

А.В. Строцкий, А.А. Гаврусев, Л.В. Рубаник, Н.Н. Полещук. Является ли абактериальный простатит абактериальным? / Урология. – 2015. - №4. – С. 102-107.

Является ли абактериальный простатит абактериальным?

Строцкий А.В.*, Гаврусев А.А.*, Рубаник Л.В.***, Полещук Н.Н.**

* Белорусский государственный медицинский университет,

** РНПЦ эпидемиологии и микробиологии,

Минск, Республика Беларусь

Резюме. Обследовано 287 пациентов с хроническим рецидивирующим уретропростатитом. Бактериальная микрофлора в секрете предстательной железы выявлена у 83 (28,9%). Остальным 204 больным абактериальным простатитом проведено углубленное лабораторное обследование. Мазок из уретры, секрет простаты у них исследовали цитологическим, культуральным (среда McCoу), иммунологическим, ПЦР, электронно-микроскопическим методами; применена разработанная методика предварительного культурального накопления возбудителя. В результате *C.trachomatis* выявлена у 84,8%, *T.vaginalis* – у 75,5% и вирусы семейства *Herpesviridae* – у 68,6% пациентов. Сочетанная инфекция встречалась у 82,4% больных, не выявлено инфекции у 6,9% пациентов. Наибольшая диагностическая чувствительность и специфичность отмечена у методики предварительного культурального накопления возбудителя. По данным электронной микроскопии *T.vaginalis* была представлена в виде нескольких морфологических форм: жгутиковой, округлой и амёбовидной. Таким образом, углубленное микробиологическое обследование пациентов, у которых ранее был диагностирован абактериальный простатит методом стандартного бактериального посева, позволило в 93,1% выявить атипичную инфекцию (хламидийную, герпесвирусную, трихомонадную), т.е. доля истинно абактериального (неинфекционного) простатита у обследованных пациентов не превышает 6,9%.

Ключевые слова: хронический абактериальный уретропростатит, атипичная инфекция, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, генитальный герпес.

Введение. Хронический простатит – самое частое воспалительное заболевание половых органов у мужчин. По данным различных авторов от 15 до 50% мужчин в разные периоды жизни страдают от симптомов, характерных для хронического простатита [1, 3]. В 10-15% случаев у пациентов в секрете простаты и/или постмассажной порции мочи выявляют бактериальную микрофлору методом стандартного бактериологического посева. Остальные 85-90% хронического простатита относят к абактериальным. Несмотря на небольшую долю бактериального воспаления, антибиотики назначаются большинству больных хроническим простатитом [1, 2, 16]. Попытки выделить отдельные группы пациентов для дифференцированного лечения антибиотиками малоэффективны [26]. В 30-70% случаев антибактериальная терапия не эффективна, и заболевание рецидивирует. О проблеме простатита свидетельствуют данные японских исследователей: более 52% урологов пессимистически относятся к возможности эффективного лечения хронического простатита [15].

Имеются многочисленные публикации о выявлении в секрете и ткани простаты небактериальной, труднокультивируемой и другой (unusual, atypical, cryptic, fastidious) микрофлоры, однако вопрос об этиологии хронического простатита до настоящего времени остается открытым.

Цель исследования - выявление этиологических агентов хронического абактериального уретропростатита методами углубленной комплексной микробиологической диагностики.

Материал и методы. Нами проведено обследование 287 пациентов с хроническим рецидивирующим уретропростатитом в возрасте от 20 до 62 лет. В анамнезе все пациенты имели неоднократные курсы лечения, эффект

которых был недостаточным. Рецидив заболевания в сроки от 1 до 8 месяцев выражался усилением симптомов простатита либо отрицательной динамикой лабораторных показателей воспаления в уретре и предстательной железе. Всем обследуемым проводили сбор анамнеза, осмотр и пальпацию наружных половых органов, пальцевое ректальное исследование простаты, анкетирование по шкале суммарной оценки симптомов хронического простатита (СОС-ХП), УЗИ простаты. Лабораторная диагностика включала микроскопическое исследование мазка из уретры, секрета простаты, бактериологический анализ секрета методом посева на 5%-ный кровяной агар.

