, подвижности, жизнеспособности. Ни олиго-, ни астенозооспермия не были ассоциированы с наличием в спермоплазме ДНК ВПЧ [327].

Более того, в экспериментальных моделях *in vitro* наличие ДНК ВПЧ, казалось, увеличивает подвижность спермы, которую оценивали с помощью сперманализатора [110]. Авторы высказали предположение, что данный эффект может быть объяснен ускорением метаболизма, влиянием на кальций-регулирующие механизмы подвижности либо артефактом, связанным с реагентами



ПЦР. В частности, было показано, что инкубирование ВПЧ 16, 18, 31 и 33 типов (но не 6 и 11 типа) вместе со спермой приводило к увеличению линейной скорости сперматозоидов. Также стало известно, что инкубация подвижных сперматозоидов с ВПЧ 16 и 31 типов приводила к фрагментации ДНК, в то время как типы 18, 33, 6 и 11 не оказывали такого влияния [137].

Пытаясь до конца понять влияние ВПЧ, Lee и соавт. (2002) изучили целостность экзонов 5 и 8 гена TP53. Выбор данного гена в качестве мишени был обусловлен его функцией: белок p53 является супрессором злокачественных опухолей, а мутации гена TP53 выявляют в 50% раковых опухолей. Ген TP53 зачастую называют «стражем генома». Оказалось, что ВПЧ 18 типа приводил к фрагментации в экзоне 5, а ВПЧ 16 типа – в экзоне 8, в то время как ВПЧ 31 и 33 типа не оказывали такого влияния [256].

Частота заражения вирусом папилломы человека (ВПЧ) в сперме пациентов с ИДПЖ также была оценена La Vignera (2015). Сто бесплодных пациентов с ИДПЖ были разделены на группу А: пациенты с воспалительным ИДПЖ (n=48), и группу В: пациенты с микробной формой (n=52). Контрольную группу составили здоровые по возрасту фертильные мужчины ( $34,0 \pm 4,0$  года) (n=20). Амплификацию ДНК ВПЧ осуществляли с помощью биопластовой полимеразной цепной реакции HPV-HS для выявления последовательностей ДНК ВПЧ. Десять пациентов в группе А (20,8%) и 15 пациентов в группе В (28,8%) имели инфекцию ВПЧ; два контроля (10,0%) были заражены ВПЧ. Пациенты с ИДПЖ имели значительно более высокую частоту инфекции ВПЧ по сравнению с контрольной группой; пациенты с микробной ИДПЖ имели значительно более высокую частоту инфекции ВПЧ по сравнению с пациентами с воспалительной формой (оба  $p < 0,05$ ). Пациенты с ИДПЖ и ВПЧ имели значительно меньшую прогрессирующую подвижность сперматозоидов и нормальную морфологию по сравнению с пациентами с ИДПЖ ВПЧ-отрицательными ( $p < 0,05$ ). Повышенная частота ВПЧ-инфекции наблюдалась у пациентов с ИДПЖ, что говорит о том, что ВПЧ следует исследовать при диагностическом обследовании этих пациентов [246].

Другие же авторы, Bezold G. с соавт (2001), предполагают, что наличие ВПЧ в исследовании не было связано с лейкоспермией, однако отмечают, что существует достоверная связь между снижением общего количества сперматозоидов и статистически незначимой тенденцией к снижению числа подвижных форм и концентрацией нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы [104].

Таким образом, результаты изучения роли ВПЧ имеют противоречивые выводы о потенциально неблагоприятном влиянии ВПЧ на качество спермы и фертильность у мужчин, что требует дополнительных исследований роли этих микроорганизмов в урогенитальной патологии.

### **1.6 Роль цитокинов при бесплодии и урогенитальных инфекционных заболеваниях у мужчин**

Цитокины являются важными регуляторами функции яичка. Эти сигнальные молекулы необходимы для защиты и обеспечения сперматогенеза и при наличии гематотестикулярного барьера могут синтезироваться не только иммунными клетками. Так, клетки Лейдига и Сертоли под воздействием эндогенного IL-1 могут продуцировать IL-6. Причем, как IL-1, так и IL-6 способны регулировать развитие сперматозоидов [205].

Интерфероны (INF  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ) вырабатываются многими тестикулярными клетками, особенно в период вирусной инфекции. Интерфероны обеспечивают герминативным клеткам защиту от инфекции, однако имеются данные, что они также оказывают регуляторное воздействие на стероидо- и сперматогенез [271].

IFN- $\gamma$  – иммунный интерферон, клетками-продуцентами являются Т-лимфоциты – субпопуляции Th1, CD8+, цитотоксические Т-лимфоциты и НК-клетки. IFN- $\gamma$  – самый сильный активатор макрофагов, активирует также НК-клетки, индуцирует экспрессию на клетках белков МНС I и МНС II, способствуя презентации антигенов (в том числе и вирусных) для Т-лимфоцитов, что приводит к развитию противовирусного иммунного ответа.

В экспериментальных исследованиях на мышах описаны случаи мутаций в генах обеих цепей рецептора для IFN- $\gamma$ , что клинически проявляется иммунодефицитом со снижением резистентности к внутриклеточным бактериальным инфекциям. При нокауте гена IFN- $\gamma$  или его рецептора также наблюдают сниженную резистентность организма к некоторым вирусным инфекциям. Таким образом, IFN- $\gamma$  можно рассматривать как фактор, действующий на стыке врожденного и адаптивного иммунитета. Очевидно, что исходные значения, отражающие усиление интерферогенеза у больных с выявленной ВПЧ-инфекцией, указывает на развитие противовирусного и антибактериального иммунного ответа в исследуемой группе.

Также сперматогенные клетки способны продуцировать фактор некроза опухоли (TNF), который выполняет двойную функцию: регулирует работу клеток Сертоли и обеспечивает гибель клеток в ответ на токсические воздействия инфекционной или физической природы. Реализация функции TNF детерминирована рецептором, с которым взаимодействует этот фактор [387].

Несмотря на то, что TNF играет важную роль в норме у здоровых лиц, он участвует в патогенезе многих воспалительных заболеваний. TNF является основным провоспалительным цитокином, участвует в типичном иммунном ответе посредством регулирования ряда путей, включающих в себя немедленные воспалительные реакции с преимущественным вовлечением врожденного иммунного ответа, а также активацию клеток с последующей пролиферацией и апоптозом или некрозом. При таком широком спектре клеточных эффектов и сложных сигнальных путей, TNF также вовлечен в ряд воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона и др.

Показано, что TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  значительно коррелируют с количеством и соотношением лейкоцитов в эякуляте вне связи с бактериальной обсемененностью спермы [157].

Цитокины семейства IL-6 – это 4х-спиральные белки, которые были объединены в общее семейство в связи с использованием ими общей рецепторной субъединицы gp130.

IL-6, по-видимому, обладает одновременно про- и противовоспалительной активностью. Провоспалительная активность IL-6 опосредуется транссигналами sIL-6R, в то время как защитная и противовоспалительная активность IL-6 осуществляется в основном через мембранно-связанный IL-6R (классическая сигнализация). Поскольку транссигнализация IL-6 может быть блокирована белком sgp130Fc без влияния на классическую сигнализацию, в терапии будущего может использоваться специфическая блокада транссигнализации IL-6, а не глобальная блокада всей активности IL-6.

IL-1 является центральным медиатором воспаления, а также важным компонентом врожденного и приобретенного иммунитета. Семейство цитокинов IL-1 включает 11 родственных и похожих по нуклеиновой и аминокислотной структуре молекул. Рецепторы для IL-1 экспрессируются на большинстве типов клеток в организме, включая Т-лимфоциты, миелоидные клетки, фибробласты и эпителиальные/раковые клетки.

IL-1 $\beta$  является ключевым цитокином, который отвечает за гиперпродукцию цитокинов и хемокинов, которые вызывают рекрутирование нейтрофилов, ключевых клеток при аутовоспалении. Из-за мощной воспалительной реакции, вызываемой цитокинами семейства IL-1, существует несколько физиологических механизмов для подавления сигнализации семейства IL-1, включая антагонистические цитокины и рецепторы приманки decoy receptors.

В отличие от IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  экспрессируется в более ограниченном числе типов клеток и должен быть процессирован из его формы-предшественника, чтобы стать активным агонистом в IL-1 сигналах. IL-1 $\beta$  транскрибируется моноцитами, макрофагами и дендритными клетками после активации Toll-подобного рецептора (TLR) патогенно-ассоциированными молекулярными структурами (PAMPs) или цитокиновой сигнализацией. IL-1 $\beta$  также транскрибируется в присутствии же

IL-1 $\beta$  в форме ауто-воспалительной индукции. Неактивный предшественник IL-1 $\beta$  (pro-IL-1 $\beta$ ) нуждается в протеолизе при помощи каспазы-1, входящей в состав инфламмасом, а это, в свою очередь, требует активации ассоциированными с опасностью молекулярными структурами (DAMPs). Многие хронические воспалительные заболевания являются результатом дисрегуляции в сигнализации IL-1.

Основными иммунными клетками интерстиция яичка являются макрофаги, в основном M2 (противовоспалительного) типа. Однако под воздействием инфекционных агентов, в т.ч. вирусных, M2 макрофаги способны синтезировать провоспалительные цитокины, главными из которых являются IL-1, IL-6, TNF [247].

Воспаление ткани яичка может быть причиной системной вирусной инфекции. При этом острый эпидидимоорхит, являясь наиболее яркой клинической формой такого воспаления, встречается не столь часто, как скрытый субклинический воспалительный процесс, который в большинстве случаев остается нераспознанным. Тем не менее, латентно протекающее воспаление, особенно вирусной природы, имеет наиболее важные функциональные последствия для мужской фертильности [146, 343].

Во время воспалительного процесса цитокины играют определяющую роль, которая еще не до конца изучена. Цитокины обеспечивают сложные взаимодействия между иммунными и половыми клетками, что обычно приводит к изменению сперматогенеза. Сложность этих клеточных взаимодействий усиливается тем, что клетки Сертоли и Лейдига тоже могут выступать продуцентами про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов. Кроме того, сами цитокины являются плеiotропными, т.е. они оказывают противоположные и/или избыточные эффекты в разных условиях. Однако, несмотря на эту сложную двунаправленную иммунорегуляторную функцию цитокинов, имеются убедительные данные, что при остром воспалении ткани яичка повышается

активность IL-1 $\alpha$  и  $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , которые вызывают повреждение половых клеток [197].

При хроническом воспалении яичек происходит экстравазация иммунных клеток в интерстиций яичка. Эти клетки меняют физиологическую иммуносупрессию, продуцируя провоспалительные цитокины: INF- $\gamma$  первоначально, а затем IL-6 и TNF- $\alpha$ . Зародышевые клетки, экспрессирующие рецепторы TNFR1, IL-6R, подвергаются апоптозу соответствующими цитокинами [329].

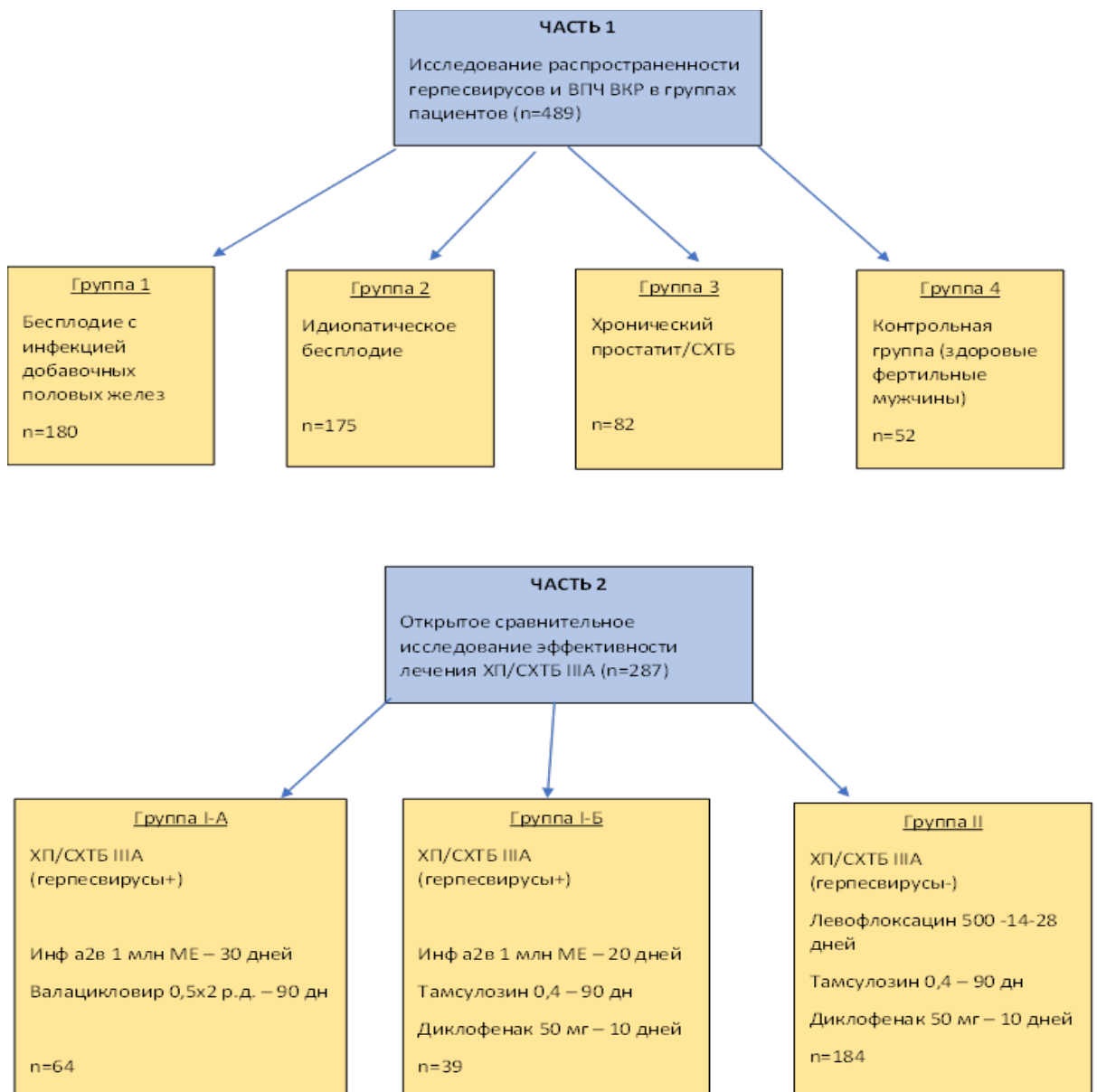
Таким образом, знание иммуно-микробиологических и клеточных взаимодействий будет способствовать пониманию механизмов, с помощью которых латентное воспаление нарушает процесс сперматогенеза.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Организация и протокол исследования

Исследование состояло из двух частей. В первой части изучали роль ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 в нарушении фертильности и при хроническом простатите/синдроме хронической тазовой боли IIIA (ХП/СХТБ). Во второй – эффективность различных терапевтических интервенций при ХП/СХТБ (Схема 1).

Схема 1 – Дизайн исследования



## 2.2 Пациенты и методы исследования

Общее количество изучаемых пациентов составило 776 чел.

В **первой части** исследования изучен биологический материал от 489 мужчин, поступивших для обследования в ФГБУ «МГНЦ» РАМН, ФГБУЗ КБ №84 ФМБА России и ФГБУЗ МСЧ №170 ФМБА России в 2013–2015 гг. Пациенты были включены в одну из 4-х групп:

- в **группу 1** (n=180) отнесены бесплодные мужчины с ХП/СХТБ, средний возраст –  $35,1 \pm 8,2$  лет;
- в **группу 2** вошли 175 пациентов с идиопатическим бесплодием (средний возраст –  $32,9 \pm 6,8$  лет);
- в **группу 3** (n=82) включены фертильные мужчины, страдающие ХП/СХТБ ША, средний возраст –  $41,1 \pm 8,7$  год;
- в **группу 4** (контроль) – практически здоровые фертильные мужчины (средний возраст –  $32,1 \pm 7,5$  лет, n=52), обратившиеся для профилактического обследования.

У пациентов в группах 1 и 2 отмечали бесплодие, которое устанавливали, если в течение 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции у сексуальной партнерши не наступала беременность [219].

**Дизайн исследования:** одноцентровое, обсервационное, сравнительное открытое.

Во **второй части** исследования наблюдали пациентов с ХП/СХТБ ША (n=287).

**Критериями включения были:**

- возраст от 22 до 65 лет;
- анамнез тазовой боли в течение 6 месяцев;
- индекс IPSS более, чем 8;
- уровень ПСА ниже 4 нг/мл;



- соответствие критериям ХП/СХТБ IIIA согласно определению Национального института здоровья США 1995 г;

**Критерии исключения:**

- остаточная моча более, чем 50 мл;
- аллергические реакции на препараты, назначаемые в исследовании;
- лица, принимавшие антибактериальные препараты, а-блокаторы или ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы за последние 4 недели до включения в исследование;
- изолированное выявление ВПЧ ВКР в урогенитальных пробах (без ВГЧ IV–VI типа).

В исследование не включали пациентов с миофасциальной болью и цисталгией. Патологические находки при МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника также служили препятствием для включения пациента в исследование. Все пациенты заполняли Международный вопросник, разработанный в Национальном институте здоровья США (см. приложение А), предназначенный для оценки симптомов ХП/СХТБ, до лечения и далее ежемесячно в течение 6 месяцев.

Диагноз ХП/СХТБ верифицировали на основе клинических (наличия боли в промежности, паху, мошонке, внизу живота, дизурических симптомов, болезненной при пальцевом ректальном исследовании предстательной железы, неравномерной консистенции и с ассиметричными долями, сглаженной срединной борозды), анамнестических (продолжительность симптомов как минимум 12 недель из предыдущих 6 месяцев) и лабораторных данных (содержание лейкоцитов в секрете предстательной железы более 10 в поле зрения, при том, что титр микроорганизмов при бактериологическом исследовании в постмассажной пробе мочи не превышает его значения в домассажной; пациентам, у которых в СПЖ содержание лейкоцитов не превышало 10, назначали тамсулозин 0,4 мг в день и повторяли микроскопию СПЖ через 2 недели, что позволяло точнее определить у пациентов категорию IIIA).

Клинико-лабораторное исследование установило у всех обследованных пациентов ХП/СХТБ категории IIIA. Для определения категории заболевания, исключения бактериального простатита проводили микроскопическое и бактериологическое исследования 10 мл до- и постмассажной пробы мочи. ХП/СХТБ категорию III устанавливали в случаях, когда микроорганизмы в постмассажной пробе выявлялись в концентрации, не большей, чем в порции мочи, взятой до массажа предстательной железы. Категорию IIIA верифицировали, когда содержание лейкоцитов в секрете предстательной железы превышало 10 в поле зрения. Тяжесть заболевания определяли с помощью индекса симптомов хронического простатита Национального института здоровья США (NIH-CPSI) по суммарному баллу: легкая степень – 10–14 баллов, средняя – 15–29 баллов, тяжелая – более 30 баллов; по сумме баллов по доменам «боль» + «мочеиспускание»: менее 19 – средняя степень тяжести, 19 и более – тяжелое заболевание. [267].

При первом обращении пациенту проводили клиническое исследование, забор уретрального материала на ИППП и герпесвирусы, до- и постмассажную пробу мочи, секрет предстательной железы, ультразвуковое исследование почек, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы и определение остаточной мочи. Пациентам старше 40 лет до пальцевого ректального исследования проводили забор крови на ПСА. Забор эякулята проводили на первом приеме вслед за постмассажной пробой, либо в сроки 1–3 дня после. Пациентам, у которых при пальцевом массаже не удалось получить секрет предстательной железы, процедуру забора вместе с до- и постмассажной пробой мочи повторяли после 3–7 дневного полового воздержания.

Набор пациентов в группы исследования проходил после исключения неврологических (вертебропатия, корешковый синдром, тазовая невропатия, миофасциальная боль и т.д.), гастроэнтерологических (колит, синдром раздраженного кишечника, прокталгия и др.), выраженных психических расстройств. При наличии соответствующих жалоб пациентов направляли к профильным специалистам.

До включения в исследование было получено информированное согласие от каждого пациента. Процедуры исследования проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией и были одобрены местным комитетом по биомедицинской этике в ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

**Клинический материал.** Образцы эякулята были получены пациентами путем мастурбации после 3–5-дневного полового воздержания. Образцы были разделены на 3 части: первую и вторую часть использовали для выполнения спермограммы и тотальной экстракции ДНК соответственно. Образцы, содержащие как минимум один из патогенов, направляли на дальнейшие исследования. Для этого использовали одну треть образца спермы, которую центрифугировали в градиенте плотности (500g, 20 мин) с использованием 45–90% градиента SupraSperm (Origio, Jyllinge, Дания) для получения клеточной фракции и семенной жидкости. Отбирали фракцию, содержащую подвижные сперматозоиды. Далее ее дважды отмывали с помощью 5 мл DMEM (Dulbecco modified Eagle Medium Paneko, Moscow, Russia) и центрифугировали (500g, 8 мин). После отмывки проводили тотальную экстракцию ДНК.

Для верификации уретрита определяли содержание лейкоцитов в биоматериале из уретры с помощью микроскопии (x1000). Соскоб уретры производили введением зонда в канал уретры на глубину 3–4 см и произведением вращательных движений. Далее зонд извлекали и вносили в пробирку с транспортной средой.

Первую (домассажную) порцию мочи собирали в стерильный контейнер количестве 10–20 мл после обработки головки полового члена 75% раствором этанола.

Затем производили сбор секрета предстательной железы. Пациент принимал коленно-локтевую позицию. Врач одевал одноразовые смотровые перчатки, смазывал вазелином указательный палец и производил вначале пальцевое ректальное исследование, а затем билатеральный и срединный массаж предстательной железы. Секрет предстательной железы 1–2 капли (0,1–0,5 мл)

собирали в стерильную емкость в асептических условиях для молекулярно-генетических и иммунологических исследований. Далее собирали СПЖ на предметное стекло для микроскопии.

Вторую (постмассажную) порцию мочи собирали в стерильный контейнер в количестве в 50–100 мл. До- и постмассажные пробы мочи подвергали микроскопии осадков и бактериологическому исследованию.

Проводили урофлоуметрию с определением максимальной и средней скорости потока мочи. Использовали весовой урофлоуметр Laborie Urocap III (Канада).

Ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря и трансректальное ультразвуковое исследование проводили для визуальной оценки состояния мочеполовых органов с помощью УЗ сканера General Electric Voluson 730 Expert (Рисунок 1).



Рисунок 1 – УЗ сканер GE Voluson 730 Expert

**Спермиологическое обследование** проводили согласно Руководству ВОЗ [371].

Оценивали основные параметры спермограммы: объем спермы, концентрацию, степень подвижности сперматозоидов, их морфологию.

***Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (rt ПЦР)***

ДНК ВПЧ ВКР в клиническом материале определяли методом ПЦР с помощью реагентов компании Интерлабсервис (Москва, Россия): комплект реагентов для экстракции ДНК из клинического материала «АмплиСенс ДНК-сорб-В» и набор реагентов для выявления ДНК ВПЧ 12 генотипов вируса высокого канцерогенного риска (ВКР), относящихся к клейдам А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58); А7 (18, 39, 45, 59); А5 (51) и А6 (56). Использовали набор для ПЦР «АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-FL». Амплификацию проводили с помощью Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Australia) (Рисунок 2).

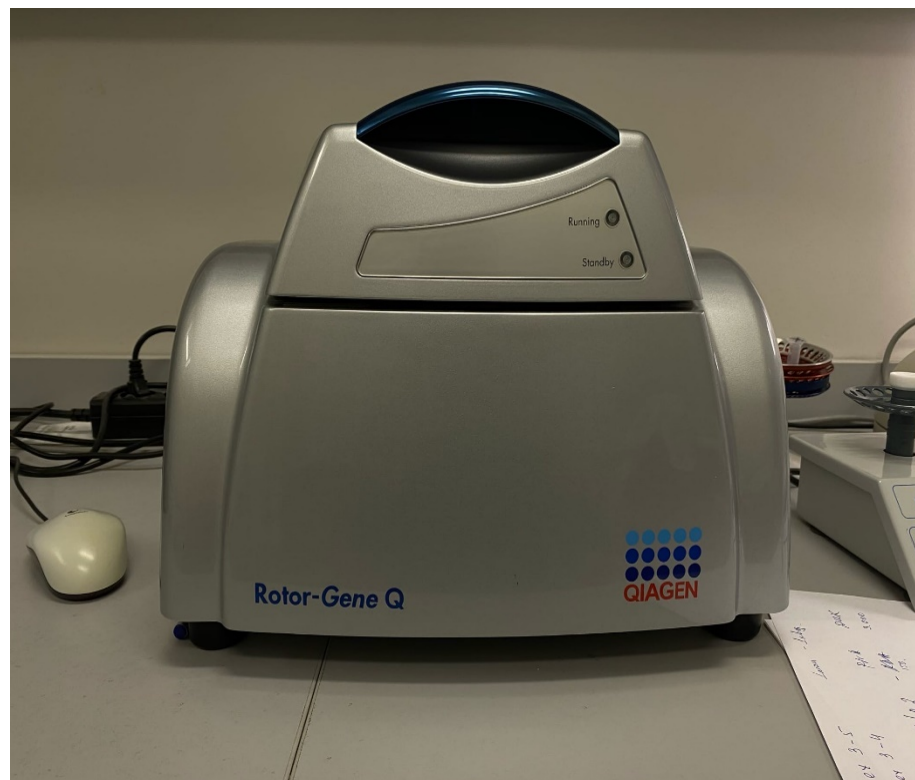


Рисунок 2 – Амплификатор Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Australia)

Для количественного определения ДНК ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6 использовали набор реагентов для ПЦР в режиме «реального времени» «АмплиСенсЕВВ/СМВ/ННВ6-скрин-FL».  $\beta$ -глобиновый ген использовали в качестве эндогенного внутреннего контроля.

Результаты исследования и скорость накопления генетического материала верифицировали с помощью оригинального программного обеспечения Rotor Gene 6000 Series Software 1.8.17.5 (Рисунки 3–5).

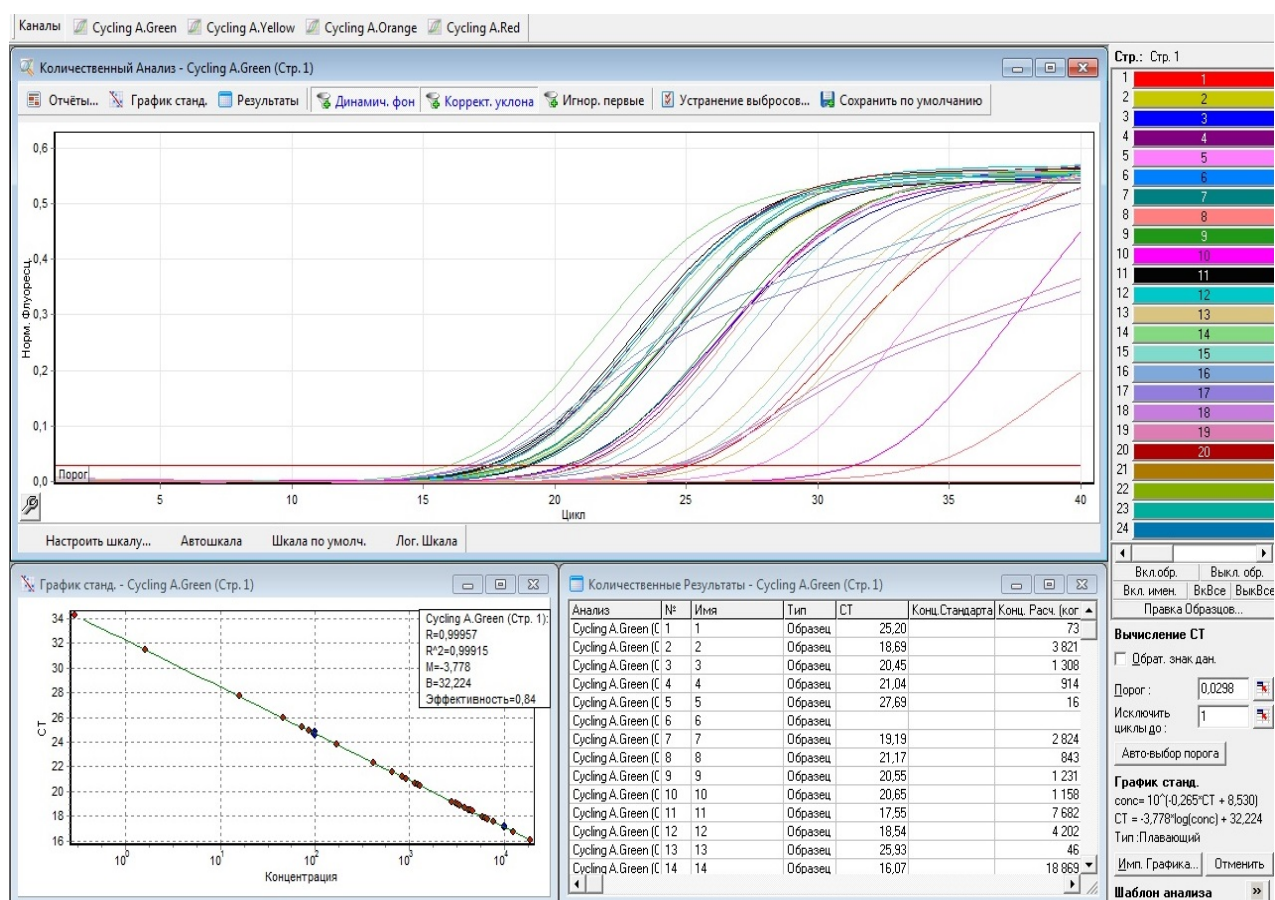


Рисунок 3 – Принтскрин детекции ВЭБ

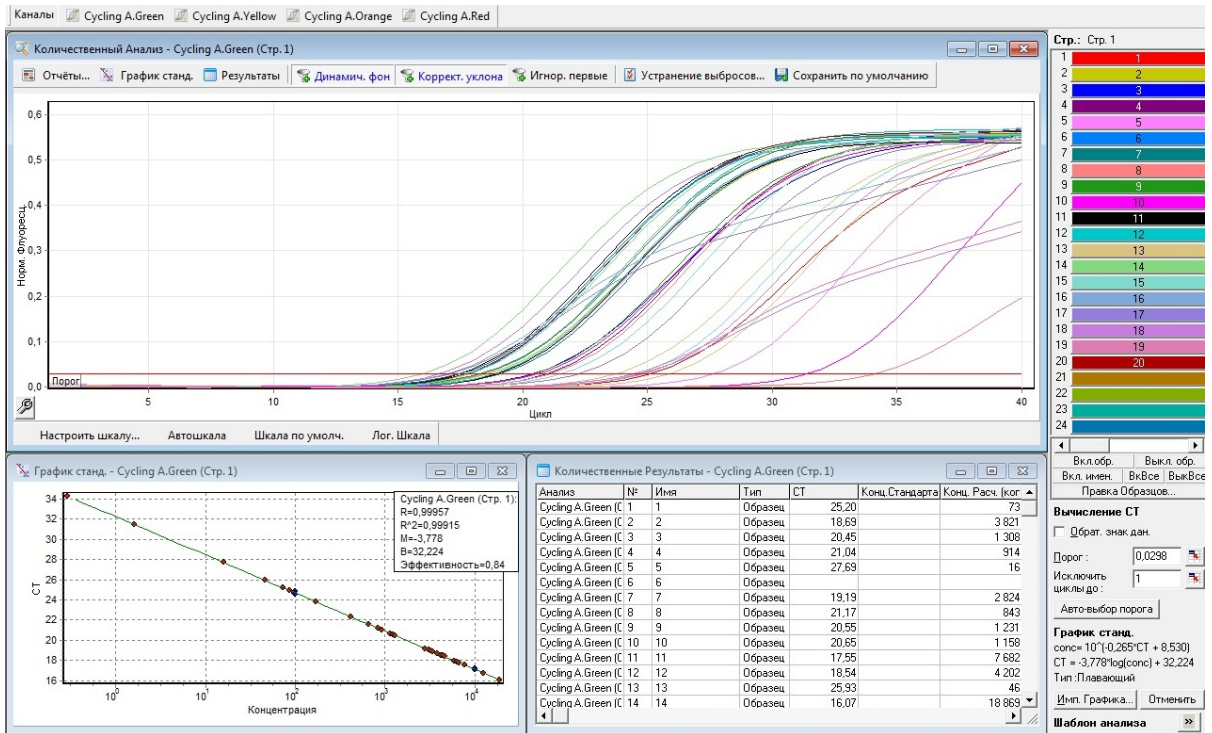


Рисунок 4 – Принтскрин детекции ЦМВ

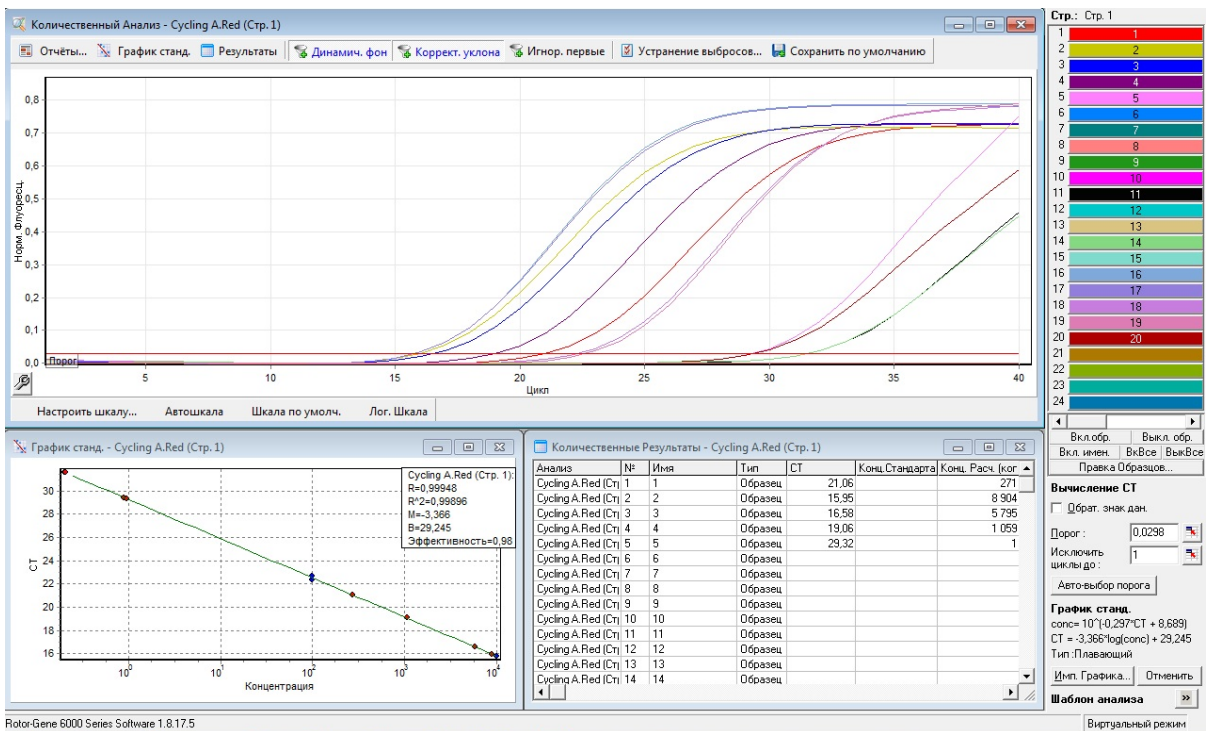


Рисунок 5 – Принтскрин детекции ВГЧ-6 типа

При интерпретации количественных данных использовали рекомендации производителя тест-систем, разработанные для анализа ВПЧ в урогенитальных соскобах.

В клинической части исследования помимо детекции ВГЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР проводили обследование пациентов на ИППП:

*Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium, Trichomonas vaginalis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, HSV-1,2.*

### ***In vitro* моделирование ЦМВ инфекции сперматозоидов**

ЦМВ АД 169 штамм получили из Государственной коллекции вирусов НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. Вирус размножали и титровали в фибробластах легких эмбриона человека. Предварительно отмытые сперматозоиды из неинфицированных образцов инкубировали с инокулятом ЦМВ в течение 2 ч при 37°C. Множественность инфекции составляла 0,1 бляшкообразующих единиц на клетку. Контрольные неинфицированные сперматозоиды инкубировали с DMEM в тех же условиях. После инкубации с вирусом сперматозоиды промывали и окрашивали, как описано выше. Слайды анализировали с использованием системы конфокальной микроскопии Leica TCS SP5 (Wetzlar, Germany) в тот же или на следующий день. Флуоресцентная и дифференциальная интерференционная контрастная оптика Номарского использовались одновременно для визуализации флуоресцентных сигналов и не флуоресцентных неокрашенных структур сперматозоидов. Ряд оптических срезов на расстоянии 0,5  $\mu\text{m}$  брали вдоль оси z для определения местоположения вируса в инфицированных клетках.

### ***Иммуноцитохимическое исследование***

Образцы спермы с высокой концентрацией ЦМВ окрашивали иммуноцитохимическим методом. Сперматозоиды дважды промывали физиологическим раствором, забуференным фосфатом и центрифугировали (500g,



8 мин). Супернатант отделяли и подсчитывали количество сперматозоидов с помощью гемоцитометра. Затем разбавляли аликвоты физиологическим раствором, забуференным фосфатом до  $5 \times 10^6$  сперматозоидов/мл и 100 мкл этой суспензии наносили на слайды, покрытые 0.1% поли-L-лизинном (Menzel-Glaser, Braunschweig, Germany) и инкубировали в течение 15 мин. Сперматозоиды фиксировали в метаноле в течение 30 мин при 20°C. После промывки сперматозоидов производили блокировку в 5% бычьим плазменном сывороточном альбумине в течение 2 часов при 4°C, после блокировки сперматозоиды инкубировали с мышинными моноклональными антителами к белку ЦМВ pp65 (1:100; Abcam, Cambridge, UK) в течение ночи в увлажненной камере при 4°C. В качестве отрицательного контроля использовали сперматозоиды, инкубированные только с блокирующим буфером. Затем сперматозоиды 3 раза отмывали физиологическим раствором, забуференным фосфатом, и инкубировали с ФИТЦ-конъюгированными кроличьими анти-мышинными поликлональными антителами (1:30; Dako, Glostrup, Denmark) на протяжении 30 мин при 37°C в темноте. Образцы окрашивали пропидием иодида (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA), отмывали физиологическим раствором, забуференным фосфатом, и фиксировали с помощью Vectashield (Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA). Образцы анализировали с использованием флуоресцентного микроскопа Model BZ-9000; Keyence, Osaka, Japan (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Цифровой флуоресцентный микроскоп Keyence BZ-9000 (Япония)

Изображения создавали с использованием анализатора BZ-II Analyzer v. 1.42 software (Keyence), комбинируя световые и флуоресцентные изображения.

### ***Количественное электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов (ЭМИС)***

Эякулят после разжижения переливали в центрифужную пробирку объемом 15 мл, добавляли физиологический раствор до пятикратного разведения. Перемешивали и добавляли 0,2–0,3 мл 2,5% раствора глутарового альдегида на 0,1М какодилатном буфере (рН 7,2). Материал центрифугировали при 1000об/мин 15 мин для осаждения сперматозоидов. Надосадочную жидкость сливали, к осадку добавляли 2 мл свежего фиксатора. Фиксацию проводили в течение 3–12 час при +4°C. Осадок постфиксировали 1% осмиевой кислотой и заливали в эпон. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме UltraCut III Reichert (Германия) алмазным ножом (Diatome, Швейцария), контрастировали цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 1400, JEOL, Япония (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Электронный микроскоп JEOL JEM 1400 (Япония)

### *Определение концентрации цитокинов*

Концентрацию цитокинов в образцах эякулята оценивали методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя для обнаружения ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  наборы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. Чувствительность определения цитокинов составляла 0,5 пг/мл (ИЛ-6), 1 пг/мл (ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ) и 2 пг/мл (ИНФ- $\gamma$ ).

### *Лечение*

Проведено сравнительное открытое исследование эффективности лечения ХП/СХТБ ША с учетом этиологии заболевания.

После получения результатов предварительного исследования пациенты с ХП/СХТБ ША были распределены в три группы:

**Группа IA** включала 64 пациента с хроническим абактериальным простатитом с выявленными герпесвирусами IV–VI типа и папилломавирусами, которых лечили валацикловиром 500 мг/сут в течение 90 дней и суппозитории интерферон  $\alpha 2\beta$  с антиоксидантами 1 млн МЕ/сут в течение 30 дней.

**Группа IB** включала 39 пациентов с хроническим абактериальным простатитом с выявленными герпесвирусами IV–VI и папилломавирусами, которые получали суппозитории интерферон  $\alpha 2\beta$  с антиоксидантами 1 млн МЕ/сут в течение 20 дней (мужчинам с бесплодием – 3 млн МЕ 2 раза в день – 10 дней, затем 3 раза в неделю (также 2 раза в день) в течение последующих 3 недель), тамсулозин 0,4 мг/сут внутрь в течение 90 дней (при наличии в домене «мочеиспускание» 2 баллов и более или при снижении максимального потока мочи ниже 15 мл/с) и суппозитории диклофенак 50 мг/сут в течение 10 дней (при уровне боли 4 и более).

**Группа II** сравнения включала 184 пациента с ХП/СХТБ с отрицательными результатами вирусологических тестов. Эти мужчины получали стандартное лечение: левофлоксацин 500 мг по 1 таб в день в течение 28 дней,

тамсулозин 0,4 мг/сут внутрь в течение 90 дней (при наличии в домене «мочеиспускание» 2 баллов и более или при снижении максимального потока мочи ниже 15 мл/с) и суппозитории диклофенак 50 мг/сут в течение 10 дней (при уровне боли 4 и более).

Пациентов с выявленными ВПЧ ВКР включали в исследования лишь в том случае, когда эти вирусы находились в качестве коинфекции к герпесвирусам IV–VI типа. Пациентов с ВПЧ ВКР в качестве моноинфекции исключали из исследования.

При верификации бесплодия терапию интерферон  $\alpha 2\beta$  мужчинам обеих групп проводили в дозе 3 млн МЕ 2 раза в день – 10 дней, затем 3 раза в неделю (также 2 раза в день) в течение последующих 3 недель.

Эффективность лечения оценивали по динамике баллов шкалы NIH-CPSI – ежемесячно в течение 6 мес. Наличие герпесвирусов и их концентрацию в пробах оценивали через 3 мес после начала лечения. Контроль урофлоуметрии проводили через 3 мес после начала терапии. Эректильную функцию оценивали с помощью шкалы МИЭФ-5 (Приложение Г) [184].

### **2.3 Статистические методы анализа**

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010-16. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ).

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы ( $M$ ) и максимального и минимального значений ( $min$ ;  $max$ ).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался  $t$ -критерий Стьюдента.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался  $U$ -критерий Манна-Уитни.

Статистическая значимость различий количественных показателей, имеющих нормальное распределение, между группами оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа путем расчета критерия  $F$  Фишера.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона.

