

Гаврусев А. А., Рубаник Л. В., Строчкий А. В., Полещук Н. Н. Особенности клиники хронического уретропростатита при неэффективном лечении урогенитальных инфекций / Здоровье - №2, 2014г. – с.4-9.

**А.А. ГАВРУСЕВ, Л.В. РУБАНИК, А.В. СТРОЦКИЙ, Н.Н. ПОЛЕЩУК**  
**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО УРЕТРОПРО-**  
**СТАТИТА ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ**  
**ИНФЕКЦИЙ**

Белорусский государственный медицинский университет, РНПЦ эпидемиологии и микробиологии

Лечение хронического уретропростатита (ХУП) недостаточно эффективно, заболевание часто рецидивирует (30-70% случаев и более) [1]. Большую роль в этиологии уретропростатита имеют урогенитальные инфекции (УГИ), которые в большинстве случаев выявляются в сочетанной форме [2, 3, 4]. В последние годы повышается резистентность возбудителей УГИ к проводимой терапии [5, 6, 7]. К причинам данного явления относят возрастающую устойчивость микроорганизмов к химиопрепаратам, образование отграниченных очагов инфекции, реинфекции и другие факторы.

Целью работы являлось установление особенностей клинических проявлений заболевания у пациентов с ХУП и УГИ в случае неэффективности этиотропного лечения и оценка чувствительности возбудителей урогенитального хламидиоза и трихомониаза к лекарственным препаратам для прогнозирования и улучшения результатов терапии ХУП.

**Материалы и методы**

В период с 2008 по 2012 гг. проведено обследование и лечение 150 пациентов с рецидивирующим ХУП и выявленной сочетанной УГИ. Все пациенты страдали ХУП более года и имели в анамнезе неоднократные курсы антибиотикотерапии. Для обследования пациентов были использованы инструментальные методы (УЗИ простаты, уретроскопия по показаниям), лабораторные методы. Проводилось анкетирование по шкале суммарной оценки симптомов хрониче-

ского простатита, где в баллах учитывалась дизурия, боли, патологические выделения из уретры, качество жизни (СОС-ХП по Лорану-Сегалу), Мазок из уретры, секрет простаты в каждом случае исследовался с применением комплекса методов: цитологического (окраска по Романовскому-Гимзе), бактериологического посева, посева на культуру клеток McCoу и СВТ-ж, иммунологических (ИФА сыворотки крови, РИФ), молекулярно-генетического (ПЦР), электронно-микроскопического. Диагноз устанавливался при совпадении результатов двух и более методов. Чувствительность трихомонад к антипротозойным препаратам оценивалась по методике серийных разведений, предложенной Захаркивым Ю.Ф. и др., 2006 г. на основе оценки лизиса клеток трихомонад, т.е. определения минимальной летальной концентрации препарата. Определение фенотипической устойчивости изолятов *C.trachomatis* к 12 антибиотикам разных фармакологических групп проводили в культуре клеток McCoу, используя диски с антибиотиками Научно-исследовательского центра фармакотерапии (Россия). Лабораторное обследование проводили на базе РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь. Статистический анализ проводили при помощи программы STATISTICA 6.0.

### **Результаты и обсуждения**

В результате проведенного обследования у 22 (14,7%) пациентов выявлена хламидийная моноинфекция, у 69 (46,0%) – хламидийно-трихомонадная и у 59 (39,3%) – хламидийно-трихомонадно-герпесвирусная инфекции. В зависимости от характера выявленной микрофлоры пациентам была назначена этиотропная терапия. В качестве противовирусного лечения использовали ацикловир, валацикловир, рекомбинантный  $\alpha 2$ -интерферон. Для противотрихомонадной терапии применяли имеющиеся в аптечной сети 5-нитроимидазолы (орнидазол, ниморазол, тинидазол), нитрофураны (фуразолидон, нифуратель). На втором этапе лечения после контроля излеченности трихомонадазы назначали противохламидийные антибиотики (кларитромицин, джозамицин, доксициклин), индукторы интерферона. Кроме того применяли ферментные, протеоли-