Пациентам, у которых не было выявлено бактериальной микрофлоры методом стандартного бактериологического посева, проведено углубленное микробиологическое обследование в лаборатории сочетанных бактериально-вирусных инфекций и биологического контроля ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии» МЗ Республики Беларусь. Мазок из уретры, секрет простаты у всех пациентов исследовали тремя методами: цитологическим, культуральным, иммунологическим. Диагностику осуществляли, основываясь на принципах доказательной лабораторной диагностики: учитывали совпадающие результаты не менее двух лабораторных методов. У части пациентов применяли методику предварительного культурального накопления возбудителя (*C.trachomatis*, *T.vaginalis*).

Для выявления антигенов *C.trachomatis*, *Herpesvirus*, *T.vaginalis* проводили реакцию иммунофлуоресценции (РИФ). Для выявления противохламидийных антител классов IgM, IgA, IgG, противотрихомонадных антител класса IgG, для дифференцировки специфических антител к *Herpesvirus* использовали иммуноферментный анализ (ИФА).

Материалом, полученным из урогенитального тракта, инфицировали культуру клеток McCoу. Контроль над развитием хламидийной инфекции осуществляли путем микроскопирования клеток McCoу в инвертированном микроскопе «Biostar» (Австрия) (увеличение ×400). После инкубации мате-

риал окрашивали по Романовскому-Гимзе и/или обрабатывали мечеными моноклональными противохламидийными антителами для выявления антигенов *C.trachomatis* в реакции РИФ. Для дифференциации *Herpesvirus* использовали тест-системы для постановки РИФ.

T.vaginalis выявляли методом посева материала из урогенитального тракта на питательную среду для выделения трихомонад жидкую (СВТ-ж, производство НИИЭМ им. Л. Пастера, Санкт-Петербург). Через 48-96 часов культивирования из осадка готовили препарат «раздавленная капля» и визуализировали трихомонады. Электронно-микроскопическое исследование позволяло изучить морфогенез инфекционных агентов, предварительно накопленных в культуре клеток McCoу. Ультратонкие срезы окрашивали 1% водным раствором уранилацетата и азотнокислым свинцом. Микроскопирование проводили с помощью электронного микроскопа «JEM-100 CX-II» («JEOL», Япония) при увеличении $\times 14000$ - $\times 53000$. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) проводили с помощью диагностических наборов производства НПФ «Литех» и «АмплиСенс» (РФ).

Методику предварительного культурального накопления возбудителя с последующей идентификацией его цитологическим методом и ПЦР применяли в случаях торпидного течения трихомониаза, хламидиоза, малом количестве микроорганизмов в исследуемом материале. Для накопления *C.trachomatis* использовали культуру клеток McCoу, *T.vaginalis* – СВТ-ж. Оценку результатов накопления *T.vaginalis* проводили через 48 часов – 9 суток в зависимости от репродуктивной активности различных штаммов трихомонад.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с помощью программ MO Excel 2003, STATISTICA 6.0 с использованием параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических (критерии Mann-Whitney, корреляционный анализ по Spearman, ANOVA по Kruskal-Wallis) методов исследования.

Результаты исследования. Бактериальная микрофлора в секрете предстательной железы в этиологически значимом количестве (более 10^3 КОЕ/мл) выявлена у 83 (28,9%) пациентов. Видовой состав бактерий был представлен в 73,8% случаев грамположительной микрофлорой (*Staphylococcus*, *Streptococcus*) и в 26,2% – грамотрицательной микрофлорой (семейство *Enterobacteriaceae*).

У 204 (71,1%) больных бактериальной микрофлоры не выявлено, что позволило диагностировать абактериальный уретропростатит. Результаты углубленного комплексного микробиологического обследования пациентов с абактериальным воспалением простаты были следующими: *C.trachomatis* выявлена у 173 человек (84,8%), *T.vaginalis* – у 154 (75,5%) и вирусы семейства *Herpesviridae* – у 140 (68,6%). Сочетанная инфекция встречалась у 168 (82,4%) больных: хламидийно-трихомонадная – 90 (44,1%), трихомонадно-герпетическая – 17 (8,3%), хламидийно-трихомонадно-герпесвирусная – 47 (23,0%). Возбудителей не выявлено у 14 (6,9%) пациентов с абактериальным уретропростатитом.