В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке менее 10, нами рассчитывался критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, позволяющей уменьшить вероятность ошибки первого типа, т. е. обнаружения различий там, где их нет.

В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера.

При сравнении средних показателей, рассчитанных для связанных выборок (например, значений показателя до лечения и после лечения), использовался парный  $t$ -критерий Стьюдента. Для сравнения связанных выборок при непараметрическом их распределении использовали  $W$ -критерий Уилкоксона.

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕРПЕСВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА И ПАПИЛЛОМАВИРУСОВ ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА У МУЖЧИН С БЕСПЛОДИЕМ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА**

#### **3.1 Частота выявления герпесвирусов IV–VI типов и папилломавирусов высокого канцерогенного риска в группах пациентов**

В группах 1–3 суммарно ДНК ВГЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР была выявлена в эякуляте у 142/437 (32,5%) обследованных пациентов (Таблица 7). В образцах спермы, полученных от практически здоровых мужчин в группе 4, ДНК изучаемых вирусов обнаружена не была. Полученные данные показали, что присутствие каждого из определяемых вирусов было ассоциировано как с бесплодием, так и с ХП/СХТБ. Среди ВГЧ в виде моноинфекции несколько чаще встречался ВГЧ-6 (7,3%), среди ВПЧ ВКР – генотипы А9 (5,5%) ( $p>0,05$ ).

Следует отметить, что около 3% образцов спермы содержали ДНК 2-х ВГЧ (ВЭБ+ЦМВ, ВЭБ+ВГЧ-6, ЦМВ+ВГЧ-6) и приблизительно столько же – сочетания 2–3 генотипов ВПЧ ВКР, причем в сочетаниях чаще обнаруживались вирусы с генотипами А9. В нескольких образцах спермы (1,6%) были одновременно выявлены ДНК ВГЧ и ВПЧ ВКР (Таблица 7). Суммарно сочетанная инфекция ВГЧ IV-VI и ВПЧ ВКР имела в 30 из 437 эякулятов 6,9%.

Таблица 7 – Частота встречаемости герпесвирусов IV–VI типов и вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска в сперме мужчин исследуемых групп

Вирусы	Частота выявления ДНК герпесвирусов				Частота выявления ДНК ВПЧ ВКР				Сочетание ВГЧ+ВПЧ ВКР	Всего
	ВЭБ	ЦМВ	ВГЧ-6	Сочетания вирусов	A5/6	A7	A9	Сочетания генотипов		
Пациенты										
Группа 1 бесплодие + ВЗ УГТ, n=180	6 (3,3)	11 (6,1)*	13 (7,2)	6 (3,3)	5 (2,8)	4 (2,2)	10 (5,6)	7 <sup>a</sup> (3,9)	5 (2,5)	67 (37,2)
Группа 2 идиопатическое бесплодие n=175	5 (2,8)	7 (4,0)	13 (7,4)	3 (1,7)	5 (2,8)	6 (3,4)	10 (5,7)	1 <sup>b</sup> (0,6)	1 (0,6)	51 (29,1)
Группа 3 фертильные мужчины + ВЗУГТ, n=82	2 (2,4)	3 (3,6)	6 (7,3)	3 (3,6)	1 (1,2)	1 (1,2)	4 (4,9)	3 <sup>b</sup> (3,6)	1 (1,2)	24 (29,3)
Всего n=437 (%)	13 (2,9)	21 (4,8)	32 (7,3)	12 (2,7)	11 (2,5)	11 (2,5)	24 (5,5)	11 (2,5)	7 (1,6)	142 (32,5)
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.036/0.063	>0.05	>0.05

\*Количество инфицированных пациентов (%);  $p^{a-b}=0,036$  ( $X^2=4,43$ )  $p^{b-b}=0,063$  ( $X^2=3,47$ ); ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр, ЦМВ – цитомегаловирус, ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6 типа, ВПЧ ВКР – вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска

Данные о частоте обнаружения каждого изученного ВГЧ IV–VI типов в 437 эякулятах суммарно при моно- и при сочетанных инфекциях как с другими ВГЧ, так и с ВПЧ ВКР показали, что ВЭБ был обнаружен в 24 эякулятах (5,5%), ЦМВ – в 29 эякулятах (6,6%), ВГЧ-6 – в 45 (10,3%). Таким образом, тенденция в распределении вирусов сохранилась: во всех трех группах ВГЧ-6 встречался чаще, чем ЦМВ и ВЭБ. В среднем у бесплодных мужчин из групп 1 и 2 доля герпесвирусов составила 19,7% (70 из 355 пациентов).

В группе 1 суммарно все изученные ВГЧ были выявлены в относительно бóльшем количестве – 41/180 (22,8%). Для сравнения доля этих вирусов в группе 2 – 29/175 (16,6%), а в группе 3 – 15/82 (18,3%). При этом различия между группами не достигают статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

Суммарно среди бесплодных мужчин (группы 1 и 2) у 54 из 355 (15,2%) выявляли ВПЧ ВКР, а среди фертильных мужчин с ХП/СХТБ (группа 3) – у 10 из 82 (12,2%). Всего число генотипов ВПЧ ВКР, выявленных в эякулятах во всех группах 1–3 составило 78. Анализ результатов суммарной оценки встречаемости ВПЧ ВКР при моно- и сочетанных инфекциях эякулятов показал, что в группе 1 ВПЧ ВКР всех генотипов было выявлено достоверно больше (40/180 – 22,2%), чем в группе 2 (25/175 – 14,3%) и группе 3 (13/82 – 15,9%), причем генотипы А9 преобладали во всех группах и суммарно составили 8,9% (39 из 437). Обработка результатов показала, что разница между группами 1 и 2 достигает статистической значимости ( $\chi^2=6,136$ ,  $p=0,014$ ). Таким образом, выявление сочетаний различных генотипов ВПЧ ВКР в эякуляте было ассоциировано с мужским бесплодием на фоне ХП/СХТБ.

Графические данные по распределению генотипов ВПЧ ВКР представлены на Диаграмме 1.



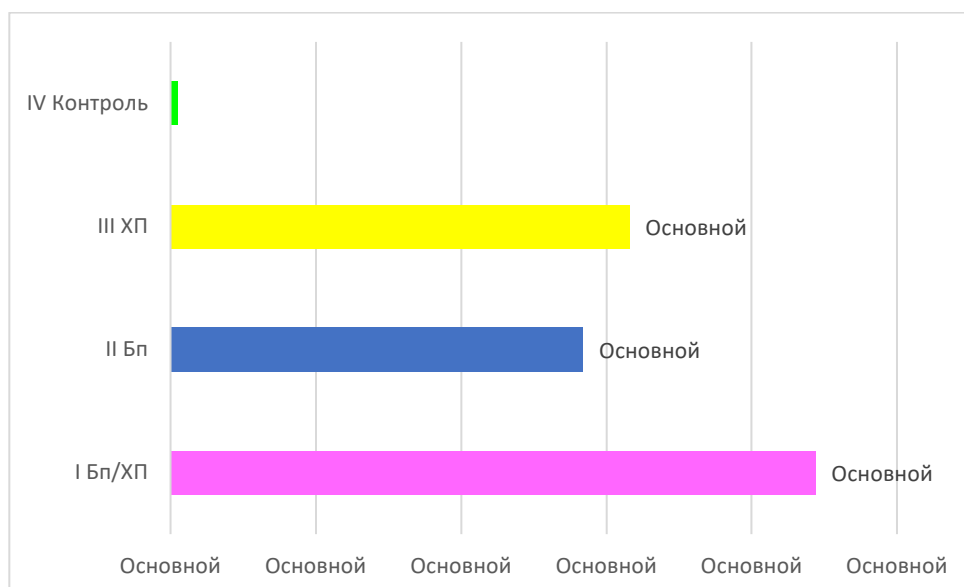


Рисунок 8 - Выявление генотипов ВПЧ ВКР А5/6, А7 и А9 у мужчин исследуемых групп

Также выполнен анализ значимости одновременного микст-инфицирования несколькими генотипами ВПЧ ВКР. Сочетанные генотипы выявили у 7 пациентов группы 1 (3,9%) и у 1 пациента группы 2 (0,6%), различие между группами имеет статистическую значимость ( $X^2=4,43$ ;  $p=0,036$ ). Таким образом, одновременное инфицирование эякулята несколькими типами ВПЧ было достоверно ассоциировано с бесплодием и ХП/СХТБ.

Таким образом, в результате исследования наблюдали большее распространение ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 типа, а также числа микст инфицирования ВПЧ ВКР эякулята бесплодных мужчин с ХП/СХТБ.

### 3.2 Оценка влияния ВГЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР на основные показатели спермограммы

Для оценки вирусной инфекции в качестве этиопатогенетического фактора бесплодия было проведено сравнение показателей качества спермы между инфицированными и неинфицированными эякулятами в каждой группе (Таблица 8). Анализ данных с помощью t критерия Стьюдента показал, что

у пациентов группы 1 и 3 концентрация половых клеток в инфицированных эякулятах была достоверно ниже по сравнению с неинфицированными ( $p < 0,05$ ). Также значимые различия были обнаружены при сравнении долей морфологически нормальных форм сперматозоидов. Статистически значимые различия выявлены между инфицированными (вирус+) и неинфицированными (вирус-) эякулятами в группах 1 и 3 ( $p < 0,05$ ).

Таблица 8 – Сравнительный анализ основных показателей спермограмм у инфицированных вирусами и неинфицированных пациентов

Основные показатели спермограммы	Группа 1 бесплодие+ ХП/СХТБ n= 154		Группа 2 Идиопатическое бесплодие n=121		Группа 3 Фертильные ХП/СХТБ n=67	
	вирус+ (n=64)	вирус- (n=90)	вирус+ (n=51)	вирус- (n=70)	вирус+ (n=22)	вирус- (n=45)
Концентрация сперматозоидов ( $10^6$ /мл)	7,1±2,4	26,2±7,7	21,8±6,2	27,3±8,4	24,2±6,7	46,3±12,4
	<b>p=0,017</b>		p>0,05		<b>p=0,037</b>	
Подвижность сперматозоидов (a+b), %	25,6±7,6	33,1±8,5	26,4±7,7	39,2±10,2	31,3±8,7	32,6±9,1
	p>0,05		p>0,05		p>0,05	
Морфологически нормальные формы (%)	11,9±2,5	25±7,9	17,3±5,0	31,9±8,1	17,7±5,2	32,5±9,3
	<b>p=0,011</b>		p>0,05		<b>p=0,021</b>	

Анализ инфицированных эякулятов позволил установить, что изученная вирусная инфекция может иметь этиологическое значение при бесплодии, ассоциированном с ХП/СХТБ, и негативно влиять на концентрацию и морфологию

зрелых половых клеток, причем как у пациентов с бесплодием, так и у фертильных мужчин с ХП/СХТБ.

Представляется важным оценить влияние каждого из ВГЧ IV–VI типов (ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6) на основные параметры эякулятов. Данные для более детальной оценки влияния каждого из изучаемых герпесвирусов на качество спермы представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Основные показатели качества эякулятов при наличии и отсутствии ЦМВ, ВГЧ-6 и ВЭБ

	ВЭБ+	ЦМВ+	ВГЧ-6+	Без вирусов
Концентрация сперматозоидов ( $10^6$ /мл)	28,2±7,3	<b>19,7±5,6<sup>a</sup></b>	34,4±10,4	42,6±12,7 <sup>a</sup>
Подвижность сперматозоидов (a+b), %	<b>63,7±12,1<sup>b</sup></b>	29,5±7,7	28,1±8,4	32,5±7,9 <sup>b</sup>
Морфологически нормальные формы (%)	5,1±1,2	6,2±1,7	6,3±1,8	11,4±2,7

Примечание: <sup>a</sup>p=0.035, <sup>b</sup>p=0.011 (t критерий Стьюдента)

Анализ данных показал, что наличие ЦМВ было достоверно ассоциировано со сниженной концентрацией сперматозоидов (p=0.035). Неожиданным оказалось почти двукратное повышение подвижности сперматозоидов при наличии ВЭБ (p=0.011).

### 3.3 Оценка влияния количества (концентрации) герпесвирусов и вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска на бесплодие и ХП/СХТБ

Представляется актуальным определение концентрации вирусов в эякулятах обследованных пациентов в качестве их потенциальных маркеров патогенности. Концентрации вирусов определяли в копиях на 100.000 клеток. Такой подход позволяет сравнивать концентрацию вирусов в образцах эякулята с различным содержанием сперматозоидов.

В Таблице 10 представлены суммарные данные по ВПЧ ВКР всех генотипов. Наибольшей вирусная нагрузка ВПЧ ВКР оказалась в эякулятах пациентов группы 3: 2454,7 копий на 100 тыс. клеток ( $3,39 \lg_{10}$ ). Разница с группами 1 и 2 оказалась статистически значимой ( $p < 0.05$ ). Следует отметить большой разброс данных между пациентами во всех группах: минимальные значения на 100 тысяч сперматозоидов составляли 2 копии ДНК, максимальные – 1 288 249 копий ДНК, что соответствует  $6,11 \lg_{10}$ . В каждой группе были обнаружены пациенты, в эякулятах которых содержался ВПЧ ВКР в концентрациях, превышающих  $10^3/100$  тыс. кл., среди 64 инфицированных пациентов таких оказалось 21 (30,4%).

Таблица 10 – Концентрация вирусов в эякулятах пациентов с бесплодием и ХП/СХТБ

Пациенты	Концентрация ДНК, копии на 100 тысяч кл., медиана [мин.; макс.]	
	Герпесвирусы человека: ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6	Вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска
Группа 1 бесплодие +ХП/СХТБ	27 <sup>1</sup> [1; 20000]	154,9 <sup>1*</sup> [2,2; 1288249,5]

## Продолжение Таблицы 10

Группа 2 идиопатическое бесплодие	57 <sup>2</sup> [4; 131127]	501,2 <sup>2*</sup> [7,9; 117489,7]
Группа 3 фертильные с ХП/СХТБ	16 <sup>3</sup> [3; 59613]	2454,7 <sup>3*</sup> [114,8; 87096,3]
Суммарно	28 [1; 131127]	380,2 [2,2; 1288249,5]

Примечание: расчет с помощью U критерия Манна-Уитни:  $p^{1-2} = 0,0016$ ;  $p^{1-3} = 0,0968$ ;  $p^{2-3} = 0,0033$ ;  $p^{1*-3*} < 0,0001$ ;  $p^{1*-2*} < 0,0001$ ;  $p^{2*-3*} < 0,0001$ .

Таким образом, самая высокая концентрация герпесвирусов оказалась критичной для группы с идиопатическим бесплодием ( $p^{2-3} = 0,0033$ ). В то же время, обнаружение ВПЧ ВКР в эякуляте в высокой концентрации, превышающей порог клинической значимости ( $>10^3 \text{ lg}/100 \text{ тыс. кл}$ ) было достоверно ассоциировано с ХП/СХТБ ( $p < 0,0001$ ).

Количественный анализ ДНК 3-х ВГЧ суммарно, представленный в таблице 11, выявил значительную вариабельность значений в эякулятах: минимальное значение составило 1 копию ДНК, максимальное – 131 127 копий/100 тыс. кл. При этом в группе 2 медианное значение было статистически значимо выше, чем в группах 1 и 3 ( $p = 0,0016$  и  $0,0033$  соответственно).

Далее проведена оценка концентраций каждого из 3-х изученных ВГЧ в эякулятах мужчин 1–3 групп. Данные Таблицы 11 показали, что концентрация ЦМВ и ВЭБ в группе 2 была выше, чем в группах 1 и 3 ( $p < 0,0001$ ), и среди герпесвирусов ЦМВ встречался в наибольшей концентрации, которая превышает клинически значимый порог  $10^3 \text{ lg}/100.000$  клеток.

Таблица 11 – Количественный анализ ДНК герпесвирусов IV–VI типа в эякуляте

Пациенты герпесвирус+ (n=98)	Копии ДНК в 100000 кл, медиана [min, max]		
	ВЭБ (n=24)	ЦМВ (n=29)	ВГЧ-6 (n=45)
Группа 1 бесплодие+ ХП/СХТБ n=47	4 [1;27] (n=12)	265 [6;2610] (n=15)	27 [3;20000] (n=20)
Группа 2 идиопатическое бесплодие n=33	<b>49</b> [10;99] (n=7)	<b>2063</b> [15;74125] (n=9)	39 [4;131127] (n=17)
Группа 3 Фертильные с ХП/СХТБ n=18	13 [3;18] (n=5)	104 [14;1549] (n=5)	51 [4;59613] (n=8)
Суммарно	11 [1;99]	388* [6;74125]	27 [3;131127]

Примечания: значения, выделенные жирным шрифтом, статистически значимо отличаются от других в столбцах для ЦМВ и ВЭБ ( $p < 0,0001$ ); \* различие с суммарными значениями для ВГЧ-6 и ВЭБ статистически значимы ( $p < 0,001$ )

Среднемедианная концентрация ЦМВ (388 коп/100.000 кл) оказалась на порядок больше, чем сумма концентраций двух других вирусов – ВГЧ-6 и ВЭБ (27 и 11 коп/100.000 кл).

Обнаружение высокой вирусной нагрузки ЦМВ позволяет сделать важный вывод относительно его потенциальной вирулентности. Полученные данные согласуются с исследованиями Jahromi V.N. с соавт. (2020) и Mohseni M. с соавт. (2018), в которых авторы также сделали вывод о негативном влиянии ЦМВ на качество спермы. Также можно ожидать, что высокие концентрации ЦМВ в сперме приведут к большей вероятности его передачи половым путем, что наблюдается при ВИЧ-инфекции [216, 416].

### 3.4 Изучение локализации герпесвирусов в эякуляте

Представляло интерес определение ассоциации герпесвирусов с различными фракциями эякулята: клеточной и жидкой (Таблица 12).

Таблица 12 – Частота инфицирования герпесвирусами клеточной и жидкой фракций эякулятов

	ВЭБ (n=24)	ЦМВ (n=29)	ВГЧ-6 (n=45)	Всего (n=98)
Инфицированная клеточная фракция	80 <sup>a</sup>	92 <sup>b</sup>	86	87,5 <sup>c</sup>
Инфицированная жидкая фракция	20 <sup>a</sup>	58 <sup>b</sup>	86	58 <sup>c</sup>

Примечание:  $p^{a-a} < 0.05$ ,  $p^{b-b} < 0.05$ ,  $p^{c-c} < 0.05$  (точный тест Фишера).

Оказалось, что ВЭБ и ЦМВ значительно чаще обнаруживали в клеточной фракции (88%), чем в жидкостной (47%) ( $p=0,026$ ). В то же время ВГЧ-6 был одинаково часто распределен в различных фракциях.

Таким образом, имеется основание полагать, что ВГЧ находятся в тесном контакте с мужскими половыми клеткам и оказывают цитопатическое действие на них. При этом плазменную фракцию ВГЧ следует рассматривать как резервуар для перехода ее в патогенетически более опасное состояние – прикрепление к сперматозоидам или даже проникновение вирусов внутрь.

Обнаружение исследуемых вирусов в клеточной фракции может свидетельствовать о том, что эти агенты либо прикреплены к сперматозоидам, либо находятся внутри половых клеток. При этом вирусы могут оказывать патоспермическое действие, приводящее к ухудшению параметров спермы и фертильности, что наблюдали в этом исследовании, а также в других исследованиях [190, 216].

Обнаружение вирусов в клеточной фракции может повышать частоту инфицирования яйцеклетки с последующими нежелательными исходами беременности, что наблюдали в исследовании [310].

Следующая часть исследования посвящена изучению локализации ЦМВ в сперматозоидах.

### **3.5 Инфицирование интактного эякулята цитомегаловирусом *in vitro* (экспериментальное исследование)**

Концентрация ЦМВ была наибольшей среди всех изучаемых герпесвирусов. Самые высокие значения концентрации ЦМВ в группе идиопатического бесплодия имели достоверное отличие от других групп, где данный показатель был на порядок ниже.

Поскольку ЦМВ обнаруживали в наибольшей концентрации в образцах спермы, взаимодействие ЦМВ и сперматозоидов было изучено более подробно. Иммуноцитохимическое исследование резко положительных клинических образцов и *in vitro*-инфицированных сперматозоидов выявило положительное окрашивание в 6 и 2% сперматозоидов соответственно (Рисунки 9 и 10 соответственно). Вирусные белки были визуализированы в головках сперматозоидов (Рисунки 9А, 9D, 10А, 10D), шейках (Рисунки 9С, 9Е, 10С) и хвостах. В некоторых клетках наблюдали иммунное окрашивание экваториальных областей головок сперматозоидов (Рисунок 10D). В контрольных образцах вирусный белок не обнаружен (Рисунки 9В, 10В). Серия оптических срезов, взятых вдоль оси z, продемонстрировала не только прикрепление вируса к клеточной мембране, но также и внутриклеточную локализацию ЦМВ (Рисунок 10D).



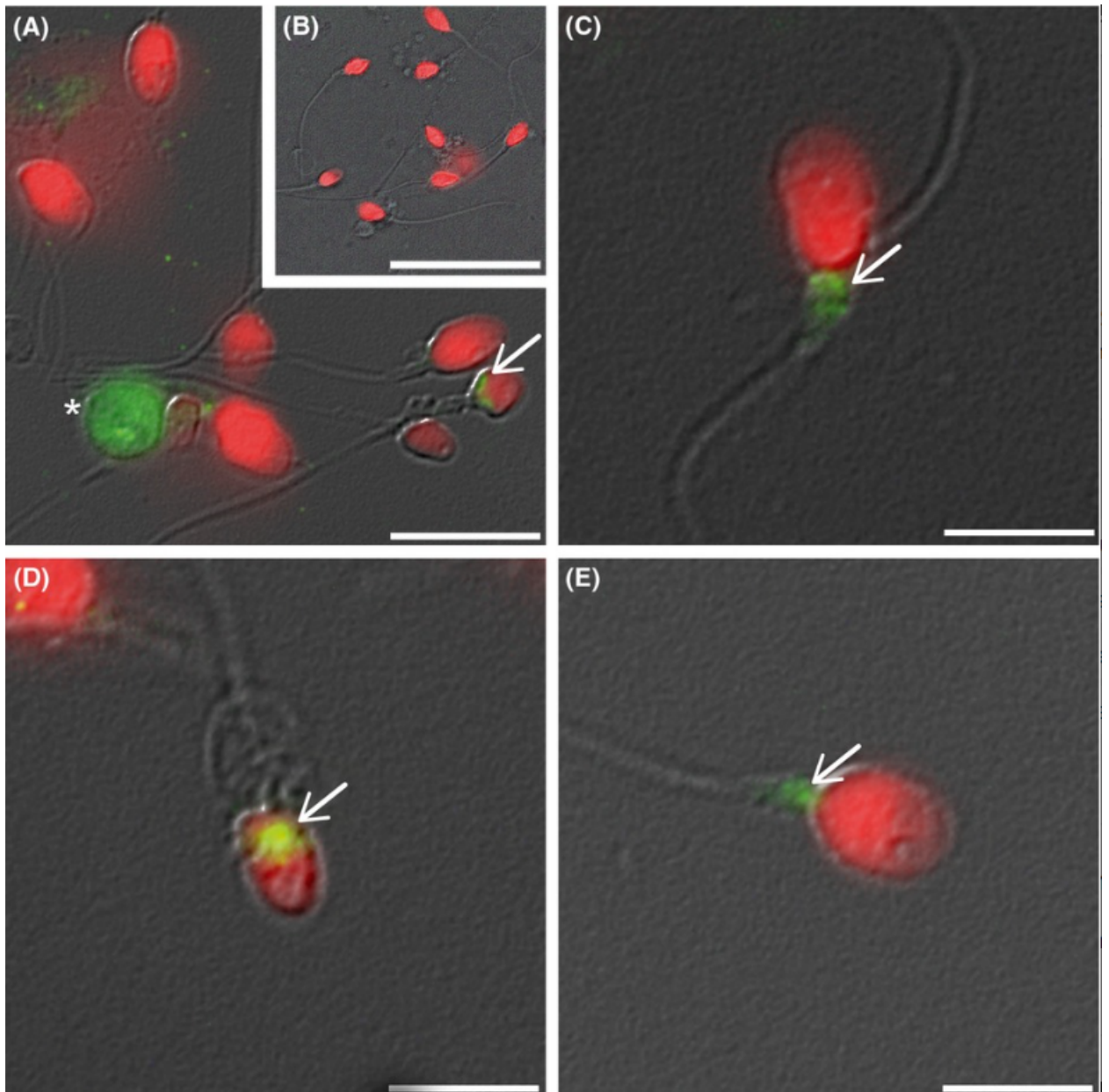


Рисунок 9 – Локализация цитомегаловирусного протеина в клинических образцах с помощью иммунофлуоресценции

Примечание: ЦМВ-протеин pp65 (стрелки) визуализируется в головках (А, D) и шейках (С, E) сперматозоидов, полученных из клинических образцов с высокой концентрацией ЦМВ. Вирус не визуализировался в контрольных образцах (вставка В). На рис А положительно окрашенная клетка (не сперматозоид) обозначена звездочкой (\*). Ядра окрашены пропидиум йодидом. Масштаб панели – 10 мкм для рис. А, 30 мкм для В и 5 мкм для С, D, E.

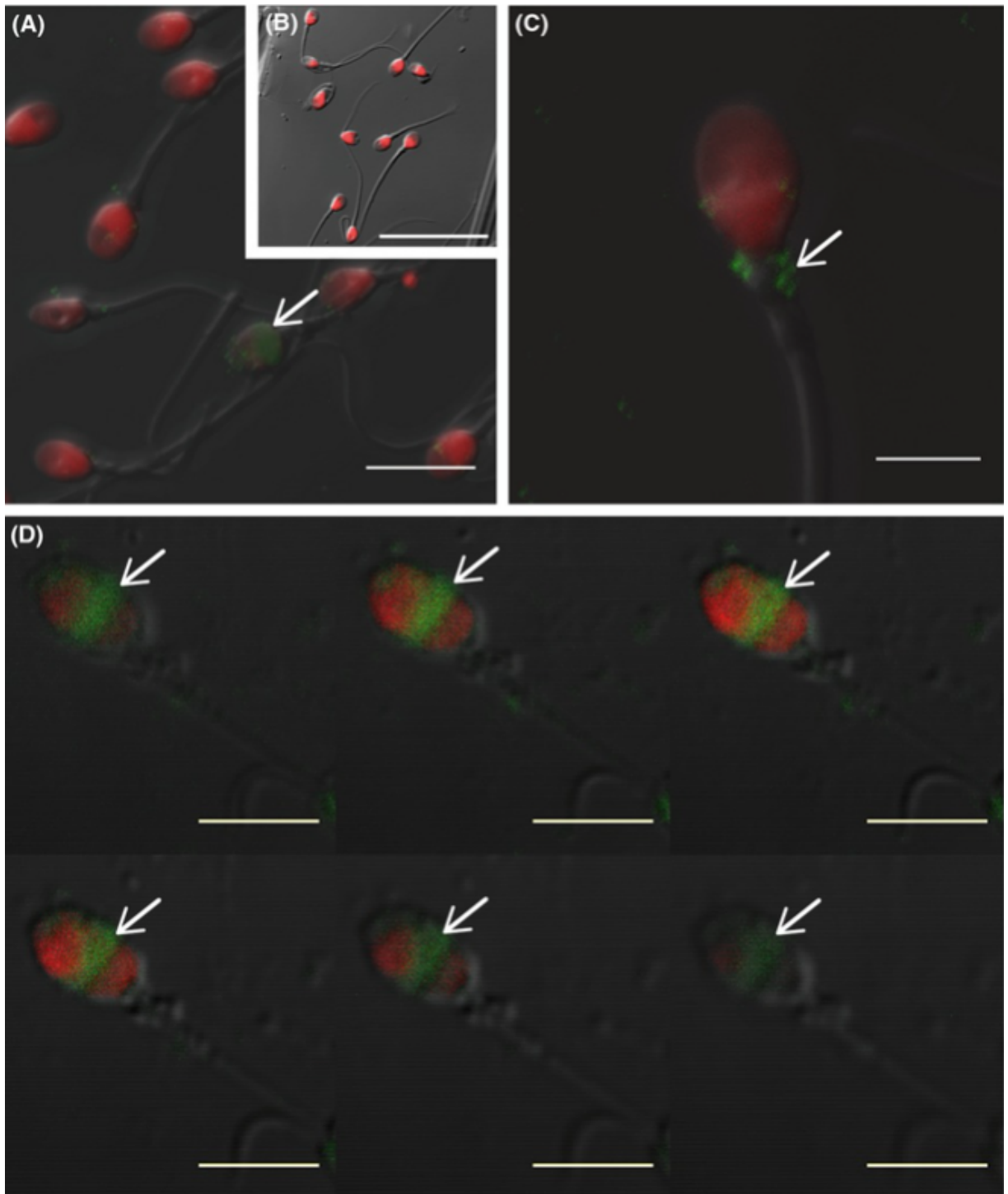


Рисунок 10 – Локализация цитомегаловирусного протеина в сперматозоидах, инфицированных *in vitro* с помощью иммунофлуоресценции

Примечание: ЦМВ-протеин рр65 (стрелки) визуализируется в головках (А, D) и шейках (С) сперматозоидов, инкубированных с ЦМВ *in vitro*. Серия оптических срезов Z-оси толщиной 0,5 мкм демонстрирует внутриклеточную локализацию вирусного протеина (D). Вставка (В) демонстрирует отсутствие иммунного окрашивания контрольных сперматозоидов, которых не инкубировали с ЦМВ. Ядра окрашены пропидиум йодидом. Масштаб панели – 10 мкм для рис. А, 30 мкм для В и 5 мкм для С, D.

Таким образом, получены доказательства проникновения ЦМВ внутрь мужских половых клеток. ЦМВ способен инфицировать сперматозоиды как в эксперименте *in vitro*, так и в клинических случаях мужчин с бесплодием.

Насколько нам известно, это первое успешное экспериментальное *in vitro* инфицирование ЦМВ сперматозоидов.

## ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ХП/СХТБ И БЕСПЛОДИЯ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВГЧ И ВПЧ ВКР

### 4.1 Клиническая характеристика пациентов

Возраст находившихся под наблюдением 287 мужчин с основным диагнозом ХП/СХТБ составлял от 23 до 65 лет (в среднем  $37,1 \pm 11,2$ ). Анамнез продолжительности заболевания – от 1 до 23 лет (в среднем  $7,5 \pm 2,1$  года). Длительность симптомов на момент обращения – от 3 до 12 месяцев.

У всех мужчин перед включением в исследование была исключена мочевиная инфекция традиционными уропатогенами (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp* и т.д.). Содержание лейкоцитов при микроскопии секрета предстательной железы у всех 287 пациентов составляло свыше 10 в поле зрения. Согласно международной классификации, все они имели синдром хронической тазовой боли IIIa. При этом 23 пациента состояли в бесплодном браке.

Интеркуррентные заболевания имели 152 пациента (53,0%), среди них: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника, хронический бронхит, хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический холецистопанкреатит, артроз, хронические дерматозы и другие. Травмы и различные оперативные вмешательства перенесли 40 человек (13,9%): аппендэктомия, герниопластику, флебэктомия, циркумцизио и другие. До включения в исследование 79 пациентов (27,5%) получали лечение по поводу диагноза «хронический простатит». Это лечение с различной частотой включало антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты,  $\alpha$ -блокаторы, препараты на основе экстракта простаты, а также немедикаментозное лечение: массаж предстательной железы, физиотерапевтические процедуры.

У 14 пациентов в ходе обследования молекулярно-генетическим методом выявлены ИППП: *Chlamydia trachomatis* (4 случая), *Trichomonas vaginalis* (2 случая), *M. genitalium* (3 случая) и *U. urealyticum* (5 случаев). Из них

у 9 пациентов согласно клинико-лабораторным критериям верифицировали уретрит: хламидийный (3 случая), трихомонадный (1 случай), микоплазма гениталиум (2 случая), уреоплазменный (3 случая). Во всех этих 9 случаях уретрита содержание лейкоцитов не превышало 20 в поле зрения, что соответствовало воспалению низкой степени (low grade urethritis) [330].

При этом у 5 из 9 пациентов с уретритом клинически определялись скудные слизистые выделения с тенденцией к саморазрешению. В то же время, уретральные симптомы (дизурия, жжение, дискомфорт и т.д.) без уретрита имелись у 5 из 14 пациентов с ИППП.

В зависимости от выявления вирусов герпеса IV–VI типов и ВПЧ ВКР и применяемого лечения пациенты были распределены в 3 группы:

- **Группа IA** включала 64 пациента с ХП/СХТБ с выявленными герпесвирусами IV–VI и папилломавирусами, которых лечили валацикловиром 500 мг/сут в течение 90 дней и суппозитории интерферон  $\alpha 2\beta$  с антиоксидантами 1 млн ЕД/сут в течение 30 дней

- **Группа IB** включала 39 пациентов с хроническим абактериальным простатитом с выявленными герпесвирусами IV–VI и папилломавирусами, которые получали суппозитории интерферон  $\alpha 2\beta$  с антиоксидантами 1 млн МЕ/сут в течение 20 дней, тамсулозин 0,4 мг/сут внутрь в течение 90 дней (при наличии в домене «мочеиспускание» 2 баллов и более или при снижении максимального потока мочи ниже 15 мл/с) и суппозитории диклофенак 50 мг/сут в течение 10 дней (при уровне боли 4 и более).

- **Группа II** сравнения, включала 184 пациента с хроническим абактериальным простатитом с отрицательными результатами вирусологических тестов. Эти мужчины получали стандартное лечение: левофлоксацин 500 мг по 1 таб в день в течение 28 дней, тамсулозин 0,4 мг/сут внутрь в течение 90 дней (при наличии в домене «мочеиспускание» 2 баллов и более или при снижении максимального потока мочи ниже 15 мл/с) и суппозитории диклофенак 50 мг/сут в течение 10 дней (при уровне боли 4 и более).

Пациентов с ВПЧ ВКР включали в исследования только, если эти вирусы выявлялись в дополнение к герпесвирусам IV–VI типа. При выявлении ИППП проводили стандартное антимикробное лечение согласно клиническим рекомендациям РОДВиК.

Для оценки однородности групп пациентов проведен анализ их клинических данных (Таблица 13).

Таблица 13 - Возраст и анамнестические данные пациентов с ХП/СХТБ

	Группа IA n=64	Группа IB n=39	Группа II n=184
Возраст участников, лет	34,5±10,3	37,1±11,8	38,4±12,2
Анамнез заболевания, лет	8,6±2,1	7,6±1,9	7,4±1,7
Продолжительность симптомов, мес	4,2±1,1	5,1±1,3	4,8±1,5
Интеркуррентные заболевания (n, %)	29 (45.3%)	21 (53.8%)	102 (55.4%)
Перенесенное оперативное лечение (n, %)	8 (12.5%)	6 (15.4%)	26 (14.1%)
Ранее проводимое лечение ХП/СХТБ (n, %)	23 (35.9%) <sup>1</sup>	15 (38.5%) <sup>2</sup>	41 (22,3%) <sup>3</sup>
Бесплодие (n, %)	5 (7,8%)	3 (7,7%)	14 (7,6%)
Анамнез «уретральных»* инфекций, передаваемых половым путем (n, %)	29 (45,3%) <sup>4</sup>	18 (46,1%) <sup>5</sup>	51 (27,7%) <sup>6</sup>

Примечания: \* под «уретральными» понимали гонококковую, хламидийную, уреа-микоплазменную и трихомонадную ИППП; .  $p^{1-3}=0,032$ ,  $p^{2-3}=0,035$ ,  $p^{4-6}=0.01$  и  $p^{5-6}=0.024$  (критерий Хи-квадрат)

Анализ данных показал, что ранее проведенные курсы лечения «хронического простатита» достоверно чаще отмечали в группах IA и IB – 36,9% против 22,3% в группе сравнения II (достоверность разницы  $p=0.008$ ). По-видимому, это было связано с тем, что в случае ХП/СХТБ, ассоциированного с ВГЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР, наблюдались более частые обострения и более выраженные симптомы, которые вынуждали пациентов обращаться за медицинской помощью и проходить лечение.

Также, статистические расчеты показали, что разница между значениями частот уретральных ИППП в группах IA+B и II достоверна ( $p=0.003$ ), т. е. в анамнезе у пациентов с выявленными герпесвирусами IV–VI и ВПЧ ВКР чаще имеются «уретральные» ИППП (45,6% против 27,7%). Остальные показатели не отличались между группами. Полученные данные косвенно свидетельствуют о более рискованном сексуальном поведении, причиной которого явилось инфицирование ИППП и ВГЧ IV–VI типа с ВПЧ ВКР.

Представляется важным отметить, что бесплодие в перечне коморбидных состояний наблюдали у 23 мужчин. При этом в группе IA было 5 из 64 человек (7,8%), в группе IB – 3 из 39 человек (7,7%), а в группе II – 15 из 184 человек (8,2%). Различий в частоте бесплодия между группами не наблюдали ( $p>0.05$ ).

Пациенты предъявляли жалобы на боль в промежности – 192 (66.9%), в мошонке – 58 (20.2%), в половом члене – 36 (12.5%), боль ниже пояса или в надлобковой области – 33 (11.5%) мужчин. Болевые ощущения появлялись или усиливались во время (или после) мочеиспускания у 27 мужчин (9,4%) и эякуляции у 16 (5,6%) пациентов.

Данные болевые симптомы сопровождалась признаками нарушения мочеиспускания. Так, учащенное мочеиспускание присутствовало у 173 (60,3%) пациентов, а ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря у 148 (51,6%).

У 65 из всех 287 (22,6%) мужчин также имелись симптомы эректильной дисфункции от 12 до 20 баллов по шкале МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции, приложение 4), из которых у 52 имелась легкая степень нарушений (16–20 баллов), а у 13 – умеренная (12–15 баллов).

Результаты анкетирования, включающие жалобы на боли, мочеиспускание, эректильную дисфункцию и качество жизни представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Жалобы пациентов до лечения (по результатам анкетирования с помощью шкал NIH-CPSI и МИЭФ-5)

	Группа IA n=64	Группа IB n=39	Группа II n=184
Боль в промежности, n (%)	38 (59,4%)	30 (76,9%)	124 (67,4%)
Боль в мошонке, n (%)	12 (18,8%)	8 (20,5%)	38 (20,7)
Боль в половом члене, n (%)	7 (10,9%)	5 (12,8%)	24 (13,0%)
Боль ниже пояса над лобком, n (%)	7 (10,9%)	3 (7,7%)	23 (12,5%)
Боль или жжение во время мочеиспускания, n (%)	5 (7,8%)	4 (10,3%)	18 (9,8%)
Боль, связанная с эякуляцией, n (%)	3 (4,7%)	2 (5,1%)	11 (6,0%)
Выраженность боли, баллы*	10,2±3,1	8,7±2,8	9,4±2,9
Ощущение неполного мочеиспускания			
• n (%)	32 (50,0%)	22 (56,4%)	94 (51,1%)
• баллы*	3,1±0,8	2,8±0,7	3,0±0,9



Продолжение Таблицы 14

Учащенное мочеиспускание			
• n (%)	36 (56,3)	26 (66,7%)	111 (60,3%)
• баллы*	2,3±0,7	2,6±0,8	3,4±1,1
Влияние симптомов на повседневную жизнь, баллы*	4,1±1,5	3,4±1,1	4,3±1,3
QoL, баллы*	4,8±1,1	4,6±1,3	3,9±1,2
Эректильная дисфункция			
• n (%)	18 (28,1%)	9 (23,1%)	38 (20,6%)
• баллы*	16,0±3,6	14,8±4,3	17,1±3,4

Примечание: QoL – качество жизни

Таким образом, наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на боли, которые не отличались ни по локализации, ни по интенсивности у пациентов различных групп. Второй по частоте была группа жалоб на нарушение мочеиспускания, которые имелись более чем у половины пациентов.

Тяжесть заболевания оценивали по сумме баллов шкалы NIH-CPSI. Среди пациентов всех групп у 89 пациентов имелась легкая симптоматика (индекс NIH-CPSI- ниже 15 баллов), у 186 пациентов – средней степени тяжести (индекс NIH-CPSI 15–29), у 12 – тяжелая (более 30). Среднее значение индекса симптомов составило  $24,3 \pm 4,2$ . Среднее значение суммы доменов «боль» и «нарушение мочеиспускания» составило  $16,9 \pm 4,2$ . Суммарный балл влияния симптомов на повседневную жизнь в среднем составил  $4,1 \pm 1,3$ , а качество жизни –  $4,2 \pm 1,2$  (максимум для обоих показателей составлял 6 баллов). В Таблице 15 представлено распределение пациентов с различной тяжестью ХП/СХТБ по группам исследования.

Таблица 15 – Распределение пациентов с легкой, средней степенью и тяжелой симптоматикой ХП/СХТБ по группам исследования

	Группа IA n=64	Группа IB n=39	Группа II n=184
Легкая степень, n (%)	17 (26.6%)	13 (33.3%)	59 (32.1%)
Средняя степень, n (%)	36 (56.3%)	27 (69.2%)	123 (66.8%)
Тяжелая степень тяжести, n (%)	2 (3.1%)	1 (2.6%)	9 (4.9%)

Таким образом, различий в распределении пациентов с различными степенями тяжести ХП/СХТБ по группам не наблюдалось ( $p>0.05$ ).

Другим инструментом для оценки тяжести ХП/СХТБ является анкетирование по шкале IPSS (Международная шкала оценки простатических симптомов). Данная шкала в основном сфокусирована на симптомах нижних мочевых путей. Она позволяет оценить тяжесть симптомов опорожнения и накопления мочевого пузыря. К симптомам опорожнения относят чувство неполного опорожнения мочевого пузыря после микции, прерывистое мочеиспускание, слабая струя мочи и необходимость натуживаться при микции. К симптомам накопления относят частое мочеиспускание, внезапные позывы на мочеиспускание и ноктурия. В Таблице 16 представлены данные анкетирования с помощью IPSS.

Таблица 16 – Оценка симптомов нижних мочевых путей у пациентов с ХП/СХТБ до лечения

	Группа IA n=64	Группа IB n=39	Группа II n=184
IPSS, баллы	14,2±3,7	15,4±4,1	13,9±3,6
Симптомы опорожнения	10,1±2,2	11,3±2,6	10,2±2,7
Симптомы накопления	4,1±1,3	4,1±1,2	3,7±1,1
Качество жизни	4,0±0,9	4,7±1,1	4,1±0,8

Симптомы нижних мочевых путей в среднем соответствовали умеренным нарушениям мочеиспускания. Симптомы опорожнения и накопления не различались у пациентов исследуемых групп ( $p>0.05$ ).

### *Данные пальцевого ректального исследования*

Синдром хронической тазовой боли может быть разноплановым заболеванием, включающим в себя патологию нервных волокон, мышечно-связочного аппарата и дисфункцию ЖКТ. Для определения урологического сегмента хронической тазовой боли представляется важным клиническое исследование пациента, которое включает помимо анамнеза и жалоб пальпаторные данные. Важной частью клинического исследования, позволяющей верифицировать поражение простато-везикулярного комплекса, является пальцевое ректальное исследование (Таблица 17).

