

Хронический инфекционный простатит.

Е.Б. Мазо

Воспаление предстательной железы - одно из самых распространенных заболеваний в урологической практике, составляющее до 35% всех обращений к врачу по поводу урологических проблем среди мужского населения России трудоспособного возраста (Н.А. Лопаткин, 1998). Широкая распространенность простатита соперничает с двумя другими основными заболеваниями простаты - доброкачественной гиперплазией (ДГП) и раком простаты. С возрастом частота заболевания увеличивается и достигает 30 - 73% (Luzzi, 1996). За этими цифрами скрываются значительные социальные и экономические проблемы у мужчин репродуктивного и сексуально активного возраста (Richard, 2003).

Для получения данных о распространенности симптомов простатита, с оценкой распространенности дизурии, дискомфорта в промежности и в области полового члена было проведено международное (Англия, Франция, Голландия, Корея) эпидемиологическое исследование UrepiK (Boyle и др., 1998). Анализ, основанный на шкале симптомов Nickel и Sorensen (1996), дал возможность оценить симптомы простатита, в этом опросе у 4 800 мужчин в возрасте от 40 до 79 лет. У 35% мужчин наблюдался, как минимум, один из симптомов простатита за последний год, и для 8% мужчин это представляло собой, по меньшей мере, неудобство (Robertson и др., 1999).

При определении относительной частоты выявления разных форм хронического простатита большинством специалистов было показано, что на долю хронического бактериального простатита приходится 5 - 15% случаев заболевания (Schaeffer и др., 1981; Weidner и Ludwig, 1994; Krieger и Egan, 1991), в то время как на долю воспалительного синдрома хронической тазовой боли приходится 60 - 65% случаев, а около 30% составляют больные с невоспалительным синдромом хронической тазовой боли.

Патологическая анатомия. С точки зрения патологоанатома, простатит определяется повышенным количеством воспалительных клеток в паренхиме предстательной железы (Cotran и др., 1999). Самым частым признаком воспаления является лимфоцитарная инфильтрация в строму предстательной железы (Kohnen и Drach, 1979; Nickel и др., 1999). Интенсивность воспалительного процесса значительно варьирует от присутствия отдельных лимфоцитов до наличия плотных лимфоидных узелков. Инфильтрация лимфоцитов в строму часто сопровождается воспалением околоселезистой ткани. Пласты или узелки лимфоцитов и отдельных плазматических клеток видны в фиброзно-мышечной строме без видимой связи с протоками и дольками. Обнаружена связь инфильтратов воспалительных клеток, ограниченных эпителием железы, с простатитом и ДГП, у пациентов без симптомов инфильтраты встречаются реже. Гистологические характеристики, связанные с хроническим простатитом, также включают в себя изменение архитектоники желез, фокальное разрушение эпителия, утрату эпителием секреторной активности, а также гиперхромазию и полиморфизм ядер эпителиальных клеток, сопровождающиеся усилением цитоплазматической базофилии.

Гранулематозный простатит имеет неспецифические гистологические характеристики, типичными признаками которых являются многочисленные смешанные инфильтраты в дольках, содержащие большое количество гистиоцитов, лимфоцитов и плазматических клеток. Гранулематозное воспаление предстательной железы зачастую представляет собой последствие хирургического вмешательства (Eyre и др., 1986) или результат терапии БЦЖ (Lafontaine и др., 1997), кроме того, встречается у больных с системным

туберкулезом (Saw и др., 1993).

Воспаление при простатите, вызванном грибами-бластомицетами, может быть гнойным, гранулематозным или смешанным. Дрожжевые формы можно обнаружить внутри или вокруг протоков и желез, и они вызывают воспаление разной степени, включая формирование абсцессов. Более старые места повреждений содержат гранулемы с очагами некроза. В этих случаях, *V. dervatitidis* можно увидеть внутри гигантских клеток, в гистиоцитах или просто в ткани (Bennett, 2000).

Гистологически кокцидиомикотический простатит подтверждается при наличии типичных толстостенных сферул, диаметр которых от 20 до 200 микрон. Гематоксилин-эозин окрашивает как эндоспоры, так и клеточную стенку сферул, так же, как и окраска методом Гомори-Кроккота. PAS-методом окрашиваются эндоспоры, но не клеточная стенка сферулы (Hinchey, 1981).

Гистологический диагноз криптококкового простатита ставится при присутствии относительно плеоморфных дрожжей, диаметр которых от 2 до 20 микрон. При окрашивании муцикармином, по Майеру, мукополисахариды капсулы становятся красными. Из-за их различного размера и формы, а также из-за того, что могут быть заметны неинкапсулированные формы, *S. neoformans* должны учитываться при дифференциальном диагнозе любого грибкового простатита. Если есть сомнение в гистологическом диагнозе, то обычно используют иммуногистологические окраски.

Хронический воспалительный ответ, связанный с вирусным простатитом, может быть похож на тот, который мы видим при других вирусных инфекциях. Однако у больных СПИДом частота вирусного простатита увеличивается, и, как и для других организмов, в этом случае может отсутствовать какой бы то ни было воспалительный ответ.

В активной стадии шистосоматозного простатита воспалительный ответ может иметь характер диффузного гранулематозного воспаления с эозинофильным и нейтрофильным компонентами или может принимать форму отдельных гранул, окружающих центральное яйцо (Kovi J., 1989). В неактивной стадии в плотной соединительной ткани обнаруживаются кальцифицированные яйца с небольшими остаточными признаками воспаления.

Типичные хламидийные включения также видны в секретах простаты у мужчин с симптомами хронического простатита. Хламидийные антигены были определены иммуногистохимическими методами или с помощью гибридизации *in situ* на срезах ткани, имеющей типичные гистологические изменения при хроническом простатите (Abdelatif, 1991). Эти изменения состоят из инфильтрата мононуклеарных клеток, в основном смешанного типа, расположенного вокруг протоков простаты и долек.

Этиология. Хронический бактериальный простатит связан с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей, которые являются следствием наличия очагов уропатогенных бактерий в предстательной железе. Самой распространенной причиной бактериального простатита является семейство грамотрицательных бактерий *Enterobacteriaceae*, которые попадают из желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто - это штаммы *Escherichia coli*, которые обнаруживаются в 65 - 80% случаев инфекций (Stanley, 1980; Lopez-Plaza и Bostwick, 1990; Weidner и др., 1991). *Pseudomonas aeruginosa*, виды *Serratia*, виды *Klebsiella* и *Enterobacter aerogenes*, а также *Acinetobacter spp.* выявляются в оставшихся 10 - 15% (Meares, 1987; Weidner и др., 1991).