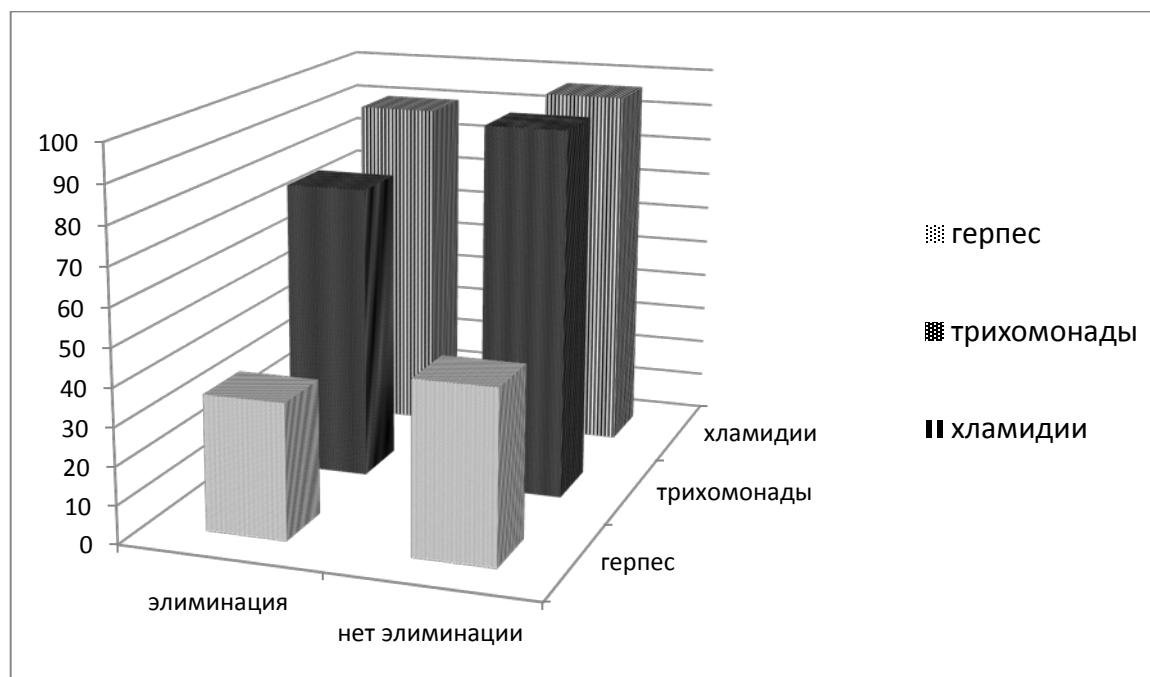
тические препараты (вобэнзим, лидаза), витамины, пробиотики, физиотерапию, массаж простаты, инстилляции передней и задней уретры антисептиками.

После проведенного лечения у всех пациентов отмечено улучшение клинической картины заболевания (уменьшение болевого, дизурического синдромов). Однако лабораторное исследование показало, что только у 90 (60,0%) мужчин удалось элиминировать возбудители УГИ (группа 1). У 60 (40,%) пациентов при контрольном обследовании вновь были выявлены возбудители урогенитального хламидиоза и трихомониаза (группа 2). После эффективного лечения значительно снижалась выраженность воспаления (количество лейкоцитов в мазке из уретры и секрете простаты), интенсивность клинических проявлений. У пациентов с неудачным этиотропным лечением в 80,0% случаев в течение 12 месяцев развились рецидивы ХУП. В группе с элиминированными возбудителями рецидивы заболевания наступили только у 28,8% пациентов ( $p=0,001$ ).

Для установления характерных данных анамнеза, клинических особенностей заболевания у пациентов в группе неэффективного лечения, а также при рецидивах ХУП были проанализированы амбулаторные карты, данные предшествующих обследований и у части пациентов проведено исследование чувствительности *C.trachomatis*, *T.vaginalis* к химиопрепаратам.