Таблица 17 – Клинические проявления ХП/СХТБ по результатам пальцевого ректального исследования

	Группа IA n=64	Группа IB n=39	Группа II n=184
Болезненность при пальпации предстательной железы (ПЖ), n (%)	53 (82,8%)	30 (76,9%)	154 (83,7%)
Асимметрия долей ПЖ, n (%)	43 (67,2%)	31 (79,5%)	132 (71,7%)
Отечность ПЖ, n (%)	14 (21,9%)	6 (15,4%)	22 (12,0%)
Очаговые болезненные изменения в ПЖ, n (%)	22 (34,4%)	14 (35,9%)	53 (28,8%)
Увеличение и/или болезненность семенных пузырьков, n (%)	10 (15,6%)	8 (20,5%)	24 (13,0%)

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов из разных групп с одинаковой частотой имелись болезненность, асимметрия долей, отечность и очаговые изменения предстательной железы, а также семенных пузырьков. При проведении пальцевого ректального исследования помимо состояния предстательной железы определяли состояние мышц тазового дна на предмет наличия в них «триггерных» точек, а также оценивали болезненность в области *pn. pudendi*, при обнаружении которого пациентов исключали из исследования с последующим направлением к неврологу.

### ***Оценка копулятивной дисфункции и личностных расстройств***

Помимо боли и нарушения мочеиспускания у пациентов выявляли симптомы копулятивной дисфункции, а также признаки сниженного настроения и тревоги. Дисфункция эякуляции объясняется нарушением одной из основных функций простато-везикулярного комплекса – моторной. Воспалительные изменения в области семенного бугорка, а также тканей предстательной железы приводят к таким симптомам, как стертый оргазм и ускоренное семяизвержение. Данные симптомы имеют значительный независимый вклад в ухудшение качества жизни пациентов.

Также, симптомы ХП/СХТБ в значительной степени влияют на психическое благополучие пациентов. В связи с этим представляется важной оценка главных показателей психического здоровья – депрессии и тревоги (таблица 18), которые определяли с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS, Приложение В).

Таблица 18 – Копулятивная дисфункция и личностные расстройства у пациентов I и II групп

	Группа IA n=64	Группа IB n=39	Группа II n=184
Ускоренное семяизвержение, n (%)	31 (48,4%)	14 (35,9%)	99 (53,8%)

Продолжение Таблицы 18

Стертый оргазм, n (%)	27 (42,2%)	19 (48,7%)	68 (37,0%)
Депрессия*,			
• n (%)	46 (71,9%) <sup>a</sup>	27 (69,2%) <sup>b</sup>	83 (45,1%) <sup>c</sup>
• баллы	7.6±2.1	6.9±1.7	6.8±1.3
Тревога*,			
• n (%)	17 (26.6%) <sup>d</sup>	12 (30.8%) <sup>e</sup>	31 (16.8%) <sup>f</sup>
• баллы	5.3±1.4	6.7±2.1	6.1±1.8

Примечания: \*по результатам анкетирования с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS);  $p^{(ab-c)}=0.001$  ( $\chi^2$  составляет 17.669, критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости составляет 6.635),  $p^{(ef-g)}=0.02$  ( $\chi^2$  составляет 5.426, критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости составляет 3.841)

Данные исследования показали, что около половины пациентов имеют расстройства семяизвержения: ускоренную эякуляцию или стертый оргазм, а их частота не различалась между группами.

Признаки субклинической депрессии (8–10 баллов) имелись в среднем у 2/3 пациентов, а субклинической тревоги (8–10 баллов) у 16–30%. При этом анализ данных показал, что признаки субклинической депрессии достоверно чаще имелись у мужчин групп IA и Б (73 из 103 – 70,9%), чем в группе сравнения II (83 из 184 – 45,1%). Точно также субклиническая тревога статистически более часто наблюдалась в группах I (29 из 103 – 28,1%), чем в группе II (31 из 184 – 16,8%).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о достоверно более частых психо-социальных расстройствах у мужчин с ХП/СХТБ, ассоциированных с ВГЧ IV–VI типа и ВПЧ ВКР.

Весьма вероятно, что данный вывод связан с ранее полученными данными о более частом анамнезе лечения «хронического простатита» и уретральных ИППП пациентов групп IA и IB.

#### 4.2 Результаты инструментальных исследований

Всем пациентам проводили трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) для определения морфологических параметров предстательной железы:

объем, однородность тканей, наличие кальцинатов, очагов фиброза и кист. В норме объем предстательной железы не превышает 22 см<sup>3</sup>. Однако с возрастом, а также при ее воспалительных заболеваниях, вследствие отека тканей зачастую наблюдается увеличение простаты. С помощью этого исследования исключали также и другие заболевания: абсцесс, рак, доброкачественную гиперплазию предстательной железы и иные. Для оценки нарушений мочеиспускания оценивали остаточный объем мочи с помощью ультразвукового исследования мочевого пузыря после микции. В Таблице 19 суммированы данные ультразвуковых исследований.

Таблица 19 – Оценка морфологических показателей предстательной железы (ПЖ) и мочевого пузыря у пациентов различных групп

	Группа IA n=64	Группа IB n=39	Группа II n=184
Объем ПЖ, см <sup>3</sup>	21,3±5,4	19,7±4,8	23,1±6,1
Кальцинаты ПЖ, n (%)	55 (85,9%)	27 (69,2%)	136 (73,9%)
Очаги фиброза ПЖ, n (%)	29 (45,3%)	14 (35,9%)	96 (52,2%)
Кисты ПЖ, n (%)	5 (7,8%)	5 (12,8%)	20 (10,9%)
Эхопатология семенных пузырьков, n (%)	18 (28,1%)	8 (20,5%)	33 (17,9%)
Остаточная моча, мл	18,4±6,1	15,4±4,8	11,2±3,7

Анализ результатов показал, что наиболее частым эхо признаком ХП/СХТБ являются кальцинаты предстательной железы. У 17,9–28,1% пациентов имелись эхопризнаки везикулита. Данных о каких-либо особенностях ультразвуковой картины пациентов ХП/СХТБ, ассоциированных с ВГЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР не получено.

Важным инструментальным исследованием пациентов с ХП/СХТБ является урофлоуметрия, которая отражает нарушения мочеиспускания вследствие инфравезикальной обструкции увеличенной предстательной железой.

В Таблице 20 представлены параметры урофлоуметрии у пациентов различных групп.

Таблица 20 – Показатели скорости потока мочи у пациентов IA, IB и II групп

	Группа IA n=64	Группа IB n=39	Группа II n=184
Максимальная скорость потока мочи (Q <sub>max</sub> ), мл/с	11,7±2,9	12,5±2,3	13,8±3,7
Средняя скорость потока мочи (Q <sub>av</sub> ), мл/с	6,8±1,8	7,6±2,2	7,5±1,9

Анализ результатов показал, что пациенты групп IA и IB имели тенденцию к более выраженному затруднению мочеиспускания, однако различия не были статистически значимы ( $p > 0.05$ ).

Отдельно анализировали параметры урофлоуметрии у пациентов с наличием минимум 5 баллов в домене «мочеиспускание» шкалы NIH CPSI ( $n = 84$ ). У этой когорты пациентов максимальная скорость потока мочи (Q<sub>max</sub>) составила  $13,8 \pm 2,6$  мл/сек, а средняя скорость (Q<sub>av</sub>) –  $7,5 \pm 1,7$  мл/сек, при объеме мочи более 200 мл, что не отличалось от средних показателей всех 287 пациентов вне зависимости от их жалоб. Основываясь на этих данных, можно заключить, что ощущение нарушений мочеиспускания не всегда коррелирует с инструментальными данными, что подчеркивает важность комплексной клинико-инструментальной оценки нарушения мочеиспускания.

### 4.3 UPOINT-фенотипирование пациентов с ХП/СХТБ

Хронический простатит / синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) – зачастую является гетерогенным синдромом различной этиологии, типами прогрессирования и эффективностью лечения. Основываясь на более глубоком понимании его патогенеза и результатах клинических исследований, была разработана новая система фенотипической классификации UPOINT [348], которая

клинически классифицирует каждый случай ХП/СХТБ на шесть составляющих доменов: мочевого (U), психосоциальный (P), органоспецифический (O), инфекционный (I), неврологический/системный (N) и миофасциальный (T).

Данный подход позволяет более точно охарактеризовать каждый случай ХП/СХТБ со всеми его особенностями. При этом фенотипическая классификация UPOINT прошла валидацию во многих исследованиях [275, 278, 322, 339, 410].

Логичным было бы добавить в перечень фенотипов домен нарушения сексуальной функции (S) и модернизировать систему до UPOINT-S. Тем не менее, было показано, что наличие домена S у пациентов с ХП/СХТБ не влияло ни на суммарную оценку симптомов (шкала NIH-CPSI), ни на качество их жизни [338].

Критериями наличия доменов являются следующие признаки:

**U – (Urinary)** – мочевого домен. Верифицируют в случаях, если:

- суммарный балл мочевого домена шкалы NIH-CPSI больше 4;
- пациент жалуется на частое мочеиспускание, внезапные позывы, ноктурию;
- остаточная моча превышает 100 мл.

**P – (Psychosocial)** – психосоциальный домен. Верифицируют, если по шкале HADS-A и/или HADS-D имеется 8 и больше баллов.

**O – (Organ specific)** – органоспецифичный (простатический) домен. Признаки:

- болезненность при пальпации предстательной железы;
- лейкоцитоз в секрете предстательной железы или в постмассажной пробе мочи (более 10 в п/з);
- гемоспермия в анамнезе;
- значительная кальцификация предстательной железы.

**I – (Infection)** – инфекционный домен. Определяют при выявлении Грам-отрицательных палочек или энтерококков из секрета предстательной железы в 4-х стаканной пробе мочи; детекция *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* также является основанием для верификации инфекционного домена, как и наличие уретрита.

**N – (neurological)** – неврологический / системный домен. Признаки:

- наличие помимо тазовой любой другой боли, кроме живота;



- синдром раздраженного кишечника в анамнезе;
- фибромиалгия в анамнезе;
- синдром хронической усталости в анамнезе.

**T – (tenderness)** – миофасциальные боли. Признаки:

- пальпируемые спастические зоны в мышцах живота или тазового дна.

Следует учитывать, что пациентов с признаками миофасциальной боли, неврологическими заболеваниями и с проблемами ЖКТ не включали в исследование для того, чтобы максимально сосредоточиться на урологических причинах хронической тазовой боли. В связи с этим домены N и T отсутствуют в составе клинических синдромов пациентов в данном исследовании. Фенотипическая характеристика пациентов ХП/СХТБ приведена в Таблице 21.

Таблица 21 - Фенотипическая UPOINT-классификация пациентов групп IA, IB и II

	Группа IA n=64	Группа IB n=39	Группа II n=184
<b>U</b> мочевого домен, n (%)	45 (70.3%)	24 (61.5%)	123 (66.8%)
<b>P</b> психо-социальный домен, n (%)	47 (73.4%)	27 (69.2%)	90 (48.9%)
<b>O</b> органо-специфический (простатический) домен, n (%)	52 (81.3%)	28 (71.8%)	158 (85.9%)
<b>I</b> инфекционный домен n, (%)	5 (7.8%)	2 (5.1%)	17 (9.2%)
<b>N</b> , n	-	-	-
<b>T</b> , n	-	-	-

Представляется важным, что психосоциальных домен имелся у 74 из 103 пациентов из группы IA+B, в сравнении с 90 пациентами из 184 из группы сравнения II. Значение критерия  $\chi^2$  составляет 14.179. Критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p=0.01$  составляет 6.635. Связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости  $p<0.01$ . В данном случае уровень значимости  $p<0,001$ .

Таким образом, пациенты с вирус-ассоциированным ХП/СХТБ имели достоверно более частые психо-социальные проблемы в сравнении с группой II. Эти данные корреспондируют с результатами анкетирования по шкале HADS.

Следует заметить, что фенотипирование проводили по общепринятым международным сообществом правилам [348]. Если учесть, что выявленные герпесвирусы IV–VI типов и ВПЧ ВКР также имеют патогенетическое значение при ХП/СХТБ, как было показано в главе, посвященной лабораторным исследованиям, тогда доля пациентов с инфекционным (I) доменом в группах IA и IB составила бы 100%.

#### **4.4 Вирусологическая оценка эффективности различных схем комплексного лечения пациентов групп IA и IB**

На основе клинико-лабораторного анализа согласно международной классификации, 254 пациента имели хронический простатит / синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) IIIA, 33 – IIIB. В дальнейшем у этих 33 пациентов динамика содержания лейкоцитов в секрете предстательной железы, которую оценивали через 2 недели после начала терапии, позволила перенести их в группу IIIA, так как у всех из них выявили более 10 лейкоцитов в поле зрения.

Детекция ДНК герпесвирусов ВПГ 1-го, 2-го типа, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6-го типа и ВПЧ ВКР методом ПЦР в реальном времени проведена в эякулятах у всех 287 пациентов. У 103 из 287 (35,8%) из них была выявлена ДНК ВГЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР (последние только в сочетании с герпесвирусами). Эти пациенты составили группу I. Данные анализа образцов от этих 103 пациентов показали, что

ВГЧ встречались как в эякулятах, так и в двух других урогенитальных материалах. При этом у 103 пациентов с ВГЧ у 8 из них эти вирусы были только в эякуляте, у 11 – как в эякуляте, так и в соскобе из уретры, у 31 – в эякуляте и в соке простаты, а у 23 – в эякуляте, в соскобе из уретры и в секрете простаты. Кроме того, у 30 пациентов ВГЧ не были обнаружены в эякуляте, но были детектированы у 9 – в уретре и в секрете простаты, и еще у 21 – только в секрете простаты.

Всего от 103 человек с выявленными вирусами (группы IA и IB) получено 309 проб, из которых 128 (41,4%) – положительных на ВГЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР. У пациентов группы II (n=184) количество исследованных проб составило 552. Таким образом, доля положительных проб от всех протестированных (n=861) составила 14,9%.

В зависимости от назначенного лечения 103 пациента с обнаруженными вирусами были разделены на группы IA (n=64) и IB (n=39 чел.).

В целом переносимость терапии была приемлемой. Пациентов, выбывших из-за непереносимости лечения, не было. Основные нежелательные лекарственные явления были со стороны ЦНС, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой сферы (Таблица 22).

Таблица 22 – Нежелательные лекарственные явления у пациентов исследуемых групп

	Группа IA n=64	Группа IB n=39	Группа II n=184
Головная боль, головокружение, n (%)	1 (1,6%)	1 (2,6%)	7 (3,8%)
Гипотензия, сердцебиение, n (%)	-	1 (2,6%)	3 (1,6%)

## Продолжение Таблицы 22

Нарушения сна, n (%)	-	-	4 (2,2%)
Диарея, рвота, тошнота, n (%)	1 (1,6%)	1 (2,6%)	6 (3,3%)
Ретроградная эякуляция, n (%)	-	3 (7,7%)	16 (8,7%)
Всего, n (%)	2 (3,1%) <sup>a</sup>	6 (15,4%) <sup>б</sup>	36 (19,6%) <sup>в</sup>

Примечание: при анализе четырехпольных таблиц:  $p^{a-b}=0,025$ ,  $p^{a-в}=0,02$ ,  $p^{б-в}>0,05$ .

Таким образом, комбинация валацикловира и интерферона  $\alpha 2\beta$  (группа IA) имела достоверно лучший профиль безопасности. Среди пациентов группы II наблюдали наибольшее количество нежелательных лекарственных явлений, сравнимое с таковыми группы IB.

Данные выявления герпесвирусов у пациентов группы IA до и после лечения представлены в Таблице 23. Они показали, что до лечения ВГЧ встречались суммарно в 80 образцах: в 39 пробах (48,8%) эякулята, в 12 образцах (15,0%) соскобов из уретры и в 29 (36,2%) – в секрете простаты. ЦМВ и ВЭБ обнаружены в 20 и 24 образцах соответственно, включая образцы с сочетаниями 2-х ВГЧ. Значительно чаще встречался ВГЧ-6, суммарно в 47 образцах (58,8%).

Таблица 23 – Сравнительный анализ частоты обнаружения ДНК ВГЧ в клинических образцах у пациентов группы IA

Клинические материалы	ДНК ВГЧ в исследованных образцах до и после лечения									
	ЦМВ		ВЭБ		ВГЧ-6		ЦМВ+ВЭБ		ЦМВ+ВГЧ-6	
	До леч	после	До леч	После	До леч	После	До леч	После	До леч	После
Эякулят	5	1	8	2	21	4	3	1	2	0
Соскоб Уретры	0	0	4	1	7	2	1	0	0	0

Продолжение Таблицы 23

Секрет Простаты	4	1	5	1	15	3	3	1	2	1
Суммарно	9	2	17	4	43	9	7	2	4	1

Таким образом, в результате лечения пациентов группы IA валацикловиrom и интерфероном  $\alpha 2\beta$  с антиоксидантами количество положительных на герпесвирусы IV–VI проб уменьшилось с 80 до 18 (на 77,5%).

Данные анализа проб от 39 пациентов группы IB до и после лечения представлены в Таблице 24. Они показали, что до лечения ВГЧ встречались суммарно в 48 образцах: в 10 образцах (20,8%) эякулята, в 19 образцах (39,6%) соскобов из уретры и в 19 (39,6%) – в соке простаты. ЦМВ и ВЭБ обнаружены в 12 и 14 образцах соответственно, включая образцы с сочетаниями 2-х ВГЧ. Значительно чаще встречался ВГЧ-6, суммарно в 26 из 48 образцов (54,2%). Различий между группами IA и IB в содержании вирусной инфекции до лечения не наблюдали ( $p > 0.05$ ).

Таблица 24 – Сравнительный анализ частоты обнаружения ДНК ВГЧ в клинических образцах у пациентов группы IB

Клинические материалы	ДНК ВГЧ в исследованных образцах до и после лечения									
	ЦМВ		ВЭБ		ВГЧ-6		ЦМВ+ВЭБ		ЦМВ+ВГЧ-6	
	До леч.	после	До леч.	После	До леч.	после	До леч.	После	До леч.	После
Эякулят	4	2	1	1	3	2	1	0	1	1
Соскоб уретры	0	0	5	0	13	7	1	0	0	0
Сок простаты	4	1	5	1	9	5	1	1	0	0
Суммарно	8	3	11	2	25	14	3	1	1	1

После лечения ДНК ВГЧ была обнаружена в 21 образце. В целом, количество инфицированных ВГЧ образцов после лечения снизилось на 56,2%, что является статистически значимым ( $p < 0.001$ ).

Таким образом, терапия комбинацией валацикловира и интерферона  $\alpha 2\beta$  с антиоксидантами привела к элиминации герпесвирусов IV–VI типов из 77,5% проб, а терапия интерфероном  $\alpha 2\beta$  – из 56,2% проб. Различия вирусологической эффективности терапии являются статистически значимыми ( $p=0.028$ ).

Таким образом, курс лечения, включавший комбинацию валацикловира 500 мг 2 раза в день в течение 90 дней с интерфероном  $\alpha 2\beta$  1 млн ЕД в течение 30 дней, оказался достоверно более эффективным в элиминации ВГЧ IV–VI типов, чем использование лишь интерферона  $\alpha 2\beta$  с симптоматическими препаратами.

Концентрация вирусов – важный показатель патогенного потенциала инфекции и эффективности этиотропного лечения. Представляется важным исследовать динамику вирусной нагрузки в эякуляте, секрете предстательной железы и уретре на фоне противовирусной терапии в исследуемых группах.

Количественный анализ ДНК изученных ВГЧ, представленный в Таблице 25, выявил значительную вариабельность значений в исследуемых материалах. Исходно до лечения средние концентрации вирусов не различались у пациентов групп IA и IB ( $p>0.05$ ). Из трех изученных материалов максимальное медианное значение было определено в соскобе из уретры и оказалось высоким – 3510 копий/100 тыс. кл.

Таблица 25 – Частота встречаемости и концентрация ВГЧ в исследованных клинических материалах до лечения

Клинические образцы (n=103)	ДНК ВГЧ, n (%)	Концентрация ВГЧ, копии на 100 тыс.кл
Эякулят	54 (52,4)	960 [150; 16.911.660]
Уретра	24 (23,3)	3510 [50; 598.440]
Простата	60 (58,3)	830 [180; 6.683.160]

После лечения наблюдали статистически значимое снижение вирусной нагрузки в изучаемых группах (Таблица 26).

Таблица 26 – Концентрации ВГЧ в эякуляте, уретре и секрете предстательной железы у пациентов IA и IB групп после лечения

	Группа IA	Группа IB	Разность концентрации до- и после лечения, p
Эякулят	12 [1;7.510]	52 [18;13.850]	<b>0.0324</b>
Уретра	18 [3;3.260]	110 [86;24.230]	<b>0.0012</b>
Простата	11 [1;1.140]	83 [62-12.170]	<b>0.0241</b>

Сопоставление результатов динамики вирусной нагрузки демонстрирует статистически значимые различия показателей как до- и после- лечения ( $p < 0.05$ ), так и различия между группами IA и IB. Подавление герпесвирусов оказалось более выраженным в группе пациентов IA, получавшей длительную противовирусную терапию валацикловиром и интерфероном  $\alpha 2\beta$  с антиоксидантами ( $p < 0.05$ ).

Представляют интерес результаты обследования 18 пациентов групп IA и IB, у которых вирусная нагрузка ВГЧ в секрете предстательной железы была больше, чем в уретре, по крайней мере на 2 порядка. В результате лечения произошло минимум 5-кратное снижение вирусной нагрузки, что сопровождалось элиминацией клинической симптоматики, определяемой с помощью шкалы NIH-CPSI. Полученные данные свидетельствуют в пользу участия ВГЧ в этиологии ХП/СХТБ.

***Оценка влияния терапии на выявление папилломавирусов высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР)***

До лечения в группах IA и IB вирусы папилломы человека высокого канцерогенного риска были выявлены у 20 из 103 человек (19,4%). Медиана [min; max] ВПЧ ВКР до лечения составляла 3.8 [1; 6,11] lg10 на 100.000

клеток, а после – 3,3 [0; 5,6] lg10 на 100.000 клеток ( $p>0.05$ ). Детальные данные вирусной нагрузки до и после лечения представлены в Таблице 27.

Таблица 27 – Концентрации ВПЧ ВКР (lg10 на 100.000 клеток)

№ пациента	ВПЧ ВКР	
	до-	после-
1	4,52	3,73
2	6,31	5,76
3	4,95	4,97
4	1,63	0
5	4	1,54
6	4,42	3,61
7	3,02	0
8	3,39	3,45
9	2,33	3,39
10	3,07	2,85
11	2,94	3,01
12	4,94	3,3
13	4,76	4,88
14	4,57	2,97
15	3,19	0
16	4,21	4,86
17	3,81	4,17
18	1,32	0
19	4,18	3,3
20	4,18	2,76



Можно было ожидать, что терапия интерфероном  $\alpha 2\beta$  могла повлиять на течение ВПЧ ВКР у наблюдаемых пациентов.

Из таблицы выше видно, что у 4-х пациентов после лечения ВПЧ ВКР не выявлялся, у 9 – концентрация понизилась, а у 7 – повысилась. Более того, повторное тестирование ВПЧ ВКР после лечения показало наличие этих вирусов у 6 человек, которые до лечения были ВПЧ негативными (Таблица 28).

Таблица 28 – Первое обнаружение ВПЧ ВКР после лечения у пациентов и их концентрации ( $\lg 10$  на 100.000 клеток)

№	ВПЧ ВКР	
	до-	после-
1	0	3,86
2	0	2,43
3	0	2,25
4	0	0,64
5	0	2,34
6	0	3,08

Анализ данных с помощью определения t-парного критерия Стьюдента для связанных групп показало, что изменения не являются статистически значимы ( $f=19$ , парный t-критерий Стьюдента равен 3.264, критическое значение t-критерия Стьюдента при данном числе степеней свободы составляет 2.093). Таким образом терапия интерфероном  $\alpha 2\beta$  с антиоксидантами не влияла на инфицирование и вирусную нагрузку ВПЧ ВКР в исследуемых группах.

#### 4.5 Оценка терапевтической эффективности комплексного лечения

Терапевтическую эффективность оценивали по результатам анкетирования с помощью шкалы NIH-CPSI, анализировали снижение индекса симптомов ХП/СХТБ. Значимым снижением считали при динамике  $\geq 6$  баллов.

Данные, полученные сразу после проведения лечения пациентов по схемам, указанным выше, представлены в Таблице 29. Статистическая обработка показала, что после лечения статистически значимо снижалась тяжесть симптомов по всем показателям, снижение общей оценки по шкале NIH-CPSI в баллах после лечения составило в среднем  $10,2 \pm 2,6$  баллов. Улучшение по всем клиническим признакам в группе II произошло более чем на 42%.

Таблица 29 – Динамика общей оценки NIH-CPSI в группах исследования

	Группа IA n=64	Группа IB n=39	Группа II n=184
Баллы до лечения	21,8±4,7	19,4±5,1	18,3±4,2
Баллы после лечения (3 мес)	8,7±2,6	10,1±2,7	10,5±2,8
Статистическая значимость различий до и после лечения	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Разница в баллах до и после лечения	13,1±1,9	9,3±1,3	7,8±1,2
Улучшение по клиническим признакам, %	60,1%	47,9%	42,6%

Различия в эффективности терапии пациентов трех групп к концу лечения не достигали статистической значимости, однако наблюдали тенденцию к лучшему разрешению симптомов в группе IA. Представляется важным, что эффективность противовирусных схем лечения у пациентов с выявленными герпесвирусами IV–VI типа и ВПЧ ВКР не уступает стандартному лечению антибактериальным, НПВС и  $\alpha 1$  адреноблокатором, применяемому у пациентов с ХП/СХТБ.

Основными симптомами ХП/СХТБ являются боли и нарушения мочеиспускания, и в Таблице 30 представлена их динамика в результате лечения.

Таблица 30 – Динамика выраженности боли и нарушений мочеиспускания (по шкале NIH-CPSI) в группах исследования

	Группа IA n=64	Группа IB n=39	Группа II n=184
Баллы до лечения	13,4±3,7	12,5±3,0	11,9±3,2
Баллы к концу лечения (3 месяцев)	6,2±1,3	6,0±1,7	6,4±1,45
Статистическая значимость различий до- и после лечения	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Разница в баллах до и к концу лечения	7,2±1,4	6,5±1,3	7,9±2,2
Улучшение по клиническим признакам, %	53,7	52,0	41,2

Боль и нарушения мочеиспускания – симптомы, которые имеют наибольшее влияние на показатели качества жизни пациентов. У пациентов групп IA и IB имелась тенденция к лучшему разрешению этих симптомов, однако разница с группой II не достигала статистической значимости ( $p>0.05$ ).

Влияние симптомов на повседневную жизнь (Таблица 31) оценивают наравне с самими симптомами, что отражает тяжесть стигматизации и личностных расстройств.

Таблица 31 - Динамика влияния симптомов на повседневную жизнь (по шкале NIH-CPSI) в группах исследования

	Группа IA n=64	Группа IB n=39	Группа II n=184
Баллы до лечения	4,1±1,2	3,4±0,7	4,3±1,1
Баллы к концу лечения (3 месяцев)	2,1±0,6	1,8±0,4	2,3±0,6
Статистическая значимость различий до и к концу лечения	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Разница в баллах до и к концу лечения	2,0±0,5	1,6±0,4	2,0±0,5
Улучшение по клиническим признакам, %	48,8	47,1	46,5

Анализ результатов показал, что после лечения произошло уменьшение влияния симптомов на повседневную жизнь в среднем на 46,9%. Различий между группами пациентов не наблюдали ( $p>0.05$ )

До лечения более, чем у половины пациентов исследуемых групп имелись расстройства мочеиспускания. Представляется важным проследить их динамику до и к концу лечения с помощью специализированного опросника IPSS (Таблица 32). Следует учитывать, что пациенты групп IB и II получали терапию  $\alpha 1$ -блокатором тамсулозином в течение 90 дней.

Таблица 32 – Динамика показателей нарушения мочеиспускания (по шкале IPSS) в группах пациентов

	Группа IA n=64	Группа IB n=39	Группа II n=184
Баллы до лечения	14,2±3,7	15,4±4,1	13,9±3,6
Баллы к концу лечения	10,8±2,6	8,1±2,2	7,7±2,4
Статистическая значимость	$p>0.05$	<b><math>p&lt;0.01</math></b>	<b><math>p&lt;0.01</math></b>
Разница в баллах до- и после лечения	3,4±0,6	7,3±1,8	6,2±1,7
Улучшение по клиническим признакам, %*	23,9	47,4	44,6

Примечание: \* отношение разницы в баллах к среднему количеству баллов до лечения, в %.

В группах IB и II наблюдали достоверное снижение баллов IPSS в результате лечения ( $p<0.01$ ). В то же время в группе IA наблюдали лишь тенденцию к снижению симптомов расстройства мочеиспускания.

У 65 мужчин также имелись симптомы сексуальной дисфункции легкой (от 12 до 15 баллов по шкале МИЭФ-5,  $n=52$ ) и умеренной степени выраженности (от 16 до 20 баллов,  $n=13$ ). К концу лечения наблюдали некоторое улучшение (Таблица 33).

Таблица 33 – Оценка динамики показателей эректильной функции (по результатам анкетирования МИЭФ-5) у пациентов исследуемых групп

	Группа IA n=64	Группа IB n=39	Группа II n=184
Баллы до лечения	16,0±3,6	14,8±3,3	17,1±2,4
Баллы к концу лечения (3 месяцев)	13,7±3,6	13,5±4,3	16,0±2,4
Статистическая значимость	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Разница в баллах до- и после лечения	2,3±0,7	1,3±0,3	1,1±0,2
Улучшение по клиническим признакам, %*	14,4	8,8	6,4

Примечание: \* отношение разницы в баллах к среднему количеству баллов до лечения, в %.

Таким образом, в результате лечения наблюдали некоторую тенденцию к улучшению эректильной функций, но статистический анализ не подтвердил, что эти изменения были достоверными (p>0.05).

### ***Оценка динамики урофлоуметрии в результате лечения пациентов с ХП/СХТБ***

Расстройства мочеиспускания имелись более чем у половины пациентов. Тем из них, которые вошли в группы IB и II, назначался α1-блокатор тамсулозин в течение 3 мес. Помимо жалоб представляется важным оценить динамику объективных параметров скорости потока мочи с помощью урофлоуметрии (Таблица 34).

Таблица 34 – Динамика показателей максимальной скорости потока мочи (Qmax) по результатам урофлоуметрии

	Группа IA	Группа IB	Группа II
До лечения	11,7±2,9	12,5±2,3	13,8±3,7

## Продолжение Таблицы 34

Конец лечения (3 месяца)	13,1±3,7	19.1±4.2	18,2±4,4
Статистическая значимость разницы до- и после лечения	p>0.05	<b>p=0.02</b>	<b>p=0.04</b>
Разница скорости до- и после лечения, %*	1,4±0,4 12%	6.6±1.4 59,2%	4,4±1,7 40,6%

Примечание: данные скорости потока мочи в мл/сек.;

\* отношение разницы скорости к скорости потока мочи до лечения, в %

Данные исследования показали, что максимальная скорость мочеиспускания достоверно увеличилась у пациентов IB и II групп, в то время как рост Qmax в группе IA был не столь заметным.

Другой интегральной оценкой расстройства мочеиспускания является средняя скорость потока мочи, данные по группам представлены в Таблице 35.

Таблица 35 – Динамика показателей средней скорости потока мочи (Qav) по результатам урофлоуметрии

	Группа IA	Группа IB	Группа II
До лечения	6,8±1,8	7,6±2,2	7,5±1,9
После лечения (3 месяцев)	7,9±2,2	10,3±2,6	9,2±2,6
Статистическая значимость до и после лечения	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Разница скорости до- и после лечения	1,1±0,3	2,7±0,7	1,7±0,5

Примечание: данные скорости потока мочи в мл/сек

По данным урофлоуметрии у пациентов группы IB и II с затруднением мочеиспускания улучшились средние показатели Qmax и Qav, составляя 18,2 ± 4,4 мл/с и 9,2 ± 3,6 мл/с соответственно, что на 22,9–23,0% выше, чем до лечения. В группе IA достоверных изменений скорости потока мочи также не наблюдали.

### *Динамика индекса симптомов ХП/СХТБ за 6 месяцев*

Одним из основных показателей эффективности лечения является динамика симптомов согласно индексу NIH CPSI. Ниже в таблице 36 представлены средние значения шкалы NIH CPSI по месяцам, где 0 – состояние до лечения, а 1–6 – состояние через соответствующее количество месяцев после начала лечения.

Таблица 36 - Динамика индекса NIH-CPSI до-, в процессе и после курса лечения

Месяцы	Группа IA	Группа IB	Группа II
0 (до лечения)	21,8±4,7	19,4±5,1	18,3±4,2
1	14,9±4,1 <sup>1</sup>	8,3±2,2 <sup>2</sup>	7,2±1,9 <sup>3</sup>
2	11,2±2,8	8,7±1,7	10,1±3,1
3 (конец лечения)	8,7±2,6	10,1±2,7	10,5±2,8
4	8,2±2,4	10,7±3,1	12,1±2,6
5	7,7±2,1	11,2±2,2	12,2±3,4
6	7,2±2,2 <sup>4</sup>	9,6±2,1 <sup>5</sup>	12,5±2,6 <sup>6</sup>
Разница баллов до- и через 6 мес (%)*	67,0%	50,5%	31,7%

*Примечание: разница (парный t критерий Стьюдента) достоверна для значений:  $p^{1-2}=0,024$ ;  $p^{1-3}=0,012$  и  $p^{4-6}=0,018$ ; \* отношение разницы баллов к индексу NIH-CPSI до лечения*

Для наглядности динамика показателей индекса NIH-CPSI отражена на Рисунке 11.

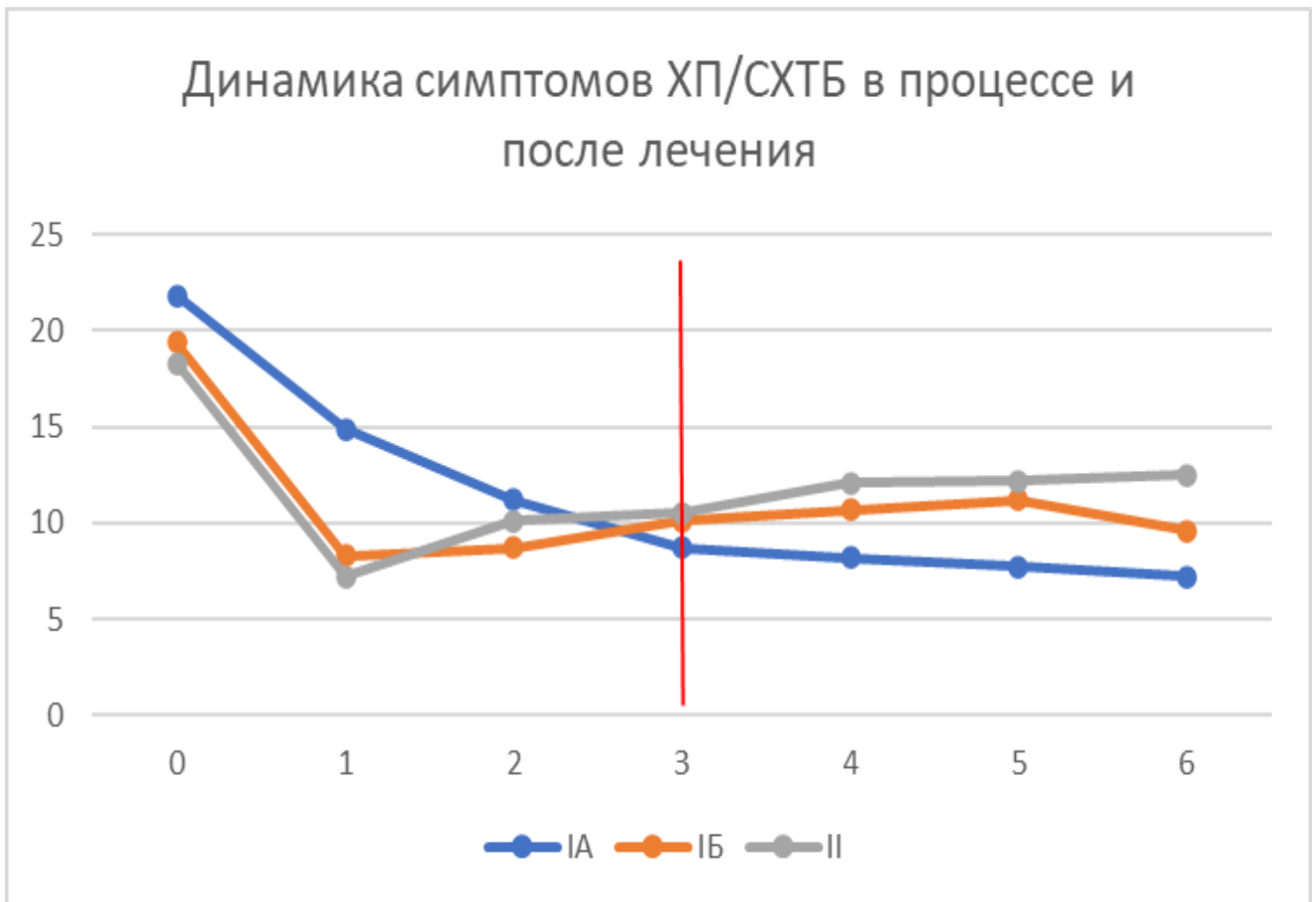


Рисунок 11 – Динамика показателей индекса NIH-CPSI за 6 месяцев

Анализ данных шкалы NIH-CPSI демонстрирует, что выбранные этиопатогенетические схемы противовирусного лечения групп IA и IB по эффективности сопоставимы с результатами лечения стандартными схемами в группе II. Через 3 месяца (к окончанию лечения) достоверной разницы по шкале NIH-CPSI ни в одной группе не наблюдали. Тем не менее, в динамике возможно отметить некоторые различия:

- Пациенты группы IA, которых лечили валацикловиром 500 мг 2 раза в день – 3 мес и интерфероном  $\alpha 2\beta$  с антиоксидантами, имели достоверно лучшие отдаленные результаты через 6 месяцев после начала лечения: NIH-CPSI  $7.7 \pm 2.2$  балла против  $12.5 \pm 2.6$  (в группе сравнения II) ( $p=0.018$ );
- Пациенты группы IA имели достоверно худшие ближайшие результаты через 1 мес от начала лечения: NIH-CPSI  $14,9 \pm 4,1$  баллов против  $8,3 \pm 2,2$  (в группе IB) и  $7,2 \pm 1,9$  (в группе сравнения II) ( $p=0,024$  и  $p=0.012$  соответственно);



- Пациенты группы IB, которых лечили интерфероном  $\alpha 2\beta$  с антиоксидантами, тамсулозином и диклофенаком, имели сопоставимые результаты лечения с группой сравнения II на всем протяжении лечения и наблюдения с некоторой тенденцией к улучшению к концу периода наблюдения (6 месяцев).

#### 4.6 Репродуктивный исход у пациентов исследуемых групп

Изначально бесплодие в качестве коморбидного состояния верифицировали у 23 мужчин. При этом в группе IA было 5 из 64 человек (7,8%), в группе IB – 3 из 39 человек (7,7%), а в группе II – 15 из 184 человек (8,2%). Различий в частоте бесплодия между группами не наблюдали.

В результате терапии в течение 6 мес. наблюдали наступление беременности у партнерш 10 из 23 мужчин, которые распределились по группам следующим образом: 4 из 5 – группа IA, 2 из 3 – группа IB, и 4 из 15 – группа II. Статистический расчет показал, что различия в частоте наступления беременности достигают достоверной значимости между группой IA и II (отношение рисков – 11.0, 95% доверительный интервал от 0.93 до 130.33,  $f=0.11$ ,  $\chi^2 – 4.44$ ).

Если объединить данные IA и IB групп, у которых беременность возникла у 6 из 8 партнерш, то разница с репродуктивными исходами группы II (у 4-х из 15) также оказывается достоверной: значение критерия  $\chi^2$  составляет 4.960, критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p=0.05$  составляет 3.841, уровень значимости  $p=0.026$ .

Таким образом, этиологически обоснованное противовирусное лечение ХП/СХТБ ассоциированных с ВГЧ IV–VI типов и сопряженного с мужским бесплодием достоверно чаще завершается наступлением беременности, чем стандартная терапия.

#### 4.7 Электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов

Влияние курса терапии оценивали также методом электронной микроскопии. Изучение сперматозоидов 11 пациентов с бесплодием групп IA, IB и II показало, что если до лечения капсиды ВГЧ IV–VI типов обнаруживали у 8 пациентов, то после лечения – лишь у 4, при том, что у 3 из них количество сперматозоидов с капсидами в среднем уменьшилось более чем в 2 раза: с 12% до 5% инфицированных гамет в эякуляте (Рисунки 12–15).