Проведено сравнение диагностической чувствительности (ДЧ) и диагностической специфичности (ДС) различных методов лабораторного выявления *T.vaginalis* и *C.trachomatis*. Для диагностики трихомониаза, хламидиоза наиболее эффективной оказалась усовершенствованная методика культурального накопления возбудителя с последующей идентификацией его цитологическим методом и ПЦР. ДЧ и ДС метода ПЦР отдельно нами не определялась, так как он применялся только в комплексе с культуральным накоплением возбудителя. Результаты представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1. Диагностическая чувствительность и специфичность методов выявления *C.trachomatis* (%)

	Цитологический	РИФ	ИФА	Культуральный	Предварит. накопление
ДЧ	70,9	64,2	81,5	89,8	93,5
ДС	74,5	93,6	78,5	95,6	100

ДЧ – диагностическая чувствительность

ДС – диагностическая специфичность

Таблица 2. Диагностическая чувствительность и специфичность методов выявления *T.vaginalis* (%)

	Нативная микроскопия	Цитологический	РИФ	ИФА	Культуральный	Предварит. накопление
ДЧ	54,6	76,8	65,3	70,1	82,2	91,6
ДС	100	71,1	97,3	85,7	98,6	100

По данным светооптической и электронной микроскопии *T.vaginalis* была представлена в виде трех основных морфологических форм: жгутиковой, округлой и амёбовидной. Жгутики, аксостиль и ундулирующая мембрана у двух последних форм не наблюдались, что значительно затрудняло диагностику трихомониаза методом световой микроскопии мазков. Электронные микрофотографии *T.vaginalis*, выделенной из секрета предстательной железы, представлены на рисунках 1-3.

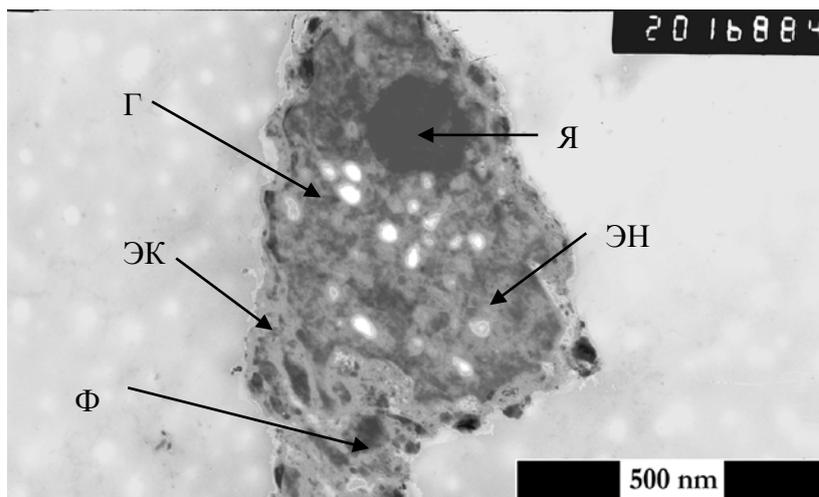


Рисунок 1. Ультраструктура *T. vaginalis*, выделенной из секрета простаты по данным электронной микроскопии (Я – ядро; ЭН – эндоплазма; ЭК – эктоплазма; Г – гидрогеносомы; Ф – фаголизосомы. Окраска уранилацетатом и цитратом свинца. Ув.×20000).