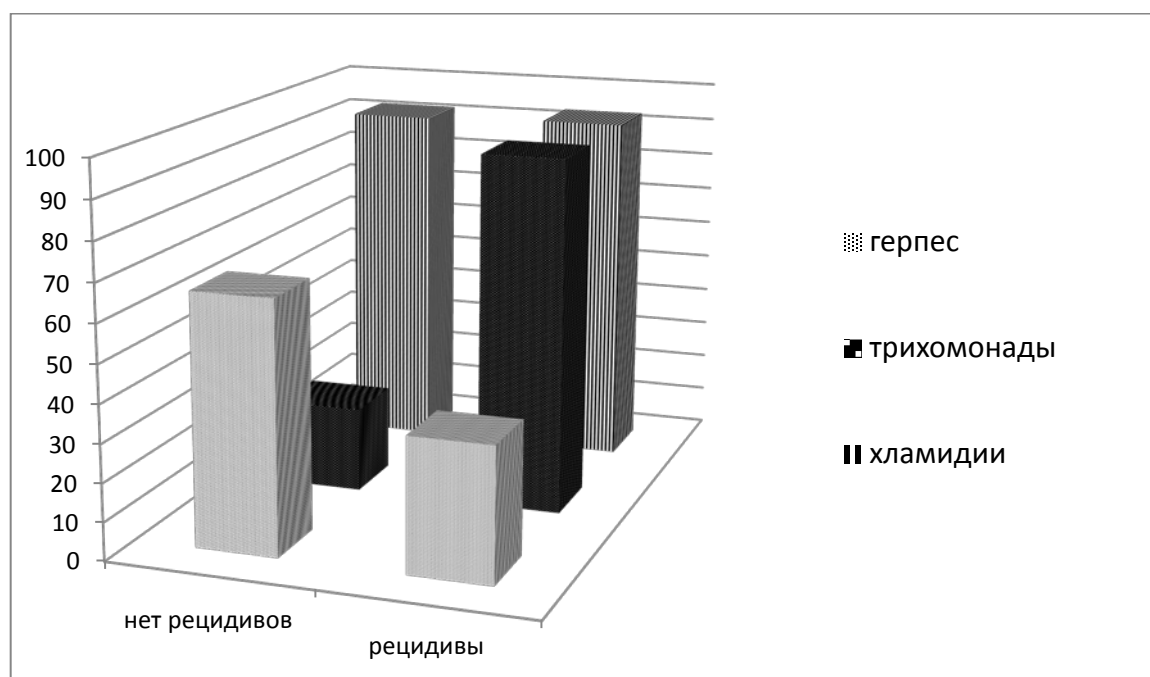
Анализ результатов микробиологического обследования пациентов до лечения показал следующее. Хламидийная инфекция в группе 1 (с элиминацией возбудителей) выявлена у 81 (90,0%), трихомонадная – у 70 (77,7%), герпесвирусная – у 32 (35,5%). В группе 2 (без элиминации) хламидийная и трихомонадная инфекции выявлены у 58 (96,6%), герпесвирусная – у 27 (45,0%). Определялась корреляция между неэффективностью этиотропного лечения ХУП и выявлением *T.vaginalis* до лечения ( $p=0,001$ ). Не было статистически значимой корреляции между эффективностью лечения и выявлением до лечения *C.trachomatis* и вирусов герпеса ( $p$  соответственно 0,12 и 0,2). В то же время возбудители генитального герпеса всегда выявлялись в составе сочетанной

хламидийно-трихомонадной инфекции, что может служить ее маркером. Результаты представлены на рисунке 1.



**Рис. 1. Выявление хламидийной, трихомонадной и герпесвирусной инфекций до лечения в группах с элиминацией и без элиминации возбудителей.**

Отсутствие рецидивов ХУП – важнейшее условие эффективного и достаточного лечения этого заболевания. Уточнение связи характерных клинических особенностей ХУП с эффективностью лечения поможет спрогнозировать результаты и выбрать правильную тактику терапии. Из всех 150 пациентов после лечения не было рецидивов ХУП в течение 12 месяцев у 74 (группа А, 49,3%), развились рецидивы – у 76 (группа Б, 50,7%). Корреляции между развитием рецидивов и выявлением до лечения *C.trachomatis* и вирусов герпеса также как и в группах по элиминации возбудителей не выявлено ( $p$  соответственно 0,8 и 0,19), а корреляция между развитием рецидивов ХУП и выявлением *T.vaginalis* до лечения была еще более выраженной ( $p=0,006$ ). Результаты представлены на рисунке 2.