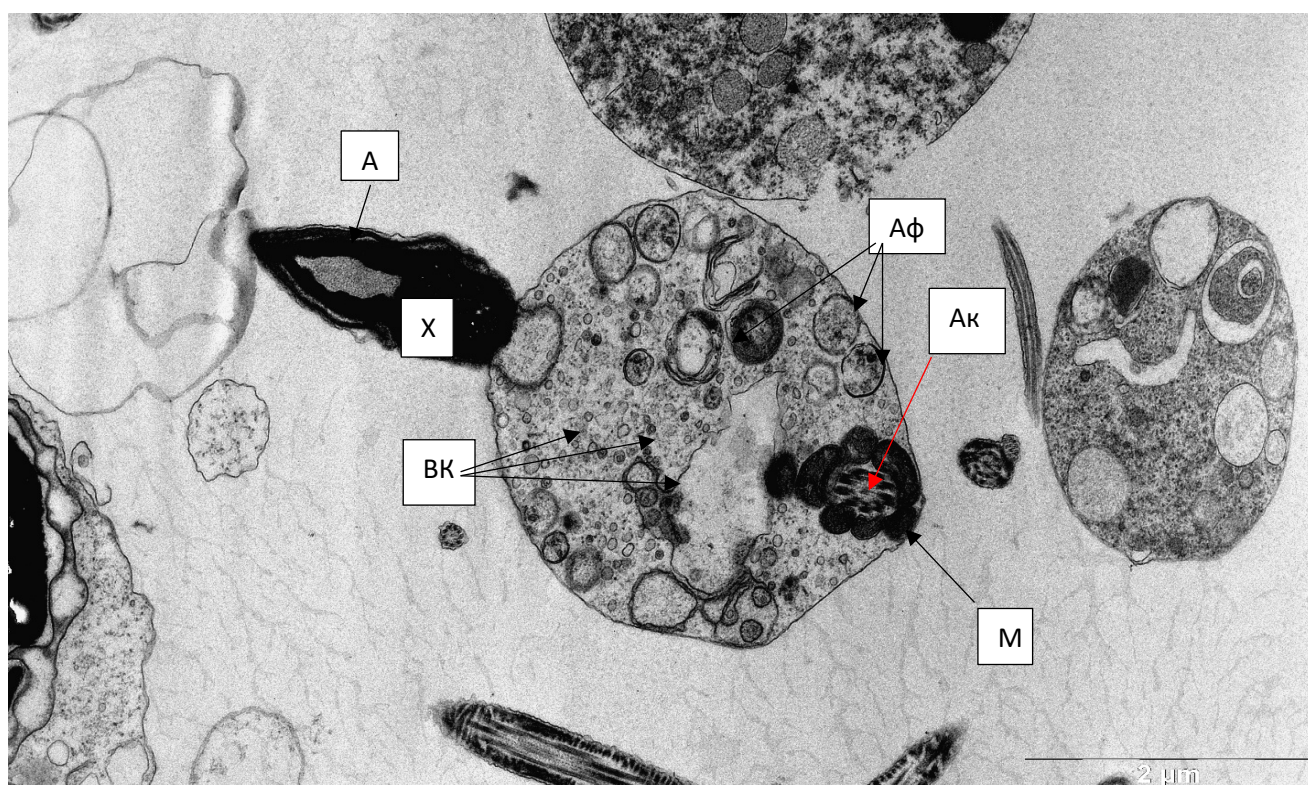


Рисунок 12 – Продольный срез через сперматозоид, в цитоплазматической капле которого выявлены капсиды вирусов герпеса (ВК)

*Примечание: А – акросома сперматозоида, Х – хроматин, Ак – поперечный срез через аксонему жгутика, М – митохондрии, Аф – аутофагосомы*

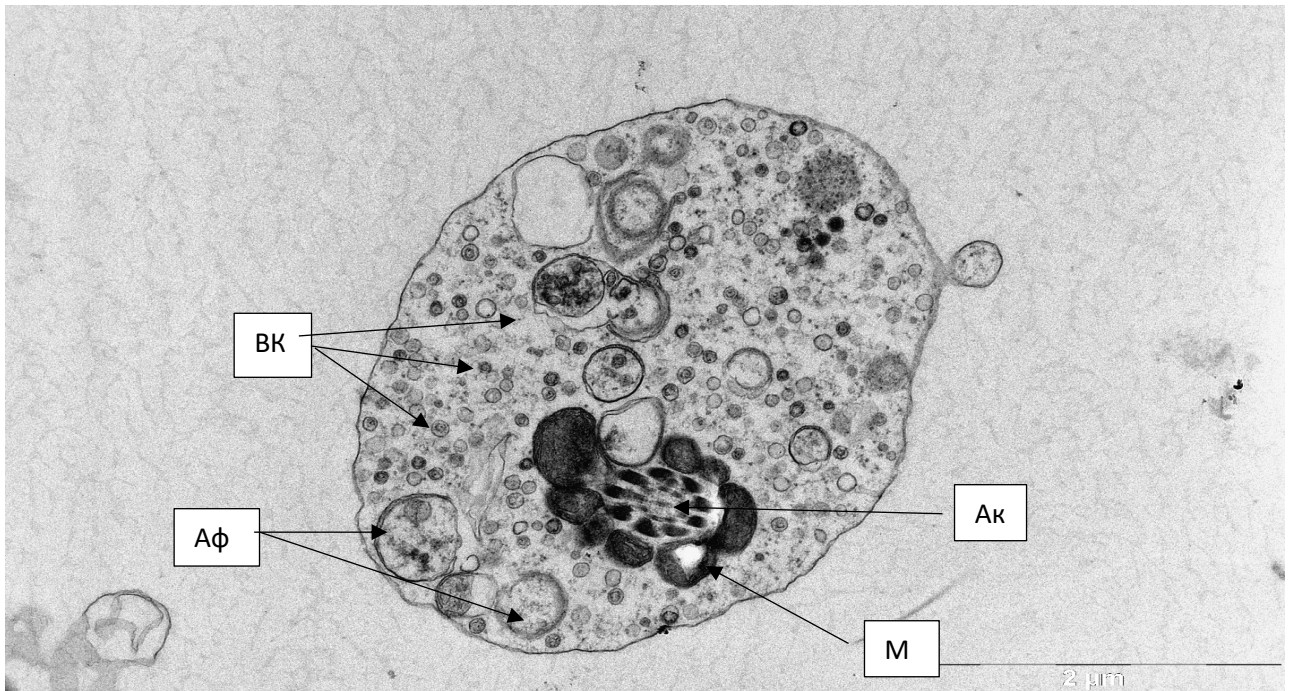


Рисунок 13 – Поперечный срез через средний отдел жгутика сперматозоида

*Примечание: М – митохондрии, Ак – аксонемы жгутика, ВК – вирусные капсиды, Аф – аутофагосомы*

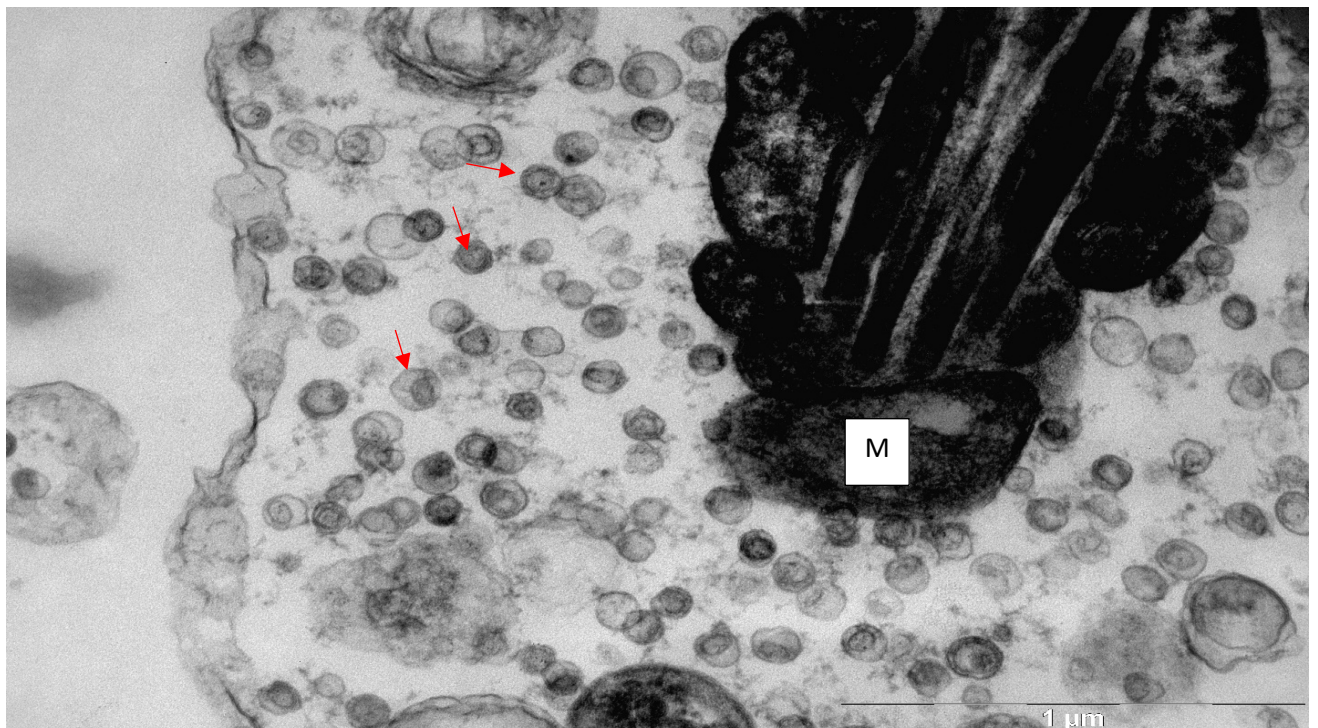


Рисунок 14 – Фрагмент среднего отдела жгутика сперматозоида

*Примечание: М – митохондрии. Вирусные капсиды двуконтурные, диаметр 0,04 – 0,07 мкм. Внутренний листок капсиды плотнее внешнего, в некоторых капсидах видна его гексагональная структура (красные стрелки)*

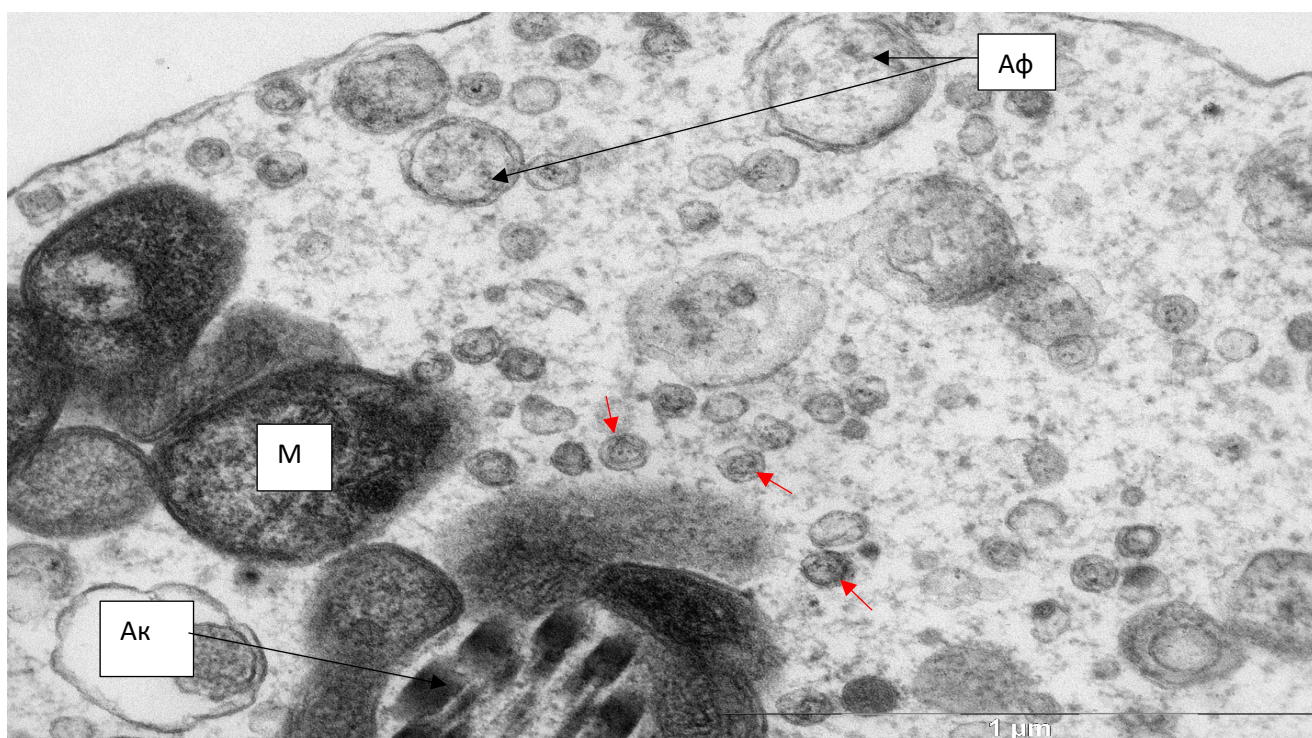


Рисунок 15 – Фрагмент среднего отдела жгутика сперматозоида

*Примечание: в центральной части некоторых вирусных капсидов видны две электронно-плотные точки (красные стрелки), что по морфологии соответствует начальной стадии инкапсуляции ДНК. М- митохондрии, Ак – аксонема, Аф – аутофагосома*

Таким образом, применяемые схемы лечения проводили к элиминации и/или сокращению количества вирусных частиц внутри сперматозоидов, что позволяет рассчитывать на восстановление фертильности спермы.

#### **4.8 Оценка роли цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ и IFN $\gamma$ у пациентов с вирусной инфекцией до лечения и после противовирусной терапии**

Важнейшими факторами клеточного взаимодействия являются цитокины, участвующие в регуляции защитных реакций организма. Содержание и динамику уровней цитокинов изучали на случайно отобранных пациентах группы IA (n=8), IB (n=8), II (n=9). Контрольной служила группа 10 здоровых мужчин без вирусной инфекции и клинико-лабораторных признаков воспалительных заболеваний уrogenитального тракта. Значения наиболее значимых цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и IFN $\gamma$  в группах пациентов представлены в Таблице 37.

Таблица 37 – Динамика уровней цитокинов эякулята в результате терапии ХП/СХТБ в исследуемых группах в сравнении с контрольной группой здоровых мужчин

	Содержание цитокинов в спермоплазме, пг/мл, М±σ							
	IL-1β		IL-6		TNF-α		IFNγ	
	До лечения Медиана [min-max]	После лечения	До-	После-	До-	После-	До-	После-
Группа IA, n=8	28,5 [13,5- 47,3]	22,3 [12,8- 30,7]	29,7*# [17,4- 37,1]	13,5# [7,2- 22,7]	23,1 [11,5- 30,4]	19,1 [7,9- 24,8]	7,3*# [2,1- 13,1]	27,3# [15,3- 34,7]
Группа IB, n=8	31,7 [10,2- 50,8]	24,6 [16,7- 46,2]	26,8*# [17,3- 45,3]	14,5# [5,9- 25,6]	24,6 [12,7- 35,6]	17,9 [7,7- 30,1]	9,3*# [5,1- 21,8]	21,6# [12,4- 31,8]
Группа II n=9	44,1*# [27,7- 61,4]	25,6# [11,6- 40,2]	31,4* [19,7- 41,5]	24,7 [14,3- 33,4]	35,1# [19,7- 50,3]	21,8# [14,3- 32,5]	26,6 [11,2- 45,1]	24,2 [9,1- 32,1]
Группа контроля, n=10	22,1 [12,6- 30,4]		12,4 [4,1- 22,4]		16,7 [7,4- 31,6]		23,8 [11,2- 39,7]	

Примечание: n – число больных; М – медиана [минимальное – максимальное значение];

\*  $p < 0,05$  – достоверность различий концентрации цитокинов до лечения в сравнении с группой контроля (U тест Манна-Уитни); #  $p < 0,05$  – достоверность различий показателей в группах до и после лечения (парный тест Уилкоксона).

### Характеристика цитокинового профиля до лечения

**Группа IA** характеризовалась достоверно повышенными в спермоплазме уровнями IL-6, а также тенденцией к повышению IL-1β и TNF-α по сравнению с группой здоровых лиц. Также наблюдали достоверно сниженные значения IFNγ ( $p=0,017$ ).

**В группе IB** в сравнении с группой контроля наблюдали схожие с группой IA изменения: достоверное повышение уровня IL-6 и тенденцию к повышению IL-1β и TNF-α. Уровень IFNγ в этой группе имел тенденцию к снижению ( $p=0,07$ ).

Таким образом, в группах инфицированных вирусами герпеса и папилломавирусами провоспалительный цитокин IL-6 имел достоверно 2-х–3-х кратно повышенные значения с тенденцией к повышению других провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ). Противовоспалительный и противовирусный цитокин IFN $\gamma$  в этих группах имел достоверно низкие значения. Это может указывать на нарушение кооперации клеток врожденного и адаптивного иммунитета.

**Группа II** характеризовалась достоверно более высокими по сравнению с группой здоровых лиц уровнями провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ . В отличие от групп IA и IB содержание IFN $\gamma$  достоверно не отличалось от контрольной группы. Это может косвенно указывать на дисрегуляцию иммунного ответа у исследуемых больных.

#### *Динамика цитокинов в группах больных в результате лечения*

В **группе IA** в результате лечения наблюдали достоверное снижение уровней IL-6 ( $p < 0.01$ ) и тенденцию к снижению IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . При этом содержание IFN $\gamma$  значительно повысилось, несколько превышая значения этого показателя в контрольной группе.

В **группе IB** наблюдали схожие изменения: достоверное снижение IL-6 и тенденцию к снижению IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  ( $p > 0.05$ ). При этом средний уровень IFN $\gamma$  достигал нормального значения (достоверная разница с данными до лечения). Снижение провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ) и повышение (IFN $\gamma$ ) указывает на противовоспалительный эффект проводимой терапии.

В **группе II** в результате лечения отмечено достоверное снижение уровней IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , а также тенденцию ( $p = 0.07$ ) к снижению IL-6 спермоплазмы, что может отражать противовоспалительный эффект проводимой терапии. Изменений IFN $\gamma$  в отсутствие терапии интерфероном  $\alpha 2\beta$  не наблюдали.

**Характеристика цитокинового профиля в группах с герпесвирусами и папилломавирусами и без таковых**

Представляется важным проанализировать влияние различных вирусных инфекций на содержание и динамику цитокинов у пациентов с ХП/СХТБ (Таблица 38). Для этого данные всех пациентов, у которых выявлялась вирусная инфекция, разделили на группу А с герпесвирусами ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 (n=10) и группу В – теми же герпесвирусами плюс папилломавирусами высокого канцерогенного риска (n=6). Для сравнения представлены ранее полученные данные пациентов с ХП/СХТБ без вирусов и контрольной группы.

Таблица 38 – Динамика уровней цитокинов спермоплазмы в результате терапии у пациентов ХП/СХТБ в сравнении с данными здоровых мужчин

	Содержание цитокинов в спермоплазме, пг/мл, (M±σ)							
	IL-1β		IL-6		TNF-α		IFNγ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Группа А. Герпесвирусы, n=10	23,9 [10.2-30.9]	24.7 [18.7-30.7]	28.7*# [17.3-41.3]	14.1# [5.9-25.6]	24.6 [11.5-32.5]	19.1 [7.7-21.6]	7,4*# [2.1-13.1]	21.2# [12.4-28.4]
Группа В. Герпесвирусы+ папилломавирусы, n=6	38.7* [33.6-50.8]	22 [18.3-46.2]	26.8*# [18.5-31.2]	24.7# [14.3-33.4]	25.7 [12.7-35.6]	20.1 [12.8-30.1]	9,2*# [4.2-14.7]	28.5# [22.1-34.2]
ХП/СХТБ без вирусов, n=9	44,1*# [27.7-61.4]	25,6# [11,6-40,2]	31,4* [19,7-41,5]	24,7 [14,3-33,4]	35,1*# [19,7-50,3]	21,8# [14,3-32,5]	26,6 [11,2-45,1]	24,2 [9,1-32,1]
Контроль, n=10	22,1 [12,6-30,4]		12,4 [4,1-22,4]		16,7 [7,4-31,6]		23,8 [11,2-39,7]	

Примечания: n – число больных; M – медиана [минимальное – максимальное значение];  
\* <0,05 – достоверность различий концентрации цитокинов в сравнении с группой контроля до лечения (U тест Манна-Уитни); # p<0,05 – достоверность различий показателей в группах до и после лечения (парный тест Уилкоксона)

Группа с ХП/СХТБ и изолированным инфицированием ЦМВ, ВЭБ и/или ВГЧ-6 в сравнении с группой контроля характеризовалась достоверно более высоким уровнем IL-6 и сниженным – IFN $\gamma$ . При этом IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  имели тенденцию к превышению нормальных значений.

Группа мужчин с ХП/СХТБ и вирусной инфекцией герпес- и папилломавирусами характеризовалась достоверно повышенными уровнями IL-1 $\beta$  и IL-6 и тенденцией к повышению TNF- $\alpha$ . Содержание IFN $\gamma$  у этих пациентов было также достоверно снижено в сравнении с контролем.

Группа мужчин с ХП/СХТБ без вирусной инфекции показала достоверно более высокие уровни IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , при этом значение IFN $\gamma$  не отличалось от контрольной группы.

В ходе терапии наблюдали достоверную динамику цитокинов:

- IL-1 $\beta$  достоверно снизился в группе ХП/СХТБ без вирусов ( $p < 0.05$ );
- IL-6 снизился до близких к нормальному показателю значений в группах с вирусными инфекциями;
- TNF- $\alpha$  снизился до нормальных значений в группе ХП/СХТБ без вирусов;
- IFN $\gamma$  повысил свои значения в группах с вирусными инфекциями и не менялся в группе ХП/СХТБ без вирусов.

Таким образом, вирусная инфекция у пациентов с ХП/СХТБ сопровождалась повышением провоспалительных цитокинов и снижением противовоспалительных. Терапия этих мужчин с включением интерферона  $\alpha 2\beta$  приводила к модуляции уровней цитокинов, т.е. высокие IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  снижались, а низкие IFN $\gamma$  – повышались.

Стандартное антибактериальное лечение мужчин ХП/СХТБ без вирусной инфекции приводило к снижению провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ .



## 4.9 Клинические примеры

### *Клинический пример №1.*

Пациент О., 49 лет, обратился с *жалобами* на жжение в уретре, боль периодического характера в промежности, мошонке, неприятные ощущения во время мочеиспускания, во время и после эякуляции.

*Из анамнеза:* в течение длительного времени болеет хроническим простатитом. Ежегодно проходил терапию антибактериальными и противовоспалительными препаратами, физиолечение с временным эффектом. В юности отмечал частые рецидивы генитального герпеса. Другие инфекции, передаваемые половым путем, отрицает.

*Сопутствующие заболевания:* болезнь Паркинсона, принимает леводопа/бенсеразид 200 мг и 50 мг в сутки соответственно. По рекомендации врача-невролога выдерживает режим повышенных физических нагрузок (велосипед 25–40 км в день). Болезнь проявляется периодически возникающим тремором пальцев кистей.

*Пальцевое ректальное исследование:* предстательная железа 4x4 см, болезненная, мягко-эластической неоднородной консистенции, асимметрична за счет увеличенной правой доли, без очаговых уплотнений, слизистая над железой подвижна.

Индекс симптомов хронического простатита (chronic prostatitis symptom index) CPSI – 15 (боль – 8, нарушения мочеиспускания – 2, влияние симптомов на повседневную жизнь – 5), качество жизни (quality of life) QoL – 4, что соответствует умеренной степени тяжести тазовой боли.

ПЦР не выявила *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, вирус простого герпеса 1, 2 типов.

При исследовании секрета предстательной железы (СПЖ) содержание лейкоцитов – 0–4 в п/з, лецитиновые зерна – скудно. Общий анализ мочи в пределах нормы, в мазке из уретры выявлены лейкоциты 0–1–0 в п/з.

При бактериологическом исследовании до постмассажной пробы мочи: *Staphylococcus epidermidis* –  $10^4$  КОЕ/мл в обеих пробах, что соответствует «абактериальному» ХП/СХТБ.

В ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России проведено исследование методом ПЦР в реальном времени (ПЦРrv) для определения ДНК 5-ти ВГЧ: ВПГ-1, ВПГ-2, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, ВГЧ-6. Использовали наборы реактивов для ПЦР «АмплиСенс HHV1/HHV2-скрин-FL» и «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ООО «ИнтерЛабСервис», Россия);  $\beta$ - глобиновый ген использовали в качестве эндогенного внутреннего контроля.

В качестве клинических материалов использовали: цельную кровь, соскоб из уретры (СУ), СПЖ, эякулят. Получены следующие результаты: ДНК ВПГ-1, ВПГ- 2, вирус Эпштейна-Барр и цитомегаловирус – не обнаружены. ДНК ВГЧ-6 обнаружена в высоких концентрациях во всех изученных клинических материалах: СУ – свыше 4 млн. копий/мл, СПЖ – 925 тыс. копий/мл, эякулят – 177 тыс. копий/мл. Высокое содержание ВГЧ-6 в крови (600 тыс. копий/мл) позволило предположить хромосомную интеграцию вируса.

При урофлоуметрии: максимальная скорость потока мочи ( $Q_{max}$ ) – 17.3 мл/с, а средняя ( $Q_{av}$ ) – 8.6 мл/с, при объеме мочеиспускания – 157 мл.

При ТРУЗИ: объем предстательной железы – 46 см<sup>3</sup> без очагов узловой гиперплазии, визуализируются кальцинаты вдоль уретры.

При получении результатов вирусологического исследования пациент подтвердил, что ранее у него уже выявляли ВГЧ-6, и он проходил лечение в одной из клиник г. Москвы за 2 года до обращения по данному поводу.

*Диагноз:* синдром хронической тазовой боли ППВ, хроническая герпесвирусная инфекция 6 типа.

*Проведено лечение:* валацикловир 500 мг по 1 таб 2 р/сут в течение 3 мес, интерферон  $\alpha$ -2b (Виферон) 3 млн МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 10 дней, затем 3 раза в неделю еще 3 недели.

В ходе лечения у пациента двукратно проводили повторные исследования СПЖ через 2 и 4 недели от начала лечения. Содержание лейкоцитов составило

40–60 в поле зрения, ввиду чего первоначальный диагноз был изменен на ХП/СХТБ ША.

К концу терапии самочувствие субъективно улучшилось. Наиболее заметное улучшение проявлялось в виде снижения жжения уретры, уменьшения болей во время и после семяизвержения. Баллы по шкале NIH CPSI на 90-й день составили 8 (4+1+3) QoL – 2, т.е. снижение отмечено по всем показателям.

Микроскопия СПЖ: лейкоциты 10–15 в п/з, содержание лецитиновых зерен – умеренно.

Вирусологическое исследование обнаружило значительное снижение концентрации ВГЧ-6 (Таблица 39).

Таблица 39 - Динамика содержания ДНК ВГЧ-6 в клинических материалах пациента

Клинические материалы	Результаты ПЦРrv, копии/мл	
	До лечения	После лечения
Периферическая кровь	599 480	н/д
Соскоб из уретры	4 081 620	67 620
Секрет простаты	925 620	72 540
Эякулят	177 240	24 160

Пальцевое ректальное исследование: предстательная железа 4x4 см, практически безболезненная при пальпации, мягко-эластической консистенции, асимметричная за счет увеличения правой доли, без очаговых уплотнений, слизистая над железой подвижна.

Субъективно течение имеющегося нейродегенеративного заболевания не изменилось за время наблюдения за пациентом.

Таким образом, у пациента единственным вероятным этиологическим агентом ХП/СХТБ ША явился ВГЧ-6. На фоне специфической противогерпетической терапии и интерферонотерапии отмечалось уменьшение боли, симптомов дизурии, улучшение клинических и лабораторных показателей (концентрации вируса, баллов по шкале NIH-CPSI). Высокие конечные концентрации ВГЧ-6 при хорошем клиническом ответе можно объяснить возможной хромосомной интеграцией вируса, при которой каждая клетка организма содержит его генетический материал.

Важно отметить, что основной жалобой пациента было жжение в уретре, при этом максимальная концентрация вируса оказалась именно в этом урогенитальном локусе. В результате противовирусной терапии, включавшей интерферон  $\alpha$ -2b (Виферон) с антиоксидантами, удалось снизить концентрацию вируса в содержимом уретры на два порядка, что оказалось достаточным для устранения уретральных симптомов.

Последующие годы наблюдения за данным пациентом показали, что симптомы ХП/СХТБ имели легкую степень тяжести и не заставляли пациента обращаться за медицинской помощью. В будущем более действенной терапией в данном случае может быть геномное редактирование с помощью коротких палиндромных повторов, регулярно расположенных группами (CRISPR- clustered regularly interspaced short palindromic repeats), которое показало хороший антивирусный эффект на лабораторных животных [99].

Данный случай, насколько нам известно, является первым сообщением о хромосомно-интегрированном ВГЧ-6, ассоциированном с ХП/СХТБ.

Таким образом, в представленном клиническом случае ВГЧ-6 явился вероятной причиной абактериального хронического простатита. Противовирусная терапия, направленная на подавление репликации вируса герпеса 6 типа и на активацию антивирусной активности организма с помощью интерферона  $\alpha$ 2 $\beta$ , показала хороший вирусологический эффект в виде снижения вирусной нагрузки, что сопровождалось достижением устойчивой клинической ремиссии пациента с тазовым болевым синдромом.

### *Клинический пример №2*

Пациент П. 1982 г.р., на момент обращения 31 год, офис-менеджер московской компании обратился за медицинской помощью по поводу бесплодия. Из других жалоб: периодически возникающий дискомфорт в области промежности и мошонки.

Из анамнеза: регулярная половая жизнь без предохранения с супругой в течение 6 лет. У супруги отсутствие беременностей, соматически не отягощена, проходила подробное гинекологическое обследование, не выявившее у нее каких-либо заболеваний, препятствующих наступлению беременности, лечение не получала. Пациент клинически без признаков патологии со стороны наружных половых органов. Объективно: наружные половые органы без патологии. Пальцевое ректальное исследование: предстательная железа умеренно болезненная при пальпации, 3,5x3,0 см, асимметрия за счет увеличения левой доли, поверхность пастозная, очаговые образования не обнаружены, слизистая над железой подвижна.

Трансректальное ультразвуковое исследование: объем предстательной железы 21 см<sup>3</sup>, множественные кальцинаты в левой доле, эхоструктура умеренно неоднородная. УЗИ органов мошонки: без эхопатологии.

Секрет предстательной железы (СПЖ) при микроскопии: лейкоциты до 80 в поле зрения, лецитиновые зерна – скудно. Микроскопия соскоба из уретры: лейкоциты до 5 в п/з, кокковая флора – умеренно. В общем анализе мочи – без изменений.

Бактериологическое исследование до- и постмассажной проб мочи: *Str. agalactiae*, концентрация в обеих пробах – 10<sup>4</sup> КОЕ/мл.

Спермиологическое исследование: объем эякулята – 2,7 мл (N 1,5-6,8 мл) концентрация сперматозоидов – 17x10<sup>6</sup>/мл (N ≥15x10<sup>6</sup>/мл), вязкость до 2 см (N до 2 см), pH 7,3 (N 7,2–7,8) подвижность (a+b) – 37% (N ≥40%), подвижность (a) – 23% (N ≥32%), жизнеспособность – 55% (N ≥58%), морфологически нормальные сперматозоиды – 5% (N ≥4%), лейкоциты – 2,4x10<sup>6</sup>/мл (N <1x10<sup>6</sup>/мл), агглютинация сперматозоидов – не обнаружено, агрегация сперматозоидов – на слизи выражено. Заключение: некрозооспермия, лейкоспермия.

При анализе часто встречающихся микроорганизмов *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, *N. gonorrhoeae*, *Ureaplasma spp.*, *M. hominis* методом ПЦР – в сперме не обнаружено.

При вирусологическом исследовании методом ПЦР вирусы простого герпеса ВПГ1 и ВПГ2 не обнаружены; выявлен ЦМВ: в соскобе из уретры – 0 копий/мл, в СПЖ – 8700 коп/мл, в эякуляте – 598.440 коп/мл.

При урофлоуметрии: Qmax – 24 мл/с Qav 15,2 мл/с V – 245 мл.

Диагноз: бесплодие на фоне инфекции добавочных половых желез, ассоциированной с ЦМВ.

Проведено комплексное лечение:

1. Валацикловир 500 по 1 таб 2 раза в день в течение 3 месяцев;
2. Свечи интерферон ИНФ $\alpha$ 2 $\beta$  с антиоксидантами 1 млн. МЕ на ночь – 30 дней.

Спустя 1 месяц после начала лечения в спермиологическом исследовании: при пальцевом ректальном исследовании: предстательная железа 3x3 см, безболезненная, мягко-эластической консистенции, умеренно асимметричная, без очаговых уплотнений, слизистая над железой подвижна. В СПЖ содержание лейкоцитов 15–25 в п/з, лецитиновые зерна – умеренно.

При спермиологическом исследовании основные изменения произошли в следующих параметрах эякулята: концентрация сперматозоидов –  $26 \times 10^6$ /мл (до лечения –  $17 \times 10^6$ /мл), подвижность а + в – 51% (до лечения – 37%), жизнеспособность – 58% (55%), аномальные формы – 91% (95%), лейкоциты –  $0,3 \times 10^6$ /мл ( $2,4 \times 10^6$ /мл), агрегация сперматозоидов – не обнаружено (до лечения – выражено). Заключение: нормозооспермия.

При вирусологическом исследовании концентрация ДНК ЦМВ составила: в уретре – 0 копий/мл, в СПЖ – 300 коп/мл, в эякуляте – 54.000 коп/мл.

Последующий контроль содержания ЦМВ через 3 месяца (сразу после окончания лечения): в уретре – 0 копий/мл, в СПЖ – 0 коп/мл, в эякуляте 6060 коп/мл; через 6 месяцев: в уретре – 0 копий/мл, в СПЖ – 0 коп/мл, в эякуляте 3900 коп/мл.

Спустя 6 месяцев после проведенного лечения у супруги наступила первая беременность, завершившаяся рождением здоровой девочки. Спустя 3 года – вторая беременность и рождение здорового мальчика.

**Заключение.** Проведенное исследование установило, что у обследованной семейной пары имелся мужской фактор бесплодия, а единственным вероятным этиологическим агентом патозооспермии явилась ЦМВ-инфекция. На фоне специфической противовирусной и иммунотерапии валацикловиром и ИНФ $\alpha$ 2 $\beta$  с антиоксидантами отмечали положительную динамику клинических, спермиологических и лабораторных показателей, что привело к зачатию и рождению двоих здоровых детей.

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 5.1 Обсуждение лабораторной части исследования

Бесплодие является социально значимым заболеванием, которым страдает до 20% семейных пар. В половине случаев причиной является мужской фактор. Хронический простатит / синдром хронической тазовой боли – широко распространенное заболевание, которым страдают до 9% мужчин, что значительно снижает их качество жизни.

Поиск инфекционных агентов бесплодия и так называемого «абактериального» ХП/СХТБ является предметом многих исследований. Присутствие атипичных микроорганизмов показано авторами в России и за рубежом [38]. Исследования, касающиеся возможной роли герпесвирусов человека при ХП/СХТБ, пока единичны.

Влияние воспалительных заболеваний урогенитального тракта на бесплодие не вызывает сомнений. Известно, что лейкоспермия или воспалительные заболевания урогенитального тракта являются ключевыми критериями для верификации синдрома MAGI – инфекций вспомогательных половых желез, который рассматривается в качестве важной этиопатогенетической составляющей мужского бесплодия.

С целью исследования роли герпесвирусов и вирусов папилломы человека в урогенитальной патологии у мужчин были проанализированы биопробы пациентов с ХП/СХТБ и бесплодием на наличие ВПГ-1,-2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, ВПЧ ВКР. В качестве сравнительных групп использовались фертильные мужчины с хроническим простатитом / синдромом хронической тазовой боли и мужчины с идиопатическим бесплодием.

ВПГ-1 и 2 типа не были обнаружены в пробах у исследуемых пациентов. Ранее проведенные исследования показали, что доля ВПГ-1 и -2 при острых нехламидийных негонококковых уретритах может достигать 23,7% и выше, если имелся незащищенный орогенитальный контакт [36]. Возможной причиной отсутствия детекции ВПГ-1,-2 могут быть незначительные доли пациентов



с рецидивирующим генитальным герпесом и уретритом, при которых эти вирусы имеют наибольшее этиопатогенетическое значение.

Герпесвирусы IV–VI типов совместно с ВПЧ ВКР были обнаружены у 32,5% пациентов 1–3 групп, при этом их не обнаруживали в контрольной группе здоровых мужчин, что свидетельствует об их значимости как при воспалительных урогенитальных заболеваниях (ХП/СХТБ ША), так и при бесплодии. При этом оказалось, что имелась тенденция к более частому выявлению герпесвирусов IV–VI типа в группе бесплодия и ХП/СХТБ. В этой же группе наблюдали достоверно более частое микст-инфицирование различными штаммами ВПЧ ВКР [18].

Несмотря на отсутствие непосредственной связи между бесплодием и патозоопермией, спермограмму рассматривают в качестве искусственного показателя статуса фертильности мужчин. В данном исследовании оценивали основные показатели спермограммы в группах мужчин с герпесвирусами IV–VI и ВПЧ ВКР и без них. Оказалось, что обнаружение этих вирусов сопровождается достоверным снижением концентрации сперматозоидов и снижением доли морфологически нормальных форм у пациентов с ХП/СХТБ (группы 1 и 3), но не у мужчин с идиопатическим бесплодием [51]. Эти результаты свидетельствуют, что герпесвирусы IV–VI и ВПЧ ВКР реализуют свой патозооспермический потенциал лишь при наличии коморбидности – воспалительного заболевания, которое является самостоятельным фактором риска мужского бесплодия.

Важным фактором, характеризующим патогенетический потенциал вирусной инфекции, является ее концентрация. Впервые количественную оценку вирусной нагрузки в зараженных образцах определяли не только в копиях на миллилитр, но также и в копиях на клетку. Такой подход позволил сравнить концентрацию вирусной ДНК в образцах с различным количеством сперматозоидов. Так, концентрация ВГЧ IV–VI оказалась достоверно наибольшей в группе идиопатического бесплодия (медианное значение – 57 на 100 тыс. кл) [40].

При детализации вирусов оказалось, что наибольшей была концентрация ЦМВ, которая превышала концентрации ВЭБ и ВГЧ-6, взятые вместе. Далее

оказалось, что сперма ЦМВ-положительных мужчин имела достоверно более низкие показатели концентрации сперматозоидов по сравнению с другими вирусами, что свидетельствует о способности ЦМВ ухудшать качество эякулята [35].

При изучении локализации ЦМВ в эякуляте оказалось, что этот вирус на 92% ассоциирован с клеточной фракцией спермы и лишь на 58% – со спермоплазмой [297]. Вывод о негативном влиянии ЦМВ на сперматозоиды согласуется с отчетом [375]. Схожие данные о выявлении ВГЧ IV–VI не только в семенной жидкости, но и во фракции сперматозоидов зафиксированы в исследовании A. Garolla [185].

Дальнейшее подтверждение этому получено в иммуноцитохимическом исследовании ЦМВ *in vivo* и в эксперименте по инфицированию сперматозоидов *in vitro*. В этом исследовании 87,5% фракций сперматозоидов, полученных из инфицированных образцов сперматозоидов, содержали вирусную ДНК ВГЧ IV–VI типов. Для ЦМВ эта доля составляла 92%, что свидетельствует о том, что вирус либо плотно прикреплен к клеточной мембране, либо локализован внутри сперматозоидов. Эти результаты стали причиной более детального исследования взаимодействия сперматозоидов с вирусом. Поскольку ЦМВ был наиболее распространенным вирусом в образцах спермы, было решено провести иммуноокрашивание сперматозоидов, полученных из ЦМВ-инфицированных образцов с высокими концентрациями вирусной ДНК, и сперматозоидов, инкубированных с ЦМВ *in vitro*. Оказалось, что 2–6% сперматозоидов содержали ЦМВ. В естественно инфицированных, а также инфицированных *in vitro* клетках вирусные белки были локализованы в головках, хвостах и соединительных частях сперматозоидов. Следует отметить, что было показано не только прикрепление ЦМВ к сперматозоидам, но и их внутриклеточная локализация. В некоторых инфицированных клетках была обнаружена экваториальная картина окрашивания, сходная с сайтом прикрепления, описанная для вируса папилломы человека [157]. Ранее было показано, что ЦМВ может инфицировать сперматогонии, сперматоциты и сперматиды, но не созревшие сперматозоиды в органотипической

культуре яичка человека [297]. Это первое сообщение об успешном экспериментальном инфицировании ЦМВ зрелых сперматозоидов *in vitro*.

Влияние ЦМВ на фертильность может также быть опосредовано вирусными эффектами на функцию предстательной железы и придатка яичка. Так, ранее было показано, что обнаружение вирусной и бактериальной ДНК у сперматозоидов связано со снижением уровня нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы, что позволяет предположить, что субклиническая инфекция влияет на функцию эпидидимальных клеток. Кроме того, известно, что вирусы могут активировать фагоцитарные клетки для выделения активных форм кислорода, вызывающих аномальные параметры сперматозоидов [113]. Другим предлагаемым механизмом является продуцирование аутоантител против антиоксидантов, таких как супероксиддисмутаза [143].

В недавнем исследовании показано, что ЦМВ, помимо других микроорганизмов, выявляется в секрете предстательной железы у мужчин с ХП/СХТБ. Общее количество бактерий и/или вирусов, обнаруженных с помощью ПЦР, было достоверно ассоциировано с тяжестью заболевания и с количеством лейкоцитов в секрете предстательной железы [398].

Неожиданным оказался факт влияния ВЭБ на параметры спермы. ВЭБ в данном исследовании значительно чаще обнаруживали в клеточной фракции (80%) эякулята. Удивительно, но ВЭБ+ эякуляты характеризовались достоверно более высокими показателями подвижности сперматозоидов [20]. Имеются лишь два исследования, в которых описаны подобные парадоксальные эффекты ВГЧ на качество спермы. Так, Bezold G. и соавт. (2007) сообщали об увеличении подвижности сперматозоидов в присутствии ВГЧ-6, а в исследовании Neofytou E. (2009) отмечены более высокие концентрации сперматозоидов в ВЭБ-инфицированных образцах по сравнению с контролем [103,299]. Более того, помимо герпесвирусов имеется и другое свидетельство синергизма микроорганизмов и сперматозоидов. Так, Talkington DF. et al. (1991) и Reichart M. (2001) описали индукцию подвижности сперматозоидов, ассоциированную с инфекцией *Ureaplasma urealyticum* [326, 360]. Можно предположить, что ранняя

капацитация в результате прикрепления вируса может привести к более высоким показателям подвижности. Этот феномен, возможно, дает эволюционные преимущества микроорганизмам, так как увеличение подвижности инфицированных сперматозоидов может способствовать распространению вируса в данной популяции.

Вирус Эпштейна-Барр был наименее распространенным из трех видов герпесвирусов: 2,9% в виде моно- и смешанных инфекций. Не было обнаружено различий в частоте обнаружения ВЭБ среди групп. Хотя концентрация ДНК ВЭБ в образцах спермы не была высокой (500 копий/мл; 50 копий/100 000 клеток), вирус продемонстрировал заметную связь с фракцией сперматозоидов (80%).

В данном исследовании ВЭБ обнаруживали сравнительно часто: суммарно при моно- и сочетанных инфекциях в 5,5% эякулятов против 0,4% в исследовании Bezold G. et al. (2007) [81]. ДНК ЦМВ суммарно выделена у 6,6% пациентов, что согласуется с результатами других исследователей (8,7% и 7,1%) [222].

В данном исследовании не удалось показать какую-либо корреляцию между обнаружением ВГЧ-6 и сниженными параметрами сперматозоидов, подобно предыдущим работам [104,299]. Хотя медианная вирусная концентрация ВГЧ-6 была низкой (250 копий/мл; 19 копий/100.000 клеток), этот показатель варьировал на несколько порядков, что согласуется с результатами Bezold G. (2007) [103]. Количественная оценка ВГЧ-6 имеет большое значение, поскольку было показано, что этот вирус способен интегрироваться в хромосомы человека, что может привести к вертикальной передаче и врожденной инфекции ВГЧ-6 [200]. Установлено, что геном ВГЧ-6 способен встраиваться в околотеломерную область хромосом человека [291].

Частота хромосомной интеграции ВГЧ-6 оценивается как 0,2–0,8% [129, 259, 362]. Высокая вирусная концентрация ( $\geq 1$  копии ДНК ВГЧ-6 на клетку) считается одним из диагностических критериев интеграции ВГЧ-6 с хромосомами. В данном исследовании наблюдали только одного пациента с чрезвычайно высокой концентрацией ДНК ВГЧ-6 – 600 тыс. копий/мл, что позволяло предположить его хромосомную интеграцию. Данный феномен наблюдают редко, но ассоциируется

с высокой продукцией вируса. Показано, что интеграция в геном ВГЧ-6 может приводить к дестабилизации теломер [212].

Высказываются предположения о том, что интеграция ВГЧ-6 может вызывать элонгацию теломер, препятствовать апоптозу и способствовать хромосомной нестабильности [86], создавая предпосылки для развития рака.

