

На правах рукописи

СУХОРУКОВА Марина Витальевна

**ЭТИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
РАЗЛИЧНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ПРОСТАТИТАХ**

03.00.07 – микробиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Смоленск, 2006

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Научные руководители:

член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор Л.С. Страчунский

доктор медицинских наук, профессор Р.С. Козлов

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Белокрысенко Сергей Сергеевич
доктор медицинских наук, профессор Жестков Александр Викторович

Ведущее учреждение: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2006 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.046.01 при Федеральном государственном учреждении науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Автореферат разослан «_____» _____ 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат биологических наук

С.Ю. Комбарова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Хронический простатит (ХП) – широко распространенное заболевание, поражающее мужчин всех возрастных и социальных категорий. Так, по данным отечественных авторов, им страдают 8-35% мужчин в возрасте от 20 до 40 лет (Д.В. Кан, А.С. Сегал, 1980, О.Л. Тиктинский, 1984; В.Н. Ткачук, 1989; Н.А. Лопаткин 1998). В среднем, около 30% мужчин в возрасте от 20 до 50 лет имеют в анамнезе по крайней мере один эпизод простатита, что является поводом почти 25% всех зарегистрированных обращений к урологу (В.А. Lipsky, 1989).

В отличие от острого бактериального простатита, диагностика которого не представляет больших трудностей за счет ярких клинических проявлений, синдром ХП является проблемой, как для клиницистов, так и для врачей микробиологов (J.N. Krieger, L.A. McGonagle, 1989). Термин «хронический простатит» подразумевает под собой целый ряд различных состояний, которые сложно дифференцировать между собой на основании существующих диагностических методов (K.G. Naber, W. Weidner, 2000). Этот комплекс состояний наиболее точно определен как синдром различных типов хронической тазовой боли, нарушений мочеиспускания и сексуальной дисфункции, при которых тазовая боль является ведущим симптомом (J.N. Krieger e.a., 1996).

Согласно классификации Национального Института Здоровья США (НИЗ, 1995), выделяют следующие категории простатита: острый бактериальный простатит – категория I (острая инфекция предстательной железы); хронический бактериальный простатит (ХБП) – категория II, (рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (ИМП), признаки воспаления и бактерии в секрете предстательной железы, выявленные при бактериологическом исследовании); синдром хронической тазовой боли (СХТБ) – категория III, (болевого синдром в течение трех и более месяцев (С.Ж. Nickel, 1999), который, в свою очередь, подразделяется на воспалительный СХТБ – категория III А (признаки воспаления при отсутствии бактерий в секрете предстательной железы) и невоспалительный СХТБ – категория III В, (отсутствии признаков воспаления и бактерий в секрете предстательной железы); латентный (бессимптомный) простатит – категория IV (отсутствие клинических проявлений; заболевание выявляется при обследовании, предпринятом по другим показаниям).

Основным методом бактериологической диагностики ХП является предложенное в 1968 году Т.М. Миарес и Е.А. Стамей количественное сегментированное бактериологическое исследование мочи и индуцированной

простатической секреции (ИПС), позволяющее установить локализацию очага инфекции в мочевыводящих путях (МВП) (Е.М. Meares, Т.А. Stamey, 1968).

Следует отметить, что даже при установленном диагнозе ХП, этиология заболевания не всегда ясна и только у 5–10% пациентов удается выявить возбудитель при микробиологическом исследовании (W. Weidner e.a. 1991, К. Набер, 1999).

Несмотря на редкость доказанных случаев инфекции предстательной железы, антибактериальную терапию получает практически каждый пациент, обратившийся за медицинской помощью по поводу клинических проявлений, свойственных синдрому ХП/СХТБ (Т.Д. Moon, 1997, С.М. McNaughtton, e.a. 2000).

Однако, в отличие от острого бактериального простатита, антибактериальная терапия, целью которой является эрадикация возбудителя и улучшение качества жизни, показана лишь небольшой доле пациентов с клиническим синдромом ХП (Т.Е. Bjerklund Johansen e.a., 1998).

Выбор антибактериального препарата зависит от его активности в отношении выявленного или предполагаемого возбудителя и способности этого препарата достигать очага инфекции в адекватной концентрации.

С учетом вышеизложенного, очевидно, что, диагностика и лечение синдрома ХП и СХТБ, должны основываться на результатах обязательного бактериологического исследования (К.Г. Naber, 2000).

Общепризнанными возбудителями ХБП являются грамотрицательные бактерии, преимущественно *Escherichia coli* (65-80% случаев). *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., и *Pseudomonas aeruginosa* встречаются реже (W. Weidner, 1991, К.Г. Naber, 1999, J.C. Nickel, 2005). Вопрос о роли грамположительных бактерий (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* и коагулазанегативных стафилококков (КНС), а также, так называемых труднокультивируемых микроорганизмов (хламидий, микоплазм, трихомонад) дискутируется на протяжении трех десятилетий и до сих пор остается открытым. Эти микроорганизмы рассматриваются в настоящее время, как предполагаемые (маловероятные) возбудители ХП (J.C. Nickel, 2000).

Убедительной информации о распространенности различных форм синдрома ХП/СХТБ, этиологической структуре возбудителей ХБП в России недостаточно. Частота проведения микробиологических исследований остается низкой. Кроме того, из-за отсутствия унифицированного метода бактериологического обследования (исследуемый материал, метод забора) полученные данные являются трудно сопоставимыми.

Эти факты, а также стремительно нарастающая резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам, одной из причин которой является нерациональное применение антибиотиков, диктует необходимость изучения роли различных микроорганизмов в развитии отдельных форм синдрома ХП/СХТБ, а также оценки информативности некоторых видов микробиологических исследований для диагностики синдрома ХП/СХТБ.