**Рис. 2. Выявление хламидийной, трихомонадной и герпесвирусной инфекций до лечения в группах с рецидивами и без рецидивов ХУП.**

У пациентов из группы неэффективного лечения трихомонадный уретрит в анамнезе отмечался почти в 3 раза чаще, чем в группе эффективного лечения (31,6% и 12,2% соответственно,  $p=0,003$  (корреляционный анализ по Spearman)). Многие пациенты ранее принимали нитроимидазолы в низкой и средней терапевтической дозе короткими курсами. Можно предположить, что эффективность противотрихомонадной терапии при неоднократных и нерациональных курсах лечения прогрессивно снижается.

Анализ заболеваемости половых партнеров воспалительными заболеваниями женских половых органов показал следующее. В группе пациентов с ХУП, где не было элиминации возбудителей после терапии, половые партнеры проходили лечение по поводу аднекситов, вульвовагинитов, бесплодия в 35,0%, а в группе с эффективным лечением – в 54,4% случаев ( $p=0,01$ ). Во многих случаях именно женщины инициировали проведение углубленного обследования

и дальнейшего лечения своих партнеров у урологов. Однако необходимо отметить, что нередко пациенты принимали метронидазол, орнидазол по рекомендации гинеколога при отсутствии клинических проявлений трихомониаза у мужчин, без обследования предстательной железы и осмотра уролога, что снижало эффективность лечения. Приведенные данные могут свидетельствовать в пользу того, что лечение урогенитального хламидиоза, трихомониаза более эффективно в тех случаях, когда оба партнера гарантированно получают адекватную этиотропную терапию согласно установленному диагнозу.

В обеих группах пациентов проведен анализ клинических проявлений, осложнений ХУП. Статистически достоверных различий в выраженности воспалительного процесса в уретре и простате (количество лейкоцитов в мазке из уретры и секрете железы), наличии суставного синдрома, бесплодия, местных проявлений заболевания (рези и выделения из уретры, клиника баланопостита) до лечения в обеих группах не получено.

Анкетирование по шкале СОС-ХП показало, что у пациентов 2 группы (с неэффективной терапией) до лечения были несколько более выраженные клинические проявления ХУП, чем у пациентов 1 группы: индекс симптомов хронического простатита соответственно  $17,5 \pm 7,4$  и  $13,9 \pm 7,4$  ( $p=0,03$ ).

При ХУП пальцевое ректальное исследование простаты может выявить различные изменения структуры, размеров, формы, плотности паренхимы железы. Условно все эти изменения можно разделить на два типа. Простата с изменениями структуры 1 типа имеет ограниченные или диффузные инфильтраты, кальцинаты, участки фиброматоза, нередко умеренное увеличение объема железы. По данным УЗИ в этих случаях выявляются гиперэхогенные участки в паренхиме железы, расположенные чаще периуретрально. Простата с изменениями 2 типа со сниженным тургором, часто имеет уплощенную форму, с явлениями застоя секрета. По данным УЗИ железа при этом с диффузным снижением эхогенности, нередко уменьшена в размерах. Этот тип пальпируемых изменений часто встречается у пациентов с сочетанной трихомонадно-хламидийно-герпесвирусной инфекцией. Некоторыми авторами подобные изменения струк-

туры простаты связывались с андрогенным дефицитом и развитием аутоиммунного воспаления в железе [8]. Изменения в ткани простаты могут быть также связаны с продукцией *T.vaginalis* гиалуронидазы [9]. Образование гранулем, фиброматозных изменений в ткани железы, по некоторым данным, может быть связано с наличием хламидийной инфекции [6]. В нашем исследовании изменения предстательной железы 1 типа отмечены у 42,2%, а 2 типа – у 35,6% пациентов.