В структуре обнаруженных герпесвирусов при моно- и сочетанных инфекциях ВГЧ-6 встречался наиболее часто во всех группах, суммарно у 10,3%, что почти в 3 раза превышает результаты, полученные другими авторами при изучении спермы бессимптомных пациентов с бесплодием (3,7%) [103].

В данном исследовании получены веские доказательства участия ВПЧ ВКР в качестве провоспалительных и патоспермических агентов [31]. Во многих работах показано, что при бесплодии уровень инфицированности мужчин ВПЧ повышен. Однако анализ опубликованных результатов, посвященных оценке роли ВПЧ в мужском бесплодии, не позволял до настоящего времени сделать однозначное заключение о связи папилломавирусной инфекции с нарушением фертильности. Выяснение причины бесплодия семейных пар, вызванного невозможностью наступления или потерей беременности, представляло большую сложность в связи с необходимостью оценки роли как мужского, так и женского факторов.

Так, Pegino A. И соавт. сообщили о статистически значимой корреляции между присутствием ВПЧ в сперме и отсутствием беременности у 199 бесплодных пар, использовавших вспомогательные репродуктивные технологии [318].

Не исключено, что при выполнении процедур *in vitro* риск нарушений процесса оплодотворения, передачи ВПЧ в ооцит и негативного влияния на ранние стадии эмбриогенеза выше, чем при естественном оплодотворении в условиях действия защитных механизмов организма.

Один из активно изучаемых вопросов в рамках бессимптомной ВПЧ-инфекции мужчин – влияние ВПЧ на качество спермы. В ряде работ показано, что присутствие ВПЧ в эякуляте ассоциируется со снижением подвижности сперматозоидов или рН эякулята, а также с уменьшением количества морфологически нормальных половых клеток [185, 258, 327, 402].

В то же время, другие авторы не подтверждали негативное влияние ВПЧ на основные показатели спермограммы [191]. В настоящей работе ВПЧ ВКР в среднем по трем изученным популяциям обнаружены у 14,6% (64/437) обследованных мужчин. Сходные данные приводят другие исследователи [191, 255].

Важно, что ни у одного из молодых, практически здоровых мужчин из группы контроля ВПЧ ВКР в эякуляте не были обнаружены.

Результаты опубликованных работ, в которых изучалась распространенность ПВИ органов и тканей половой системы мужчин, не имеющих симптомов онкогенных заболеваний, значительно варьируют [255].

Полученные в исследовании данные превышают низкие значения распространения ВПЧ (7,8%), обнаруженные у пациентов клиники ЭКО в Италии [318], но ниже, чем частота встречаемости ВПЧ ВКР, выявленная в сперме пациентов клиники ЭКО в Мексике – 59,73% [172], и практически совпадают с результатами, полученными в среднем по странам северной, южной и западной Европы [203].

Расхождения данных могут быть следствием нескольких причин. Во-первых, одни авторы используют варианты ПЦР, определяющие одновременно ДНК ВПЧ низкого, промежуточного и высокого канцерогенного риска, другие – только ВПЧ ВКР 16 и 18 типов. Суммарные данные (определение всех типов) не всегда позволяют выделить ВПЧ ВКР, в то же время ВПЧ низкого канцерогенного риска могут превалировать в эякуляте [191].

Кроме того, при оценке частоты встречаемости ВПЧ следует учитывать, что в большинстве случаев наблюдается элиминация вируса в течение менее, чем 2-х лет, причем установлено, что клиренс ВПЧ 16 типа происходит медленнее, чем ВПЧ любых других типов [189].

Во-вторых, расхождения в результатах могут быть обусловлены различиями в количестве пациентов, возрасте и составе обследованных групп бессимптомных лиц: взрослые молодые мужчины, доноры спермы, пациенты клиник бесплодия

или центров по инфекциям, передаваемым половым путем, а также партнеры женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией [258].

В-третьих, неодинаковы способы получения, доставки и предобработки клинических материалов, а также методы детекции ДНК ВПЧ и оценки результатов.

Важно, что число генотипов ВПЧ ВКР (А5/6, А7 и А9) было достоверно выше у пациентов с бесплодием на фоне ХП/СХТБ (относительный риск 1.56, 95% доверительный интервал 0,99-2,45). Таким образом, сочетанная инфекция различными типами ВПЧ ВКР выступает независимым фактором риска возникновения бесплодия при наличии воспалительного синдрома хронической тазовой боли. Возможно также заключить, что ВПЧ ВКР ассоциирован с возникновением ХП/СХТБ, а при наличии микст-инфицирования различными генотипами в 1,6 раза возрастает вероятность возникновения у этих пациентов мужского бесплодия, особенно при текущем воспалительном процессе. Графически выявленные взаимоотношения между бесплодием, ХП/СХТБ и ВПЧ ВКР можно представить в виде диаграммы (Рисунок 16).

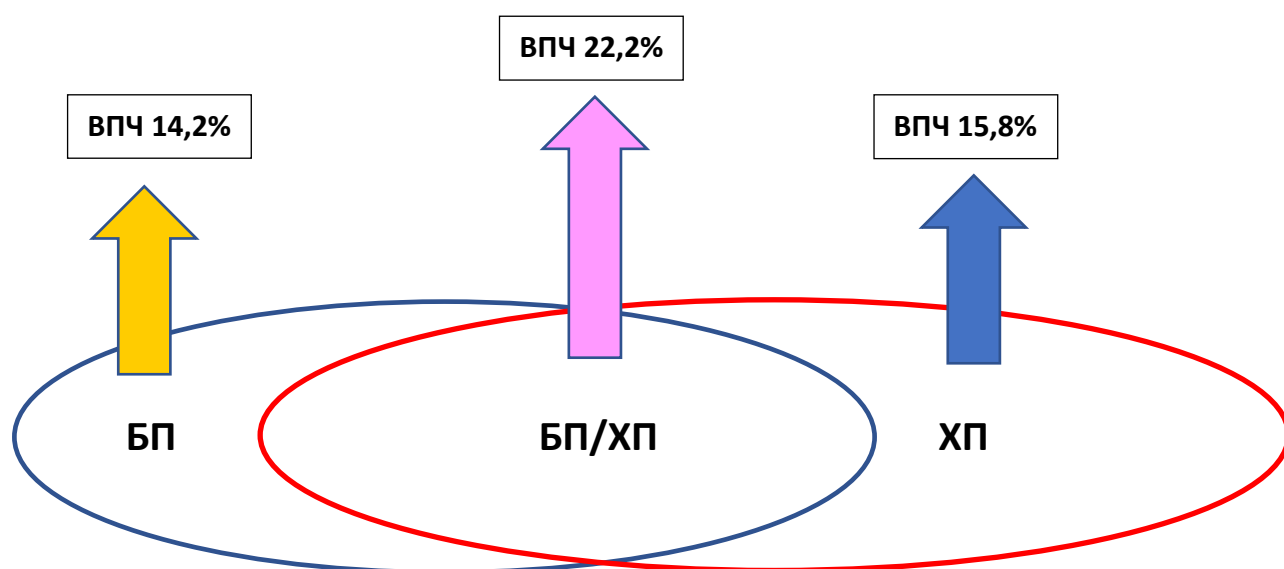


Рисунок 16 – Распределение числа генотипов ВПЧ ВКР в группах пациентов

*Примечание: ВПЧ – вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска, ХП – хронический простатит / синдром хронической тазовой боли, БП – бесплодие*

Полученные данные могут означать, что при воспалительном процессе создаются благоприятные условия для реинфекции урогенитального тракта или реактивации латентной/персистентной ВПЧ-инфекции у мужчин с последующей реализацией патоспермического и провоспалительного потенциала.

В настоящей работе вирусная нагрузка ВПЧ ВКР в эякуляте, соскобе из уретры и в секрете простаты инфицированных мужчин в среднем была относительно невысокой ( $<3 \lg_{10}$  на 100 тыс. кл). В то же время, у 9/31 ВПЧ-положительных пациентов в первой группы (29,1%), у 11/23 – во второй (47,8%) концентрация вируса была значительно выше  $3 \lg_{10}/100$  тыс. клеток, а у 8 из всех 64 пациентов превышала  $5 \lg_{10}/100$  тыс. кл. Если учесть, что при высокой вирусной нагрузке персистенция ВПЧ ВКР в урогенитальном тракте мужчин и появление новых ВПЧ ВКР отмечаются статистически значимо чаще, чем при низкой вирусной нагрузке ВПЧ ВКР, можно предположить, что бессимптомные пациенты с высокой вирусной нагрузкой ВПЧ ВКР находятся в группе риска по прогрессии заболевания и интеграции вирусного генома в геном клетки-хозяина [193].

Данное предположение косвенно подтверждается литературными данными, показавшими, что по мере персистенции ВПЧ ВКР у большинства женщин возрастают патологические изменения в клетках шейки матки, повышается риск рекуррентии и увеличивается степень тяжести заболевания [392].

Однако для выяснения надежности использования количественного определения ДНК ВПЧ ВКР как предиктора неблагоприятного развития ВПЧ-инфекции у мужчин необходимы дальнейшие динамические исследования с анализом течения заболевания и его исхода.

Косвенно роль ВПЧ как провоспалительного агента подтверждается другими авторами [20]. Исследования Foresta С. (2015) показали, что ВПЧ может инфицировать зрелые половые клетки, взаимодействуя с клеточным рецептором на мембране сперматозоида, и переносить вирус в ооцит [175].

Повышенное содержание различных вирусов у пациентов с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта может быть следствием нескольких причин. Во-первых, высокая половая активность при



большом количестве половых партнеров создает возможность реинфекции. Кроме того, при хронических воспалительных заболеваниях развивается иммуносупрессия, благоприятствующая заражению новыми вирусами или реактивации латентной/персистентной инфекции. Наконец, молекулярно-эпидемиологические наблюдения указывают на возможность мутационных событий, происходящих, в частности, в геноме ВПЧ под действием как внешних, так и внутренних факторов, ответственных за разнообразие генотипов ВПЧ в УГТ [109].

При исследовании биологического материала из трех источников, у 8,9% ВПЧ-положительных пациентов концентрация вирусной ДНК превышала  $5 \lg 10$ . Доказанным является тезис, что выявление ВПЧ ВКР в концентрациях, равных или превышающих  $5 \lg 10$ , может являться показателем высокого риска развития онкологических заболеваний органов уrogenитального тракта. В данном исследовании вирусная нагрузка ВПЧ ВКР в эякулятах показала относительно невысокие медианные значения. Однако, в группе 3 (воспалительного ХП/СХТБ) была достоверно наибольшая концентрация ВПЧ ВКР: 2500 на 100 тыс клеток. Этот показатель превышал порог клинической значимости, что свидетельствует о роли этих вирусов в поражении предстательной железы.

Основываясь на результатах исследования, возможно гипотетически представить различные варианты течения папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта. При наличии большой концентрации ВПЧ возникает риск развития воспалительного заболевания, так как наибольшая вирусная нагрузка ВПЧ ВКР наблюдалась в группе ХП/СХТБ. В дальнейшем, при инфицировании большим числом генотипов ВПЧ ВКР происходит снижение качества спермы, что проявляется в виде мужского бесплодия (Рисунок 17).

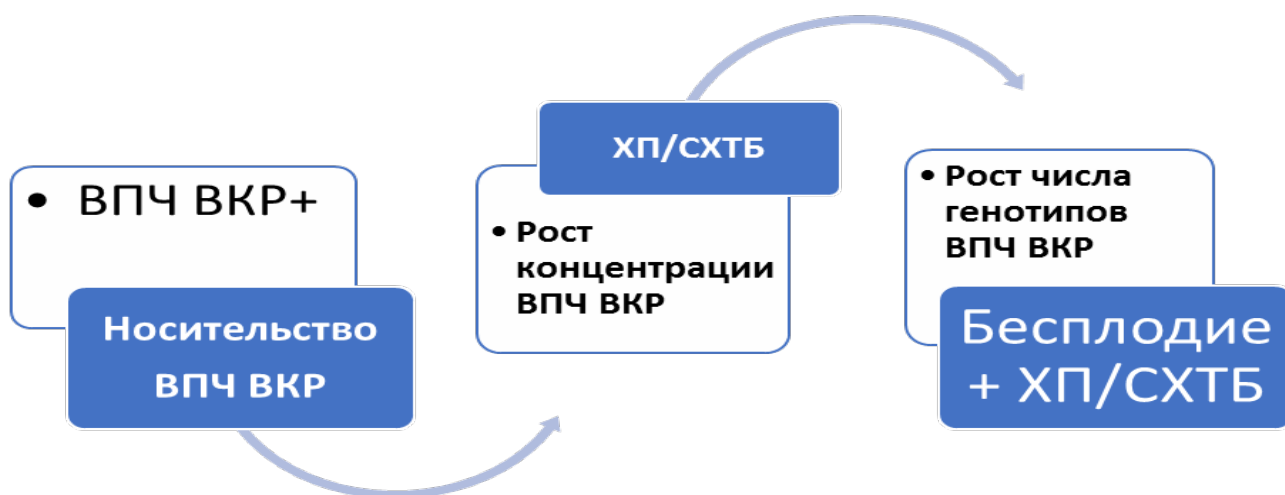


Рисунок 17 – Гипотетическая схема развития папилломавирусной инфекции у мужчин

На заражение ВПЧ и развитие инфекции могут влиять разные факторы, в том числе вирусной природы. В генитальном тракте как мужчин, так и женщин нередко обнаруживают сочетания вирусов, принадлежащих к разным семействам ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -герпесвирусы, ВИЧ, ВК polyomavirus) [180,193,197].

Однако мнения о влиянии сочетанных вирусных инфекций на онкогенез и тяжесть заболеваний УГТ различаются. Так, при изучении заболеваний у женщин показано, что при коинфекции ВПЧ и ВГЧ (ЦМВ, ВГЧ-6, ВЭБ) риск интеграции ВПЧ 16 увеличивался в 5–7 раз [108, 220, 358], и высказывается предположение об участии герпесвирусов человека в онкогенезе.

В других работах не обнаружили связи коинфекций ВПЧ и ВГЧ с тяжестью заболеваний и онкогенезом рака шейки матки [217, 369].

Значительно меньше сведений о влиянии сочетанных вирусных инфекций у мужчин на развитие ВПЧ-инфекции. Изучение ВПГ-2 и ВПЧ в урогенитальных материалах, включая эякуляты, не выявило связи между присутствием ВПЧ и генитальной герпесвирусной инфекцией, но показало, что риск развития ПВИ при сочетанной инфекции у мужчин повышен как у самих мужчин, так и у их партнеров-женщин [92].

Данные настоящей работы позволяют предположить существование ВПЧ-ассоциированного мужского фактора бесплодия. Это согласуется с данными о негативном влиянии ВПЧ на фертильность женщин: у ВПЧ-положительных женщин беременность наступает в 2,4 раза реже, чем у ВПЧ-негативных ( $p < 0,02$ ) [354].

Таким образом, в настоящем исследовании подтверждена значимая роль герпесвирусов IV–VI типов и папилломавирусов ВКР в урогенитальной патологии у мужчин. Показано, что герпесвирусы IV–VI типов и ВПЧ ВКР играют важную этиопатогенетическую роль в течении ХП/СХТБ и бесплодия. Получены данные, что герпесвирусы IV–VI типов и ВПЧ ВКР реализуют свой патогенный потенциал при наличии воспалительных заболеваний урогенитального тракта [19, 30]. Из изученных герпесвирусов наиболее значимым по влиянию на параметры спермы оказался ЦМВ, концентрация и распространенность которого оказались наибольшими у мужчин с идиопатическим бесплодием. Показано, что концентрация ВПЧ является важным фактором ХП/СХТБ, а разнообразие генотипов ВПЧ имеет значение в развитии бесплодия на фоне этого заболевания.

## **5.2 Обсуждение клинической части исследования**

Получив свидетельства в пользу того, что герпесвирусы IV–VI типов и ВПЧ ВКР являются важными факторами этиопатогенеза при ХП/СХТБ и бесплодии, было предпринято открытое сравнительное исследование эффективности различных схем противовирусного лечения этих заболеваний.

Клинические данные показали, что мужчины с вирус-ассоциированными ХП/СХТБ достоверно чаще имели анамнез лечения хронического простатита (36,9% против 22,2% в группе сравнения). Поскольку в стандартной терапии ХП/СХТБ отсутствуют противовирусные препараты, рецидив такого варианта заболевания представляется закономерным явлением. Более того, нерациональное использование антибактериальной терапии при абактериальном простатите может привести к иммуносупрессии посредством угнетения кишечной микробиоты. Также оказалось, что пациенты с ХП/СХТБ в анамнезе чаще болели уретральными

ИППП (45,6% против 27,7% в группе сравнения) и, вероятнее всего, приобрели герпесвирусы половым путем [32]. Однако, в стандартный перечень обследования при уретрите входят исследования на *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *HSV-1,2* но не герпесвирусы IV–VI типов и ВПЧ ВКР. Инфицирование герпесвирусами является пожизненным, возможно поэтому абактериальный простатит, ассоциированный с этими вирусами, чаще рецидивировал после стандартного антибактериального лечения, которое предусмотрено в таких случаях. Этим можно объяснить факт достоверно более частого анамнеза лечения ХП/СХТБ у пациентов с вирусной инфекцией (36,9%).

По данным литературы, частота психосоциальных расстройств у больных ХП/СХТБ колеблется в пределах 42–74% [91, 368,414].

В данном исследовании получены сходные клинические характеристики в основных группах IA и IB и в группе сравнения. Однако депрессия и тревога чаще наблюдались у пациентов с вирус-ассоциированными ХП/СХТБ, что закономерно согласуется более частым анамнезом уретральных ИППП и недостаточно эффективной терапии вирус-ассоциированных ХП/СХТБ у этих мужчин [45].

Как свидетельствуют результаты настоящего исследования, по клиническим показателям положительный результат лечения пациентов, инфицированных ВГЧ, которым назначали различные схемы противовирусного лечения, получен по всем показателям: тяжесть симптомов по сумме баллов боли и нарушения мочеиспускания, по оценке качества жизни и по общей оценке симптомов. Все изменения подтверждались объективными данными по шкале NIH-CPSI и были статистически значимыми ( $p < 0,01$ ) [41].

Пациенты с вирус-ассоциированным ХП/СХТБ (группы IA и IB) получали две различные схемы противовирусного лечения, а группа сравнения II проходила стандартную терапию левофлоксацином 500 4 недели, тамсулозином – 3 мес и диклофенаком 50 мг – 10 дней. Схемы проводимой терапии в различных группах представлены на Рисунке 18.

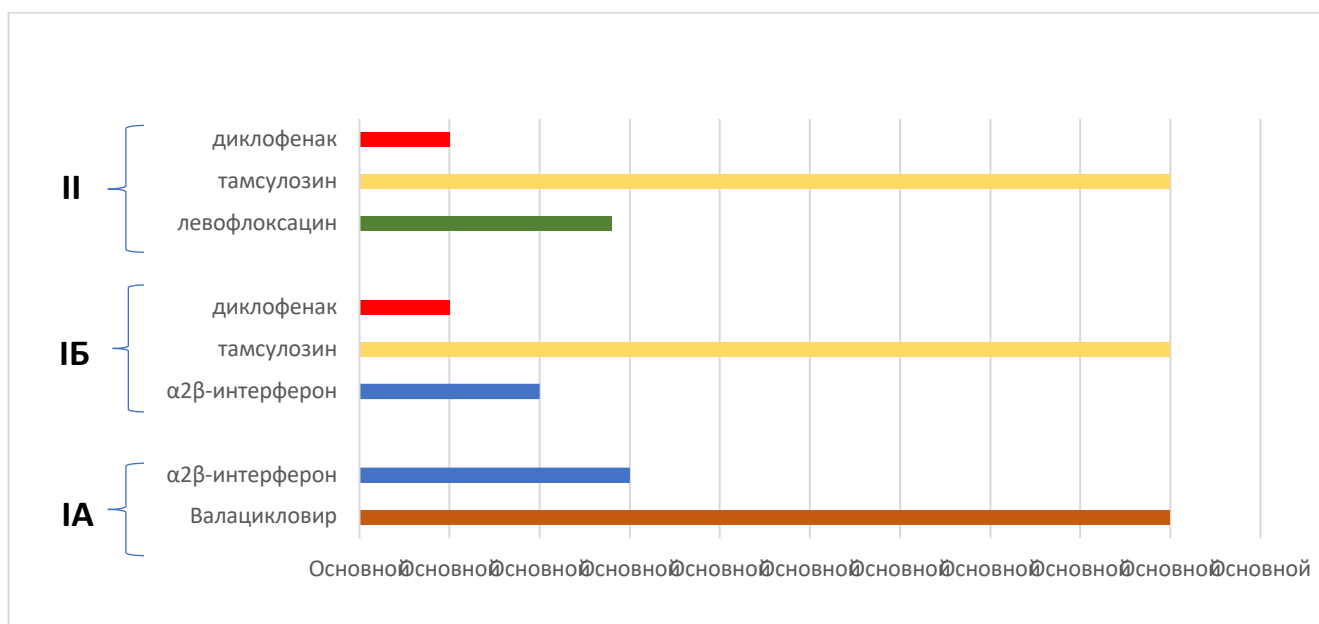


Рисунок 18 – Терапия пациентов различных групп во времени (дни)

Результаты лечения демонстрируют, что обе схемы противовирусного лечения были не менее эффективными, чем стандартная терапия антибактериальным препаратом,  $\alpha 1$ -адреноблокатором и НПВС. Это важный вывод, позволяющий поставить вопрос о необходимости назначения антибактериального лечения, исходя из предположения, что даже при отрицательных результатах бактериологического исследования имеются те или иные микробные некультурабельные агенты [29].

Однако схемы противовирусного лечения имели важные различия. Так, терапия в группе IA валацикловиром 500 мг дважды в день в течение 3 мес, интерфероном  $\alpha 2\beta$  1 млн МЕ – 30 дней не приводила к быстрому клиническому эффекту. Симптомы ХП/СХТБ через 1 мес после начала лечения в группе IA были достоверно более выраженными, чем в двух других группах.

Возможной причиной этой недостаточной эффективности в ближайшие сроки явилось отсутствие симптоматических препаратов (НСПВ и  $\alpha 1$ -блокаторов), действие которых наступает в первые дни их применения. Однако уже к концу курса лечения (через 3 мес от начала лечения) эффективность терапии не отличалась во всех 3-х группах. К этому сроку пациенты группы IA заканчивали принимать валацикловир, а в группах IB и II –  $\alpha 1$ -блокатор тамсулозин.

Вирусологическая эффективность лечения оказалась выше в группе IA, которая получала валацикловир 500 мг/день – 90 дней и  $\alpha 2\beta$ -интерферон с антиоксидантами. Из 80 ВГЧ+ проб к концу терапии осталось 18. В этой группе негативация герпесвирусов оказалась достоверно более высокой в сравнении с группой IB, которая получала только лишь интерферон  $\alpha 2\beta$  с антиоксидантами в качестве антивирусной терапии.

Сходной оказалась динамика снижения концентрации изучаемых вирусов. Так, в группе IA после лечения медианные значения концентрации герпесвирусов IV–VI типов были достоверно ниже в биопробах из уретры, эякулята и секрета предстательной железы, чем в группе IB. Таким образом, комбинация атипических нуклеозидов и интерферона  $\alpha 2\beta$  с антиоксидантами оказалась более успешной в подавлении активности и/или элиминации ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6.

Данные электронной микроскопии сперматозоидов показали, что в результате лечения снижается не только количество вирусной ДНК в эякуляте, но также происходит элиминация герпесвирусных структур (капсидов) из сперматозоидов у половины инфицированных пациентов.

В то время, как герпесвирусная инфекция оказалась чувствительной к комбинированной или монотерапии препаратом интерферона, вирусы папилломы человека оказались рефрактерными к его воздействию. Из двух использованных противовирусных препаратов возможно было возлагать надежду на интерферон  $\alpha 2\beta$  с антиоксидантами, поскольку данный препарат ранее уже показал свой потенциал в лечении симптоматичной папилломавирусной инфекции – генитальных бородавок [60]. Тем не менее, ни 20-дневный ни 30-дневный курс интерферона  $\alpha 2\beta$  по 1 млн МЕ/сут не привел ни к достоверной элиминации ВПЧ ВКР, ни даже к снижению концентрации вирусов [31]. Возможными причинами неудачи этого аспекта терапии являются:

1. Мужчины в целом сохраняли сексуальную активность, что могло сопровождаться постоянным их инфицированием ВПЧ от сексуальных партнеров независимо от применения барьерных методов контрацепции;

2. Использование презервативов в их случае не представлялось оправданным, поскольку презервативы не доказали свою эффективность в профилактике инфицирования партнера [374];

3. Несмотря на рекомендации по безопасному сексу нельзя было исключить появление у исследуемых мужчин новых ВПЧ-положительных сексуальных партнеров. Косвенно это предположение подтверждается обнаружением ВПЧ ВКР у мужчин, у которых до лечения эти вирусы не были обнаружены.

Тем не менее, несмотря на отсутствие влияния на папилломавирусную инфекцию, эффект лечения вирус-ассоциированного ХП/СХТБ не уступал стандартному лечению, примененному в группе без вирусов к концу терапии, а еще через 3 месяца противовирусные схемы демонстрировали преимущество.

По всей видимости, при выборе схемы лечения вирус-ассоциированного ХП/СХТБ следует учитывать следующие вопросы:

- Готовность пациента к тому, что надлежащий результат лечения будет получен позже;
- Высокая вирусная нагрузка и/или коинфекция разных герпесвирусов.

Так, если у пациента высокая вирусная нагрузка ВГЧ, и он готов к тому, что эффект лечения наступит позже – следует предпочесть терапию валацикловиром и интерфероном  $\alpha 2\beta$ . Однако симптомы и качество жизни мужчины с вирус-ассоциированным ХП/СХТБ требуют быстрого результата – терапией выбора будет комбинация интерферона  $\alpha 2\beta$  с НПВС и  $\alpha 1$ -адреноблокатором.

Поиск действенных фармакологических средств в отношении ВПЧ ВКР несомненно будет являться актуальной задачей в свете полученных данных об этиопатогенетической роли этих вирусов при ХП/СХТБ и при бесплодии. Возможными кандидатами для таких ВПЧ ВКР-ассоциированных заболеваний можно рассматривать имеющиеся би- и квадριвалентную ВПЧ вакцины. В подтверждение этому возможно привести данные об опыте применения ВПЧ вакцин у субфертильных мужчин [175]. В результате вакцинации у мужчин уменьшалась персистенция ВПЧ, снижалось содержание антиспермальных антител

и увеличивалась подвижность сперматозоидов в сравнении с контрольной группой. Также оказалось, что благоприятные репродуктивные исходы в группе пар, ВПЧ-положительные мужчины которых получили вакцину, были более благоприятными: чаще наступала беременность и происходило родоразрешение при меньшем числе выкидышей.

Эффективность лечения к его завершению была одинаковой во всех 3-х группах. Так, к концу третьего месяца сохранялся достигнутый вначале эффект лечения в группах IБ и II. В дальнейшем в этих группах отмечали неявную тенденцию к нарастанию симптоматики. В группе IA отсутствовали симптоматические НСПВ препараты и  $\alpha 1$ -блокаторы, что не позволило добиться быстрого эффекта в начале терапии, однако отдаленные результаты были достоверно лучшими в сравнении с группами IБ и II.

Представляется важным отметить, что при стандартном подходе без обследования на вирусные инфекции пациенты группы IA и IБ со своим диагнозом получили бы терапию, которая была бы им не показана. Такие пациенты получили бы некоторое облегчение от стандартного лечения ввиду симптоматических эффектов противовоспалительных препаратов и  $\alpha 1$ -блокаторов, однако этиопатогенетический компонент их заболевания – вирусная инфекция – был бы проигнорирован. Возможно поэтому у пациентов с вирус-ассоциированным ХП/СХТБ в анамнезе чаще имеются указания на проводимые курсы лечения.

Еще одной особенностью данного исследования явилось то, что наиболее распространенные герпесвирусы, ассоциированные с генитальным герпесом, а именно ВПГ 1-го и 2-го типа, в эякуляте не были обнаружены ни до, ни после лечения. Это может объясняться либо низкой концентрацией ВПГ 1-го и 2-го типа в эякуляте, либо состоянием латенции ВПГ 1-го и 2-го типа, при котором вирус находится в нервных ганглиях в эписомном состоянии и не реплицируется. Также возможными причинами является низкая доля пациентов с уретритом и отсутствие эрозивного баланопостита, при которых можно было ожидать выявления ВПГ-1 и 2 типа.



При оценке влияния курса лечения на частоту встречаемости ВГЧ наблюдали уменьшение количества инфицированных ВГЧ образцов в изученных клинических материалах (эякулят, соскоб уретры, секрет простаты), а количественный анализ ДНК ВГЧ методом ПЦР установил статистически значимое снижение концентрации вирусной ДНК после лечения во всех изученных клинических материалах.

### ***Репродуктивные исходы противовирусного лечения***

Лечение бесплодия не было целью данного исследования. Пациентов набирали в группы исследования, исходя из наличия у них ХП/СХТБ. Однако у 23 мужчин удалось верифицировать бесплодие, так как у них при регулярной половой жизни без средств предохранения не наступала беременность у их партнерш. Поскольку бесплодие у этих мужчин не было причиной обращения, им назначали схемы лечения ХП/СХТБ соответственно группе, к которой они были отнесены.

В результате лечения мужчин с герпесвирусами IV–VI типов возникла беременность у большинства их постоянных партнерш (у 6 из 8), в то же время в группе без вирусов беременность наблюдали лишь у 4 из 15 из них.

Полученные результаты свидетельствуют, что противовирусная терапия в соответствующих случаях приводит не только к элиминации вируса или снижению вирусной нагрузки, но и восстановлению фертильности мужчин. Эффективность противовирусного лечения при бесплодии, ассоциированном с герпесвирусами, подтверждает этиопатогенетическую роль ВГЧ IV–VI типов при нарушении мужской фертильности [39].

### ***Цитокины***

Изучение цитокинового профиля мужчин с вирус-ассоциированным ХП/СХТБ позволяет констатировать, что в эякуляте у этих пациентов наблюдают снижение содержания IFN $\gamma$ . Таких изменений не наблюдали у мужчин без вирусной инфекции [43].

IFN $\gamma$  относят к интерферонам III типа. Они вместе с ИНФ I типа (IFN- $\alpha/\beta$ ) вырабатываются как часть врожденного иммунного ответа на вирусную инфекцию и вызывают противовирусное состояние, индуцируя экспрессию генов, стимулируемых интерфероном. Первоначально считалось, что ИНФ типа I и ИНФ типа III выполняют в значительной степени резервные антимикробные функции. Однако позже стало очевидным, что ИНФ типа III играют особенно важную роль в противовирусной защите эпителиальных барьеров слизистой оболочки, тем самым выполняя важную роль в защите первой линии от вирусной инфекции и инвазии в местах контакта с внешним миром по сравнению с более широкими, системными противовирусными эффектами ИНФ типа I.

Ранее снижение сывороточных уровней IFN $\gamma$  и IFN $\alpha$  было показано на пациентах с рецидивирующим генитальным герпесом [285].

Рекомбинантный ИНФ- $\alpha 2b$  человека является основой препарата Виферон<sup>®</sup>, в состав которого входят также антиоксиданты –  $\alpha$ -токоферола ацетат и витамин С. Таким образом, лечение препаратом Виферон<sup>®</sup> воздействует на ряд метаболических путей на клеточном и организменном уровнях. Препарат Виферон<sup>®</sup> был использован в лечении инфицированных вирусами пациентов группы 1А и 1Б, так как ранее было показано, что включение суппозиториев Виферон<sup>®</sup> в схемы лечения вирусных инфекций наряду с противовирусными препаратами прямого действия обеспечивает синергичный эффект [22].

Полученные данные подтверждают выбор препаратов интерферона в качестве лечебной стратегии в терапии вирус-ассоциированных заболеваний.

Повышение уровня провоспалительного ИЛ-6 выявляли у всех пациентов с воспалительным ХП/СХТБ вне зависимости от обнаружения вирусной инфекции. Примечательно, что снижение ИЛ-6 наблюдали в группах пациентов, которые получали противовирусное лечение, что является дополнительным доказательством этиологической роли ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6 при ХП/СХТБ.

Данные исследования согласуются с ранее полученными результатами применения препарата IFN $\gamma$  у больных с рецидивирующим герпесом. В результате применения интерферона  $\alpha 2\beta$  у этих больных наблюдали снижение содержания

провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , что сопровождалось разрешением клинической симптоматики [68].

Заслуживающими внимания являются данные цитокинового профиля группы мужчин с ХП/СХТБ, где помимо герпесвирусов обнаруживали ВПЧ ВКР (группа В). В этой группе в отличие от пациентов с изолированным выявлением герпесвирусов (группа А) помимо достоверно повышенного уровня IL-6 регистрировали также высокое содержание IL-1 $\beta$ . Таким образом, имеются все основания полагать, что именно ВПЧ ВКР являются самостоятельным фактором роста этого провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$ . Недавние исследования подтверждают взаимосвязь между ВПЧ ВКР и IL-1 $\beta$ . Так, оказалось, что определенные гаплотипы гена IL-1 $\beta$  оказывают протективную роль именно в отношении ВПЧ при персистирующей папилломавирусной инфекции [82].

Важным результатом проведенной в исследовании терапии является повышение уровня противовоспалительного цитокина IFN $\gamma$ . Ранее уже сообщалось, что лечение препаратами интерферона  $\alpha 2\beta$  сопровождается улучшением функционального состояния макрофагов, а также нарастанием общего уровня главных продуцентов интерферона – Т и В-лимфоцитов [114].

В настоящем исследовании у большинства обследованных пациентов после лечения отмечено статистически значимое снижение уровня ИЛ-6. Известно, что гиперпродукция провоспалительных цитокинов может вызывать повреждение тканей и цепь других негативных явлений, приводящих к заболеваниям, в том числе к ХП/СХТБ [348].

Данные настоящей работы согласуются с представлением о том, что определение цитокинов может быть полезным для диагностики и мониторинга терапии у пациентов с урогенитальными инфекциями и воспалительными заболеваниями УГТ [321].

Мультифакторная патофизиология ХП/СХТБ выдвигает требование индивидуального подхода к каждому пациенту. Это подтверждает мнение о преимуществах мультимодальной терапии при ХП/СХТБ [277].

Результаты данного исследования показали возможность участия вирусных инфекций в этиологии ХП/СХТБ, что диктует необходимость включить герпесвирусы и ВПЧ ВКР в критерии инфекционного домена этого заболевания. Включение противовирусных препаратов в схемы мультимодальной терапии позволит добиться большей эффективности ХП/СХТБ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги данного диссертационного исследования, следует констатировать, что ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 и ВПЧ ВКР у мужчин с урогенитальной патологией выявляются у 6,4%, 3,9%, 10,3% и 17,8% соответственно, при том, что в контрольной группе здоровых мужчин вышеуказанные вирусы не выявляли. Изученные вирусы в 87,5% были локализованы в клеточной фракции эякулята, их наличие приводило к 1,5–2-х кратному снижению доли морфологически нормальных форм сперматозоидов. При этом ЦМВ выявляли в наибольшей концентрации (более 2000 на 100.000 тыс клеток), и его обнаружение было связано с более чем 2-х кратным снижением концентрации сперматозоидов. Экспериментальное исследование продемонстрировало, что ЦМВ способен в течение 2-х часов инфицировать 2% сперматозоидов, при этом вирус локализовался внутри половых клеток.

Доля выявленных генотипов ВПЧ ВКР оказалась достоверно наибольшей у мужчин с бесплодием и ХП/СХТБ (22,2%), при этом их средняя концентрация (2455 копий на 100.000 клеток) была максимальной в группе фертильных мужчин с ХП/СХТБ.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о негативном влиянии ВГЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР на фертильность мужчин и их этиопатогенетическую связь с ХП/СХТБ, что требует назначения противовирусного лечения.

Клиническая картина ХП/СХТБ, ассоциированного с ВГЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР, характеризовалась достоверно более частым анамнезом уретральных ИППП (45,6%), курсов лечения «хронического простатита» (36,9%), наличием субклинической депрессии (70,9%) и тревоги (28,1%).

Терапия вирус-ассоциированного ХП/СХТБ с помощью противовирусных агентов и/или симптоматических препаратов приводила к достоверному снижению вирусной нагрузки (минимум в 10 раз) или негативации (на 69,5%) ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6, что приводило к значимой отрицательной динамике симптомов заболевания. В результате лечения получено снижение индекса CPSI на 9,8–14,6

баллов в группе вирус-ассоциированного ХП/СХТБ в сравнении со снижением на 7,8 баллов в группе стандартного лечения.

Электронно-микроскопическое исследование показало положительный эффект терапии на элиминацию внутригаметного инфицирования сперматозоидов с 12 до 5% сперматозоидов. Как следствие, беременность у супруг вирус-ассоциированных бесплодных мужчин наступила в 6 из 8 случаев. Репродуктивные исходы лечения бесплодных пациентов также подтверждают роль изучаемых вирусов при мужском бесплодии и эффективность терапии валацикловиром и  $\alpha 2\beta$ -интерфероном с антиоксидантами.

Проводимая противовирусная терапия оказывала противовоспалительный эффект, который выражался в нормализации уровня спермоплазменных провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , а также противовоспалительных IFN $\gamma$ .

Отсутствие эффекта в отношении ВПЧ ВКР заставляет задуматься в отношении применения профилактической квадριвалентной вакцины, которая по данным литературы показала эффективность в элиминации вируса из эякулята.

Результаты исследования имеют важное народно-хозяйственное значение, которое состоит в оптимизации диагностики и лечения таких социально-значимых заболеваний, как синдром хронической тазовой боли и мужское бесплодие.

## ВЫВОДЫ

1. Вирусы герпеса IV–VI типов являются кофакторами бесплодия, которые реализуют свой этиопатогенетический потенциал посредством ухудшения базовых параметров качества спермы: концентрации и доли сперматозоидов с нормальным строением. Вирусы герпеса IV–VI типов достоверно ассоциированы с воспалительным ХП/СХТБ. Высокая концентрация герпесвирусов IV–VI типов у мужчин может выступать самостоятельным фактором, приводящим к бесплодию.
2. Цитомегаловирус способен инфицировать зрелые мужские половые клетки *in vivo* и *in vitro*, прилипая к сперматозоидам и проникая внутрь этих клеток. Внутриклеточная локализация ЦМВ в головке, шейке и хвосте сперматозоидов может приводить к ухудшению подвижности, нарушению функционирования генетического аппарата спермиев с последующим ростом клеток с аномальным строением, что приводит к нарушению фертильности спермы.
3. ВПЧ ВКР являются независимым фактором риска, ассоциированным с бесплодием и воспалительным синдромом хронической тазовой боли (ХП/СХТБ). ВПЧ ВКР при высокой вирусной нагрузке выступает в качестве провоспалительного агента при ХП/СХТБ. При этом коинфекция различными генотипами ВПЧ ВКР на фоне ХП/СХТБ ассоциирована с бесплодием.
4. ВГЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР при наличии ХП/СХТБ приводит к снижению концентрации сперматозоидов и уменьшению доли морфологически нормальных сперматозоидов. Наибольший вклад в ухудшение качества спермы имеет цитомегаловирус. ВЭБ может быть причиной парадоксального увеличения подвижности сперматозоидов.
5. Пациенты с ХП/СХТБ, ассоциированными с ВГЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР, имеют достоверно более частые анамнестические данные об уретральных ИППП и курсах лечения хронического простатита, более частой коморбидностью, депрессивными и тревожными расстройствами.
6. Урогенитальная инфекция ВГЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР происходит на фоне сниженного содержания ИНФ- $\gamma$  и приводит к активации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6. Терапия с включением ациклических нуклеозидов,

интерферона  $\alpha 2\beta$ , симптоматических препаратов приводит к разрешению провоспалительной активности цитокинов и нормализации уровня противовоспалительного ИНФ- $\gamma$ .

7. Схема лечения группы IA (валацикловир 500 мг х2 раза в день – 3 мес и интерферон  $\alpha 2\beta$  1 млн МЕ – 30 дней) в лечении ХП/СХТБ, ассоциированного с ВГЧ IV-VI типов и ВПЧ ВКР, приводила к значимому разрешению симптомов, что сопровождалось достоверным уменьшением числа герпесвирус-положительных проб к концу лечения с 80 до 18 (на 77,5%). Через 6 месяцев исследуемые пациенты имели достоверно лучшие показатели эффективности:  $7,2 \pm 2,2$  против  $12,5 \pm 2,6$  в контрольной группе ( $p=0.018$ ).

Схема лечения группы IB (интерферон  $\alpha 2\beta$  1 млн МЕ – 20 дней, тамсулозин 0,4 мкг – 3 мес и суппозитории диклофенак 50 мг – 10 дней) не отличалась по эффективности от стандартного лечения. Ее преимущество перед схемой лечения группы IA состояло в достоверно лучшем ближайшем результате: мужчины группы IB через 1 месяц от начала лечения имели NIH CPSI  $8,3 \pm 2,2$  против  $14,9 \pm 4,1$  в группе IA ( $p=0.024$ ). Терапия в группе IB сопровождалась уменьшением герпесвирус-положительных проб с 48 до 21 (на 56,2%). Различия вирусологической эффективности между группами IA и IB являются статистически значимыми ( $p=0.028$ ). Противовирусное лечение с помощью интерферона  $\alpha 2\beta$  1 млн МЕ не приводило ни к сокращению числа ВПЧ-положительных проб, ни к достоверному снижению концентрации ВПЧ ВКР.

Схемы противовирусного лечения пациентов группы IA (валацикловир 500 мг х2 раза в день – 3 мес и интерферон  $\alpha 2\beta$  3 млн МЕ 2 раза в день — 10 дней, затем 3 раза в неделю (также 2 раза в день) в течение последующих 3 недель) и IB (только интерферон  $\alpha 2\beta$  по той же схеме) приводят к лучшему репродуктивному результату в виде достоверно более частого наступления беременностей у партнерш пациентов ( $p=0,026$ ).

Электронно-микроскопическое исследование подтвердило, что противовирусное лечение эффективно в случае инфицирования цитоплазмы сперматозоидов. Так, в результате лечения наблюдали более, чем двукратное



снижение числа ВГЧ-положительных пациентов с 12% до 5%, а также снижение количества сперматозоидов с вирусными капсидами.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении диагностического поиска этиопатогенетических причин бесплодия и ХП/СХТБ необходимо принимать во внимание возможность урогенитальной инфекции ВГЧ IV–VI типов и использовать количественные молекулярно-генетические методы их выявления в урогенитальных образцах.

2. При ведении пациента с патоспермией необходимо учитывать этиопатогенетическую роль цитомегаловирусной инфекции, способной инфицировать сперматозоиды и вызывать снижение фертильности эякулята путем снижения концентрации и доли нормальных форм сперматозоидов.

3. В диагностический поиск при мужском бесплодии и ХП/СХТБ целесообразно включать количественные молекулярно-генетические методы (real time ПЦР) для определения вирусной нагрузки ВПЧ ВКР в урогенитальных образцах.