Acinetobacter spp. представляют собой грамотрицательные неферментирующие коккобациллы, входящие в состав микрофлоры урогенитального тракта, и относятся к малопатогенным микроорганизмам. Однако в ряде случаев наблюдается повышение вирулентности этих бактерий с последующим развитием бактериального простатита. Одним из предрасполагающих факторов развития инфекции является предшествующая длительная антимикробная терапия.

Мы провели исследование анализа роли различных штаммов *Acinetobacter* spp. в этиологии хронического инфекционного простатита.

Нами обследованы 20 больных в возрасте от 20 до 50 лет, ранее получавших антимикробную терапию не менее 2 раз за последний год. *Acinetobacter baumannii* выделен из мочи и секрета предстательной железы от 3 (15%), *Acinetobacter lwoffii* - у 2 (10%) больных. У всех 5 больных бактерии были обнаружены в диагностически значимом титре. Во всех наблюдениях выделяли монокультуру возбудителя. Штаммы выделенных неферментирующих бактерий *Acinetobacter* spp были чувствительны к фторхинолонам, макролидам и тетрациклинам и резистентны к триметоприм-сульфаметоксазолу. Всем больным назначали фторхинолон на 4 нед. Во всех случаях была достигнута эрадикация возбудителя. Проведенное исследование продемонстрировало возможность развития хронического бактериального простатита, обусловленного бактериями нормальной микрофлоры слизистой уретры-*Acinetobacter* spp, возникающего на фоне снижения защитных механизмов простаты после предшествующих курсов антимикробной терапии и успешное лечение данного заболевания препаратами фторхинолонового ряда.

Энтерококки составляют от 5 до 10% подтвержденных инфекций простаты (Drach, 1974a; Meares, 1987; Bergman, 1994).

Наша клиника располагает опытом выделения *Enterococcus faecalis* из мочи и секрета предстательной железы у 9 (15,5%) больных с хроническим простатитом. У 5 больных (без предшествующей антимикробной терапии) было обнаружено десятикратное и более превышение количества КОЕ/мл *Enterococcus faecalis* в секрете простаты или в третьей порции мочи по сравнению с первой или второй порциями мочи. У этих больных *Enterococcus faecalis* был признан истинным патогеном, обуславливающим симптомы. Этим больным была назначена антимикробная терапия на 4 недели, приведшая к эрадикации возбудителя и избавлению от симптомов. У 4 больных энтерококковая инфекция была обнаружена при контрольном бактериологическом исследовании после ранее проведенной антимикробной терапии, в титре меньше диагностического. Данная ситуация расценена как колонизация, и повторная антимикробная терапия этим больным не проводилась.

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало этиологическую роль *Enterococcus faecalis* в развитии хронического бактериального простатита, потребовавшего антимикробной терапии у 5 (8,6%) больных. В то же время у 4 (6,8%) больных фекальный энтерококк оказался проявлением бессимптомной колонизации, возникшей после проведенных ранее курсов антимикробной терапии.

Представляется спорной роль таких грамположительных бактерий, как *Staphylococcus* и *Streptococcus*, при инфекционных простатитах. Некоторые авторы делают предположение об этиологической роли таких грамположительных организмов, как *Staphylococcus saprophyticus*, гемолитических стафилококков, *Staphylococcus aureus* и других коагулаза-негативных стафилококков (Drach, 1974a, 1986; Bergman, 1994). Nickel и Costerton (1992)

показали, что коагулазонегативные *Staphylococcus* присутствуют в секрете простаты, а также в образцах ткани простаты, полученных путем трансперинеальной биопсии у мужчин с ХП (микроскопическое исследование и культивирование). Многие исследователи считают, что эти организмы не являются частой причиной инфекции простаты. Однако на основании исследований бактериальной локализации методом культивирования другие исследователи утверждают, что инфекция, вызванная этими местными бактериями уретры, является обычной причиной симптомов простатита. По очевидной локализации этих организмов в простате, определенной методом количественного культивирования продуктов расщепления мочи и секрета простаты, выдвигалось предположение о роли грамположительных кокков в патогенезе хронического простатита. Однако отсутствие связанных с этим бактериурии и цистита ставило под вопрос патогенетический потенциал этих организмов. Этот вопрос, в основном, был разрешен рядом исследований (Fowler, Mariano, 1984) по локализации бактерий в образцах мочи и в секрете простаты, у мужчин без симптомов простатита. Эти работы показали, что сам секрет простаты обуславливает высокую степень вероятности инфекции флорой уретры. Такая контаминация может вызывать 10-кратное увеличение количества колоний в секрете простаты по сравнению с образцом первой порции мочи (VB1). Между тем продолжают выдвигаться предположения, что грамположительные кокки вызывают простатит, по крайней мере, у некоторых пациентов. Например, Nickel и Costerton (1992) определили у нескольких пациентов с хроническим простатитом вовлечение в процесс коагулаза-негативных стафилококков, основываясь на данных по локализации культур, подтвержденных при культивировании организмов из ткани простаты и локализацией стафилококков внутри простаты с помощью электронной микроскопии. Тем не менее большинство исследователей считают, что грамположительные кокки реже вызывают простатит, чем *Enterococcus*.

Мы проводили изучение роли грамположительных бактерий в этиологической структуре хронического бактериального простатита. Бактериологическое исследование мочи и секрета предстательной железы выполняли при четырехстаканном тесте по Meares-Stamey 46 больным в возрасте от 20 до 49 лет (средний возраст - 36,9 лет) с хроническим простатитом, у которых методом полимеразной цепной реакции было исключено наличие атипичной внутриклеточной инфекции в секрете предстательной железы. Грамположительные микроорганизмы выделялись в диагностическом титре с частотой 84,3%, причем среди этих бактерий доминировал *Staphylococcus haemolyticus* (68,8%) с высокой чувствительностью к ципрофлоксацину - 94% и к тетрациклину - 87% при низкой чувствительности бактерий к эритромицину - 54%.