Анализ данных пальцевого ректального исследования показал, что уплощенная, пастозная простата чаще коррелировалась с неэффективным этиотропным лечением: определялась в 58,3%, при эффективном лечении – 33,3% случаев ( $p=0,002$ ). Инфильтративные изменения в предстательной железе более характерны для 1 группы пациентов (с элиминированными возбудителями): 66,7%, в то время как при неэффективном лечении – 41,7%.

Таким образом, прогностически неблагоприятными в отношении эффективности лечения и развития рецидивов ХУП являются следующие факторы:

1. Выявление *T.vaginalis* до лечения;
2. Указания на трихомонадный уретрит в анамнезе;
3. Предшествующая терапия нитроимидазолами, в том числе назначаемая обоим половым партнерам при отсутствии клинических проявлений трихомониаза и обследования простаты у мужчин;
4. Выявление вирусов герпеса в отделяемом мочевого тракта (свидетельствует о наличии сочетанной инфекции);
5. Наличие сниженного тургора и уплощения простаты при пальпации и диффузного снижения эхогенности паренхимы железы при УЗИ.

Было проведено обследование 29 пациентов с ХУП и неэффективным этиотропным лечением на определение чувствительности *T.vaginalis* к антипротозойным препаратам. При тестировании их на чувствительность к метронидазолу *in vitro* методом серийных разведений с определением минимальной летальной дозы препарата, 17 (58,7%) изолятов оказались устойчивыми к препа-

рату. Изоляты *T.vaginalis* обладали также устойчивостью к другим 5-нитроимидазолам и нитрофуранам. К тинидазолу, орнидазолу, ниморазолу оказались устойчивыми 12 (44,8%), 5 (17,3%), 3 (10,3%) изолятов соответственно, к нифурателю – 2 (6,9%) изолята *T.vaginalis*. Данные представлены на рисунке 3.