4. При ведении пациентов с олигозооспермией и тератозооспермией необходимо проводить обследование на ВПЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР, как возможных этиопатогенетических факторов снижения фертильности и бесплодия.

5. При клиническом исследовании пациентов с ХП/СХТБ необходимо обращать особое внимание на анамнестические данные уретральных ИППП, предшествующего лечения хронического простатита / тазовых болевых синдромов, а также проводить оценку психического статуса с помощью доступных опросников.

6. У мужчин с ХП/СХТБ (в т.ч. ассоциированного с ВГЧ IV–VI типов и ВПЧ ВКР) мониторинг ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  в сперме может применяться для контроля воспалительного процесса органов малого таза. Снижение спермального ИНФ- $\gamma$  может выступать предиктором вирусных инфекций урогенитальной сферы и может служить маркером эффективности терапии.

7. Схемы лечения валацикловиrom 500 мг x2 раза в день – 3 мес совместно с интерфероном  $\alpha 2\beta$  1 млн МЕ – 30 дней или интерфероном  $\alpha 2\beta$  1 млн МЕ – 20 дней, тамсулозином 0,4 мкг – 3 мес и суппозиториями диклофенак 50 мг – 10 дней могут

быть рекомендованы для лечения пациентов с ХП/СХТБ, ассоциированных с ВГЧ IV–VI типов. При выборе терапии необходимо учитывать особенности динамики разрешения симптомов каждой схемы.

Лечение пациентов с ХП/СХТБ, у которых имеется коинфекция различными вирусами герпеса либо высокая вирусная нагрузка ВГЧ IV–VI типов, рекомендуется проводить с помощью схемы лечения валацикловиром 500 мг х2 раза в день – 3 мес совместно с интерфероном  $\alpha 2\beta$  1 млн МЕ – 30 дней. Пациенты с моноинфекцией одним из герпесвирусов невысокого титра могут быть пролечены интерфероном  $\alpha 2\beta$  1 млн МЕ – 20 дней, тамсулозином 0,4 мкг – 3 мес и суппозиториями диклофенак 50 мг – 10 дней.

Ведение бесплодных мужчин на фоне ХП/СХТБ, ассоциированных с ВГЧ IV–VI типов, необходимо дополнять противовирусными препаратами: валацикловиром и/или интерфероном  $\alpha 2\beta$ , что в подавляющем числе случаев заканчивается наступлением беременности у их партнерш.

Электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов может быть включено в перечень диагностических исследований при ведении пациентов с ХП/СХТБ, ассоциированным с герпесвирусами IV–VI типов и осложненных бесплодием, а также для мониторинга эффективности терапии.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВГВ – вирус гепатита В

ВГС – вирус гепатита С

ВГЧ – вирус герпеса человека

ВГЧ – герпесвирус человека

ВГЧ-6 – герпес вирус человека 6 типа

ВЗ УГТ – воспалительные заболевания урогенитального тракта

ВИЧ-1 – вирус иммунодефицита человека типа 1

ВКР – высокий канцерогенный риск

ВПГ-2 – вирус простого герпеса 2 типа

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВЭБ – вирус Эпштейна-Бара

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

МДПЖ – мужские добавочные половые железы

ПЖ – предстательная железа

СХТБ – синдром хронической тазовой боли

УГТ – урогенитальный тракт

ХП – хронический простатит

ЦМВ – цитомегаловирус

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абоев З.А. Острые заболевания органов мошонки: клиника, диагностика и лечение: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.40 / З.А. Абоев. – М., 2001. – 24 с.
2. Бердыбекова Р.Р. Совершенствование мер профилактики вируса папилломы человека и рака шейки матки в республике Казахстан. Аналитическая справка для формирования политики / Р.Р. Бердыбекова, А.Т. Искакова // Journal of health development. – 2021. - №42. – С.86-95.
3. Белоусов И.И. Сравнительный анализ терапии 1-й и 2-й линий в ведении пациентов с невоспалительной формой хронического простатита/ синдрома хронической тазовой боли / И.И. Белоусов, М.И. Коган // Вестник урологии. – 2019. -7(2). – С. 14-23.
4. Белый Л.Е. Острый эпидидимит: этиология, патогенез, диагностика, лечение (обзор литературы) / Л.Е. Белый // Проблемы репродукции. – 2010. – № 4. – С. 66-71.
5. Божедомов В.А. Хронический простатит: новая парадигма лечения / В.А. Божедомов // Урология. – 2016. – № 3. – С. 78–90.
6. Божедомов В.А. Влияние биологически активной добавки «АндроДоз»® на показатели спермограммы у мужчин с идиопатическим бесплодием в форме олигозооспермии в сочетании с астено- и/или тератозооспермией: данные открытого рандомизированного многоцентрового проспективного исследования / В.А. Божедомов, А.А. Камалов, Г.Е. Божедомова, В.И. Козлова, Р.А. Камарина, Е.А. Епанчинцева // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. -20(1). – С. 108-119.
7. Бочарова Е.Н. Выявление геномной ДНК вируса простого герпеса методом гибридизации *in situ* в сперматозоидах человека при нарушении фертильности / Е.Н. Бочарова, Л.Э. Завалишина, Е.Е. Брагина, Р.Р. Климова и др. // Доклады Академии наук. – 2007. – № 412 (3). – С. 417–21.
8. Брагина Е.Е. Вирусное инфицирование сперматозоидов. Часть 2. Герпесвирусы человека, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С,

- вирус Зика (обзор литературы) / Е.Е. Брагина Е.Е. // Андрология и генитальная хирургия. – 2020. -21(4). - С. 20-30.
9. Брагина Е.Е. Мейоз, сперматогенез и ультраструктура базальной мембраны семенных канальцев у пациентов с азооспермией / Е.Е. Брагина, И.И. Витязева, М.А. Лелекова, А.А. Кашинцова, С.В. Боголюбов, М.Ю. Габля, И.В. Виноградов, В.Е. Спангенберг, О.Л. Коломиец // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. -20(1). – С. 43-54.
  10. Братчиков О.И. Анализ причин острого эпидидимоорхита после аденомэктомии простаты / О.И. Братчиков, С. Серегин, С.Г. Шестаков, Долженко. – Киров: Материалы пленума Всерос. Науч. общества урологов, 2000. – С. 162–163.
  11. Владимирова Е.В. Анализ распространенности вирусных инфекций, передаваемых половым путем по данным Федеральной лабораторной сети/ Е.В. Владимирова, В.П. Ковалык, С.В. Мураков, Ю.А. Маркова, А.А. Владимиров // Клиническая практика. – Т.10. - №3. – С. 35-41.
  12. Воробьев А.А. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова., В.В. Зверева – М.: Медицинское информационное агентство, 2022. – 272 с.
  13. Глыбочко П.В. Амбулаторная урология / П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкарь, А.В. Зайцев, Л.М. Рапопорт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 336.
  14. Гомберг М.А. Клинические особенности негонококкового уретрита у мужчин, ассоциированного с наличием бактериального вагиноза у их половых партнерш / М.А. Гомберг, Д.Г. Ким, А.Е. Гуцин Клиническая дерматология и венерология. – 2020. -19(6). – С. 836-845.
  15. Горбунова Е.Н. Простатическая интраэпителиальная неоплазия и рак простаты: клинико-морфологические аспекты: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23 / Е.Н. Горбунова. – М., 2011. – 30 с.
  16. Горилловский Л.М. Эпидидимоорхит – одна из актуальных проблем гериатрической урологии / Л.М. Горилловский, М.Б. Зингеренко // Клиническая геронтология. – 2008. – № 10. – С. 3-10.

17. Даржаев З.Ю. Частота бесплодия в браке среди городского и сельского женского населения республики Бурятия: результаты популяционного исследования / З.Ю. Даржаев, А.В. Аталян, М.П. Ринчиндоржиева, Л.В. Сутурина // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2017. – № 2 (4). – С. 14–21.
18. Евдокимов В.В. Ассоциация герпесвирусов и вирусов папилломы человека с нарушением основных показателей спермы у мужчин с бесплодием и воспалительными заболеваниями урогенитального тракта. Журнал «Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы» / В.В. Евдокимов, В.П. Ковалык, Л.Ф. Курило, Т.М. Сорокина, А.Л. Лебедева, Ю.А. Тюленев, В.А. Наumenко, М.А. Гомберг, А.А. Кущ // 2016 г №2, стр. 23-29.
19. Евдокимов В.В. Диагностика и лечение абактериального ХП/СХТБ III, ассоциированного с герпесвирусами/ В.В. Евдокимов, В.П. Ковалык, В.В. Малиновская, А.Н. Шувалов, А.А. Кущ // *Урология*. – 2019. - №3. – С..23-30.
20. Евдокимов В.В. Количественная оценка ДНК вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска и герпесвирусов человека у мужчин при нарушении фертильности/ В.В. Евдокимов, В.А. Наumenко, Ю.А. Тюленев, Л.Ф. Курило, В.П. Ковалык, Т.М. Сорокина, А.Л. Лебедева, М.А. Гомберг, А.А. Кущ // *Журнал «Вопросы вирусологии»* - 2016. – Т. 61. - №2. - С.63-68.
21. Евдокимов В.В. Репродуктивная функция у больных хроническим абактериальным простатитом / В.В. Евдокимов, В.И. Ерасова, Е.В. Орлова и др. // *Урология*. – 2006. – № 2. – С. 68–69.
22. Ершов Ф.И. Сочетание традиционной терапии генитального герпеса с иммунотерапией: опыт использования отечественных иммунотерапевтических препаратов / Ф.И. Ершов, А.В. Пронин, А.В. Санин, А.Н. Наровлянский // *Успехи современной биологии*. – 2020. - №3. – С. 263-277.
23. Забиров К.И. Современные представления о проблеме эпидидимита / К.И. Забиров // *Consilium Medicum*. – 2011. – № 7.

24. Ибишев Х.С. Роль папилломавирусной инфекции в развитии рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей / Х.С. Ибишев, Т.О. Лаптева, Д.В. Крахоткин, Н.Н. Рябенченко // Урология. – 2019. – № 5. – С. 136–139.
25. Кадыров З.А. Диагностика хронического абактериального простатита / З.А. Кадыров, В.С. Степанов, Ш.В. Рамишвили, Ш.Г. Машанеишвили // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. – Т.20. №3. - С. 36-42.
26. Калинина С.Н. Простатит. Современные методы лечения: Учебное пособие / С.Н. Калинина, О.Л. Тиктинский, В.В. Михайличенко. – СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. – с.52
27. Камалов А.А. Острый эпидидимит: этиопатогенез, диагностика, современные подходы к лечению и профилактике / А.А. Камалов, Д.А. Бешлиев, Ф. Шакир // Лечащий врач. – 2004. – № 9.
28. Кисина В.И. Инфекции, передаваемые половым путем / В.И. Кисина, А.Е. Гущин, К.И. Забиров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. –144 с.
29. Ковалык В.П. Анализ результатов комплексного лечения пациентов с хроническим простатитом при обнаружении герпесвирусов в уrogenитальном тракте/ В.П. Ковалык, В.В. Евдокимов, В. В. Малиновская, Е. Н. Выжлова, Е. Е. Брагина, О. В. Масалова, Е. И. Леснова, М. А. Гомберг, А. А. Куц // Журнал «Лечащий врач». - 2016. - №12. - С. 71-76.
30. Ковалык В.П. Ассоциация вируса герпеса человека 6 типа с синдромом хронической тазовой боли/ В.П. Ковалык, М.А. Гомберг, К.И. Юрлов, А.А. Куц // РМЖ. - 2021. - №6. - С. 53-55.
31. Ковалык В.П. ВПЧ инфекция уrogenитального тракта мужчин: есть ли связь с бесплодием и хроническим простатитом?/ В.П. Ковалык, М.А., Гомберг Е.В., Владимирова К.И., Юрлов, А.А. Куц // Клиническая дерматология и венерология. – 2023. - №3. – С. 296-301.
32. Ковалык В.П. Клинические особенности хронического простатита, ассоциированного с герпесвирусами/ В.П. Ковалык, М.А. Гомберг, К.И.



- Юрлов, А.А. Куц // Клиническая дерматология и венерология – 2022. - №1. – С. 41-45.
33. Ковалык В.П. Клиническое значение уреаплазм в урогенитальной патологии/ В.П. Ковалык, Е.В. Владимирова, Н.В. Рубашева, Н.С. Сирмайс // Клиническая практика. – 2019. - №1(10). - С. 81-87.
34. Ковалык В.П. Краткий справочник уролога: справочник. /Киричек А.А., Ковалык В.П., Маркова А.С., Плеханова О.А. // 4-е издание, испр. и доп. – М.: АБВ-пресс. – 2016. – С. 458.
35. Ковалык В.П. Мужское бесплодие, ассоциированное с цитомегаловирусной инфекцией: клинический случай/ В.П. Ковалык, В.В. Малиновская, А.Н. Шувалов, Л.Ф. Курило, М.А. Гомберг, А.А. Куц // Андрология и генитальная хирургия. – 2021. - №1(22). - С. 85-89.
36. Ковалык В.П. Негонококковые уретриты / Ковалык В.П. - Рига, Латвия, Изво: LAP LAMBERT Academic Publishing. – 2018. – С. 48.
37. Ковалык В.П. Простатит и заболевания-имитаторы. Клинические разборы / Коган М.И., Ибишев Х.С., Белоусов И.И., Набока Ю.Л., Ковалык В.П. и др. под общ. ред: Коган М.И. - Москва. Изд-во: Медфорум. – 2019. – С. 300.
38. Ковалык В.П. Роль атипичных возбудителей урогенитальных инфекций у мужчин/ В.П. Ковалык, Д.Г. Ким, М.А. Гомберг, А.Е. Гуцин, Е.В. Владимирова, К.И. Юрлов, А.А. Куц // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6-2.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32338> (дата обращения: 22.03.2023).
39. Ковалык В.П. Роль герпесвирусов в этиопатогенезе инфекций вспомогательных половых желез и бесплодия/ В.П. Ковалык, С.В Мураков, Е.В. Сорокина, Ю.А. Маркова // Сборник научных трудов Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России: сборник научных статей. – Москва: Изд-во «Перо». – 2021. - выпуск 1. – С. 69.
40. Ковалык В.П. Роль герпесвирусов при мужском бесплодии/ В.П. Ковалык, М.А. Гомберг, Е.Е. Брагина, К.И. Юрлов, А.А. Куц // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. - №5(3). – С. 123–129.

41. Ковалык В.П. Хронический простатит, ассоциированный с герпесвирусами: диагностика и эффективность противовирусной терапии/ В.П. Ковалык, М.А. Гомберг, К.И. Юрлов, А.А. Куц // Клиническая дерматология и венерология – 2021. - №6. – С. 60-65.
42. Ковалык В.П. Хронический простатит: дифференциальный диагноз/ В.П. Ковалык, Е.В. Екушева // Клиническая практика. - 2019. - №2(10). - С. 85-90.
43. Ковалык В.П. Цитокиновый профиль спермоплазмы мужчин с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли и сопутствующей вирусной инфекцией на фоне комплексной противовирусной терапии/ В.П. Ковалык, Е.В. Сорокина, К.И. Юрлов, А.А. Куц // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 6. - URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31260> (дата обращения: 06.12.2021).
44. Ковалык В.П. Цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и вирус герпеса 6 типа в качестве инфекций, передаваемых половым путем: обзор литературы/ В.П. Ковалык, Е.В. Владимирова, Г.Л. Колиева, К.И. Юрлов, М.А. Гомберг, А.А. Куц// Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. - №2. – С. 50-65.
45. Ковалык В.П. Что должен знать дерматовенеролог о инфекционном фенотипе хронической тазовой боли? / В.П. Ковалык, М.А. Гомберг, Е.В. Владимирова, Г.Л. Колиева, К.И. Юрлов, А.А. Куц // Врач. – 2023. - №11. – С.18-20.
46. Коган М.И. Урология / М.И. Коган // М. Изд-во «Практическая медицина». – 2022. - с. 336
47. Крупин В.Н. Лечение больных хроническим бактериальным простатитом / В.Н. Крупин, А.Н. Белова, А.В. Крупин // Вестник урологии. – 2019. – № 7 (1). – С. 26–37.
48. Кубанов А.А. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в различных группах взрослого населения российской федерации в 2011-2019 годах / А.А. Кубанов, Е.В. Богданова // Инфекционные болезни. – 2020. - №4. – С. 58-73.

49. Кумачёв К.В. Эффективность экстракта простаты в лечении больных хроническим простатитом, обусловленным внутриклеточными патогенами / К.В. Кумачёв, Л.А. Логвинов // Медицинский совет. – 2019. - №12. - С. 160-165.
50. Кульчавеня Е.В. Парадоксы простатита / Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Брижатюк Е.В., Холтобин Д.П. // М. Медфорум. – 2019. – С. 731-757.
51. Курило Л. Ф. Влияние бессимптомных инфекций урогенитального тракта на показатели эякулята у мужчин с бесплодием на фоне варикоцеле/ Л.Ф. Курило, Т.М. Сорокина, Г.Н. Матющенко, В.В. Евдокимов, Е. А. Малолина, В.П. Ковалык, В.А. Яковлева, М.А. Гомберг, А.А. Куц // Журнал «Андрология и генитальная хирургия». – 2016. – Т.17. - №2. – С. 98-103.
52. Лебедев Г.С. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы / Г.С. Лебедев, Н.А. Голубев, И.А. Шадеркин, В.А. Шадеркина, О.И. Аполихин, А.В. Сивков, В.А. Комарова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 4. – С. 4–12.
53. Ланина В.А. Хронобиологические особенности больных с хроническим простатитом при аденоме простаты / В.А. Ланина, М.Н. Химичева, В.В. Кузьменко, А.В. Кузьменко, Т.А. Гяургиев // Тенденции развития науки и образования. – 2020. - №66(1). – С. 111-114.
54. Мавров Г.И. Ассоциации вирусов простого герпеса (тип 1 и 2) и бактериальных инфекций, передающихся половым путем / Мавров Г.И., Осинская Т.В., Джораева С.К., Щеголева Е.В., Калашникова И.В., Губенко Т.В.// Дерматология и венерология. – 2021. - №1(91). – С. 30-35.
55. Махмудов Я.Я. Синдром хронической невоспалительной тазовой боли как проявление хронического абактериального простатита: автореф. дис. канд. ... мед. наук: 14.00.40 / Я.Я. Махмудов. – Нижний Новгород, 2005. – 28 с.
56. Нестерова И.В. Эффективность иммунопатогенетически обоснованной программы системной и локальной интерферонотерапии у иммунокомпromетированных детей раннего возраста / И.В. Нестерова, С.В.

- Ковалева, Е.О. Халтурина, Г.А. Чудилова // Вестник российского университета дружбы народов. Серия: медицина. – 2020. - №4. – стр. 354-367.
57. Науменко Л.М. Мужское бесплодие в реальной жизни / Л.М. Науменко // Энигма. – 2021. - №40. – С. 246-251.
58. Петросян Г.Р. Инфекционно-воспалительные заболевания органов мочевыделительной системы / Г.Р. Петросян // Справочник врача общей практики. – 2020. - №10. – С. 27-34.
59. Разина С.Е. Совершенствование диагностики и лечения острого эпидидимита: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.40 / С.Е. Разина. – М., 2010. – 23 с.
60. Рачковская В.В. Некоторые вопросы патогенеза предраковых поражений шейки матки / Рачковская В.В. Горбунов А.П. Анохова В.Д. Пашов А.И. Голиков В.Е. // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. - №3. – С. 26-34.
61. Роговская С.И. Короленкова Л.И. Вирус папилломы человека и цервикальная интраэпителиальная неоплазия: лечить или не лечить? / С.И. Роговская, Л.И. Короленкова // Женское здоровье и репродукция. – 2019. - №11-12. – С. 13-25.
62. Роговская С.И. Организационные вопросы профилактики рака шейки матки в России / С.И. Роговская, И.П. Шабалова, Г.Э. Улумбекова, Л.И. Короленкова и др. // Оргздрав: новости, мнения, обучения. Вестник ВШОУЗ. – 2021. - №4(26). – С. 16-31.
63. Урология. Стандарты медицинской помощи. Критерии оценки качества. Фармакологический справочник / И. Н. Самуйлова// М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2019. – С. 272
64. Устинова Т.А. Бесплодие в Кемеровской области / Т.А. Устинова, Н.В. Артымук, В.В. Власова, А.Я. Пыжов // Мать и дитя в Кузбассе. – 2010. – № 1 (40). – С. 37–39.
65. Ухаль М.И. Роль острого инфекционно-воспалительного процесса в придатках и яичках в развитии олиго- и некроспермии и патогенетические составные нарушения фертильности эякулята / М.И. Ухаль, И.П. Пустовойт // Здоровье мужчины. – 2007. – № 2. – С. 178–180.

66. Филатова Т. Г. Герпесвирусная инфекция: учеб. пособие для студентов 5–6-го курсов / Т. Г. Филатова. – Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2014. – 51 с.
67. Фролова Н.И. Распространенность и характеристика бесплодия у женщин молодого фертильного возраста, проживающих в Забайкальском крае / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Л.И. Анохова и др. // Acta Biomed Sci (Бюллетень ВСНЦ СО РАМН). – 2014. – № 4 (98). – С. 54–58.
68. Халдин А.А. Применение рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами в терапии рецидивов простого герпеса / А.А. Халдин, И.В. Полеско // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2022. - №1. – С. 48-50.
69. Халдин А.А. Регламент ведения пациентов с простым герпесом и тактика купирования обострений инфекции / А.А. Халдин, И.В. Полеско, В.В. Парфенов // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. - №19(3). – С. 407-410.
70. Хрянин А.А. Современные представления о папилломавирусной инфекции: эпидемиология и тактика ведения пациентов с аногенитальными бородавками / А.А. Хрянин, Н.И. Тапильская, Г.Ю. Кнорринг // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. - №19(5). – С. 719-728.
71. Ципоренко С. Ю. Особенности продукции цитокинов семейства интерлейкина 12 (IL-12, IL-23, IL-27, IL-35) в сперме и сыворотке мужчин, больных малосимптомными формами хронической урогенитальной инфекции в зависимости от фертильности / С.Ю. Ципоренко // Цитокины и воспаление. – 2013. – № 12 (1–2). – С. 34–37.
72. Шельгин Ю.А., Капуллер Л.Л., Фролов С.А. и др. Непосредственные и отдаленные результаты лечения папилломавирусной инфекции перианальной области и анального канала / Ю.А. Шельгин, Л.Л. Капуллер, С.А. Фролов и др. // Колопроктология. – 2007. – № 4 (22). – С. 21–26.
73. Afrakhteh H. Relative frequency of hepatitis B virus, human papilloma virus, Epstein-Barr virus, and herpes simplex viruses in the semen of fertile and infertile men in Shiraz, Iran: A cross-sectional study / H. Afrakhteh, N. Joharina, A.

- Momen, R. Dowran, A. Babaei, P. Namdari, M. Motamedifar, B.N. Jahromi, J. Sarvari // *Int. J. Reprod Biomed.* – 2021. – № 19 (8). – PP. 699–706.
74. Agarwal A. Male infertility / A. Agarwal, S. Baskaran, N. Parekh, C.L. Cho, R. Henkel, S. Vij, M. Arafa // *Lancet.* – 2021. – № 397 (10271). – PP. 319–333.
75. Agarwal A. A schematic overview of the current status of male infertility practice / A. Agarwal, A. Majzoub, N. Parekh, R. Henkel // *World J Mens Health.* – 2020. - №38(3). – PP. 308-322.
76. Agarwal A. Male oxidative stress infertility (MOSI): proposed terminology and clinical practice guidelines for management of idiopathic male infertility / A. Agarwal, N. Parekh, M.K. Panner Selvam, R. Henkel et al // *World J Mens Health.* – 2019. - №37(3). - PP. 296-312.
77. Ahmadi M.R. Associated factors with male infertility: a case control study / M.R. Ahmadi, M. Yasemi, H. Peyman et.al. // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2014. – № 8 (9). – PP. 11 – 13.
78. Aimola G. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration / G. Aimola, G. Beythien, A. Aswad, B.B. Kaufer // *Antiviral Res.* – 2020. – № 176.
79. Aitken R.J. So near yet so far away / R.J. Aitken // *F S Rep.* – 2020. - №1(3). – P. 176.
80. Aitken R.J. The Role of Genetics and Oxidative Stress in the Etiology of Male Infertility-A Unifying Hypothesis? / R.J. Aitken, M.A. Baker // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2020. – №11.
81. Alahmar A.T. Role of Oxidative Stress in Male Infertility / A.T. Alahmar // *An Updated Review. J. Hum Reprod Sci.* – 2019. – №12 (1). – PP. 4–18.
82. Albosale AH. Association Between Promoter Polymorphisms of IL-1B, IL-4 and IL-6 Genes and a Viral Load Infected Women with Human Papillomavirus / A.H. Albosale, E.V. Mashkina // *J. Reprod Infertil.* – 2021. – № 22 (2). – PP. 92-102.
83. Al-Daghistani H.I. Evaluation of Serum Testosterone, Progesterone, Seminal Antisperm Antibody, and Fructose Levels among Jordanian Males with a History

- of Infertility / H.I. Al-Daghistani, A.W. Hamad, M. Abdel-Dayem // *Biochem. Res. Int.* – 2010.
84. Ambler N. Sexual difficulties of chronic pain patients / N. Ambler, et al. // *Clin. J. Pain.* – 2001. – № 17. – P. 138.
  85. Amin M.M. Urinary Cytomegalovirus Shedding in the United States: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999-2004 / M.M. Amin, S.R. Bialek, S.C. Dollard, C. Wang// *Clin. Infect. Dis.* – 2018. – № 67 (4). – PP. 587–592.
  86. Amirian E.S. Chromosomally-integrated human herpesvirus 6 in familial glioma etiology / E.S. Amirian, M.E. Scheurer // *Med. Hypotheses.* – 2012. – № 79. – PP. 193–196.
  87. Anderson R.U. Chronic Prostatitis and/or Chronic Pelvic Pain as a Psychoneuromuscular Disorder-A Meta-analysis / R.U. Anderson, D. Wise, B.H. Nathanson // *Urology.* – 2018. – № 120. – PP. 23–29.
  88. Anothaisintawee T. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A systematic review and network meta-analysis / T. Anothaisintawee, J. Attia, J.C. Nickel, S. Thammakraisorn, P. Numthavaj, M. McEvoy, A. Thakkinstian // *Journal of the American Medical Association.* – 2011. – № 305 (1). – PP. 78–86.
  89. Antolak S.J. Jr. Anatomical basis of chronic pelvic pain syndrome: the ischial spine and pudendal nerve entrapment / S.J. Antolak, D.M. Hough, W. Pawlina et al. // *Med. Hypotheses.* – 2002. – № 59 (3). – PP. 349–53.
  90. Appiya Santharam M. Interventions to chronic prostatitis / Chronic pelvic pain syndrome treatment. Where are we standing and what's next? / M. Appiya Santharam, F.U. Khan, M. Naveed, U. Ali, M.Z. Ahsan, P. Khongorzul, R.M. Shoaib, A.U. Ihsan // *Eur. J. Pharmacol.* – 2019. – № 857. – P. 172429.
  91. Arda E. Correlation of ultrasonically determined bladder wall thickness and prostatic calcification with the urinary, psychosocial dysfunction, organ specific, infection and neurological/systemic symptoms, and tenderness scoring system/ E. Arda, B. Cakiroglu, E. Akdeniz, H. Akdere // *Urology.* – 2019. - №124. – PP. 218-222.

92. Aynaud O. Frequency of herpes simplex virus, cytomegalovirus and human papillomavirus DNA in semen / O. Aynaud, J.D. Poveda, B. Huynh, A. Guillemotonia, R. Barrasso // *Int. J. STD AIDS*. – 2002. – № 13. – PP. 547–550.
93. Baisley K.J. HPV prevalence around the time of sexual debut in adolescent girls in Tanzania / K.J. Baisley, A. Andreasen, J. Irani, S. Nnko, J. Chungalucha, T. Crucitti, S. Francis, C. Holm Hansen, R.J. Hayes, A. Buvé, D. Watson-Jones // *Sex Transm Infect*. – 2020. – № 96 (3). – PP. 211-219.
94. Baranowski A.P. Management of chronic primary pelvic pain syndromes / A.P. Baranowski, B.A. Parsons, B. Berghmans, J. Borovicka, A.M. Cottrell, P. Dinis-Oliveira, S. Elneil, J. Hughes, B.E.J. Messelink, A.C. de C Williams, P. Abreu-Mendes, V. Zumstein, D.S. Engeler // *BJU Int*. 2022. - №129(5). – PP. 572-581.
95. Barati E. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management / E. Barati, H. Nikzad, M. Karimian // *Cell Mol Life Sci*. – 2020. – № 77 (1). – PP. 93-113.
96. Barbonetti A. Soluble products of *Escherichia coli* induce mitochondrial dysfunction-related sperm membrane lipid peroxidation which is prevented by lactobacilli / A. Barbonetti, M.R. Vassallo, B. Cinque et al. // *PLoS One*. – 2013. – № 8 (12).
97. Barratt C.L.R. What advances may the future bring to the diagnosis, treatment, and care of male sexual and reproductive health? / C.L.R. Barratt, C. Wang, E. Baldi, I. Toskin, J. Kiarie, D.J. Lamb, other Editorial Board Members of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen // *Fertil Steril*. – 2022. - №117(2). – PP. 258-267.
98. Bartoletti R. Prevalence, incidence estimation, risk factors and characterization of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in urological hospital outpatients in Italy: results of a multicenter case-control observational study / R. Bartoletti, T. Cai, N. Mondaini et al. // *Journal of Urology*. – 2007. – № 178. – PP. 2411–2415.
99. Baud D. Sperm Microbiota and Its Impact on Semen Parameters / D. Baud, C. Pattaroni, N. Vulliemoz, V. Castella, B.J. Marsland, M. Stojanov // *Front Microbiol*. – 2019. – №10. – P. 234.



100. Belker A.M. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the vasostomy study group / A.M. Belker, A.J. Thomas, E.F. Fuchs et al. // J. Urol. – 1991. – № 145. – P. 505.
101. Benedetti S. A microplate-based DCFH-DA assay for the evaluation of oxidative stress in whole semen / S. Benedetti, S. Catalani, S. De Stefani, M. Primiterra, A. Fraternali, F. Palma, S. Palini // Heliyon. – 2022. - №8(9). - e10642.
102. Bennett C.J. Sexual dysfunction and electroejaculation in men with spinal cord injury: Review / C.J. Bennett, S.W. Seager, E.A. Vasher et al. // J. Urol. – 1988. – № 139. – P. 453.
103. Bezold G. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia / G. Bezold, J.A. Politch, N.B. Kiviat, J.M. Kuypers, H. Wolff, D.J. Anderson // Fertil Steril. – 2007. – № 87. – PP. 1087-97.
104. Bezold G. Prevalence of human herpesvirus types 1-8 in the semen of infertility patients and correlation with semen parameters / G. Bezold, A. Schuster-Grusser, M. Lange, H. Gall, H. Wolff, R.U. Peter // Fertil Steril. – 2001. – № 76. – PP. 416–418.
105. Bonkat G. Guidelines on Urological Infections / G. Bonkat, R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner // Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/eau-2021.html>.
106. Breivik H. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment / H. Breivik, et al. // Eur. J. Pain. – 2006. – № 10. – P. 287.
107. Breyer B.N. Sexually transmitted infections, benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptom-related outcomes: results from the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial / B.N. Breyer, W.Y. Huang, C.S. Rabkin, J.F. Alderete, R. Pakpahan, T.S. Beason, S.A. Kenfield, J. Mabie, L. Ragard, K.Y. Wolin, R.L. 3rd Grubb, G.L. Andriole, S. Sutcliffe // BJU Int. – 2016. – № 117 (1). – PP. 145–54.

108. Broccolo F. Frequency and clinical significance of human beta-herpesviruses in cervical samples from Italian women / F. Broccolo, G. Cassina, S. Chiari, R. Garcia-Parra, A. Villa, B.E. Leone, A. Brenna, G. Locatelli, C. Mangioni, C.E. Cocuzza // *J. Med. Virol.* – 2008. – № 80 (1). – PP. 147–153.
109. Broker T.R. Viral latency – the papillomavirus model / T.R. Broker, G. Jin, A. Croom-Rivers, et al. // *Dev. Biol. (Basel)*. – 2001. – № 106. – PP. 443-451.
110. Brossfield J.E. Tenacity of exogenous human papillomavirus DNA in sperm washing / J.E. Brossfield, P.J. Chan, W.C. Patton et al. // *Int. J. STD AIDS*. – 1999. – №15. – PP. 740–743.
111. Brunner R.J. Review of Guidelines for the Evaluation and Treatment of Leukocytospermia in Male Infertility / R.J. Brunner, J.H. Demeter, P. Sindhwani // *World J. Mens Health*. – 2019. – № 37 (2). – PP. 128–137.
112. Bryk D.J. Using the UPOINT system to manage men with chronic pelvic pain syndrome / D.J. Bryk, D.A. Shoskes // *Arab. J. Urol.* – 2021. – № 19 (3). – PP. –387–393.
113. Bui A.D. Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility / A.D. Bui, R. Sharma, R. Henkel, A. Agarwal // *Andrologia*. – 2018. – № 50 (8).
114. Burke J.D. IFN- $\gamma$ : A cytokine at the right time, is in the right place / J.D. Burke, H.A. Young // *Semin Immunol*. – 2019. – № 43.
115. Bzhalava D. International standardization and classification of human papillomavirus types / D. Bzhalava, C. Eklund, J. Dillner // *Virology*. – 2015. – № 476.
116. Cannarella R. Molecular biology of spermatogenesis: novel targets of apparently idiopathic male infertility / R. Cannarella, R.A. Condorelli, L.M. Mongioi, S. La Vignera, A.E. Calogero. // *Int J Mol Sci*. -2020. - №21(5). – P.1728.
117. Chan P.K. Determinants of cervical human papillomavirus infection: differences between high- and low-oncogenic risk types / P.K. Chan, A.R. Chang, J.L. Cheung, D.P. Chan, L.Y. Xu, N.L. Tang, A.F. Cheng // *J. Infect. Dis.* – 2002. – № 185 (1). – PP. 28-35.

118. Cheah P.Y. Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial / P.Y. Cheah et al. // J. Urol. – 2003. – № 169. – P. 592.
119. Chemes H.E. Spermpathology: a step beyond descriptive morphology. Origin, characterization and fertility potential of abnormal sperm phenotypes in infertile men / H.E. Chemes, V.Y. Rawe Hum // *Reprod Update.* – 2003. – № 9. – PP. 405–428.
120. Chen M. Presence of human herpes virus 1-thymidine kinase in testis of azoospermic infertile herpes-infected patients/ M. Chen, L.Y. Cai, S. Yoshida, S. Takekoshi, H. Kajiwara, N. Nishimura, H. Wang, T. Kato, S.I. Izumi, Y. Kato // *Reprod Toxicol.* – 2018. - №82. – PP. 57-62.
121. Chen Y.C. Potential Application of the CRISPR/Cas9 System against Herpesvirus Infections / Y.C. Chen, J. Sheng, P. Trang, F. Liu // *Viruses.* – 2018. – № 10 (6). – P. 291.
122. Chen Y.B. Tamsulosin monotherapy is effective in reducing ureteral stent-related symptoms: a meta-analysis of randomized controlled studies/ Y.B. Chen, L. Gao, Q. Jiang, K. Ran, R.T. Luo // *Curr Med Sci.* – 2019. - №39(5). – PP. 707-718.
123. Choi J.B. Analysis of bacterial community using pyrosequencing in semen from patients with chronic pelvic pain syndrome: a pilot study / J.B. Choi, S.J. Lee, S.R. Kang, S.S. Lee, H.S. Choe // *Transl Androl Urol.* – 2020. – № 9 (2). – PP. 398-404.
124. Choudhury M. Evaluation of the Efficacy of Post Prostatic Massage Urine Cytology in Diagnosis of Various Prostatic Lesions with Cytohistological and Clinical Correlation / M. Choudhury, S. Agarwal // *J. Cytol.* – 2017. – № 34 (4). – PP. 212–216.
125. Choy J.T. Male infertility as a window to health / J.T. Choy, M.L. Eisenberg // *Fertil Steril.* – 2018. – № 110 (5). – PP. 810–814.
126. Chuang Y.C. Increased risks of healthcare-seeking behaviors of anxiety, depression and insomnia among patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a nationwide population-based study / Y.C. Chuang et al. // *Int. Urol. Nephrol.* – 2015. – № 47. – P. 275.

127. Chung S.D. Association between chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and anxiety disorder: a population-based study / S.D. Chung, et al. // PLoS ONE. – 2013. – № 8.
128. Cito G. Can cytomegalovirus infection affect male reproductive function? Results of a retrospective single-centre analysis / G. Cito, M.E. Coccia, R. Picone, R. Fucci, E. Micelli, A. Cocci, M. Di Mauro, F. Rizzello, C. Giachini, A. Minervini, M. Carini, A. Natali // *Andrologia*. – 2020. – № 52 (9).
129. Clark D.A. Transmission of integrated human herpesvirus 6 through stem cell transplantation: implications for laboratory diagnosis / D.A. Clark, E.P. Nacheva, H.N. Leong, D. Brazma, Y.T. Li, E.H. Tsao, H.C. Buyck, C.E. Atkinson, H.M. Lawson, M.N. Potter, P.D. Griffiths // *J. Infect. Dis.* – 2006. – № 193 (7). – PP. 912–916.
130. Clemens J.Q. MAPP Research Network Study Group. Urologic chronic pelvic pain syndrome: insights from the MAPP Research Network / J.Q. Clemens, C. Mullins, A.L. Ackerman, T. Bavendam, A. van Bokhoven, B.M. Ellingson, S.E. Harte, J.J. Kutch, H.H. Lai, K.T. Martucci, R. Moldwin, B.D. Naliboff, M.A. Pontari, S. Sutcliffe, J.R. Landis // *Nat Rev Urol.* – 2019. - №16(3). – PP. 187-200.
131. Stefan Rose-John. Interleukin-6 Family Cytokines / Stefan Rose-John // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2018. – № 10 (2).
132. Colpani V. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis / V. Colpani, F. Soares Falcetta, A. Bacelo Bidinotto, N.L. Kops, M. Falavigna, L. Serpa Hammes, A. Schwartz Benzaken, A.G. Kalume Maranhão, C.M.A.S. Domingues, E.M. Wendland // *PLoS One.* – 2020. – № 15 (2).
133. Condorelli R.A. Male hypogonadism: therapeutic choices and pharmacological management/ R.A. Condorelli, S. La Vignera, G. Izzo, G.P. Emerenziani, R. Cannarella, A.E. Calogero, A. Aversa // *Minerva Endocrinol.* – 2020. - №45(3). – PP. 189-203.
134. Condorelli R.A. Male accessory gland infection: relevance of serum total testosterone levels / R.A. Condorelli, A.E. Calogero, E. Vicari et al. // *Int. J.*

- Endocrinol. –2014. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2014/915752>
135. Condorelli R.A. Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis / R.A. Condorelli, G.I. Russo, A.E. Calogero, G. Morgia & S. La Vignera // J. Endocrinol Invest. – 2017. – № 40 (11). – PP. 1209–1218.
136. Condorelli R.A. Human papilloma virus infection in patients with male accessory gland infection: usefulness of the ultrasound evaluation / R.A. Condorelli, E. Vicari, L.M. Mongioi, G.I. Russo, G. Morgia, S. La Vignera & A.E. Calogero // Int. J. Endocrinol. – 2016. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2016/9174609>
137. Connelly D.A. Human sperm deoxyribonucleic acid fragmentation by specific types of papillomavirus / D.A. Connelly, P.J. Chan, W.C. Patton et al. // J. Assist Reprod Genet. – 2001. – №1 84. – PP. 1068–1070.
138. Cottell E. Are seminal fluid microorganisms of significance or merely contaminants? / E. Cottell, R.F. Harrison, M. McCaffrey, T. Walsh, E. Mallon, C. Barry-Kinsella // Fertil Steril. – 2000. – № 74. – PP. 465–70.
139. Cowin P.A. Vinclozolin exposure in utero induces postpubertal prostatitis and reduces sperm production via a reversible hormone-regulated mechanism / P.A. Cowin, E. Gold, J. Aleksova et al. // Endocrinology. – 2010. – № 151. – PP. 783–792.
140. Costa I.B. Vallinoto ACR. Epidemiological risk factors associated with primary infection by Epstein-Barr virus in HIV-1-positive subjects in the Brazilian Amazon region / Costa IB, Pereira LMS, Dos Santos França E, Lima IT, Freire ABC, de Paula Ramos FL, Monteiro TAF, Macedo O, Sousa RCM, Freitas FB, Costa IB, Vallinoto ACR. // Sci Rep. 2021 Sep 16;11(1):18476.
141. Cummins T.M. Assessment of Somatosensory Function and Self-harm in Adolescents / T.M. Cummins, O. English, H. Minnis, D. Stahl, R.C. O'Connor, K. Bannister, S.B. McMahon, D. Ougrin // JAMA Netw Open. – 2021. – № 4 (7).

142. Dagher A. MAPP Research Network. Changes in brain white matter structure are associated with urine proteins in urologic chronic pelvic pain syndrome (UCPPS): A MAPP Network study / A. Dagher, D.C. Woodworth, A. Curatolo, M. Sachdev, C. Ashe-McNalley, B.D. Naliboff, J.S. Labus, J.R. Landis, J.J. Kutch, E.A. Mayer, R.S. Lee, M.A. Moses, B.M. Ellingson // *PLoS One*. – 2018. - №13(12). - e0206807.
143. Dalpke A.H. Oxidative injury to endothelial cells due to Epstein-Barr virus-induced autoantibodies against manganese superoxide dismutase / A.H. Dalpke, R. Thomssen, K. Ritter // *J. Med. Virol.* – 2003. – № 71 (3). – PP. 408–416.
144. Davis N.G. Bacterial Acute Prostatitis / N.G. Davis, M. Silberman // *StatPearls* [Internet]. – 2021. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083799>
145. Davis N.L. Cytomegalovirus infection in pregnancy / N.L. Davis, C.C. King, A.P. Kourtis // *Birth Defects Res.* – 2017. – № 109 (5). – PP. 336–346.
146. Dejuçq N. Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system / N. Dejuçq, B. Jegou // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2001. – № 65. – PP. 208–231.
147. Diafouka F. Cytomegalovirus DNA in semen of men seeking fertility evaluation in Abidjan, Côte d’Ivoire / F. Diafouka, V. Foulongne, M.-L. Hauhouot-Attoungbre, D. Monnet, M. Segondy // *J. Clin. Microbiol Infect Dis.* – 2007. – № 26. – PP. 295–296.
148. Diemer T. Treatment of azoospermia: surgical sperm retrieval (MESA, TESE, micro-TESE) / T. Diemer, A. Hauptmann, W. Weidner // *Urologe A.* – 2011. – № 50. – PP. 38–46.
149. Doggweiler R. A standard for terminology in chronic pelvic pain syndromes: A report from the chronic pelvic pain working group of the International Continence Society / R. Doggweiler R., K.E. Whitmore, J.M. Meijlink, M.J. Drake, H. Frawley, J. Nordling, P. Hanno, M.O. Fraser, Y. Homma, G. Garrido, M.J. Gomes, S. Elneil, J.P. van de Merwe, A.T.L. Lin, H. Tomoe // *Neurourology and Urodynamics.* – 2017. – № 36 (4). – PP. 984–1008.