Коринебактерии обычно считались непатогенными организмами для простаты, но существует гипотеза о том, что они являются вероятными этиологическими агентами при хроническом простатите (Riegel и др., 1995; Domingue, 1998). Domingue с сотр. (1997) предположил, что эти трудно культивируемые формы коринебактерий могут быть утрачены при рутинном культивировании секрета простаты. Непосредственная окраска по Граму секрета простаты определила наличие плеоморфных, различающихся по окрашиванию по Граму коккобацилл, которые обычно не растут в простой среде. Присутствие этих плеоморфных раздутых палочек также было показано при окрашивании акридиновым, оранжевым. С помощью метода полимеразной цепной реакции Tanner с сотр. (1999) смогли идентифицировать бактериальный сигнал (полигенных грамположительных организмов с преобладанием видов *Corynebacterium*) у 65% из 17 пациентов с ХП. Примерно у половины этих больных были признаки ответа на антимикробную терапию, тогда как их не было у больных, у которых не смогли обнаружить молекулярных сигналов от этих бактерий.

Мы располагаем собственным опытом выделения (в диагностическом титре) *Corynebacterium* spp. от 26,3% больных с хроническим простатитом, успешно излеченных фторхинолоновыми антибиотиками.

Недавно для поиска бактериальной этиологии стали применяться новые молекулярные стратегии выявления инфекции с низким титром и так называемых "привередливых" организмов в тканях, получаемых при биопсии простаты. Выявление бактериальных патогенов, основанное на присутствии бактерио-специфичной 16S рибосомной РНК (рРНК) с помощью ПЦР широкого спектра дало положительные результаты у 103 из 134 исследованных пациентов (Krieger, 1996). Интересно, что присутствие 16S рРНК в значительной степени коррелировало с наличием воспаления простаты, что определялось по количеству лейкоцитов в секрете простаты. Эти организмы не являлись типичными представителями флоры кожи и кишечника. В действительности, 28 из 29 отсекаемых клонов представляли собой потенциально новые виды бактерий с менее 95% гомологии с известными последовательностями из банка генов (GenBank) и EMBL (европейская молекулярная биологическая лаборатория). Эти данные являются провокационными, так как могут предсказать присутствие новой патогенной бактерии - этиологического агента хронического простатита. Наблюдения, что у больных хроническим простатитом было значительно большее количество сексуальных партнеров, и более высок риск передачи болезни половым путем, могут вызвать предположение, что имеется новый этиологический агент хронического простатита и что он передается половым путем. Дальнейшие контролируемые исследования необходимы для оценки значимости этих новейших наблюдений.

Инфекция простаты может быть следствием бактериальной колонизации мочеиспускательного канала. Нормальная флора мочеиспускательного канала у мужчин состоит, главным образом, из дифтероидов и грамположительных кокков, часто также встречаются микоплазмы и уреоплазмы. Сексуальная активность может способствовать колонизации мочеиспускательного канала потенциальными уропатогенами. Blacklock (1974) и Stamey (1980) заметили, что секрет простаты у некоторых мужчин с хроническим бактериальным простатитом содержал те же уропатогены, которые были в вагинальной флоре их сексуальных партнеров.

Бактериальная колонизация может также вызвать персистенцию бактерий в простате. Отличительной чертой этого состояния является персистенция бактерий внутри простаты, несмотря на лечение антибиотиками, что связано с хроническим воспалением простаты и склонностью к обострению инфекции мочевыводящего тракта тем же самым патогеном. У большинства больных хроническим бактериальным простатитом не было острого бактериального простатита. Бактериальная колонизация простаты может происходить при колонизации мочеиспускательного канала, применении инструментов, эпизодах асимптоматической бактериурии или во время предшествующей инфекции мочевыводящего тракта.

Микобактериальная инфекция простаты выявляется при диссеминации. Инфицирование простаты этим организмом происходит во время миллиарной стадии заболевания. Казеозные и неказеозные гранулемы могут случайно быть обнаружены при исследовании биоптатов ткани и хирургических образцов. Как вариант у пациента могут присутствовать симптомы, соответствующие активному туберкулезу, и в некоторых случаях простата может быть одним из клинически активных сайтов инфекции. Важными клиническими признаками вовлечения простаты в процесс являются пиурия и неправильная форма, твердость или узловатость простаты. У больных с иммунодепрессией увеличилось количество случаев туберкулеза, и ожидается, что это коснется и гранулематозного

простатита, вызванного типичной и атипичной микобактерией.

Грибковые инфекции мочеполовой системы редки и почти всегда представляют собой проявление системной гематогенной диссеминации. Чаще всего вовлечены такие мочеполовые органы, как почки, простата, придатки яичек и яички, перечисленные в порядке убывания по частоте встречаемости. Грибковое заболевание простаты часто не замечается до тех пор, пока случайно не обнаруживается при культивировании или гистологическом исследовании хирургических или аутопсийных образцов. В последнее время произошло увеличение грибковых инфекций мочеполового тракта, что может быть отнесено к широкому применению антибиотиков, иммуносупрессорных и противоопухолевых препаратов, к продлению срока "жизни у больных с серьезными заболеваниями и, что особенно актуально, к синдрому приобретенного иммунодефицита (СПИД). Наиболее часто грибковый простатит встречается при бластомикозе, кокцидиомикозе и криптококкозе. Криптококковый простатит стал более распространенным в связи с увеличивающимся числом случаев диссеминирующей криптококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных больных. Также опубликованы данные о простатите при актиномикозе, гистоплазмозе, паракокцидиомикозе и кандидозе. Часто диагноз ставится случайно по аутопсии или по хирургическим образцам. Иногда у больных бывает пиурия и локальные симптомы простатита, и тогда для постановки диагноза требуется культивирование и биопсия.

Вирусные инфекции простаты редки. Цитомегаловирусная инфекция простаты была выявлена гистологически у ВИЧ-инфицированного больного и у больного с множественной миеломой. Doble с соавт. (1991) сообщили, что у одного пациента симптомы простатита коррелировали с появлением герпетических поражений на головке полового члена, а вирус простого герпеса был изолирован из секретов простаты, но не из уретры.

Роль трихомонад, уреоплазм и микоплазм в развитии простатита остается спорной, так как присутствие этих организмов при хроническом простатите было показано иммунохимическими и молекулярными методами, но не при культивировании.