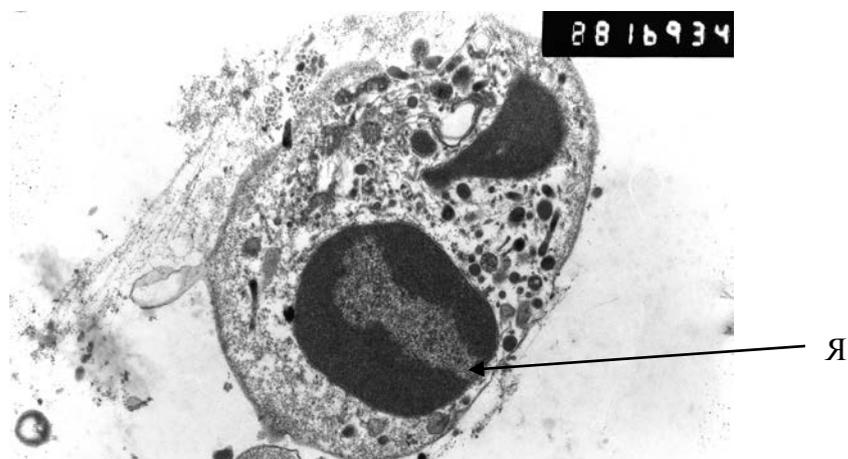


Рисунок 2. Ультраструктура округлой *T. vaginalis* (Я – ядро. Ув.×28000).

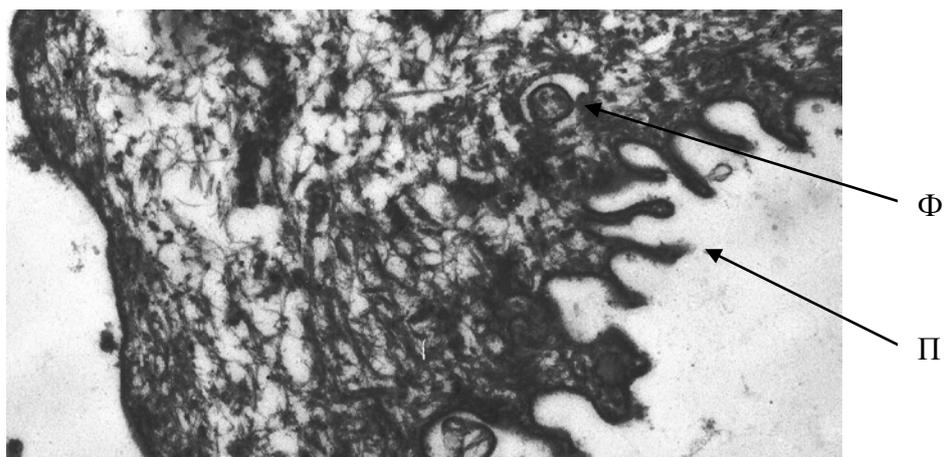


Рисунок 3. Ультраструктура амёбовидной *T. vaginalis* (П – псевдоподии; Ф – фагоцитоз. Ув.×40000).

Обсуждение. В последние годы проводятся исследования, активно обсуждается роль различных микроорганизмов в патологии мочеполовых органов человека. Так, данные большого проспективного исследования указывают на связь между сероположительным статусом на антитела к *T.vaginalis* и риском распространенного рака простаты [4]. Исследования материала, полученного после аденомэктомии по поводу ДГПЖ, показали наличие хламидийного антигена в ткани простаты в 40% случаев [10]. У молодых мужчин с патоспермией выявлены антитела и антигены хламидий в 39,1% случаев, что ассоциировалось со снижением концентрации, подвижности и нарушением морфологии сперматозоидов [6].

До настоящего времени нет четкого определения термина «абактериальный простатит». Анализ литературных данных показал, что под абактериальным в узком смысле понимают простатит, при котором в секрете железы не выявляют патогенных бактерий методом стандартного бактериологического посева. В широком смысле понятие абактериальный простатит исключает выявление в простатическом секрете либо другом материале (эякуляте, постмассажной моче, ткани железы) не только бактериальной, но и любой другой инфекции. Таким образом, к возможным причин-

ным агентам бактериального простатита разные авторы относят хламидии, микоплазмы, вирусы, простейшие, хотя все они и не являются таксономически бактериями [1, 27, 28 и др.].