150. Dohle G.R. Inflammatory-associated obstructions of the male reproductive tract / G.R. Dohle // *Andrologia*. – 2003. – № 5. – PP. 321–324.
151. Doiron R.C. Male CP/CPPS: Where do we stand? / R.C. Doiron, D.A. Shoskes, J.C. Nickel // *World Journal of Urology*. – 2019. – № 37 (6). – PP. 1015–1022.
152. Domes T. The incidence and effect of bacteriospermia and elevated seminal leukocytes on semen parameters / T. Domes, K.C. Lo, E.D. Grober, J.B. Mullen, T. Mazzulli, K. Jarvi // *Fertil Steril*. – 2012. – № 97. – PP. 1050–1055.
153. Dun R.L. A systematic review of cross-cultural adaptation of the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index / R.L. Dun, J. Tsai, X.H. Hu, J.M. Mao, W.J. Zhu, G.C. Qi, Y. Peng // *Health Qual Life Outcomes*. – 2021. – № 19 (1). – P. 159.
154. Dutta S. Oxidative Stress, Testicular Inflammatory Pathways, and Male Reproduction / S. Dutta, P. Sengupta, P. Slama, S. Roychoudhury // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – № 22 (18).
155. Ebiscb I.M. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility / I.M. Ebiscb, C.M. Tomas, W.P. Hetal // *Hum. Reprod. Update*. – 2007. – № 13 (2). – PP. 163–174.
156. Eggert-Kruse W. Differentiation of round cells in semen by means of monoclonal antibodies and relationship with male fertility / W. Eggert-Kruse, A. Bellmann, G. Rohr, W. Tilgen, B. Runnebaum // *Fertil Steril*. – 1992. – № 58. – PP. 1046–55.
157. Eggert-Kruse W. Role for tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 1-beta (IL-1beta) determination in seminal plasma during infertility investigation / W. Eggert-Kruse, I. Kiefer, C. Beck, T. Demirakca, T. Strowitzki // *Fertil Steril*. – 2007. – № 87 (4). – PP. 810–23.
158. Eggert-Kruse W. Cytomegalovirus (CMV) infection-related to male and/or female infertility factors? / W. Eggert-Kruse, M. Reuland, W. Johannsen, T. Strowitzki, J.R. Schlehofer // *Fertil Steril*. – 2009. – № 91. – PP. 67–82.
159. Eggert-Kruse W. Are zinc levels in seminal plasma associated with seminal leukocytes and other determinants of semen quality? / W. Eggert-Kruse, M.E. Zwick, K. Batschulat // *Fertility and Sterility*. – 2002. – № 2. – PP. 260–269.

160. Eini F. Effect of bacterial infection on sperm quality and DNA fragmentation in subfertile men with Leukocytospermia / F. Eini, M.A. Kutenaeei, F. Zareei, Z.S. Dastjerdi, M.H. Shirzeyli, E. Salehi // *BMC Mol Cell Biol.* – 2021. – № 22 (1). – P. 42.
161. Engeler D. Guidelines on Chronic Pelvic Pain / D. Engeler, A.P. Baranowski, B. Berghmans, J. Borovicka, A.M. Cottrell, P. Dinis-Oliveira, S. Elneil, J. Hughes, E.J. Messelink, A.C. de C Williams // Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/eau-2021.html>.
162. Engeler D. EAU Guidelines: Chronic pelvic pain / D. Engeler, A.P. Baranowski, B. Berghmans, J. Borovicka, A.M. Cottrell, P.S. Elneil, J. Hughes, E. Messelink, A.C. de C. Williams, 2020 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain>
163. Esteves S.C. An update on clinical and surgical interventions to reduce sperm DNA fragmentation in infertile men / S.C. Esteves, D. Santi, M. Simoni // *Andrology.* – 2020. – № 8 (1). – PP. 53– 81.
164. Everaert K. Chronic prostatitis and male accessory gland infection – is there an impact on male infertility (diagnosis and therapy)? / K. Everaert, A. Mahmoud, C. Depuydt, M. Maeyaert, F. Comhaire // *Andrologia.* – 2003. – № 35 (5). – PP. 325– 330.
165. Ezelarab H.A.A. Recent updates of fluoroquinolones as antibacterial agents / H.A.A. Ezelarab, S.H. Abbas, H.A. Hassan, G.E.A. Abuo-Rahma // *Arch Pharm (Weinheim).* – 2018. – № 351 (9).
166. Fainberg J. Recent advances in understanding and managing male infertility / J. Fainberg, J.A. Kashanian // *F1000Res.* – 2019. – №16. – P. 8.
167. Fairhead C.E.L. Is Non-Chlamydial Non-Gonococcal Urethritis Associated with Significant Clinical Complications in Men? A Systematic Review. / C.E.L. Fairhead, A. Hampson, L. Dwyer-Hemmings, N. Vasdev // *Curr. Urol.* – 2020. – № 14 (1). – PP. 1– 13.



168. Farahani L. The semen microbiome and its impact on sperm function and male fertility: A systematic review and meta-analysis/ L. Farahani, T. Tharakan, T. Yap, J.W. Ramsay, C.N. Jayasena, S. Minhas // *Andrology*. – 2021. – № 9 (1). – PP. 115–144.
169. Feng C. Correction to: Sperm parameters and anti-Müllerian hormone remain stable with *Helicobacter pylori* infection: a cross-sectional study / C. Feng, P.P. Lv, C.C. Huang, S.Q. Yang, Q.P. Yao, J.M. Shen, M. Jin// *BMC Urol*. – 2021. – № 21 (1). – P. 19.
170. Feja F. Molecular study of the presence and transcriptional activity of HPV in semen/ F. Feja, F. Pallotti, S. Bianchini, A. Buonacquisti, G. Cicolani, A.C. Conflitti, M. Fracella, E.N. Cavallari, F. Sciarra, A. Pierangeli, D. Paoli, A. Lenzi, G. Antonelli, F. Lombardo, D. Gianfrilli // *J Endocrinol Invest*. 2023. - Aug 16.
171. Flamand L. Summary of the 11th International Conference on Human Herpesviruses-6A, -6B, and -7/ L. Flamand, A.L. Komaroff, D.M. Zerr // *J Med Virol*. – 2020. - №92(1). – PP. 4-10.
172. Flores-Sánchez I. Detection of human papillomavirus types 16 and 18 in semen samples from patients in an assisted reproduction program / I. Flores-Sánchez, J. Gutiérrez-Salinas, E. Enriquez-Alvarado, S. Hernández-Rodríguez, C. Ramos-Barragán, A. Salamanca-Ceciliano, L. Cruz-Tovar, S. Suástegui-Domínguez // *Ginecol. Obstet. Mex*. – 2010. – № 78 (12). – PP. 645– 51.
173. Ford A.C. Irritable bowel syndrome / A.C. Ford, A.D. Sperber, M. Corsetti, M. Camilleri // *Lancet*. – 2020. – № 396 (10263). – PP. 1675– 1688.
174. Foresta C. Hyaluronidase-based swim-up for semen selection in patients with human papillomavirus semen infection / C.Foresta L De Toni, I Cosci, A Carosso, L Barzon, B Engl, , A.Garolla // *Biol Reprod*. – 2021. - №104(1). – PP. 211-222.
175. Foresta C. Serum Anti-HPV Antibody Titer as a Marker of Vaccine Effectiveness in Males with Genital Infection / C.Foresta, L. De Toni, F. Muscianisi, C. Corsini, M. Ghezzi, A. Di Nisio, A. Garolla // *Vaccines (Basel)*. – 2020. - №8(4). – P. 743.
176. Foresta C. Semen washing procedures do not eliminate human papilloma virus sperm infection in infertile patients/ C. Foresta, D. Pizzol, A. Bertoldo, M.

- Menegazzo, L. Barzon, A. Garolla // *Fertil Steril.* – 2011. – № 96 (5). – PP. 1077–82.
177. Foresta C. Clinical and prognostic significance of human papillomavirus DNA in the sperm or exfoliated cells of infertile patients and subject with risk factors / C. Foresta, D. Pizzol, A. Moretti et al. // *Fertil Steril.* – 2010. – № 94. – PP. 1723–1727.
178. Foresta C. Human papillomavirus proteins are found in peripheral blood and semen Cd20+ and Cd56+ cells during HPV-16 semen infection / Foresta C, Bertoldo A, Garolla A, Pizzol D, Mason S, Lenzi A, De Toni L // *BMC Infect Dis.* – 2013. - Dec 16;13:593.
179. Foresta C. Mechanism of Human Papillomavirus Binding to Human Spermatozoa and Fertilizing Ability of Infected Spermatozoa / C. Foresta, C. Patassini, A. Bertoldo, M. Menegazzo, F. Francavilla, L. Barzon, A. Ferlin // *Plos One.* – 2011.– № 6 (3). – P. 15036.
180. Fraase K. BK virus as a potential co-factor for HPV in the development of cervical neoplasia. / K. Fraase, J. Hart, H. Wu, X. Pang, L. Ma, F. Grant, A. Li, A. Lennon, P.C. Hu, J. Dong // *Ann Clin. Lab. Sci.* – 2012. – № 42 (2). – PP. 130– 134.
181. Fraczek M. The Role of Seminal Oxidative Stress Scavenging System in the Pathogenesis of Sperm DNA Damage in Men Exposed and Not Exposed to Genital Heat Stress / M. Fraczek, A. Lewandowska, M. Budzinska, M. Kamieniczna, L. Wojnar, K. Gill, M. Piasecka, M. Kups, A. Havrylyuk, V. Chopyak, J. Nakonechnyy, A. Nakonechnyy, M.Kurpisz // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. - №19(5). – P. 2713.
182. Fraczek M. Seminal Plasma Analysis of Oxidative Stress in Different Genitourinary Topographical Regions Involved in Reproductive Tract Disorders Associated with Genital Heat Stress / M. Fraczek, L. Wojnar, M. Kamieniczna, M. Piasecka, K. Gill, M. Kups, V. Chopyak, A. Havrylyuk, J. Nakonechnyy, A. Nakonechnyy, T. Wozniak, M. Kurpisz // *Int J Mol Sci.* – 2020. -№21(17). –P. 6427.
183. Franco J.V. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / J.V. Franco, T. Turk, J.H. Jung, Y.T. Xiao, S. Iakhno, F.I.

- Tirapegui, V. Garrote, V. Vietto // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – № 10 (10).
184. Gao J. Correlations between Personality Traits, Patient-Reported Outcome, and Chronic Prostatitis Symptoms in Men with Different Premature Ejaculation Syndromes/ J. Gao, R. Gao, X. Liu, C. Li, P. Gao, J. Du, X. Zhang // *Biomed Res Int.* – 2022. - [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9012653/>
185. Garolla A. Practical Clinical and Diagnostic Pathway for the Investigation of the Infertile Couple / A. Garolla, D. Pizzol, A.R. Carosso, A. Borini, F.M. Ubaldi, A.E. Calogero, A. Ferlin, A. Lanzone, F. Tomei, B. Engl, L. Rienzi, L. De Santis, G. Coticchio, L. Smith, R. Cannarella, A. Anastasi, M. Menegazzo, L. Stuppia, C. Corsini, C. Foresta // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – №11.
186. Giannantoni A. The efficacy and safety of duloxetine in a multidrug regimen for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / A. Giannantoni, M. Porena, M. Gubbiotti, S. Maddonni, S.M. Di Stasi // *Urology.* – 2014. – № 83 (2). – PP. 400–405.
187. Gimenes F. Sensitive Simultaneous Detection of Seven Sexually Transmitted Agents in Semen by Multiplex–PCR and of HPV by Single PCR. / F. Gimenes, F.S. Medina, A.L. Abreu, M.M. Irie, I.B. Esquiçati, N. Malagutti, V.R. Vasconcellos, M.G. Discacciati, M.G. Bonini, S.S. Maria–Engler, M.E. Consolaro// *PLoS One.* – 2014. – № 9 (6).
188. Gimenes F. Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens / F. Gimenes, R.P. Souza, J.C. Bento, J.J. Teixeira, S.S. Maria-Engler, M.G. Bonini, M.E. Consolaro // *Nat. Rev. Urol.* – 2014. – № 11 (12). – PP. 672– 687.
189. Giuliano AR. Genital Wart Recurrence Among Men Residing in Brazil, Mexico, and the United States / A.R. Giuliano, B. Sirak, M. Abrahamsen, R.J.C. Silva, M.L. Baggio, L. Galan, R.C. Cintra, E. Lazcano-Ponce, L.L.Villa// *J Infect Dis.* – 2019.– №219(5). – PP. 703-710.

190. Godet A.N. Presence of HHV– 6 genome in spermatozoa in a context of couples with low fertility: what type of infection? / A.N. Godet, G. Soignon, H. Koubi, P. Bonnafous, H. Agut, C. Poirot, A. Gautheret– Dejean // *Andrologia*. – 2015. – № 47 (5). – PP. 531– 535.
191. Golob B. High HPV infection prevalence in men from infertile couples and lack of relationship between seminal HPV infection and sperm quality / B. Golob, M. Poljak, I. Verdenik, M. Kolbezen Simoniti, E. Vrtačnik Bokal, B. Zorn. // *Biomed Res Int*. – 2014. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24809062>.
192. Gounden V. Hypopituitarism / V. Gounden, C. Anastasopoulou, I. Jialal // *StatPearls* [Internet]. – 2021. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262053>
193. Grabowski M.K. High– risk human papillomavirus viral load and persistence among heterosexual HIV–negative and HIV–positive men / M.K. Grabowski, R.H. Gray, D. Serwadda, G. Kigozi, P.E. Gravitt, F. Nalugoda, S.J. Reynolds, M.J. Wawer, S. Watya, T.C. Quinn, A.A. Tobian // *Sex Transm Infect*. – 2014. – № 90 (4). – PP. 337–43.
194. Grande G. Identification of seminal markers of male accessory gland inflammation: From molecules to proteome / G. Grande, D. Milardi, S. Baroni, G. Luca, A. Pontecorvi // *Am J. Reprod. Immunol*. – 2018. – № 80 (2).
195. Grinberg K. New Insights about Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS) / K. Grinberg, Y. Sela, R. Nissanholtz-Gannot // *Int. J. Environ Res. Public Health*. – 2020. – № 17 (9).
196. Gross GE. German evidence and consensus-based (S3) guideline: Vaccination recommendations for the prevention of HPV-associated lesions / G.E. Gross, R.N. Werner, G.L. Avila Valle, M. Bickel, N.H. Brockmeyer, K. Doubek, J. Gallwas, F. Giesecking, H. Haase, P. Hillemanns, H. Ikenberg, J. Jongen, A.M. Kaufmann, J.P. Klußmann, M. von Knebel Doeberitz, M. Knuf, R. Köllges, H.J. Laws, R. Mikolajczyk, K.J. Neis, K.U. Petry, H. Pfister, M. Schlaeger, P. Schneede, A.

- Schneider, S. Smola, S. Tiews, A. Nast, M. Gaskins, U. Wieland // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2021. - №19(3). – PP. 479-494.
197. Guazzone V.A. Pathomechanisms of Autoimmune Based Testicular Inflammation / V.A. Guazzone, L. Lustig, M.S. Theas, C. Pleuger, P. Jacobo, C.V. Pérez, A. Meinhardt, M.Fijak // *Front Immunol.* – 2020. -[Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33101310/>
198. Gul H.C. Epididymoorchitis due to *Brucella melitensis*: review of 19 patients / H.C. Gul, I. Akyol, B. Sen, C. Adayener, A. Haholu // *Urol Int.* – 2009. – №82. – PP. 158–161.
199. Haidl G. Therapeutic options in male genital tract inflammation / G. Haidl, F. Haidl, J.P. Allam, H.C. Schuppe // *Andrologia.* – 2019. – № 51 (3).
200. Hall C.B. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection / C.B. Hall, M.T. Caserta, K. Schnabel, L.M. Shelley, A.S. Marino, J.A. Carnahan, C. Yoo, G.K. Lofthus, M.P. McDermott // *Pediatrics.* – 2008. – № 122 (3). – PP. 513– 20.
201. Hamdad-Daoudi F. Assessment of *Chlamydia trachomatis* infection in asymptomatic male partners of infertile couples / F. Hamdad-Daoudi, J. Petit, F. Eb // *J. Med. Microbiol.* – 2004. – № 53. – PP. 985–90.
202. Hao Z.Y. The prevalence of erectile dysfunction and its relation to chronic prostatitis in Chinese men / Z.Y. Hao, H.J. Li, Z.P. Wang, J.P. Xing, W.L. Hu, T.F. Zhang, X.S. Zhang, J. Zhou, S. Tai & C.Z. Liang // *J. Androl.* – 2011. – № 32. – PP. 496–501.
203. Hebnnes J.B., The role of circumcision, tobacco, and alcohol use in genital human papillomavirus infection among men from Denmark / J.B. Hebnnes, C. Munk, K. Frederiksen, H.O. Joergensen, T. Iftner, S.K. Kjaer // *Int J STD AIDS.* - 2021. - №32(11). – PP. 1028-1035.
204. Hedger M.P. Activins, follistatin and immunoregulation in the epididymis / M.P. Hedger, R. Wijayarathna // *Andrology.* – 2019. - №7(5). –PP. 703-711.
205. Hedger MP. Region-specific immune responses to autoimmune epididymitis in the murine reproductive tract / M.P.Hedger R. Wijayarathna, A. Pasalic, N. Nicolas, S.

- Biniwale, R. Ravinthiran, R. Genovese, J.A. Muir, K.L. Loveland, A. Meinhardt, M. Fijak, // *Cell Tissue Res.* – 2020. - №381(2). – PP. 351-360.
206. Hedger M. P. Cytokines and the immune – testicular axis/ M. P. Hedger, A. & Meinhardt // *Journal of reproductive immunology.* – 2003. – № 58 (1). – PP. 1–26.
207. Hoesl C.E. The probiotic approach: an alternative treatment option in urology/ C.E. Hoesl, J.E. Altwein // *Eur. Urol.* – 2005. – № 47 (3). – PP. 288–296.
208. Hoey R.F. Bladder and bowel responses to lumbosacral epidural stimulation in uninjured and transected anesthetized rats / R.F. Hoey, D. Medina-Aguiñaga, F. Khalifa, B. Ugiliweneza, S. Zdunowski, J. Fell, A. Naglah, A.S. El-Baz, A.N. Herrity, S.J. Harkema, C.H. Hubscher // *Sci Rep.* – 2021. – № 11 (1). – P. 3268.
209. Hong-Jun Li. (2016). Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a meta-analysis / Hong-Jun Li, De-Ying Kang // *World J. Urol.* – 2016. – № 34. – PP. 1009–1017.
210. Hosen M. B. Oxidative stress induced sperm DNA damage, a possible reason for male infertility / M.B. Hosen, M.R. Islam, F. Begum, Y. Kabir, M.Z.H. & Howlader // *Iranian journal of reproductive medicine.* – 2015. – № 13 (9). – P. 525.
211. Hu M. Phytotherapy and physical therapy in the management of chronic prostatitis– chronic pelvic pain syndrome / M. Hu, J. Wazir, R. Ullah, W. Wang, X. Cui, M. Tang, X. Zhou // *International Journal of Urology and Nephrology.* – 2019.– № 51 (7). – PP. 1081–1088.
212. Huang Y. Human telomeres that carry an integrated copy of human herpesvirus 6 are often short and unstable, facilitating release of the viral genome from the chromosome / Y. Huang, A. Hidalgo-Bravo, E. Zhang // *Nucleic Acids Res.* – 2014.– № 42 (1). – PP. 315– 327.
213. Ihsan A.U. Role of oxidative stress in pathology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and male infertility and antioxidants function in ameliorating oxidative stress / A.U. Ihsan, F.U. Khan, P. Khongorzul, K.A. Ahmad, M. Naveed, S. Yasmeen, Y. Cao, A. Taleb, R. Maiti, F. Akhter, X. Liao, X. Li, Y. Cheng, H.U. Khan, K. Alam, X. Zhou // *Biomed Pharmacother.* – 2018. – № 106. – PP. 714–723.

214. Isaguliants M. Genetic instability and anti- HPV immune response as drivers of infertility associated with HPV infection / M. Isaguliants, S. Krasnyak, O. Smirnova, V. Colonna, O. Apolikhin, F.M. Buonaguro // *Infect Agent Cancer*. – 2021. – № 16 (1). – P. 29.
215. Jacobo P. The role of regulatory T Cells in autoimmune orchitis / P. Jacobo // *Andrologia*. – 2018. – № 50 (11).
216. Jahromi B.N. Prevalence of Cytomegalovirus in Semen of Male Partners of Infertile Couples and the Virus Impact on Sperm Parameters / B.N. Jahromi, R. Yaghobi, N. Matlub, A. Fazelzadeh, A. Ramzi, Z. Anvar, N. Zare, L. Salarian, J. Fallahi // *J. Reprod. Infertil.* – 2020. – № 21 (2). – PP. 124–129.
217. Jodar M. Sperm and seminal plasma RNAs: what roles do they play beyond fertilization? *Reproduction*. – 2019. - №158(4). – PP.113-123.
218. Jung J.H. Treatment of Leukocytospermia in Male Infertility: A Systematic Review / J.H. Jung, M.H. Kim, J. Kim, S.K. Baik, S.B. Koh, H.J. Park, J.T. Seo // *World J. Mens Health*. – 2016. – № 34 (3). – PP. 165–172.
219. Jungwirth A. Male accessory gland infections and infertility / A. Jungwirth, T. Diemer, G.R. Dohle, A. Giwercman, Z. Kopa, C. Krausz & H. Tournaye // In: *Guidelines on Male Infertility*. European Association of Urology, Arnhem, The Netherlands. – 2015. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://uroweb.org/wp-content/uploads/17-Male-Infertility\\_LR1.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/17-Male-Infertility_LR1.pdf)
220. Kahla S. Correlation between ebv co- infection and HPV16 genome integrity in Tunisian cervical cancer patients / S. Kahla, S. Oueslati, M. Achour, L. Kochbati, M.B. Chanoufi, M. Maalej, R. Oueslati // *Braz. J. Microbiol.* – 2012. – № 43 (2). – PP. 744– 53.
221. Kaplan S.A. A prospective, 1- year trial using saw palmetto versus fi nasteride in the treatment of category III prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome / S.A. Kaplan, et al. // *J. Urol.* – 2004. – № 171. – P. 284.
222. Kapranos N. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein–Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic / N. Kapranos, E.

- Petrakou, C. Anastasiadou, D. Kotronias // *Fertil. Steril.* – 2003. – № 79. – PP. 1566–1570.
223. Karamolahi S. Impact of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection on sperm parameters of infertile men / S. Karamolahi, R.S. Yazdi, M. Zangeneh, M.J. Makiani, B. Farhoodi, M.A.S. Gilani// *Int. J. Reprod. Biomed.* – 2019. – № 17 (8).– PP. 551– 556.
224. Kaspersen M.D. Seminal shedding of human herpesviruses / M.D. Kaspersen, P. Höllsberg // *Virology journal.* – 2013. – № 10 (1). – P. 226.
225. Kaspersen M.D. Human herpesvirus– 6A/B binds to spermatozoa acrosome and is the most prevalent herpesvirus in semen from sperm donors / M.D. Kaspersen, P.B. Larsen, E. Kofod-Olsen, J. Fedder, J. Bonde et al. // *PLoS One.* – 2012. – №7.
226. Katayon Berjis. Study of seminal infection among an infertile male population in Qom, Iran, and its effect on sperm quality / Berjis Katayon, Ghiasi Mahdieh, Sangy Sareh // *Iran J. Microbiol.* – 2018. – №10 (2). – PP. 111–116.
227. Kawano Y. HLA– mismatched CD34– selected stem cell transplant complicated by HHV– 6 reactivation in the central nervous system / Y. Kawano, T. Miyazaki, T. Watanabe et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2000. – № 25 (7). – PP. 787–790.
228. Khan F.U. Interventions to chronic prostatitis/Chronic pelvic pain syndrome treatment. Where are we standing and what's next? / F.U. Khan, M. Appiya Santharam, M. Naveed, U. Ali, M.Z. Ahsan, P. Khongorzul, R.M. Shoaib, A.U. Ihsan. // *Eur J Pharmacol.* – 2019. - №8. – PP. 172-9.
229. Khera T. Cognition and Pain: A Review/ T. Khera, V. Rangasam // *Front Psychol.*– 2021. – № 21. – P. 12.
230. Kim S.J. Effects of infections with five sexually transmitted pathogens on sperm quality / S.J. Kim, D.J. Paik, J.S. Lee, H.S. Lee, J.T. Seo, M.S. Jeong, J.H. Lee, D.W. Park, S. Han, Y.K. Lee, K.H. Lee, I.H. Lee, K.A. So, S.A. Kim, J. Kim, T.J. Kim // *Clin Exp Reprod Med.* – 2017. – № 44 (4). – PP. 207– 213.
231. Klimova R.R. Herpes simplex virus and cytomegalovirus in male ejaculate: herpes simplex virus is more common in idiopathic infertility and correlates with a decrease in sperm parameters / R.R. Klimova, E.V. Chichev, V.A. Naumenko, Z.S.



- Gadzhieva, A.S. Tsibizov, A.A. Adieva et al. // *Voprosy virusologii*. – 2010. – № 1. – PP. 27–30.
232. Kogan M.I. Bacterial prostatitis: epidemiology and etiology / M.I. Kogan, Y.L. Naboka, R.S. Ismailov, I.I. Belousov, I.A. Gudima // *Urologiia*. – 2018. – № 6. – PP. 144–148.
233. Koh, J. S. The impact of depression and somatic symptoms on treatment outcomes in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A preliminary study in a naturalistic treatment setting / J. S. Koh, H. J. Ko, S. M. Wang, K. J. Cho, J. C. Kim, S. J. Lee, C. U. Pae // *International Journal of Clinical Practice*. – 2014. – № 68 (4). – PP. 478–485.
234. Krause W. Are viral infections the cause of leukocytospermia? / W. Krause, F. Herbstreit, W. Slenzka // *Andrologia*. – 2002. – № 34. – PP. 87–90.
235. Krause W. Male accessory gland infection / W. Krause // *Andrologia*. – 2008. – № 2. – PP. 113–116.
236. Krausz C. Genetics of male infertility / C. Krausz, A. Riera-Escamilla // *Nat. Rev. Urol.* – 2018. – № 15 (6). – PP. 369–384.
237. Krieger J.N. Epidemiology of prostatitis / J.N. Krieger, S.W. Lee, J. Jeon, P.Y. Cheah, M.L. Liong, D.E. Riley // *Int. J. Antimicrob Agents*. – 2008. – № 31. – PP. 85–90.
238. Krieger J. N. NIH consensus definition and classification of prostatitis / J. N. Krieger, L. Nyberg, J. C. Nickel // *JAMA*. – 1999. – № 282(3). – PP. 236–237.
239. Krieger JN. Reliability and Validity of Pain and Urinary Symptom Severity Assessment in Urological Chronic Pelvic Pain: A MAPP Network Analysis. / J.N. Krieger, B.D. Naliboff, K. Jr Locke, A.D. Schrepf, J.W. Griffith, R. Moldwin, L.V. Rodriguez, J.Q. Clemens, H.H. Lai, S. Sutcliffe, B.J. Taple, D. Williams, M.A. Pontari, C. Mullins, J.R. Landis // *J Urol*. – 2022. - №207(6)Ю – PP. 1246-1255.
240. Krieger J.N. Is Pelvic Floor Muscle Tenderness a Distinct Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome Phenotype? Findings from the Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain Research Network Symptom Pattern Study / J.N. Krieger, P. Gupta, R. Gallop, T. Spitznagle, H. Lai, F. Tu, J.Q. Clemens, C.S.

- Bradley, C. Yang, S. Sutcliffe, R. Moldwin, K. Kreder, J. Kutch, L.V. Rodriguez // *J Urol.* – 2022. - №208(2). – PP. 341-349.
241. Krieger J.N. The NIH consensus concept of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared with traditional concepts of nonbacterial prostatitis and prostatodynia / J.N. Krieger, S.O.Ross, L. Deutsch, et al. // *Curr Urol.* – 2002. – № 3. – PP. 301– 306.
242. Krieger J.N. Classification, epidemiology and implication of chronic prostatitis in North America, Europe and Asia // *Minerva Urol. Nefrol.* – 2004. – № 56 (2). – PP. 99–107.
243. Kuang H. The role of serum inflammatory cytokines and berberine in the insulin signaling pathway among women with polycystic ovary syndrome / H. Kuang, Y. Duan, D. Li, Y. Xu, W. Ai, W. Li, Y. Wang, S. Liu, M. Li, X. Liu, M. Shao // *PLoS One.* – 2020. – № 15 (8).
244. Kumar A. Role of Seminal Plasma Proteins in Effective Zygote Formation- A Success Road to Pregnancy / A. Kumar, T.B. Sridharn, K.A. Rao. // *Protein Pept Lett.* – 2019. -№26(4). – PP. 238-250.
245. Kutch J. J. Brain signature and functional impact of centralized pain: A multidisciplinary approach to the study of chronic pelvic pain (MAPP) network study / J. J. Kutch, E. Ichesco, J. P. Hampson, J. S. Labus, M. A. Farmer, K. T. Martucci, T. J. Ness, G. Deutsch, A. V. Apkarian, S. C. Mackey, D. J. Klumpp, A. J. Schaeffer, L.V. Rodriguez, K. J. Kreder, D. Buchwald, G. L. Andriole, H. H. Lai, C. Mullins, J. W. Kusek, R. E. Harris // *Pain.* – 2017. – № 158 (10). – PP. 1979–1991.
246. La Vignera S. Prevalence of human papilloma virus infection in patients with male accessory gland infection / S. La Vignera, E. Vicari, R.A. Condorelli et al. // *Reprod Biomed Online.* – 2015. – № 30 (4). – PP. 385– 91.
247. La Vignera S. High frequency of sexual dysfunction in patients with male accessory gland infections / S. La Vignera, R. Condorelli, E. Vicari, R. D'Agata & A.E. Calogero // *Andrologia.* – 2012. – №1. – PP. 438–446.

248. La Vignera S. Microbiological investigation in male infertility: a practical overview / S. La Vignera, R.A. Condorelli, E. Vicari, M. Salmeri, G. Morgia, V. Favilla, S. Cimino & A.E. Calogero // *J. Med. Microbiol.* – 2014. – № 63. – PP. 1–14.
249. La Vignera S. High rate of detection of ultrasound signs of prostatitis in patients with HPV-DNA persistence on semen: role of ultrasound in HPV-related male accessory gland infection/ S. La Vignera, R.A. Condorelli, R. Cannarella, F. Giacone, L. Mongioi', G. Scalia, V. Favilla, G.I. Russo, S. Cimino, G. Morgia, A.E. Calogero // *J Endocrinol Invest.* - 2019. - №42(12). - PP. 1459-1465.
250. La Vignera S. The Use of Ellagic Acid and *Annona Muricata* Improves Semen Quality in Men with High-Risk Papillomavirus Infection / S. La Vignera, L. Basile, A. Aversa, A.E. Calogero, A. Grillo, R. Cannarella, L.M. Mongioi, R.A. Condorelli // *J Clin Med.* – 2022. - №11(16). – P. 4691.
251. La Vignera S. Seminal vesicles of infertile patients with male accessory gland infection: ultrasound evaluation after prolonged treatment with tadalafil, a selective phosphodiesterase– 5 inhibitor / S. La Vignera// *Andrologia.* – 2013. – № 45 (6). – PP. 386– 391.
252. La Vignera S. Male accessory gland infections: anatomical extension of inflammation and severity of symptoms evaluated by an original questionnaire / S. La Vignera // *Andrologia.* – 2012. – № 44. – PP. 739–746.
253. La Vignera S. Semen alterations and flow– cytometry evaluation in patients with male accessory gland infections / S. La Vignera, R. Condorelli, R. D'Agata, et al. // *J. Endocrinol Invest.* – 2012. – № 35. – PP. 219–223.
254. Lanzafame F.M. Oxidative stress and medical antioxidant treatment in male infertility / F.M. Lanzafame, S. La Vignera, E. Vicari, A.E. Calogero // *Reprod Biomed Online.* – 2009. – № 19 (5). – PP. 638– 659.
255. Laprise C. Prevalence of human papillomaviruses in semen: a systematic review and meta– analysis / C. Laprise, H. Trottier, P. Monnier, F. Coutlée, M.H. Mayrand // *Hum. Reprod.* – 2014. – № 29 (4). – PP. 640–665.
256. Lee M.Y. Immunotherapy for HPV Malignancies / M.Y. Lee, C.T. Allen // *Semin Radiat Oncol.* – 2021. - №31(4). - PP. 361-370.

257. Lee J.H. Relationship between erectile dysfunction and moderate to severe prostatitis– like symptoms in middle– aged men: a propensity score– matched analysis / J.H. Lee, T.K. Yoo, J.Y. Kang, J.M. Cho, Y.W. Park, S.W. Lee, J.D. Choi // *Int. Urol. Nephrol.* – 2021. – № 53 (11). – PP. 2261–2266.
258. Lenzi A. Molecular study of the presence and transcriptional activity of HPV in semen / A. Lenzi, F. Faja, F. Pallotti, S. Bianchini, A. Buonacquisti, G. Cicolani, A.C. Conflitti, M. Fracella, E.N. Cavallari, F. Sciarra, A. Pierangeli, D. Paoli, G. Antonelli, F. Lombardo, D. Gianfrilli // *J Endocrinol Invest.* – 2023. - №16. – PP.75-79.
259. Leong H.N. The prevalence of chromosomally integrated human herpesvirus 6 genomes in the blood of UK blood donors / H.N. Leong, P.W. Tuke, R.S. Tedder, A.B. Khanom, R.P. Eglin, C.E. Atkinson, K.N. Ward, P.D. Griffiths, D.A. Clark // *J. Med. Virol.* – 2007. – № 79 (1). – PP. 45–51.
260. Leos-Alvarado C. Male urethritis. A review of the ideal diagnostic method / C. Leos-Alvarado, J. Llaca-Díaz, A. Flores-Aréchiga, F. Pérez-Chávez, N. Casillas-Vega // *Actas Urol Esp (Engl Ed).* – 2020. – № 44 (8). –PP. 523–528.
261. Leslie S.W., Siref L.E., Soon-Sutton T.L., Khan M.A.B. Male Infertility / S.W. Leslie, L.E. Siref, T.L. Soon-Sutton, M.A.B. Khan // *StatPearls [Internet]*. – 2021. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965929>
262. Letkiewicz S. Low immunogenicity of intravesical phage therapy for urogenitary tract infections / S. Letkiewicz, M. Łusiak-Szelachowska, R. Międzybrodzki, M. Żaczek, B. Weber-Dąbrowska, A. Górski// *Antibiotics (Basel).* – 2021. - №10(6). – P. 627.
263. Lewis S.E.M. What does a varicocele do to a man's fertility? There is much more than meets the eye / S.E.M. Lewis, S.C. Esteves // *Int Braz J Urol.* – 2021. - №47(2). – PP. 284-286.
264. Liu H. Association of Cervical Dysbacteriosis, HPV Oncogene Expression, and Cervical Lesion Progression / H. Liu, H. Liang, D. Li, M. Wang, Y. Li // *Microbiol*

- Spectr. – 2022. - [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36036584/>
265. Liang C. The prevalence and risk factors of prostatic calculi in Han Chinese: a cross-sectional study based on health examinations / C.Liang, J. Meng, M. Zhang, S.Y. Guan, J. Zhou, S. Fan, H. Hu, // *Aging Male*. – 2020. - №23(5). – PP. 887-892.
266. Lira F.T. Neto. Management of Ejaculatory Duct Obstruction by Seminal Vesiculoscopy: Case Report and Literature Review / Lira F.T. Neto, Bach P.V., Miranda E.P., Calisto S.L.D.S., Silva G.M.T.D., Antunes D.L., Li P.S. // *JBRA Assist Reprod*. – 2020. – № 24 (3). – PP. 382– 386.
267. Litwin M.S. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network / M.S. Litwin, M. McNaughton-Collins, F.J. Fowler, et al. // *J Urol*. – 1999. – № 162. – PP. 369–375.
268. Litwin M.S. The resilience of men: quality of life after prostate cancer / M.S. Litwin // *Nat Rev Urol*. – 2019. - №16(6). – pp. 334-335.
269. Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, Mechanisms, and Significance of Macrophage Plasticity/ M. Locati, G. Curtale, A. Mantovani // *Annu Rev Pathol*. – 2020. - №15. – PP. 123-147.
270. Lotti F. The European Academy of Andrology (EAA) ultrasound study on healthy, fertile men. An overview on male genital tract ultrasound reference ranges / F. Lotti, F. Frizza, G. Balercia, A. Barbonetti, H.M. Behre, A.E. Calogero, J.F. Cremers, F. Francavilla, A.M. Isidori, S. Kliesch, S. La Vignera, A. Lenzi, M. Marcou, A. Pilatz, O. Poolamets, M. Punab, M.F.P. Godoy, C. Quintian, O. Rajmil, G. Salvio, O. Shaer, W. Weidner, E. Maseroli, S. Cipriani, E. Baldi, S. Degl'Innocenti, G. Danza, A.L. Caldini, A. Terreni, L. Boni, C. Krausz, M. Maggi // *Andrology*. – 2022. - №10. – PP. 118-132.
271. Loveland K.L. Cytokines in Male Fertility and Reproductive Pathologies: Immunoregulation and Beyond / K.L. Loveland, B. Klein, D. Poeschl, S. Indumathy, M. Bergmann, B.E. Loveland, M.P. Hedger, H.C. Schuppe // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2017. – № 8. – P. 307.

272. Lu J.C. Automatic detection and clinical application of semen biochemical markers / J.C. Lu // *Zhonghua Nan Ke Xue*. – 2018. – № 24 (4). – PP. 291–296.
273. Lustig L. Pathomechanisms of Autoimmune Based Testicular Inflammation / L. Lustig, V.A. Guazzone, M.S. Theas, C. Pleuger, P. Jacobo, C.V. Pérez, A. Meinhardt, M. Fijak // *Front Immunol*. – 2020. – № 11. – P. 583135.
274. Lynch S. Acute epididymitis / S. Lynch // *JAAPA*. – 2018. – № 31(3). – PP. 50– 51.
275. Magistro G. Chronische Prostatitis/chronisches Beckenschmerzsyndrom [Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome] / G. Magistro, C.G. Stief, F.M.E. Wagenlehner // *Urologe A*. – 2020. – № 59 (6). – PP. 739– 748.
276. Magistro G. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / G. Magistro, F.M.E. Wagenlehner, A. Pilatz // *Urologie*. – 2023. - №62(6). – PP. 590-596.
277. Magri V. Multidisciplinary approach to prostatitis / V. Magri, M. Boltri, T. Cai et al. // *Arch Ital Urol Androl*. – 2019. – № 90 (4). – PP. 227–248.
278. Magri V. Commentary: Pharmacological Interventions for Bacterial Prostatitis / V. Magri, K. Stamatiou, A. Trinchieri, G. Perletti // *Front Pharmacol*. – 2020. - [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33123012/>
279. Mahboubi M. A case– control study of the factors affecting male infertility / M. Mahboubi, F. Foroughi, F. Ghahramani et al. // *Turk. J. Med. Sci*. – 2014. – № 44 (5). – PP. 862 – 865.
280. Mändar R. Dramatically deteriorated quality of life in men with prostatitis– like symptoms / R. Mändar, P. Korrovits, K. Rahu, M. Rahu, E.L. Sibul, A. Mehik, M. Punab // *Andrology*. – 2020. – № 8 (1). – PP. 101– 109.
281. Marconi M. Impact of infection on the secretory capacity of the male accessory glands / M. Marconi, A. Pilatz, F. Wagenlehner, T. Diemer, W. Weidner // *Int. Braz. J. Urol*. – 2009. – № 35 (3). – PP. 299– 309.
282. Massarotti C. SARS– CoV– 2 in the semen: Where does it come from? / C. Massarotti, A. Garolla, E. Maccarini, P. Scaruffi, S. Stigliani, P. Anserini, C. Foresta // *Andrology*. – 2021. – № 9(1). – PP. 39– 41.

283. Mehik A. Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study / A. Mehik et al. // *Urology*. – 2003. – № 62. – P. 425.
284. Meng J. Testosterone regulates tight junction proteins and influences prostatic autoimmune responses / J. Meng, E. A. Mostaghel, F. Vakar-Lopez, B. Montgomery, L. True, P. S. Nelson // *Hormones and Cancer*. – 2011. – № 3. – PP. 145–156.
285. Mezentseva M.V. Analysis of the interferon status and cytokine profile in patients with genital herpes / M.V. Mezentseva, A.N. Narovlyansky, V.E. Scherbenko, V.O. Polonsky, E.Y. Anokhina, F.I. Ershov // *Russ. J. Immunol.* – 2002. – № 7 (2). – PP. 167–174.
286. Mideiros-Fonseca B. Experimental Models for Studying HPV-Positive and HPV-Negative Penile Cancer: New Tools for An Old Disease / B. Mideiros-Fonseca, A. Cubilla, H. Brito, T. Martins, R. Medeiros, P. Oliveira, R.M. Gil da Costa // *Cancers (Basel)*. – 2021. - №26. - 13(3). – P. 460.
287. Mohseni M. Frequency of cytomegalovirus in fertile and infertile men, referring to Afzalipour Hospital IVF Research Center, Kerman, IRAN: A case-control study / M. Mohseni, H.R. Mollaei, S.A. Arabzadeh // *Int. J. Reprod. Biomed (Yazd)*. – 2018. – № 16 (7). – PP. 443– 446.
288. Moretti E. Infectious Burden and Semen Parameters / E. Moretti, N. Figura, M.S. Campagna, F. Iaconi, S. Gonnelli, G. Collodel // *Urology*. – 2017. – № 100. – PP. 90–96.
289. Moretti E. Necrosis in human spermatozoa. II. Ultrastructural features and FISH study in semen from patients with recovered uro-genital infections / E. Moretti, B. Baccetti, S. Capitani & G Collodel // *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* – 2005. – № 37. – PP. 93– 98.
290. Moriani M. Higher-Order Chromatin Structures of Chromosomally Integrated HHV-6A Predict Integration Sites / Mariani M, Zimmerman C, Rodriguez P, Hasenohr E, Aimola G, Gerrard DL, Richman A, Dest A, Flamand L, Kaufer B, Fietze S // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2021. - Feb 26;11:612656.