Доказательство того, что *Chlamydia trachomatis* может вызывать воспаление простаты, впервые получено от нескольких исследователей, культивировавших *Chlamydia* у больных с хроническим простатитом и сообщивших о прекращении симптомов после соответствующего лечения. Пока это доказательство в значительной степени косвенное, главным спорным моментом является не способность *Chlamydia* вызывать простатит, а то, с какой частотой это происходит. В исследовании Bruce и Reid (1989) было сообщено, что у 31 из 55 исследованных пациентов с хроническим простатитом предполагался хламидийный простатит на основании симптомов и присутствия *Chlamydia* в секретах простаты. Они представили подробные данные о шести пациентах, включая сведения о наличии *Chlamydia* в секретах простаты, подтвержденные как иммунофлуоресценцией, так и культивированием, отрицательными данными при культивировании *Chlamydia* из уретры, и отрицательными данными при культивировании бактериальных патогенов, локализованных в простате. В некоторых случаях были идентифицированы типичные внутрицитоплазматические тельца включения и иммунофлуоресцентно-положительные штаммы хламидии. Abdelatif с соавт. (1991) показали с помощью гибридизации *in situ* антиген хламидии в 7 из 23 случаев хронического абактериального простатита. Хламидия внутри простаты также выявлялась методом PCR в небольшом количестве случаев хронического простатита. Суммируя данные, можно предположить по результатам исследований, что *Chlamydia* может колонизировать простату и у некоторых больных вызывает симптомы, которые исчезают при соответствующем лечении антибиотиками,

однако ясно, что *Chlamydia* не является частым латентным патогеном у больных с хроническим простатитом.

Было подсчитано, что сейчас определено менее 10% всех бактерий из окружающей нас среды (Domingue, 1998), значит, возможно, что "привередливые" и некультивируемые микроорганизмы могут находиться в предстательной железе, и могут быть причиной симптомов. Тщательный обзор (Nickel, 2000) данных за и против роли микроорганизмов культивируемых, "привередливых", а также некультивируемых не дает возможности на сегодняшний день решить этот вопрос.

Патогенез. Установлено, что существует ряд физиологических и патофизиологических механизмов в развитии простатита. Мы рассмотрим наиболее важные, на наш взгляд, патогенетические механизмы хронического инфекционного простатита.

Нарушение местных защитных механизмов предстательной железы. К факторам риска, способствующим заселению предстательной железы бактериями или возникновению инфекции, вызванной условно патогенными бактериями, - относятся: интрапростатический рефлюкс мочи в протоки (Kirby и др., 1982); фимоз (Van Howe, 1998); анально-ректальные половые сношения без предохранения; инфекция мочевых путей; острый эпидидимит (Berger и др., 1987); постоянные катетеры в уретре и мочеиспускательном канале, применяющийся при недержании мочи (Meares, 1998); и трансуретральные операции у мужчин с инфицированной мочой без предшествующей операции антимикробной терапии (Meares, 1980). У пациентов с простатитом может быть выявлено нарушение секреторной функции простаты, характеризующееся изменением состава секрета, т.е. снижением уровней фруктозы; лимонной кислоты; кислой фосфатазы; катионов цинка, магния и кальция; и цинксодержащего антибактериального фактора простаты, при увеличении таких показателей, как рН, соотношения изоферментов лактатдегидрогеназы-5 к лактатдегидрогеназе-1, белков воспаления-церулоплазмину и компонента комплемента С3 (Meares, 1989). Эти изменения в секреторной функции простаты также обуславливают неблагоприятное воздействие на антибактериальную, в норме, природу секрета простаты. Уменьшение антибактериального фактора простаты может снижать врожденную противобактериальную активность секрета (Fair и др., 1976), тогда как щелочной показатель рН может препятствовать диффузии в ткань и в секрет простаты основных противомикробных лекарств. Однако до сих пор неизвестно, являются ли эти изменения состава секрета предстательной железы причиной или следствием воспаления.

Дисфункциональное мочеиспускание. Анатомическая или динамическая обструкция, приводящая к появлению повышенного давления и дисфункциональных нарушений потока мочи, имеет особое значение в патогенезе простатита. Blacklock (1974, 1991) показал, что анатомические аномалии шейки мочевого пузыря, простаты и уретры определяли предрасположенность некоторых мужчин к развитию простатита. Исследования уродинамики подтверждают, что у многих пациентов, особенно с простатодинией, снижались показатели максимального потока мочи, и наблюдались характеристики потока, демонстрирующие обструкцию (Barbalias и др., 1983). При видеоуродинамических исследованиях, у многих больных с синдромами простатита видны неполное раскрытие шейки мочевого пузыря, а также признаки детрузорно-сфинктерной диссинергии (Kaplan и др., 1994, 1997). Такая диссинергия при мочеиспускании может привести к анатомически чрезмерной стимуляции нервных волокон, иннервирующей область промежности и таза, с последующим развитием хронического невропатического болевого состояния. Или такое высокое давление и дисфункциональное мочеиспускание могут вызвать интрапростатический рефлюкс мочи в

протоки у части больных.

Уретропростатический рефлюкс. Рефлюкс мочи и, возможно, бактерий, в протоки простаты является одним из самых важных механизмов патогенеза хронического бактериального и абактериального воспаления при простатите. По своей анатомии система дренажа протоков периферической зоны более чувствительна к интрапростатическому рефлюксу в протоки, чем другие области простаты (Blacklock, 1974, 1991). Если патогенные бактерии попадают в предстательную "железу с помощью рефлюкса, они могут существовать в виде защищенных агрегатов внутри камней простаты. Большое количество культур патогенов, покрывающих камни в простате, было показано Еукун с коллегами (1974). Этот способ колонизации бактерий, который заключается в образовании защищающих бактериальных агрегатов или биопленок, связанных с камнями простаты, может приводить к развитию не поддающегося лечению хронического простатита и к последующей рецидивирующей инфекции мочевых путей, несмотря на, казалось бы, адекватную антимикробную терапию. При помощи трансректальной ультрасонографии Ludwig с сотрудниками (1994) показали, что у мужчин с хроническим воспалительным простатитом значительно увеличивалась частота образования камней в простате по сравнению с мужчинами без воспаления простаты (простатодиния). Было показано, что воспаление, вызываемое химической, бактериальной или иммунологической стимуляцией, может быть причиной роста интрапростатического давления, измеряемого вводимыми трансперинеально датчиками давления (Mehik и др., 1999).