Главной проблемой выявления этиологических агентов хронического простатита является сложность лабораторной диагностики, невозможность идентификации возбудителей стандартными методами. Противоречивость данных о распространенности возбудителей урогенитальных инфекций можно объяснить применением разных методик обследования, особенностями морфологии микроорганизмов, отсутствием исследования материала из добавочных половых желез (эякулята, секрета простаты).

Исследователи, которые применяют нерутинные методы обследования, убедительно демонстрируют этиологическое значение труднокультивируемых микроорганизмов в развитии простатита [9, 11, 13, 14 и др.]. Skerk и соавт. исследовав 1352 пациента с хроническим простатитом у 324 (24%) из них выявили *C.trachomatis* в секрете простаты, причем у 89 из них возбудитель выявлен только в секрете и отсутствовал в уретре [7,8]. Хіао и соавт. методом ПЦР обнаружили в секрете простаты различные микроорганизмы, в том числе *C.trachomatis*, микоплазмы, ВПГ, ЦМВ, ВПЧ и установили, что тяжесть заболевания, количество лейкоцитов и лецитиновых зерен достоверно зависят от общего количества выявленных микроорганизмов [12]. Gardner W.A., используя иммунопероксидазную реакцию, доказал наличие *T.vaginalis* в простатической уретре, подслизистом слое и строме простаты [17]. По данным Kaydos S.C., у 30% мужчин, инфицированных *T.vaginalis*, возбудитель обнаруживается только в сперме и не обнаруживается в уретре [19]. Костюк С.А и др., проводя ПЦР-диагностику урогенитальных инфекций у пациентов андрологического профиля в группе с клиникой уретропростатита выявили в уретре и сперме инфекции, передаваемые половым путем у 73,9%, в том числе *C.trachomatis* у 50,0% и

T.vaginalis у 45,4% больных. У трети пациентов возбудитель обнаружен только в эякуляте и отсутствовал в уретре [23].

Диагностика *T.vaginalis* у мужчин затруднена в связи с низкой чувствительностью микроскопии и отсутствием разрешенных FDA тестов для проведения ПЦР на сегодняшний день [5]. Электронно-микроскопические исследования позволили объяснить причины диагностических ошибок, так как изменили представления о строении патогена. Ранее морфологию *T.vaginalis* с помощью электронного микроскопа изучали Овчинников Н.М. и Делекторский В.В., Abonyi A., Полещук Н.Н. и др. [24, 18, 22]. Все авторы описывают наблюдаемые малоподвижные атипичные формы *T.vaginalis*, трудно или не выявляемые при световой микроскопии. Rasmussen S., Nielsen M. и другие отмечали, что трихомонада при посеве становится грушевидной, хотя в действительности паразит имеет амебовидную форму и проявляет адгезию к поверхности клетки и выраженную цитотоксичность по отношению к эпителиальным клеткам половых органов [20]. Наши исследования подтвердили существование мелких амебовидных и округлых морфологических форм *T.vaginalis*, распознавание которых имеет большое значение в повышении эффективности диагностики трихомониаза [22].

Недостатком многих исследований является использование только одного метода лабораторной идентификации возбудителей (чаще метода ПЦР) либо узконаправленное выявление одного инфекционного агента. Наши исследования указывают на недостаточную эффективность использования одного метода обследования на трихомониаз. Наибольшую диагностическую чувствительность и специфичность имела методика предварительного культурального накопления возбудителя с последующей идентификацией его цитологическим методом и ПЦР. Высокая частота выявления возбудителей урогенитальных инфекций в нашем исследовании

объясняется применением комплекса лабораторных методов, идентификацией патогенов в секрете простаты.

Этиологическую роль выявленных уропатогенов в генезе хронического уретропростатита подтверждают полученные нами положительные результаты лечения заболевания в зависимости от характера выявленных микроорганизмов. Пациентам последовательно назначали противовирусную, противопаразитарную, противохламидийную терапию. Результаты лечения, выраженные в улучшении клинических проявлений, снижении воспалительной реакции, были достоверно лучше, чем в группе со стандартным антибактериальным лечением. После этиотропной терапии рецидивы заболевания в течение года отмечены только у 28,9% пациентов, в то время как после антибиотикотерапии по результатам стандартного бактериологического посева рецидивы уретропростатита развились у 82,2% больных [21, 25].