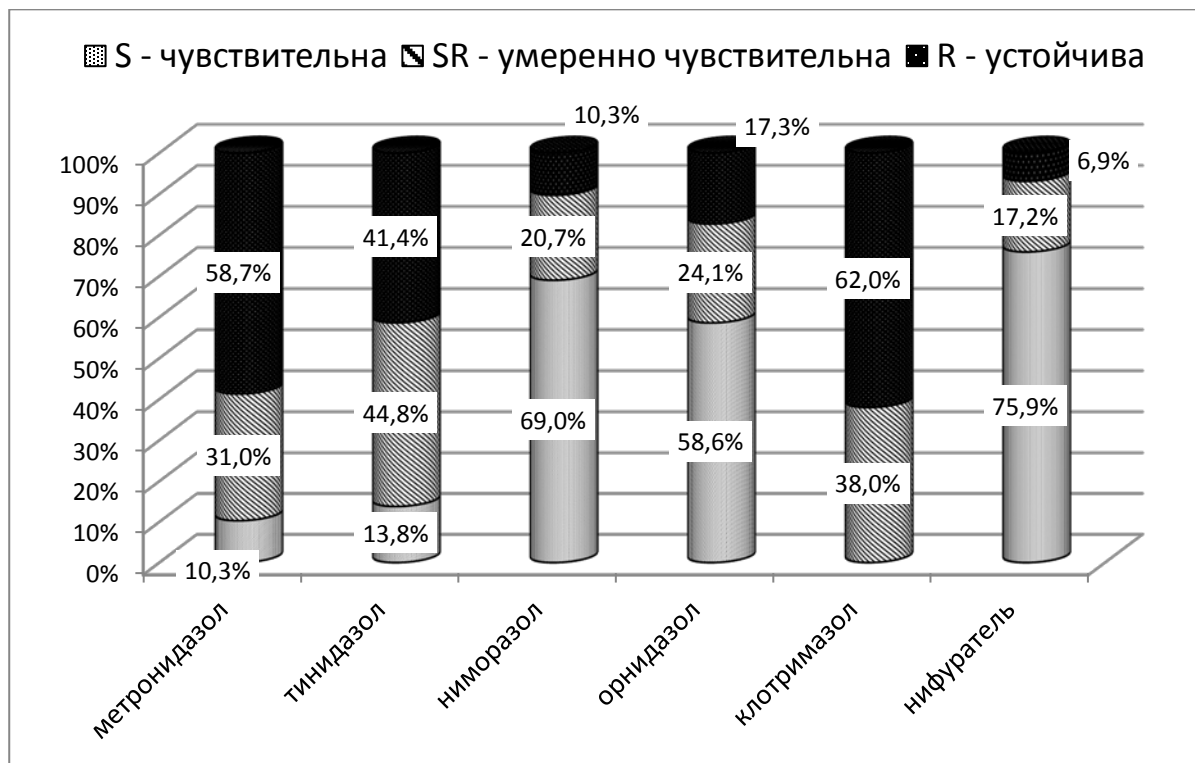


Рис. 3. Чувствительность *T.vaginalis* к химиопрепаратам.

В настоящее время два активных в отношении *T.vaginalis* препарата (ниморазол и нифуратель) отсутствуют на аптечном рынке Беларуси, а орнидазол представлен только в виде дженерических препаратов. Применение нитрофуранов ограничивается их низкой концентрацией в тканях внутренних органов, а клотримазол может быть использован только в виде комбинированной терапии как местнодействующий препарат.

Определение фенотипической устойчивости изолятов *C.trachomatis* к антибиотикам разных фармакологических групп проведено 34 пациентам с ХУП. В результате наибольшая фенотипическая устойчивость выявлена к доксициклину, азитромицину, офлоксацину: соответственно у 11 (32,4%), 8 (23,5%), 7 (20,6%) изолятов *C.trachomatis*. Наибольшая чувствительность была определена к кларитромицину, рокситромицину: у 29 (85,3%) и 26 (76,5) изолятов соответственно. Данные представлены на рисунке 2. Известно, что чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам может различаться в зави-



симости от региона, в котором проводится обследование, а устойчивость возрастает к тем препаратам, которые применяются в терапии той или иной инфекции наиболее часто.