Иммунологические нарушения. В случае бактериального простатита местная иммунная система простаты активируется при наличии инфекции. При хроническом бактериальном простатите не выявляется повышения сывороточных иммуноглобулинов, тогда как в секрете простаты уровни обоих IgG и IgA увеличиваются (Shortliffe Wehner, 1986; Kumon, 1992). После успешной антимикробной терапии уровень IgG возвращается к нормальному значению после нескольких месяцев, а уровень IgA (особенно секреторной формы IgA) остается повышенным еще почти 2 года (Shortline и др., 1981a, б; Fowler и Mariano, 1984a). Бактерии, покрытые антителами, которые определяются в моче, секрете простаты и сперме, являются другим заметным признаком хронического бактериального простатита (Riedasch и др., 1984, 1991).

При абактериальном простатите бактериальное воспаление простаты может быть вторичным иммунологически опосредованным воспалением, вызванным каким-нибудь неизвестным антигеном, или, возможно, воспаление даже может быть связанным с аутоиммунным процессом. Уровни антител IgA и IgM (не специфичных к микроорганизмам) повышаются (Shortliffe и Wehner, 1986; Shortliffe и др., 1989, 1992), подобные антитела, так же, как фибриноген и С3 компонент комплемента (Vinje и др., 1983; Doble и др., 1990) были обнаружены при биопсии простаты у больных с хроническим простатитом. Каким бы ни было начальное событие, оказывается, что иммунологический каскад играет важную роль при развитии простатита у больных с воспалением простаты (Moon, 1998; Kumon, 1999).

Химическое асептическое воспаление. Исследователи установили, что моча и продукты ее обмена (например, ураты) присутствуют в секрете простаты у больных с хроническим простатитом (Persson и Ronquist, 1996). Эти исследователи выдвинули гипотезу, что воспаление простаты и последующие симптомы являются вторичными и могут возникать просто благодаря воспалению, вызванному ядовитыми химическими веществами, которые содержатся в моче и которые попали в проток простаты при рефлюксе.

Нейрогенные расстройства. Некоторые исследователи (Zermann и др., 1999) предполагают, что нарушения чувствительности или моторики или и то и другое вместе, согласующееся с нейрогенной дисрегуляцией нижних мочевых путей, могут быть следствием приобретенных нарушений со стороны центральной нервной системы. Zermann и Schmidt (1999) описали 103 пациента с хронической тазовой болью, которых они оценивали по специальной неврологической шкале. Они показали, что большинство мужчин не имели полного сознательного контроля над мышцами тазового дна, соматическая иннервация которых осуществляется полосатым телом. У пациентов были различные уровни определения своих мышц тазового дна, но никто не смог продемонстрировать полное сокращение и расслабление мышц тазового дна с повторением и без напряжений. Это проявлялось и в том случае, если были признаки воспаления, и если их не было. Ученые заключают, что эти данные отражают функциональное разобщение ЦНС с периферической мишенью - мышцами тазового дна.

В урологической клинике РГМУ совместно с НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН продолжается проводиться исследование функциональных нарушений нервно-мышечного аппарата тазового дна как возможной причины боли у больных с синдромом хронической тазовой боли. Нами опубликованы (2003) результаты незаконченного, продолжающегося исследования, выявившие при игольчатой электромиографии мышц тазового дна у большинства (88%) обследованных больных сходные нарушения периферической иннервации указанных мышц. Это позволяет нам предположить, что дисфункция указанных мышц в результате нарушения их иннервации лежит в основе хронической тазовой боли.

Расстройства мышц тазового дна. Некоторые клиницисты полагают (Anderson, 1999), что источник боли находится именно в области прикрепления мышц таза к крестцу, копчику, седалищному бугру, лобковым костям и глубокой тазовой фасции. Эти области непосредственно соприкасаются с простатой и мочевым пузырем, и могут выявляться при определении зоны гиперчувствительности или миофасциальной триггерной точки, где возникает боль при сдавлении. Выдвинута гипотеза об образовании миофасциальных триггерных точек в тазовой области как следствие механических повреждений бедра и нижних конечностей; сексуальных эксцессов, травмы и запоров и хирургических вмешательств.

Согласно последним представлениям, одной из причин большинства болевых синдромов являются функциональные расстройства, приводящие к различным органическим нарушениям. Мы предполагаем, что в основе хронической тазовой боли у больных с хроническим бактериальным простатитом лежат функциональные нарушения нервно-мышечного аппарата тазового дна. Для определения роли нервно-мышечной дисфункции тазового дна в развитии тазовой боли у больных хроническим бактериальным простатитом и оценке эффективности тиббиальной нейромодуляции у таких больных в урологической клинике РГМУ обследовано 11 мужчин от 20 до 45 лет, с симптомами нижних мочевых путей и хроническим бактериальным простатитом, этиология которого подтверждена исследованиям по Meares-Stamey. В анамнезе все больные отмечали рецидивирующее течение простатита от 2 до 7 лет. Всем больным с учетом чувствительности выделенной флоры назначали антимикробную терапию на 4 недели. Несмотря на эрадикацию возбудителя, у всех больных после лечения сохранились боли в области таза. Для оценки состояния периферической иннервации мышц тазового дна как возможной причины симптомов больным выполнили электромиографию сфинктеров уретры, ануса и бульбокавернозной мышцы концентрическими игольчатыми электродами на электромиографе фирмы Medtronic-Dantec. Для избавления больных от тазовой боли применяли тиббиальную нейромодуляцию (12 сеансов, 1 раз в нед.) стимулятором

Нейроэлект. Эффективность оценивали по шкале симптомов хронического простатита Национального института здоровья (США).

При электромиографии у всех больных выявлены признаки нарушения периферической иннервации сфинктеров уретры и ануса в виде текущей денервации и/или реиннервации, у большинства больных получено повышение тонической активности исследованных мышц. Выявленные нарушения носили локальный характер и не являлись проявлением генерализованной невропатии. 8 из 11 больных после курса ТНМ отметили уменьшение симптомов тазовой боли, расстройств мочеиспускания и снижение баллов качества жизни более чем на 50%.