Необходимо отметить, что роль выявляемых атипичных микроорганизмов в этиопатогенезе хронического воспаления простаты до конца не ясна. Неизвестны механизмы взаимодействия и вклад каждого из возбудителей сочетанной инфекции в общую картину заболевания. Возможно, атипичная микрофлора:

- является самостоятельным пусковым фактором развития воспалительного процесса в предстательной железе, который при отсутствии этиопатогенетического лечения обеспечивает столь высокий процент рецидивирования заболевания;

- вызывает фоновое заболевание, нарушающее местные механизмы противоинфекционной защиты (способствует нарушению микроциркуляции, питания, развитию фиброзных и других изменений в паренхиме предстательной железы), облегчающее проникновение бактериальной суперинфекции и остающееся после элиминации бактериальных агентов, создавая фон для возникновения рецидивов;

- является активатором аутоиммунных реакций в ткани простаты.

Вызванные атипичной микрофлорой фиброзные изменения в предстательной железе, нарушения гемодинамики, прежде всего венозного оттока, запущенные процессы абактериального неинфекционного воспаления даже после элиминации инфекционного агента могут сопровождаться нарушениями функции органа, мочеиспускания, являться причинами болевого синдрома. Лечение заболевания требует применение соответствующих патогенетических методов, а не антибиотикотерапии.

В нашем исследовании лишь у 6,9% пациентов с предварительно установленным диагнозом хронического абактериального уретропростатита не выявлено урогенитальной инфекции, что является патогенетическим обоснованием отказа от антибактериальной терапии у этих больных. Таким образом, истинно абактериальным (в широком смысле слова) следует считать только такой простатит, возбудителей которого не удалось выявить методами углубленной, нерутинной микробиологической диагностики. Полученные результаты позволяют у большинства больных исключить диагноз «абактериальный простатит» и трактовать его как специфическое воспаление простаты, что имеет ключевое значение в проведении этиотропного лечения хронического рецидивирующего уретропростатита.

Выводы. Атипичная инфекция (хламидийная, герпесвирусная, трихомонадная) играет важную роль в этиологии хронического уретропростатита. Применение углубленных методов лабораторных исследований позволяет диагностировать истинно абактериальный простатит только у 6,9% обследованных больных хроническим уретропростатитом. Лечение хронических простатитов, вызванных атипичной инфекцией, должно включать противовирусные, противотрихомонадные и противохламидийные препараты по показаниям, а не просто антибиотики широкого спектра действия.

Литература.

1. Набер К.Г., Сухорукова М.В. Микробиологические аспекты диагностики хронического простатита. Клиническая микробиология и анти-микробная химиотерапия. 2006; 8 (1): 4-17.
2. The Urepik Study II, Comparative Prostatitis Data. <http://www.prostatitis.org/population.html>.
3. Collins M.M., Stafford R.S., O'Leary M.P. et al. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. J Urol. 1998; 159: 1224-8.
4. Stark J.R., Judson G., Alderete J.F. et al. Prospective study of Trichomonas vaginalis infection and prostate cancer incidence and mortality: Physicians' Health Study. J Natl Cancer Inst. 2009; 101: 1 – 6.
5. Advances in laboratory detection of Trichomonas vaginalis. Laboratory Detection of Trichomonas, 2013. Association of Public Health Laboratories. http://www.aphl.org/AboutAPHL/publications/Documents/ID_2013August_Advances-in-Laboratory-Detection-of-Trichomonas-vaginalis.pdf
6. Mazzoli S., Cai T., Addonizio P. et al. Chlamydia trachomatis infection is related to poor semen quality in young prostatitis patients. Eur Urol. 2010; 57: 708–714.
7. Skerk V., Schonwald S., Krhen I. et al. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. Int J Antim Agents. 2003; 21: 457-462.
8. Skerk V., Roglić S., Cajić V. et al. Comparison of clinical symptoms scored according to the National Institutes of Health chronic prostatitis symptoms index and assessment of antimicrobial treatment in patients with chronic prostatitis syndrome. J Chemother. 2009; 21: 181-7.
9. Shurbaji M.S., Gupta P.K., Myers J. Immunohistochemical demonstration of Chlamydial antigens in association with prostatitis. Mod Pathol. 1988; 1: 348-51.