291. Morissette G. Herpes viruses and chromosomal integration / G. Morissette, L. Flamand // *J. Virol.* – 2010. – № 84 (23). – PP. 12100–12109.
292. Muhsin J.M. Male Infertility and Viral Infection: Interference Role of the Human Herpesvirus types (3 – 6) with Disturbances Effects of Some Cytokines Hypersecretion and Seminal Oxidative Defense System in the Infertility Etiopathogenesis of Some Idiopathic Infertile Iraqi Patients / J.M. Muhsin, S.O. Yousif, A.M. Hadi, M.H. Hamad // *Biomedical and Pharmacology Journal.* – 2019. – № 12(3). – PP. 1181–1192.
293. Murdica V. Seminal plasma of men with severe asthenozoospermia contain exosomes that affect spermatozoa motility and capacitation / V. Murdica, E. Giacomini, A. Alteri, A. Bartolacci, G.C. Cermisoni, N. Zarovni, E. Papaleo, F. Montorsi, A. Salonia, P. Viganò, R. Vago // *Fertil Steril.* – 2019. – № 1115). – PP. 897–908.
294. Muscianisi F. Is HPV the Novel Target in Male Idiopathic Infertility? A Systematic Review of the Literature / F. Muscianisi, L. De Toni, G. Giorato, A. Carosso, C. Foresta, A. Garolla // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – № 8. – P. 12.
295. Nassar G.N., Leslie S.W. Physiology, Testosterone / G.N. Nassar, S.W. Leslie // *StatPearls [Internet].* – 2021. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252384>.
296. National Center for Health Statistics. National Ambulatory Medical Care Survey. – 2019. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.cdc.gov/nchs/ahcd/about\\_ahcd.htm](https://www.cdc.gov/nchs/ahcd/about_ahcd.htm)
297. Naumenko V.A. Detection and quantification of human herpes viruses types 4–6 in sperm samples of patients with fertility disorders and chronic inflammatory urogenital tract diseases / V.A. Naumenko, Yu.A. Tyulenev, L.Kurilo, L.Shileiko, T. Sorokina, V.V. Evdokimov et al. / *Andrology.* – 2014. – № 2(5). – PP. 687–94.
298. Nazif O. Neural upregulation in interstitial cystitis / O. Nazif, et al. // *Urology.* – 2007. – № 69. – P. 24.
299. Neofytou E. Prevalence of human herpes virus types 1– 7 in the semen of men attending an infertility clinic and correlation with semen parameters / Neofytou E.,



- Sourvinos G., Asmarianaki M. et al. // *Fertil Steril.* – 2009. – № 91. – PP. 2487–2494.
300. Nickel JC. Doiron RC, Shoskes DA, Male CP/CPPS: where do we stand? / J.C. Nickel, R.C. Doiron, D.A. Shoskes // *World J Urol.* – 2019. - №37(6). – PP. 1015-1022.
301. Nickel J.C. Dangerous fluoroquinolones: The urologist's dilemma/ Nickel J.C., Doiron R.C. // *Can Urol Assoc J.* – 2020. - №14(4). – PP. 85-86.
302. Nickel JC. Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome / J.C. Nickel, M.E. DeWitt-Foy, D.A. Shoskes. // *Eur Urol Focus.* 2019. - №5(1). – PP. 2-4.
303. Nickel J.C. Chronic prostate inflammation predicts symptom progression in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain / J.C. Nickel, S.J. Freedland, R. Castro-Santamaria, D.M. Moreira // *Journal of Urology.* – 2017. – № 98(1). – PP. 122–128.
304. Nickel J.C. A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis / J.C. Nickel, et al. // *J. Urol.* – 2003. – № 169. – P. 1401.
305. Nickel J.C. Dutasteride reduces prostatitis symptoms compared with placebo in men enrolled in the REDUCE study / J.C. Nickel, et al. // *J. Urol.* – 2011. – № 186.– P. 1313.
306. Nickel J.C. Preliminary assessment of safety and efficacy in proof-of-concept, randomized clinical trial of tanezumab for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / J.C. Nickel, et al. // *Urology.* – 2012. – № 80. – P. 1105.
307. Nickel JC. Managing interstitial cystitis/bladder pain syndrome in female patients: Clinical recipes for success. *Can Urol Assoc J.* 2022. - №16(12). –PP. 393-398.
308. Nickel J.C. Silodosin for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a phase II multicenter, doubleblind, placebo-controlled study / J.C. Nickel, et al. // *J. Urol.* – 2011. – № 186. – P. 125.

309. Nickel J.C. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial / J.C. Nickel, et al. // *J. Urol.* – 2004. – № 171.
310. Oliveira G.M. Detection of cytomegalovirus, herpes virus simplex, and parvovirus b19 in spontaneous abortion placentas / G.M. Oliveira, M.A. Xavier, D.R. Moreira, V.S. Guimarães, R.A.L.P. Aguiar, D.M. Miranda, R.M.C. Romanelli // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – № 32 (5). – PP. 768–775.
311. Omu A.E. Sperm parameters: paradigmatic index of good health and longevity / A.E. Omu // *Med. Princ. Pract.* – 2013. – № 22 (1). – PP. 30–42.
312. Omu AE. Seminal immune response in infertile men with leukocytospermia: effect on antioxidant activity / F. Al-Qattan, F.M. Al-Abdul-Hadi, M.T. Fatinikun, S. Fernandes // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1999. – № 86. – PP. 195–202.
313. Ospelnikova T.P. Therapeutic potential of alpha– interferon preparations during socially– significant human diseases of viral etiology / T.P. Ospelnikova, E.M. Noseikina, L.A. Gaiderova, F.I. Ershov // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 2016. – №5. – PP. 109–121.
314. Pajovic B. Effectiveness of antibiotic treatment in infertile patients with sterile leukocytospermia / B. Pajovic, L. Pajovic, M. Vukovic // *Syst. Biol. Reprod. Med.* – 2017. – № 63 (6). – PP. 391– 396.
315. Pallier C. Herpesvirus, cytomegalovirus, human sperm and assisted fertilization / C. Pallier, L. Tebourbi, S. Chopineau– Proust, D. Schoevaert, P. Nordmann, J. Testart et al. // *Hum. Reprod.* – 2002. – № 17 (5). – PP. 1281–1287.
316. Pavone C. Can We Clinically Distinguish Anejaculation From Retrograde Ejaculation in Patients on  $\alpha$ 1A-Blockers Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms? / C. Pavone, A. Abrate, P. Li Muli, C. Guzzardo, A.G. Guarneri, S. Dioguardi, C. Sanfilippo, M. Vella, V. Serretta, A. Simonato // *Urology.* 2020. - №139. – PP. 129-133.
317. Perez MJ UK guidelines for the medical and laboratory procurement and use of sperm, oocyte and embryo donors (2019)/ M.J. Perez, H. Clarke, S. Harrison, J. Kirkman-Brown // *Hum Fertil (Camb).* – 2021. - №24(1). – PP. 3-13.

318. Perino A. HPV infection in semen: results from a new molecular approach / A. Perino, G. Capra, R. Schillaci, L. Bosco, M.C. Roccheri, M.A. Ragusa // *Epidemiol Infect.* – 2019. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31063107/>
319. Pilatz A. High prevalence of urogenital infection/inflammation in patients with azoospermia does not impede surgical sperm retrieval / A. Pilatz, J. Kilb, H. Kaplan, D. Fietz, H. Hossain, C.G. Schüttler, T. Diemer, M. Bergmann, E. Domann, W. Weidner, F. Wagenlehner, H.C. Schuppe // *Andrologia.* – 2019. – № 51 (10).
320. Pilatz A. Increase of leucocyte-derived extracellular traps (ETs) in semen samples from human acute epididymitis patients-a pilot study/ A. Pilatz, F. Zambrano, M. Schulz, F. Wagenlehner, H.C. Schuppe, I. Conejeros, P. Uribe, A. Taubert, R. Sánchez, C. Hermosilla // *J Assist Reprod Genet.* – 2020. – №37(9). – PP. 2223-2231.
321. Pilatz A. High prevalence of urogenital infection/inflammation in patients with azoospermia does not impede surgical sperm retrieval / A. Pilatz, J. Kilb, H. Kaplan, D. Fietz, H. Hossain, C.G. Schüttler, T. Diemer, M. Bergmann, E. Domann, W. Weidner, F. Wagenlehner, H.C. Schuppe // *Andrologia.* – 2019. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31456226/>
322. Polackwich A.S. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy/ A.S. Polackwich, D.A. Shoskes // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2016. – № 19(2). – PP. 132– 138.
323. Puerta Suárez J. Microbiota, Prostatitis, and Fertility: Bacterial Diversity as a Possible Health Ally / J. Puerta Suárez, WD Cardona Maya // *Adv Urol.* – 2021. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34621311>.
324. Quintar A.A. Toll– like receptor 4 in rat prostate: Modulation by testosterone and acute bacterial infection in epithelial and stromal cells / A. A. Quintar, F. D. Roth, A. L. de Paul, A. Aoki, C. A. and Maldonado // *Biology of Reproduction.* – 2006.– № 5. – PP. 664–672.

325. Rees J. Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline / J. Rees, M. Abrahams, A. Doble & A. Cooper // *BJU Int.* – 2015. – № 116. – PP. 509–525.
326. Reichart M. Dual energy metabolism– dependent effect of *Ureaplasma urealyticum* infection on sperm activity / M. Reichart, H. Levi, I. Kahane, B. Bartoov // *J. Androl.* – 2001. – № 22 (3). – PP. 404–412.
327. Rintala M.A. Detection of high– risk HPV DNA in semen and its association with the quality of semen / M.A. Rintala, S.E. Grenman, P.P. Pollanen, J.J. Suominen, S.M. Syrjanen // *Int. J. STD AIDS.* – 2004. – № 15 (11). – PP. 740–743.
328. Rintala M.A. Human papillomavirus DNA is found in the vas deferens / M.A. Rintala, P.P. Pollanen, V.P. Nikkanen, S.E. Grenman, S.M. Syrjanen // *J. Infect. Dis.* – 2002. – № 185. – PP. 1664–1667.
329. Rizzo G. Human Papillomavirus (HPV) Infection and Its Impact on Male Infertility / G. Rizzo, G. Capra, T. Notari, M. Buttà, N. Serra, L. Bosco // *Life (Basel).* – 2022. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36431054/>
330. Roberts R.O. Prevalence of prostatitis – like symptoms in a community based cohort of older men / R.O. Roberts, D.J. Jacobson, C.J. Girman, T. Rhodes, M.M. Lieber, S.J. Jacobsen // *J. Urol.* – 2002. – № 168. – PP. 2467–2471.
331. Roberts R.O. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes / R.O. Roberts, M.M. Lieber, D.G. Bostwick, S.J. Jacobsen // *Urology.* – 1997. – № 49. – PP. 809–21.
332. Rodin D.M. Relationship between semen cultures, leukospermia, and semen analysis in men undergoing fertility evaluation / D.M. Rodin, D. Larone, M. Goldstein // *Fertil. Steril.* – 2003. – № 79 (3). – PP. 1555–1558.
333. Rodríguez L.V. MAPP Research Network. Symptom Duration in Patients With Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome is not Associated With Pain Severity, Nonurologic Syndromes and Mental Health Symptoms: A Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain Network Study / LV Rodríguez,

- AJ Stephens, JQ Clemens, D Buchwald, C Yang, HH Lai, JN Krieger, C Newcomb, CS Bradley, B Naliboff // *Urology*. – 2019. - №124. -PP. 14-22.
334. Rupp T.J., Leslie S.W. Epididymitis / T.J. Rupp, S.W. Leslie // *StatPearls* [Internet] – 2021. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613565>.
335. Sabeti P. Etiologies of sperm oxidative stress / P. Sabeti, S. Pourmasumi, T. Rahiminia, F. Akyash, A. R. & Talebi // *International Journal of Reproductive Biomedicine*. – 2016. – № 14 (4). – P. 231.
336. Salonia A., Bettocchi C., Carvalho J. et al. Sexual and Reproductive Health European Association of Urology Guidelines / A. Salonia, C. Bettocchi, J. Carvalho et al. // *European Urology*. – 2021. – № 80 (3). – PP. 333–357.
337. Salehi B. Chronic pelvic pain syndrome: Highlighting medicinal plants toward biomolecules discovery for upcoming drugs formulation / Salehi B, Butnariu M, Corneanu M, Sarac I, Vlasisavljevic S, Kitic D, Rahavian A, Abedi A, Karkan MF, Bhatt ID, Jantwal A, Sharifi-Rad J, Rodrigues CF, Martorell M, Martins N // *Phytother Res*. -2020. - Apr;34(4):769-787.
338. Samplaski M.K. Inclusion of erectile domain to UPOINT phenotype does not improve correlation with symptom severity in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / M.K. Samplaski, J. Li, D.A. Shoskes // *Urology*. – 2011. – № 78 (3). – PP. 653–658.
339. Sandhu J. A uropathogenic *E. coli* UTI89 model of prostatic inflammation and collagen accumulation for use in studying aberrant collagen production in the prostate / J. Sandhu, H. Ruetten, B. Mueller, P. Wang, H.L. Zhang, K.A. Wegner, M. Cadena, S. Sandhu, L. Abler, J. Zhu, C.A. O'Driscoll, B. Chelgren, Z. Wang, T. Shen, J. Barasch, D.E. Bjorling, C.M. Vezina // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2021. - №320(1). – PP. 31-46.
340. Schillaci R, Capra G, Bosco L, Roccheri MC, Perino A, Ragusa MA. HPV infection in semen: results from a new molecular approach / R. Schillaci, G. Capra, L. Bosco, M.C. Roccheri, A. Perino, M.A. Ragusa // *Epidemiol Infect*. – 2019. -

[Электронный ресурс]. Режим доступа:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31063107/>

341. Schiller D.S. Identification, pharmacologic considerations, and management of prostatitis / D.S. Schiller, A. Parikh // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* – 2011. – № 9 (1). – PP. 37–48.
342. Schlegel P.N. Aromatase inhibitors for male infertility / P.N. Schlegel // *Fertil. Steril.* – 2012. – № 98 (6). – PP. 1359–1362.
343. Schuppe H.C. Orchitis / H.C. Schuppe, Pilatz A, Fijak M, Wagenlehner F // *Urologe.* – 2019. - №58(6). PP.697-710.
344. Schuppe HC. Therapeutic options in male genital tract inflammation / HC.Schuppe, G.Haidl, F. Haidl, J.P. Allam // *Andrologia.* – 2019. - №51(3). PP. 203-207.
345. Shahrokhi S.Z. Asthenozoospermia: Cellular and molecular contributing factors and treatment strategies / S.Z. Shahrokhi, P. Salehi, A. Alyasin, S. Taghiyar, M.R. Deemeh // *Andrologia.* – 2020. – № 52 (2).
346. Shan S. Sperm Lipid Markers of Male Fertility in Mammals / S. Shan, F. Xu, M. Hirschfeld, B. Brenig // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – № 22 (16).
347. Sharma R. Relevance of Leukocytospermia and Semen Culture and Its True Place in Diagnosing and Treating Male Infertility / R. Sharma, S. Gupta, A. Agarwal, R. Henkel, R. Finelli, N. Parekh, R. Saleh, M. Arafa, E. Ko, A. Zini, N. Tadros, R. Shah, R.F. Ambar, H. Elbardisi, P. Sengupta, M. Martinez, F. Boitrelle, M. Simopoulou, P. Vogiatzi, J. Gosalvez, P. Kavoussi, H. Kandil, A. Palani, M.R. Peña, O. Rajmil, G.M. Busetto, C. Anagnostopoulou, S. Micic, M.G. Alves, L. Rocco, T. Mostafa, J.G. Alvarez, S. Jindal, H.N. Sallam, I.M. Rosas, S.E. Lewis, S. AlSaid, M. Altan, H.J. Park, J. Ramsay, S. Parekattil, M. Sabbaghian, K. Tremellen, K. Khalafalla, D. Durairajanayagam, G.M. Colpi // *World J. Mens Health.* – 2021. – № 381 (21). – PP. 1995–2008.
348. Shoskes D.A. Using the UPOINT system to manage men with chronic pelvic pain syndrome / Shoskes DA. Bryk DJ, // *Arab J Urol.* – 2021. - №19(3). PP. 387-393.
349. Shoskes D.A. Neuroinflammatory gene expression in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome patients: insights into etiology and phenotype biology /

- D.A. Shoskes, K.S. Keslar, P. Gotwald, R. Berglund, S. Vij// *Transl. Androl. Urol.*—2021. — № 10 (8). — PP. 3340–3347.
350. Shoskes D.A. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A prospective study using UPOINT / D. A. Shoskes, J. C. Nickel, M. W. Kattan // *Urology*. — 2010. - № 75(6). — PP. 1249–1253.
351. Shulyak A. The effectiveness of the combination of rectal electrostimulation and an antidepressant in the treatment of chronic abacterial prostatitis / A. Shulyak, I. Gorpynchenko, G. Drannik, T. Poroshina, V. Savchenko, K. Nurimanov // *Central European Journal of Urology*. — 2019. — № 72 (1). — PP. 66–70.
352. Smith R. Poor sensitivity and consistency of microscopy in the diagnosis of low grade non– gonococcal urethritis / R. Smith, A.J. Copas, M. Prince, B. George, A.S. Walker, S.T. Sadiq // *Sex Transm Infect.* — 2003. — № 79 (6). — PP. 487–90.
353. Solomon M. Semen culture and the assessment of genitourinary tract infections / M. Solomon, R. Henkel // *Indian J Urol.* — 2017. — № 33(3). — PP. 188–193.
354. Spandorfer S.D. Prevalence of cervical human papillomavirus in women undergoing in vitro fertilization and association with outcome / S.D. Spandorfer, A.M. Bongiovanni, S. Fasioulotis, Z. Rosenwaks, W.J. Ledger, S.S. Witkin // *Fertil. Steril.* — 2006. — № 86 (3). — PP. 765–767.
355. Spornraft-Ragaller P. Sexuell übertragbare Infektionen und männliche Fertilität / P. Spornraft-Ragaller, D. Varwig-Janßen // *Hautarzt*. — 2018. — № 69 (12). — PP. 1006–1013.
356. Su Z.T. Management of Chronic Bacterial Prostatitis / Z.T. Su, J.M. Zenilman, K.S. Sfanos, A.S. Herati // *Curr. Urol. Rep.* — 2020. — № 21 (7). — P. 29.
357. Sung Y.H. Clinical significance of national institutes of health classification in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / Y.H. Sung, J.H. Jung, S.H. Ryang, S.J. Kim, K.J. Kim // *Korean Journal of Urology*. — 2014. — № 55 (4). — PP. 276–280.

358. Szostek S. Herpesviruses as possible cofactors in HPV– 16– related oncogenesis / S. Szostek, B. Zawilinska, J. Kopec, M. Kosz-Vnenchak // *Acta Biochim Pol.* – 2009. – № 56 (2). – PP. 337–42.
359. Szreter S. *The Hidden Affliction: Sexually Transmitted Infections and Infertility in History Rochester* / S. Szreter // NY: University of Rochester Press. – 2019. – № 1. – PP 203– 205.
360. Talkington D.F. The effects of three serotypes of *Ureaplasma urealyticum* on spermatozoal motility and penetration in vitro / D.F. Talkington, J.K. Davis, K.C. Canupp, B.K. Garrett, K.B. Waites, G.A. Huster, G.H. Cassell // *Fertil. Steril.* – 1991. – № 55 (1). – PP. 170–176.
361. Tanaka H. Mass screening for human papillomavirus type 16 infection in infertile couples / H. Tanaka, A. Karube, H. Kodama et al. // *J. Reprod. Med.* – 2000. – № 45. – PP. 907–911.
362. Tanaka-Taya K. Human herpesvirus 6 (HHV– 6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV– 6 DNA / K. Tanaka-Taya, J. Sashihara, H. Kurahashi, K. Amo, H. Miyagawa, K. Kondo, S. Okada, K. Yamanishi// *J. Med. Virol.* – 2004. – № 73 (3).– PP. 465–73.
363. Tanga B.M. Semen evaluation: methodological advancements in sperm quality–specific fertility assessment – A review / B.M. Tanga, A.Y. Qamar, S. Raza, S. Bang, X. Fang, K. Yoon, J. Cho // *Anim. Biosci.* – 2021. – № 34 (8). – PP. 1253–1270.
364. Tavakolian S. The evaluation of Human papilloma virus and human herpes viruses (EBV, CMV, VZV HSV– 1 and HSV– 2) in semen samples / S. Tavakolian, H. Goudarzi, H. Nazarian, P. Raei, S. Niakan, E. Faghihloo // *Andrologia.* – 2021. – № 53 (6).
365. Teixeira T.A. Viral infections and implications for male reproductive health / T.A. Teixeira, Y.C. Oliveira, F.S. Bernardes, E.G. Kallas, A.N. Duarte-Neto, S.C. Esteves, J.R. Drevet, J. Hallak // *Asian J. Androl.* – 2021. – № 23 (4). – PP. 335–347.



366. Thakkinstian A. Alpha– blockers, antibiotics and anti– inflammatories have a role in the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / A. Thakkinstian, J. Attia, T. Anothaisintawee, J. C. Nickel // BJU International. – 2012. – № 110 (7). – PP. 1014–1022.
367. Thurston L. Investigation and management of subfertility / L. Thurston, A. Abbara, W.S. Dhillon // J. Clin. Pathol. – 2019. – № 72 (9). – PP. 579–587.
368. Tran C.N. An online UPOINT tool for phenotyping patients with chronic prostatitis / C.N. Tran, J. Li, D.A. Shoskes // Can. J. Urol. – 2014. – № 21 (2). – PP. 7195–7200.
369. Tran-Thanh D. Detection of human herpes virus type 6 DNA in precancerous lesions of the uterine cervix. / D. Tran-Thanh, A. Koushik, D. Provencher, P. Drouin, J. Dubuc-Lissoir, P. Gauthier, G. Allaire, J. Kornegay, E. Franco, F. Coutlée // J. Med. Virol. – 2002. – № 68 (4). – PP. 606–10.
370. Trum J.W. Value of detecting leukocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men / J.W. Trum, B.W. Mol, Y. Pannekoek, L. Spanjaard, P. Wertheim, O.P. Bleker, F. van der Veen // Fertil Steril. – 1998. – № 70. – PP. 315–319.
371. Tugcu V.A placebo–controlled comparison of the efficiency of triple– and monotherapy in category III B chronic pelvic pain syndrome (CPPS) / V. Tugcu, et al. // Eur. Urol. – 2007. – № 51. – P. 1113.
372. Tunitsky E. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis in twin sisters / E. Tunitsky et al. // J. Urol. – 2012. – №187. – P. 148.
373. Tyebji S. Pathogenic Infection in Male Mice Changes Sperm Small RNA Profiles and Transgenerationally Alters Offspring Behavior / S. Tyebji, A.J. Hannan, C.J. Tonkin // Cell Rep. – 2020. – № 31 (4).
374. Vaccarella S. HPV vaccination and screening for cervical cancer / S Vaccarella, J Lortet-Tieulent, R Saracci, DI Conway, K Straif, CP Wild // In.: Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer. - 2019. - №2. - PP.335-344.
375. van Baarle D. High prevalence of Epstein–Barr virus type 2 among homosexual men is caused by sexual transmission / D. van Baarle, E. Hovenkamp, N.H. Dukers,

- N. Renwick, M.J. Kersten, J. Goudsmit, R.A. Coutinho, F. Miedema, M.H. van Oers // *J. Infect. Dis.* – 2000. – № 181 (6). – PP. 2045–2049.
376. Vehof J. Shared genetic factors underlie chronic pain syndromes / J. Vehof et al. // *Pain.* – 2014. – № 55. – P. 1562.
377. Velez D. Pyospermia: background and controversies / D. Velez, S. Ohlander, C. Niederberger // *F. S. Rep.* – 2021. – № 2 (1). – PP. 2–6.
378. Ventimiglia E. Leukocytospermia is not an informative predictor of positive semen culture in infertile men: results from a validation study of available guidelines / E. Ventimiglia, P. Capogrosso, L. Boeri, W. Cazzaniga, R. Matloob, E. Pozzi, F. Chierigo, C. Abbate, P. Viganò, F. Montorsi, A. Salonia // *Hum. Reprod Open.* – 2020. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32995564>.
379. Verma R. Effect of tamoxifen on spermatogenesis and testicular steroidogenesis / R. Verma, A. Krishna // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2017. – № 486 (1). – PP. 36–42.
380. Vicari E. Antioxidant treatment with carnitines is effective in infertile patients with prostatovesiculoepididymitis and elevated seminal leukocyte concentrations after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory compounds / E. Vicari, S. La Vignera, A.E. Calogero // *Fertil. Steril.* – 2002. – № 78 (6). – PP. 1203–1208.
381. Vicari E. Vantaggi terapeutici antiossidanti dopo carnitine in pazienti infertili con prostatovesiculoepididimite batterica o abatterica [Antioxidant therapeutic efficiency after the use of carnitine in infertile patients with bacterial or non bacterial prostatovesiculoepididymitis] / E. Vicari, C. Rubino, A. De Palma, et al. // *Arch Ital Urol Androl.* – 2001. – № 73 (1). – PP. 15–25.
382. Vicari E. Male accessory gland infection frequency in infertile patients with chronic microbial prostatitis and irritable bowel syndrome / E. Vicari, A.E. Calogero, R.A. Condorelli, L.O. Vicari & S. La Vignera // *Int. J. Androl.* – 2012. – № 35. – PP. 183–189.
383. Vicari E. Effectiveness and limits of antimicrobial treatment on seminal leukocyte concentration and related reactive oxygen species production in patients with male

- accessory gland infection / E. Vicari // *Hum. Reprod.* – 2000. – № 15. – PP. 2536–2544.
384. Vignozzi L. Testosterone protects from metabolic syndrome– associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit / L. Vignozzi, A. Morelli, E. Sarchielli et al. // *Journal of Endocrinology.* – 2012. – № 1. – PP. 71–84.
385. Wagenlehner F. Urogenital infections/ F. Wagenlehner // *World J Urol.* 2020. - №38(1). – PP.1-2.
386. Wagenlehner FME, Magistro G, Stief CG,. Chronische Prostatitis/chronisches Beckenschmerzsyndrom [Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome] / F.M.E. Wagenlehner, G. Magistro, C.G. Stief // *Urologe A.* – 2020. - №59(6). – PP. 739-748.
387. Ware C.F. The TNF receptor super family in immune regulation / C.F. Ware // *Immunol. Rev.* – 2011. – № 244 (1). – PP. 5–8.
388. Wegner K.A. Genetic background but not prostatic epithelial beta– catenin influences susceptibility of male mice to testosterone and estradiol– induced urinary dysfunction / K.A. Wegner, H. Ruetten, N.M. Girardi, C.A. O'Driscoll, J.K. Sandhu, A.E. Turco, L.L. Abler, P. Wang, Z. Wang, D.E. Bjorling, R. Malinowski, R.E. Peterson, D.W. Strand, P.C. Marker, C.M. Vezina // *Am J. Clin. Exp. Urol.* – 2021. – № 9 (1). – PP. 121–131
389. Wei T.C. The role of hormones on semen parameters in patients with idiopathic or varicocele– related oligoasthenoteratozoospermia (OAT) syndrome / T.C. Wei, W.J. Huang, A.T. Lin et.al. // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2013. – №76 (11). – PP. 624 –628.
390. Weidner W. Acute bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: andrological implications / W. Weidner, F.M.E. Wagenlehner, M. Marconi, A. Pilatz, K.H.P. Pantke, and T. Diemer // *Andrologia.* – 2008. – № 2. – PP. 105–112.
391. Weidner W. Male urogenital infections: impact of infection and inflammation on ejaculate parameters / W. Weidner, A. Pilatz, T. Diemer, H.C. Schuppe, A. Rusz, F. Wagenlehner // *World J. Urol.* – 2013. – № 31. – PP. 717–723.

392. Wheeler C.M. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study Group. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer. / C.M. Wheeler, W.C. Hunt, M. Schiffman, P.E. Castle// *Infect. Dis.* – 2006. – № 194 (9). – PP. 1291–1299.
393. Jin-Chun Lu 1. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen: its applicability to andrology laboratories in China / Jin-Chun Lu 1, Yu-Feng Huang, Nian-Qing Lü // *Zhonghua Nan Ke Xue.* – 2010. – № 16 (10).– PP. 867–71.
394. WHO. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen / WHO. – NY: Published on behalf of the World Health Organization by Cambridge University Press. – 2021. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787>
395. Williams A.C. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults / A.C. Williams, et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – № 11.
396. Wu H. Mumps Orchitis: Clinical Aspects and Mechanisms/ H. Wu, F. Wang, D. Tang, D. Han // *Front Immunol.* – 2021. – № 12.
397. Wu K.H. Infection of cytomegalovirus and herpes simplex virus and morphology of the infected spermatogenic cells in infertile men / K.H. Wu, Q.K. Zhou, J.H. Huang, R.Q. Lai, F.H. Lin, B. Li, C.B. Zhang, W.N. Zhou & Z.P. Zhu // *Zhonghua Nan Ke Xue.* – 2007. – № 13. – PP. 1075–1079.
398. Xiao J. Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study / J. Xiao, L. Ren, H. Lv, Q. Ding, S. Lou, W. Zhang, Z. Dong // *Urol. Int.* – 2013. – № 91 (4). – PP. 410–416.
399. Xiong S. Pharmacological Interventions for Bacterial Prostatitis / S. Xiong, X. Liu, W. Deng, Z. Zhou, Y. Li, Y. Tu, L. Chen, G. Wang, B. Fu // *Front Pharmacol.* – 2020. – № 11. – P. 504.

400. Xu Y. Effectiveness of psychological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A protocol for systematic review and meta-analysis / Y. Xu, L. Zhang, Y. Shen, H. Yao, S. Yong, Y. You // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – № 99 (39). – P. 22151.
401. Yang C.C. Physical Examination for Men and Women With Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome: A MAPP (Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain) Network Study / C.C. Yang, J.L. Miller, A. Omidpanah, J.N. Krieger // *Urology*. – 2018. – №116. – PP. 23–29.
402. Yang Y. Correlation between HPV sperm infection and male infertility / Y. Yang, C.W. Jia, Y.M. Ma, L.Y. Zhou, S.Y. Wang // *Asian J. Androl.* – 2013. – № 15(4). – PP. 529–532.
403. Ybishev KS, Magomedov GA, Riabenchenko NN, Mantsov AA. [The efficacy of recombinant interferon -2b in the treatment of male infertility caused by human papilloma-virus] / Ibishev KS, Magomedov GA, Riabenchenko NN, Mantsov AA // *Urologiia*. – 2020. - Nov5 - P.61-66.
404. Ye Z. Efficacy and Safety of *Serenoa repens* Extract Among Patients with Benign Prostatic Hyperplasia in China: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial / Z. Ye, J. Huang, L. Zhou, S. Chen, Z. Wang, L. Ma, D. Wang, G. Wang, S. Wang, C. Liang, S. Qiu, X. Gu, J. Liu, Z. Weng, C. Wu, Q. Wei, L. Xie, W. Wu, Y. Cheng, J. Hu, Z. Wang, X. Zeng // *Urology*. – 2019. – № 129. – PP. 172–179.
405. Young A., Toncar A., Wray A.A. Urethritis / A. Young, A. Toncar, A.A. Wray // *StatPearls [Internet]*. – 2021. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725967>.
406. Young C.D. Sperm can act as vectors for HIV-1 transmission into vaginal and cervical epithelial cells / C.D. Young, S. Tatieng, K. Kongmanas, D. Fongmoon, B. Lomenick, A.J. Yoon, W. Kiattiburut, F. Compostella, K.F. Faull, N. Suree, J.B. Angel, N. Tanphaichitr // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2019. – № 82 (1). – P. 13129.
407. Zaidi N. Management of Chronic Prostatitis (CP) / N. Zaidi, D. Thomas, B. Chughtai // *Curr. Urol. Rep.* – 2018. – № 19 (11). – P. 88.

408. Zembrano Serrano CA. Diagnosis and hormonal treatment of male infertility / CA Zembrano Serrano, A. Carvajal Obando // *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. – 2020. – №44(5). – PP. 321-327.
409. Zhang J. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Disease or Symptom? Current Perspectives on Diagnosis, Treatment, and Prognosis / J. Zhang, C. Liang, X. Shang, H. Li // *Am J. Mens Health*. – 2020. – № 14 (1).
410. Zhang Z. Application Analysis of UPOINT System in Chinese Type III Prostatitis Patients: A Single Center Experience/ Z. Zhang, X. Su, C. Cai, Z.Wang // *Comput Math Methods Med*. 2022. –[Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35547566/>
411. Zhang J. The lifetime risk and prognosis of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in the middle– aged Chinese males / J. Zhang, X. Zhang, Z. Cai, N. Li, H. Li // *American Journal of Mens Health*. – 2019. – № 13 (4).
412. Zhang M. Clinical study of duloxetine hydrochloride combined with doxazosin for the treatment of pain disorder in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: An observational study / M. Zhang, H. Li, Z. Ji, D. Dong, S. Yan // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – № 96 (10). – P. 6243.
413. Zhao H. The Immune Characteristics of the Epididymis and the Immune Pathway of the Epididymitis Caused by Different Pathogens / H. Zhao, C. Yu, C. He, C. Mei, A. Liao, D. Huang // *Front Immunol*. – 2020. – № 11. – P. 2115.
414. Zhao Z. Clinical utility of the UPOINT phenotype system in Chinese males with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPSPS): a prospective study / Z. Zhao, J. Zhang, J. He, G. Zeng // *PLoS One*. – 2013. – № 8 (1).
415. Zhao W.P. Celecoxib reduces symptoms in men with difficult chronic pelvic pain syndrome (Category IIIA) / W.P. Zhao, et al. // *Braz. J. Med. Biol Res*. – 2009. – № 42. – P. 963.
416. Zhu X.R. Semen quality and HIV RNA level in HIV/AIDS male patients after treated by highly active antiretroviral therapy / X.R. Zhu, L.H. Li, L.X. Fan, B.J. Li, Y. Lan, F. Li, S.L. Zheng, H.L. Zhong, R.Y. He, L.P. Yang // *Zhonghua Nan Ke Xue*. – 2018. – № 24 (5). – PP. 414–418.

417. Zhu S Ureaplasma urealyticum induces polymorphonuclear elastase to change semen properties and reduce sperm motility: a prospective observational study / S. Zhu H. Liu, X. Song, M. Huang, H. Zhan, S. Wang, T. Pang, X. Zhang, Q. Zeng // J Int Med Res. – 2022. - [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35701892/>

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение А. Индекс симптомов хронического простатита (NIH –CPSI)

Разработано рабочей группой по изучению хронического простатита  
(NIH, USA 1999)

#### Боль или дискомфорт

1. Испытывали ли Вы какие-либо боли или дискомфорт за последнюю неделю в следующих областях:											Да	Нет
• Область между задним проходом и яичками (промежность)											1	0
• Яички											1	0
• Головка полового члена											1	0
• Ниже пояса или в надлобковой области											1	0
2. Чувствовали ли Вы за последнюю неделю:												
• Боль или жжение во время мочеиспускания ?											1	0
• Боль или дискомфорт во время или после эякуляции ?											1	0
3. Как часто Вы испытывали боль или дискомфорт в каких-либо областях за последнюю неделю?												
• Никогда											0	
• Редко											1	
• Иногда											2	
• Часто											3	
• почти всегда											4	
• всегда											5	
4. Какой номер лучше всего соответствует среднему уровню болевых ощущений или дискомфорта в дни, когда они были за истекшую неделю?												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
боли												
нет											сильная боль	
<b>Мочеиспускание</b>												
5. Как часто за последнюю неделю у Вас возникало ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря?												
• Не возникало вообще											0	
• Менее чем в одном случае из пяти											1	
• Менее чем в половине											2	



Продолжение Приложения А. Индекс симптомов хронического простатита (NIH –CPSI)

• В половине случаев	3	
• Более чем в половине случаев	4	
• Почти всегда	5	
6. Как часто за последнюю неделю Вам приходилось мочиться повторно менее чем через 2 часа после того как Вы уже помочились?		
• Не приходилось	0	
• Менее чем в 1 случае из 5	1	
• Менее чем в половине случаев	2	
• В половине случаев	3	
• Более чем в половине случаев	4	
• Почти всегда	5	
<b>Влияние симптомов на повседневную жизнь</b>		
7. Как часто симптомы болезни препятствовали нормальной работе, которую Вы обычно выполняете в повседневной жизни за последнюю неделю?		
• Не препятствовали	0	
• Лишь в незначительной степени	1	
• Приходилось отказываться от выполнения некоторых дел	2	
• Заметно оказывали влияние	3	
8. Много ли Вы думали о Вашем заболевании за последнюю неделю		
• Не думал	0	
• Только иногда	1	
• Приходилось задумываться	2	
• Много думал	3	
<b>Качество жизни</b>		
9. Как бы Вы себя чувствовали если бы Вам пришлось провести оставшуюся жизнь с симптомами которые были за последнюю неделю?		
• Отлично	0	
• Хорошо	1	
• Удовлетворительно	2	
• Трудно сказать	3	
• Плохо	4	
• Очень плохо	5	
• Ужасно	6	

**Приложение Б. Международный индекс симптомов при заболеваниях простаты (IPSS) и шкала качества жизни (QoL)**

Варианты ответа Вопросы	Нет	Реже, чем 1 раз из 5 случаев	Менее, чем в половине случаев	Примерно в половине случаев	Более половины случаев	Почти всегда
1. В течение последнего месяца как часто у Вас возникало ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?"	0	1	2	3	4	5
2. В течение последнего месяца как часто у Вас была потребность помочиться ранее, чем через два часа после последнего мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5
3. Как часто в течение последнего месяца мочеиспускание было с перерывами?	0	1	2	3	4	5
4. В течение последнего месяца как часто Вы находили трудным временно воздержаться от мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5

Продолжение Приложения Б. Международный индекс симптомов при заболеваниях простаты (IPSS) и шкала качества жизни (QoL)

5. В течение последнего месяца как часто Вы ощущали слабый напор мочевого струи?	0	1	2	3	4	5	
6. В течение последнего месяца как часто Вам приходилось прилагать усилия, чтобы начать мочеиспускание?	0	1	2	3	4	5	
7. В течение последнего месяца как часто в среднем Вам приходилось вставать, чтобы помочиться, начиная со времени, когда Вы ложились спать, и кончая временем, когда Вы вставали утром?	Нет 0	1 раз 1	2 раза 2	3 раза 3	4 раза 4	5 или более раз 5	
Суммарный балл IPSS =							
<b>КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ВСЛЕДСТВИЕ РАССТРОЙСТВ МОЧЕИСПУСКАНИЯ</b>							
8. Как бы Вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось мириться с имеющимися у Вас урологическими проблемами до конца жизни"	очень хорошо 0	хорошо 1	Удов-льно 2	Смешанное чувство 3	Неудовл-но 4	плохо 5	Ужасно 6
Индекс оценки качества жизни L =							

Ключ и пояснения: Выраженность симптомов градируют по степени нарушений, как: отсутствие (0 баллов), легкая степень (1 - 7 баллов), умеренная степень (8 - 19 баллов) и тяжелая степень (20 - 35 баллов)

## Приложение В. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)

*Ученые уверены в том, что эмоции играют важную роль в возникновении большинства заболеваний. Если Ваш доктор больше узнает о Ваших переживаниях, он сможет лучше помочь Вам. Этот опросник разработан для того, чтобы помочь Вашему доктору понять, как Вы себя чувствуете. Прочитайте внимательно каждое утверждение и отметьте ответ, который в наибольшей степени соответствует тому, как Вы себя чувствовали на прошлой неделе. Не раздумывайте слишком долго над каждым утверждением. Ваша первая реакция всегда будет более верной*

Д	Т		Д	Т	
		<b>Я испытываю напряжение, мне не по себе</b>			<b>Мне кажется, что я стал все делать очень медленно</b>
	3	все время	3		практически все время
	2	часто	2		Часто
	1	время от времени, иногда	1		Иногда
	0	совсем не испытываю	0		совсем нет
		<b>То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство</b>			<b>Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь</b>
0		определенно, это так		0	совсем не испытываю
1		наверное, это так		1	Иногда
2		лишь в очень малой степени это так		2	Часто
3		это совсем не так		3	очень часто
		<b>Мне страшно. Кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться</b>			<b>Я не слежу за своей внешностью</b>
	3	определенно это так, и страх очень сильный	3		определенно это так
	2	да, это так, но страх не очень сильный	2		я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
	1	иногда, но это меня не беспокоит	1		может быть, я стал меньше уделять этому внимания
	0	совсем не испытываю	0		я слежу за собой так же, как и раньше
		<b>Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное</b>			<b>Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться</b>

Продолжение Приложения В. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)

0		определенно, это так		3	определенно, это так
1		наверное, это так		2	наверное, это так
2		лишь в очень малой степени это так		1	лишь в очень малой степени это так
3		совсем не способен		0	совсем не испытываю
		<b>Беспокойные мысли крутятся у меня в голове</b>			<b>Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения</b>
	3	постоянно	0		точно так, как и обычно
	2	большую часть времени	1		да, но не в той степени, как раньше
	1	время от времени	2		значительно меньше, чем раньше
	0	только иногда	3		совсем так не считаю
		<b>Я чувствую себя бодрым</b>			<b>У меня бывает внезапное чувство паники</b>
3		совсем не чувствую		3	действительно, очень часто
2		очень редко		2	довольно часто
1		иногда		1	не так уж часто
0		практически все время		0	совсем не бывает
		<b>Я легко могу сесть и расслабиться</b>			<b>Я могу получить удовольствие от хорошей книги, фильма, радио- или телепрограммы</b>
	0	определенно, это так	0		Часто
	1	наверное, это так	1		Иногда
	2	лишь изредка это так	2		Редко
	3	совсем не могу	3		очень редко

Д \_\_\_\_\_ Т \_\_\_\_\_

Для интерпретации необходимо суммировать баллы по каждой подшкале (Д и Т) в отдельности:

0-7 баллов норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии)

8- 10 баллов субклинически выраженная тревога / депрессия

11 баллов и выше клинически выраженная тревога / депрессия

## Приложение Г. Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5)

Анкета предназначена для оценки Вашего сексуального здоровья. Каждый вопрос содержит 5 вариантов ответа. Можно выбрать только один ответ

	Никогда (или почти никогда)	Редко (гораздо меньше половины этого времени)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (гораздо чаще в половине случаев)	Всегда (или почти всегда)
1.Как часто Вы можете достигнуть эрекции во время полового акта?	1	2	3	4	5
2.Когда у Вас возникает эрекция во время сексуального возбуждения, как часто она достаточна для введения полового члена во влагалище?	1	2	3	4	5
3.Как часто во время полового акта Вы способны поддерживать эрекцию после введения полового члена во влагалище?	1	2	3	4	5

*Продолжение Приложения Г. Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5)*

4.Насколько часто у Вас возникают трудности с поддержанием эрекции?	1	2	3	4	5
5.Как часто Вы испытываете удовлетворение от полового акта?	1	2	3	4	5

Сложите оценки и оцените степень эректильной дисфункции:

Баллы 22 – 25:

По результатам теста МИЭФ-5 проблем с эрекцией у Вас не выявлено.

Баллы 17 – 21:

По результатам прохождения теста МИЭФ-5 у Вас имеет место легкая степень нарушения эректильной функции.

Баллы 12 – 16:

По результатам прохождения теста МИЭФ-5 у Вас имеет место умеренно-легкая степень нарушения эректильной функции.

Баллы 8 – 11:

По результатам прохождения теста МИЭФ-5 у Вас имеет место умеренная степень нарушения эректильной функции.

Баллы 5 – 7:

По результатам прохождения теста МИЭФ-5 у Вас имеет место тяжелая степень нарушения эректильной функции.