Полученные результаты позволяют предполагать, что у больных инфекционно-воспалительные изменения в простате и их хроническое рецидивирующее течение является вторичным и возникает на фоне имеющихся нервно-мышечных нарушений тазового дна. Дисфункция мышц тазового дна вследствие нарушения их периферической иннервации приводит к развитию синдрома хронической тазовой боли, химическому асептическому воспалению вследствие уретропростатического рефлюкса и способствует бактериальному инфицированию простаты. В пользу предположения свидетельствуют положительные результаты тиббиальной нейромодуляции, механизм действия которой направлен на восстановление функциональной целостности центров сакрального отдела ЦНС и нервно-мышечного аппарата тазового дна.

Вероятно, хронический простатит является полиэтиологическим заболеванием с многофакторным набором патогенетических механизмов. Ряд ученых рассматривает это заболевание в качестве каскада событий после действия определенных пусковых факторов. Рисунок демонстрирует предложенный урологической клиникой РГМУ гипотетический сценарий взаимосвязанных между собой предрасполагающих факторов и патогенетических механизмов хронического простатита.

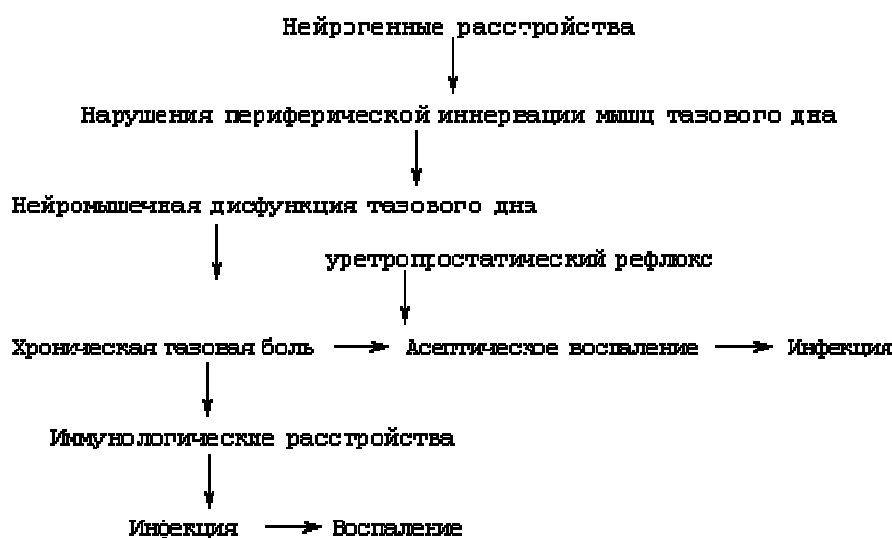


Рис. Взаимосвязь предрасполагающих факторов и патогенетических механизмов при хроническом простатите

Классификация. Ограничения традиционных алгоритма диагностики и системы классификации хронического простатита привели к необходимости проведения Национальным институтом здоровья (National Institutes of Health (NIH)), США, общего симпозиума по вопросам простатита в декабре 1995 г. Результатом этого симпозиума явилось создание особой системы классификации NIH, согласно которой выделяются

следующие формы заболевания:

1. Острый бактериальный простатит (категория I).
2. Хронический бактериальный простатит (категория II).
3. Хронический абактериальный простатит / синдром хронической тазовой боли (категория III).
 - 3.1. Воспалительный синдром хронической тазовой боли (категория III A).
 - 3.2. Невоспалительный синдром хронической тазовой боли (категория III B).
4. Асимптоматический воспалительный простатит (категория IV).

По новой формулировке постулировалось, что боль является главным симптомом при "абактериальном хроническом простатите" (при различных нарушениях мочеиспускания и сексуальных расстройствах) и оптимальным критерием отличия больных с хроническим простатитом от контролей или пациентов с другими мочеполовыми нарушениями (например, гиперплазии простаты). Эта классификация отличалась от традиционной системы по двум основным моментам; описанию III типа - синдрома хронической тазовой боли и IV типа - бессимптомного воспалительного простатита.

Международная объединенная группа NIH по простатитам собралась в Вашингтоне в 1998 г. и подтвердила значимость этой системы классификации не только в клинических исследованиях, но также и во врачебной практике (Nickel и др., 1999).

Необходимо отметить, что данная классификация представляет больше научный интерес, нежели практический.

В 1998 г. НИИ урологии МЗ РФ было предложено подразделять хронический простатит на инфекционный и неинфекционный, при этом к хроническому инфекционному простатиту предложено относить все случаи бактериальной, атипичной внутриклеточной, грибковой и вирусной инфекции, а также инфекции простейшими. Помимо этого предложено указывать фазу ремиссии и обострения, а также осложненное течение.

Диагностика. Основывается на оценке симптоматики, сборе анамнеза, клиническом обследовании, лабораторных и инструментальных методах исследования.

Анамнез и симптоматика. При оценке анамнеза и симптоматики основной задачей врача является определение характера боли и симптомов нижних мочевых путей. Большинство больных предъявляют жалобы на боли в тазовой области, расстройства мочеиспускания и эякуляции. Наиболее частые симптомы хронического простатита представлены в табл. 1.

Для объективизации и количественной оценки симптомов хронического простатита крайне важно использование шкал оценки симптоматики. Одной из наиболее распространенных в настоящее время является шкала симптомов хронического простатита, предложенная Национальным институтом здоровья США (NIH-CPSI). Данный опросник содержит 9 вопросов, позволяющих оценить боль в тазовой области, расстройства мочеиспускания и влияние данных симптомов на качество жизни больного. При выяснении анамнеза важно выявить рецидивирующие инфекции мочевых путей у больных с хроническим бактериальным простатитом и установить факт сохранения

симптоматики на фоне длительного применения антимикробных препаратов у больных с хронической тазовой болью.

Боли в тазовой области	Расстройства мочеиспускания	Расстройства эякуляции
В промежности В половом члене В яичках В паховой области Над лобком В прямой кишке В крестце	Учащенное мочеиспускание Неполное опорожнение мочевого пузыря Слабая или прерывистая струя мочи Боль или ее усиление во время мочеиспускания	Боли во время или после эякуляции Гемоспермия

Клиническое обследование. Основной целью клинического обследования является исключение возможных органических заболеваний, в частности инфекций верхних мочевых путей, хронического эпидидимита и др. Дифференциальный диагноз проводят с разными инфекционными и неинфекционными заболеваниями, имеющими сходную симптоматику с хроническим простатитом. Наиболее актуальна дифференциальная диагностика с раком и гиперплазией простаты, раком мочевого пузыря, аноректальными расстройствами, интерстициальным циститом, камнями мочеточников, тазовым миофасцитом, паховой грыжей и пояснично-крестцовым радикулитом.