10. Toth M., Patton D.L., Campbell L.A. et al. Detection of chlamydial antigenic material in ovarian, prostatic, ectopic pregnancy and semen samples of culture-negative subjects. *Am J Reprod Immunol.* 2000; 43: 218-22.
11. Heo C., Hong S.J., Gil M.C. Diagnostic Value of Polymerase Chain Reaction in Patients with Chronic Pelvic Pain Syndrome: using Semen as a Specimen. *Korean J Urol.* 2007; 48: 189-194.
12. Xiao J., Ren L., Lv H. et al. Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study. *Urol Int.* 2013; 91: 410-6.
13. Seo K.I., Hwang J.C., Kim T.W. et al. Results of Microorganism Detection by Multiplex Polymerase Chain Reaction in Patients with Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Korean J Urol.* 2009; 50: 1120-1124.
14. Cho I.C., Kim Y.S., Kim S.B. et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum in Chronic Prostatitis Category IIIa and IIIb Patients Using Polymerase Chain Reaction. *Korean J Urogenit Tract Infect Inflamm.* 2013; 8: 102-108.
15. Kiyota H., Onodera S., Ohishi Y. et al. Questionnaire survey of Japanese urologists concerning the diagnosis and treatment of chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *Int J Urol.* 2003; 10: 636-42.
16. Nickel J.C., Shoskes D.A., Wagenlehner F.M. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): the studies, the evidence, and the impact. *World J Urol.* 2013; 31: 747-53.
17. Gardner W.A. Jr., Culberson D.E., Bennett B.D. Trichomonas vaginalis in the prostate gland. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1986; 110: 430-432.
18. Abonyi A. Examination of nonflagellate and flagellate round forms of Trichomonas vaginalis by transmission electron microscopy. *Appl. Parasitol.* 1995; 3: 303-310.

19. Kaydos S.C., Hobbs M.M., Price M.A. et al. Sites of *Trichomonas vaginalis* infection in the genitourinary tract of Malawian men. *Int J STD AIDS*. 2001; 12: 38.

20. Rasmussen S.E., Nielsen M.H., Lind I. Morphological studies of the cytotoxicity of *Trichomonas vaginalis* to normal human vaginal cells in vitro. *Genitourinary Med*. 1986; 62: 240-246.

21. Гаврусев А.А. Диагностика и лечение хронического уретропростатита. Автореф. дис. канд. мед. наук. Минск; 2012. 24с.

22. Полещук Н.Н., Рубаник Л.В., Гаврусев А.А. и др. Ультраструктурные параметры метронидазолустойчивости *Trichomonas vaginalis* и трансформация простейших в различные морфоформы при длительном культивировании. *Здравоохранение*. 2010; 5: 29-33.

23. Костюк С.А., Маркевич А.Л. Расширенная ПЦР-диагностика урогенитальных инфекций у пациентов андрологического профиля. Материалы V съезда дерматологов и венерологов Республики Беларусь. Минск: ДокторДиз; 2006. 204-206.

24. Овчинников Н.М., Делекторский В.В. Ультраструктура возбудителей венерических заболеваний и ее клиническое значение. М.: Медицина; 1986.

25. Гаврусев А.А., Строчкий А.В. Современные тенденции в лечении хронического абактериального простатита. Сборник тезисов X конгресса с международным участием «Мужское здоровье». Минск; 2014.-С. 21-23.

26. Строчкий А.В., Гаврусев А.А. Хронический уретропростатит: новые решения проблемы. - *ARS medica*. - 2012. - №5 (60).-С.9-11.

27. Badalyan R.R., Fanarjyan S.V., Aghajanyan I.G. Chlamydial and ureaplasma infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis. *Andrologia*. 2003; 35:263-265.

28. European Association of Urology. Guidelines. 2014 edition. Guidelines on urological infections.