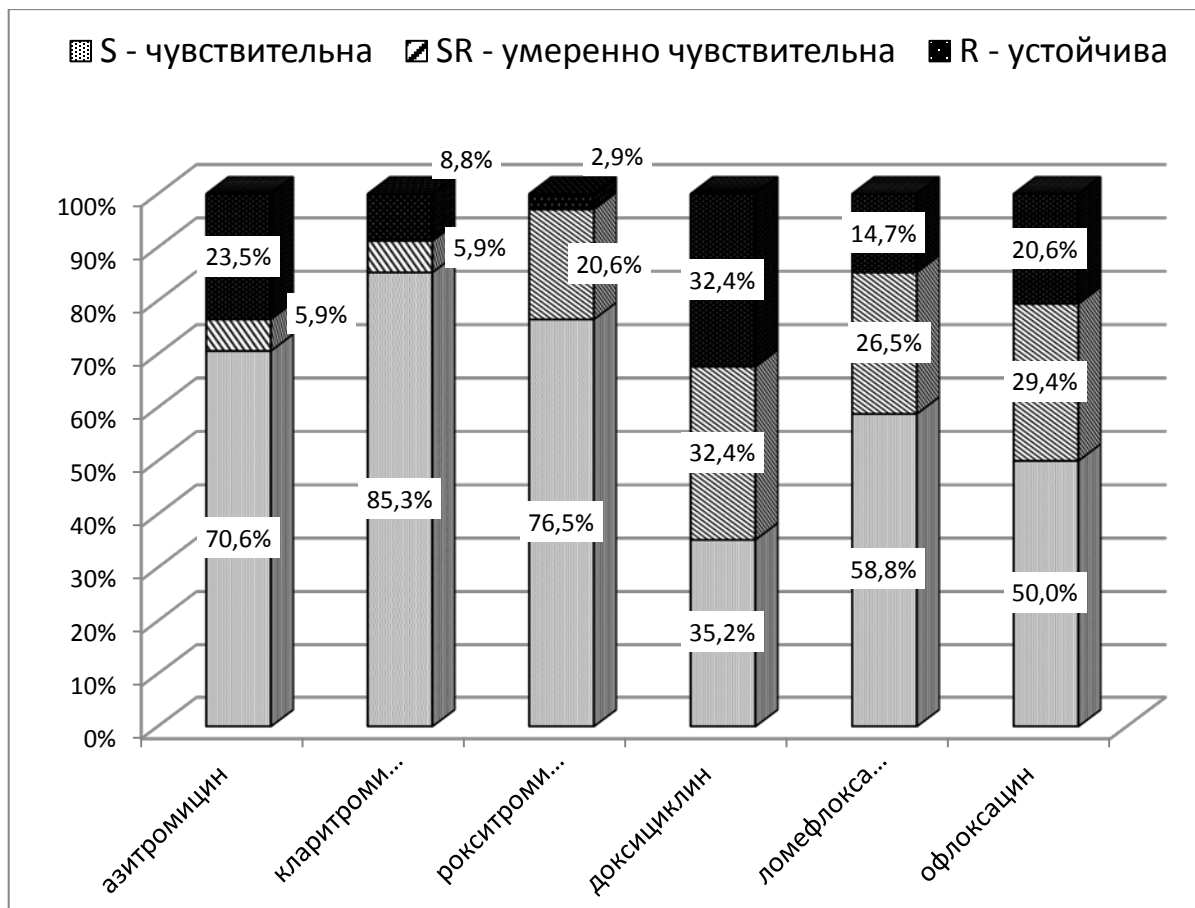


Рис. 4. Чувствительность *C.trachomatis* к антибиотикам

После проведения данных исследований пациентам назначалась этиотропная терапия согласно полученным результатам определения чувствительности возбудителей к химиопрепаратам. Контрольное обследование показало большую эффективность данного лечения (из 19 пролеченных после обследования пациентов элиминации возбудителей удалось достичь у 13 (68%)), однако результаты требуют дальнейшего изучения и накопления для статистической обработки.

## Выводы

1. Анализ клинических особенностей ХУП поможет в прогнозе результатов лечения и выборе тактики терапии заболевания.

2. Эффективность лечения воспалительных заболеваний половых органов выше у тех пациентов, партнеры которых гарантированно проходили адекватное этиотропное лечение после обследования у гинеколога и уролога.

3. Учитываю возрастающую резистентность *T.vaginalis* к противопротозойным препаратам и *S.trachomatis* к антибиотикам, метод определения чувствительности возбудителей нуждается в дальнейшем внедрении в клиническую практику.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Инфекции, передающиеся половым путем: учеб.-метод. пособие / РГМУ Росздрава; под ред. Н.Г. Короткого, В.Ю. Уджуху. – М., 2006. – 110 с.*

2. *Мавров И.И. Половые болезни – Харьков: Факт, 2003. – 789 с.*

3. *Cunningham K. A., Beagley K. W. – Biol Reprod. – 2008. – №79. – P. 180–189.*

4. *Ключарев Г.В. Диагностика и этиопатогенетическая терапия хламидийного простатита у больных болезнью Рейтера: Автореф. дис. ... канд. мед. наук – СПб, 2001. – 24 с.*

5. *Захаркив Ю.Ф. Этиологическая структура воспалительных заболеваний урогенитального тракта среди социально адаптированных групп населения и роль *Trichomonas vaginalis* в их возникновении в связи с устойчивостью штаммов возбудителя к действию лекарственных препаратов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук – СПб., 2005. – 23 с.*

6. *Гранитов В.М. Хламидиозы – М.: Медицинская книга, 2000. – 192 с.*

7. *Narcisi E.M. Secor W. E. // Antimicrobial agents & Chemotherapy. – 1996. – Vol. 40, № 5. – P. 1121-1125.*

8. *Юнда И.Ф. Простатиты – Киев: Здоров'я, 1987. – 185 с.*

9. *Клименко Б.В., Авазов Э.Р., Барановская В.Б., и др. // Трихомониаз мужчин, женщин и детей – СПб: Сюжет, 2001. – 192 с.*