При пальцевом ректальном исследовании определяют размеры, форму, границы, характер консистенции, состояние срединной бороздки, степень болезненности простаты. Признаки увеличения или уменьшения в размерах, неоднородность консистенции, наличие очагов уплотнения и размягчения, пастозности, болезненности косвенно свидетельствуют в пользу хронического простатита. Одновременно пальцевое ректальное исследование продолжает сохранять свое значение в плане дифференциальной диагностики с острым простатитом, гиперплазией и раком.

Лабораторные и бактериологические методы исследования. Диагностический алгоритм лабораторных исследований при хроническом простатите включает в себя общий анализ мочи, посев средней порции мочи, исключение атипичной внутриклеточной инфекции методами прямой иммунофлуоресценции и полимеразной цепной реакции, микроскопию секрета простаты, бактериологическое исследование (посев) трех порций мочи и секрета (тест Meares-Stamey). Больным старше 45 лет целесообразно определение уровня общего ПСА (простатического специфического антигена) сыворотки крови с целью ранней диагностики рака. Определение уровня РН, простатического антибактериального фактора, лактатдегидрогеназы и иммуноглобулинов в секрете простаты, так же, как и определение СЗ-комплемента, церулоплазмина и полиморфно-клеточной лейкоцит-эластазы в эякуляте на сегодняшний день представляет только научный интерес и не является обязательным.

Мы позволим себе не останавливаться на микроскопическом методе исследования мочи и методах выявления атипичной внутриклеточной инфекции, а уделим особое внимание методу количественного микроскопического и культурального исследования мочи и секрета простаты 4-стаканному тесту Meares-Stamey.

В 1968 г. Meares и Stanley предложили тест для лабораторной диагностики хронического простатита, который применяют до настоящего времени. Он состоит в получении после тщательного туалета наружных половых органов (во избежание контаминации поверхностными бактериями) первой (10 мл) и второй (средней) порций мочи для бактериологического исследования, массажа ПЖ с получением секрета для микроскопии и посева, а также третьей порции мочи (после взятия секрета) для посева. Посевы первой и второй порции мочи (по 10 мл) выявляют бактерии в уретре и мочевом пузыре, в то

время как при посевах секрета простаты и порции мочи после взятия секрета (третьей порции мочи) выявляется флора простаты. Хронический бактериальный простатит характеризуется воспалительной реакцией в секрете (при микроскопии определяется более 10 лейкоцитов в поле зрения при большом увеличении). Десятикратное и более увеличение уровня бактерий в секрете простаты или третьей порции мочи по сравнению с первой или второй порциями мочи свидетельствует о бактериальной этиологии заболевания. Таким образом, тест Meares-Stamey не только подтверждает диагноз хронического бактериального простатита, но и на основании обнаружения лейкоцитов в секрете простаты разграничивает воспалительный и невоспалительный синдром хронической тазовой боли (табл. 2).

Форма хронического простатита	Секрет простаты		Третья порция мочи (после массажа простаты)	
	Количество лейкоцитов, усл. × 400	Результаты посева	Количество лейкоцитов, усл. × 400	Результаты посева
<i>Бактериальный</i>	>10	+	+*	+
<i>Воспалительный синдром хронической тазовой боли</i>	>10	-	+*	-
<i>Невоспалительный синдром хронической тазовой боли</i>	<10 >	-	-	-

Инструментальные исследования. При помощи трансректальной ультразвукографии при хроническом простатите выявляют структурные изменения простаты; очаги склероза, камни, кисты, а также с определенной долей уверенности дифференцируют простатит от гиперплазии и рака простаты. Ультразвуковыми признаками являются увеличение объема железы, нечеткие и неровные контуры железы, наличие диффузной или очаговой гиперэхогенности, эхопозитивных образований с акустической дорожкой (камни). Следует отметить, что вышеуказанные признаки не могут точно характеризовать заболевание и их значение следует оценивать только в комплексе с результатами клинико-лабораторного обследования. Трансабдоминальную ультразвукографию используют преимущественно для определения остаточной мочи.

Исследования функционального состояния мочевого пузыря проводят у больных с расстройствами мочеиспускания. При урофлоуметрии у больных может выявляться снижение максимальной и средней объемных скоростей потока мочи. Для установления причины расстройств мочеиспускания, в частности возможного выявления инфравезикальной обструкции, исключения нейрогенных дисфункций мочевого пузыря таким больным проводят комбинированное уродинамическое исследование. Наиболее часто при этом выявляют признаки псевдодиссинергии наружного сфинктера и нестабильности детрузора. Идеальным методом, способным диагностировать инфравезикальную обструкцию и визуально продемонстрировать ее уровень, считается видеоуродинамическое исследование давления / потока. Для оценки состояния периферической иннервации мышц тазового дна и диагностики нейромышечных дисфункций тазового дна - возможных предвестников синдрома хронической тазовой боли - используют электромиографию тазового дна.

Лечение. Лечение хронического простатита до настоящего времени продолжает оставаться трудной задачей. Это объясняют склонностью заболевания к длительному и упорному течению. При выборе метода лечения врач должен учитывать не только форму, но и ответ на долгое, нередко безуспешное, предшествующее лечение. Из общих рекомендаций ведущими являются: регулярная половая жизнь, исключение острых блюд, алкоголя, профилактика переохлаждения, советы по ограничению употребления пищи

вечером, прогулки до и после сна и др.

Необходимость применения комплекса медикаментозных и физиотерапевтических воздействий при лечении хронического простатита является очевидной. Предметом дискуссий остаются лишь место и роль каждого метода в терапии заболевания. Так или иначе, центральное место в терапии хронического инфекционного простатита принадлежит антимикробным препаратам.

Антимикробный препарат	Преимущества	Недостатки	Рекомендации
<i>Фторхинолоны</i>	*Отличное проникновение в ткань простаты. *Хорошая биодоступность *Эквивалентность пероральной и парентеральной фармакокинетики. *Хорошая активность в отношении типичных и атипичных патогенов.	*Перекрестная аллергия. *Фототоксичность. *Влияние на центральную нервную систему.	Рекомендованы к применению.
<i>Триметоприм</i>	*Хорошее проникновение в ткань простаты. *Не требует высокой дозировки. *Хорошая антимикробная активность.	*Неактивен в отношении синегнойной палочки, энтеробактерий.	Возможно применение.
<i>Макролиды</i>	*Умеренная активность против грамположительных бактерий. *Активность против атипичных патогенов. *Хорошее проникновение в ткань простаты. *Малотоксичны.	*Малая длительность оценки эффективности и безопасности препаратов в клинических исследованиях. *Недостаточная активность против грамотрицательных бактерий	Используются для специфических возбудителей.
<i>Тетрациклины</i>	*Хорошая активность в отношении атипичных патогенов.	*Неактивен в отношении синегнойной палочки. Недостаточная активность против стафилококков, кишечной палочки.	Используются для специфических возбудителей.

Антимикробная терапия. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей и инфекций репродуктивной системы у мужчин, принятым в 2001 г., длительность антимикробной терапии хронического инфекционного простатита фторхинолонами или триметопримом должна составлять 2 недели (после установления предварительного диагноза). После повторного обследования больного антимикробную терапию рекомендуют продолжать суммарно до 4 - 6 недель только при положительном результате микробиологического исследования секрета простаты, взятого до начала лечения, или в случае, если у больного улучшилось состояние после приема антимикробных препаратов. При обнаружении атипичных внутриклеточных

микроорганизмов возможно назначение антимикробных препаратов из групп макролидов и тетрациклинов. Преимущества и недостатки различных антимикробных препаратов при лечении хронического инфекционного простатита представлены в табл. 3.

Фторхинолоны сегодня активны как в отношении грам-отрицательных бактерий, так и атипичных внутриклеточных микроорганизмов, а также способны воздействовать на бактерии в биологических пленках. С появлением фторхинолонов третьего поколения, таких как левофлоксацин (Таваник), спарфлоксацин (Спарфло); а также фторхинолонов четвертого поколения -моксифлоксацин (Авелокс), расширяются возможности для антимикробной терапии простатитов, обусловленных грам-положительными, анаэробными и атипичными внутриклеточными микроорганизмами. Следует отметить, что эти фторхинолоны способны в достаточной концентрации проникать через гематопростатический барьер, создавая высокие концентрации в ткани и секрете предстательной железы и в эякуляте. Антимикробные препараты, применяемые для лечения хронического инфекционного простатита, а также способы их применения приведены в табл. 4.

Проведенное в урологической клинике РГМУ в 2002 г. исследование эффективности Спарфло (спарфлоксацина) продемонстрировало высокую чувствительность микоплазменной и уреоплазменной урогенитальных инфекций к препарату при минимальном количестве нежелательных реакций в течение всего курса лечения. Микробиологическая эффективность применения Спарфло у 25 больных с урогенитальными микоплазменными и уреоплазменными инфекциями составила 88%, в то время как значительного уменьшения симптоматики удалось добиться у 85% больных. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что в течение 10-дневного курса антимикробной терапии удалось добиться эффективной элиминации возбудителя и уменьшения клинической симптоматики.

Группа препаратов	Препараты	Способы применения
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	По 500 мг 2 раза в сутки
	Офлоксацин	По 400 мг 2 раза в сутки
	Ломефлоксацин	По 400 мг 1 раз в сутки
	Левифлоксацин	По 250 мг 1 раз в сутки
	Спарфлоксацин	Первый прием 400 мг, затем по 200 мг 1 раз в сутки
	Моксифлоксацин	По 400 мг 1 раз в сутки
Тримето прила/сульфаметоксазол	Ко-тримоксазол	По 960 мг 2 раза в сутки
Тетрациклин	Доксициклин	Первый прием 200 мг, затем по 100 мг 2 раза в сутки (после еды)
Макролиды	Кларитромицин	По 250 мг 2 раза в сутки
	Рокситромицин	По 150 мг 2 раза в сутки (за 1 час до еды)
	Джозамицин	По 500 мг 2 - 3 раза в сутки за 1 ч до еды)

В 2003 г. мы провели открытое несравнительное исследование эффективности Авелокса (моксифлоксацина) в лечении больных с хроническим бактериальным простатитом, обусловленным грам-положительными микроорганизмами. Препарат назначали больным с рецидивирующим простатитом после неэффективных предшествующих курсов антимикробной терапии. Двухнедельный курс Авелокса привел к 100% эрадикации возбудителя и элиминации симптомов простатита у 23 из 25 больных, включенных в исследование. Исследование продемонстрировало высокую эффективность и безопасность препарата у данной категории больных.

Следует отметить, что больные с хроническим инфекционным простатитом должны принимать антибиотик фторхинолонового ряда в течение длительного периода времени (от 4 до 6 недель) для предотвращения вероятности рецидива инфекции нижних мочевых путей. Продолжительная терапия антибиотиками в низких профилактических дозах или супрессивная антимикробная терапия может применяться в случаях рецидивирующего или невосприимчивого к лечению простатита.

Лечение грибковых, вирусных и туберкулезных простатитов осуществляется по стандартным схемам в рамках терапии системного заболевания.

Терапия $\alpha 1$ -адреноблокаторами. В последнее время для лечения хронического инфекционного простатита используют также и $\alpha 1$ -адреноблокаторы, которые при приеме в течение не менее 3 мес существенно уменьшают боль в тазовой области, увеличивают максимальную объемную скорость потока мочи (по данным урофлоуметрии) и улучшают качество жизни больных. Действие этих препаратов является этиопатогенетическим и основано на блокировании постсинаптических нервных путей. В настоящее время для этой цели используют тамсулозин, альфузозин, а также доксазозин и теразозин по общим схемам. Эффективность лечения $\alpha 1$ -адреноблокаторами оценивают при помощи шкалы симптомов хронического простатита (NIH-CPS1) и по динамике показателей урофлоуметрии.

Заключение. Несмотря на огромное число исследований, в настоящий момент всех накопленных знаний явно недостаточно, чтобы четко определить природу хронического простатита и назначить этиопатогенетическое лечение. При этом чрезвычайно сомнительно, что в ближайшее время будет предложена универсальная схема комплексного лечения такого разнопланового заболевания, как хронический простатит. Тем не менее понимание определенных закономерностей, использование всего многообразия средств воздействия и собственного лечебного опыта всегда помогут найти для каждого больного индивидуальную схему лечения.