Цель исследования

Определить роль культивируемых и труднокультивируемых микроорганизмов в развитии различных форм хронического простатита и разработать рекомендации по повышению качества микробиологической диагностики синдрома хронического простатита и хронической тазовой боли.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность различных форм хронического простатита в популяции пациентов с клиническим синдромом ХП / СХТБ в соответствии с современной классификацией.
2. Выявить этиологическую структуру хронического бактериального простатита.
3. Определить значение труднокультивируемых микроорганизмов (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*) при различных формах синдрома хронического простатита/хронической тазовой боли.
4. Оценить информативность количественного сегментированного бактериологического исследования мочи и секрета предстательной железы по методу Миарес-Стамей для топической диагностики инфекций нижних мочевыводящих путей.
5. Разработать рекомендации по повышению качества микробиологической диагностики хронического простатита в условиях клинико-диагностических лабораторий.

Научная новизна исследования

1. Впервые с использованием единого протокола исследования проведена оценка значения классических бактериальных возбудителей и труднокультивируемых микроорганизмов в развитии различных форм синдрома хронического простатита/хронической тазовой боли.
2. Выявлена низкая информативность исследования отдельных образцов мочи, секрета предстательной железы для диагностики синдрома хронического простатита/хронической тазовой боли.

3. Установлена распространенность различных форм хронического простатита в популяции пациентов с клиническим синдромом хронического простатита/хронической тазовой боли.
4. Определена современная структура возбудителей хронического бактериального простатита в России.

Практическая значимость результатов исследования

1. Полученные результаты позволяют рекомендовать в качестве основного метода для микробиологической диагностики хронического простатита использование количественного сегментированного бактериологического исследования мочи и секрета предстательной железы по методу Миарес-Стамей и резкое ограничение бактериологического исследования отдельных образцов мочи, секрета предстательной железы, мазков из уретры в виду их низкой информативности.
2. Полученные в результате работы данные позволят оптимизировать лабораторную диагностику синдрома хронического простатита с использованием ПЦР-анализа.

Положения, выносимые на защиту:

1. Распространенность хронического бактериального простатита (категория II) среди пациентов с клинически диагнозом «хронический простатит» составляет 8,2%, воспалительного синдрома хронической тазовой боли (категория IIIA) – 45,3%, невоспалительного синдрома хронической тазовой боли (категория IIIB) – 46,5%.
2. Наиболее частыми возбудителями хронического бактериального простатита являются грамотрицательные бактерии – преимущественно *E. coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*.
3. Выявление *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* в отдельном образце клинического материала не может свидетельствовать о наличии у пациента хронического бактериального простатита (категория II).
4. Диагноз хронического бактериального простатита может быть основан только на результатах количественного сегментированного бактериологического исследования мочи и секрета предстательной железы по методу Миарес-Стамей.

Внедрение результатов работы в практику

Метод количественного сегментированного бактериологического исследования мочи и секрета предстательной железы (метод Миарес-Стамей)

внедрен в работу микробиологических лабораторий Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии (НИИАХ СГМА), микробиологической лаборатории ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Смоленской области», в клиническую практику Смоленской областной клинической больницы, МЛПУ «Поликлиника № 3» г. Смоленска, клиники «Уромед» г. Смоленска.

Основные положения работы используются в учебном процессе на кафедре микробиологии, кафедре клинической фармакологии, НИИАХ, при проведении циклов специализации и усовершенствования врачей-бактериологов при Смоленской государственной медицинской академии.

Апробация работы

Результаты работы представлены: на цикле повышения квалификации врачей-урологов при кафедре урологии Российской медицинской академии последипломного образования (Москва, 2003); на конференции молодых ученых Смоленской государственной медицинской академии (Смоленск, 2004); 14 Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням (14th ECCMID) (Прага, 2004); V Международной конференции «Генодиагностика инфекционных заболеваний» (Москва, 2004); 15 Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням (15th ECCMID) (Копенгаген, 2005); на совместном заседании кафедр микробиологии, клинической фармакологии, урологии, НИИАХ Смоленской государственной медицинской академии (октябрь, 2005).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 4 – в зарубежной печати, 3 – в центральной печати.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, результатов и обсуждения полученных данных, заключения, выводов и научно-практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 6 рисунками. Список литературы состоит из 140 источников, из них 18 отечественных и 122 иностранных.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

Данное исследование являлось проспективным микробиологическим обсервационным исследованием значения различных микроорганизмов в развитии отдельных форм синдрома ХП/СХТБ, этиологии ХБП и распространенности различных форм хронического простатита среди пациентов с клиническим синдромом ХП/СХТБ.

В исследование включались пациенты старше 18 лет с клиническими симптомами хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли, обратившиеся за медицинской помощью в амбулаторные лечебно-профилактические учреждения г. Смоленска. В качестве контрольной была выбрана группа здоровых мужчин старше 18 лет без жалоб и клинических симптомов поражения мочевыводящих путей (МВП) и репродуктивной системы.

Всего в исследование было включено 172 пациента и 42 добровольца. Для каждого участника исследования заполнялась специально разработанная индивидуальная регистрационная карта, в которой указывались жалобы, анамнез заболевания, результаты объективного исследования и микробиологических методов исследования.

Для установления локализации очага инфекции в МВП и диагностики формы (категории) ХП согласно современной классификации НИЗ использовался метод количественного сегментированного бактериологического и микроскопического исследования мочи и секрета предстательной железы по Миарес-Стамей (так называемая 4-стаканная проба) (Е.М. Meares, 1968).

Микроскопическое и бактериологическое исследование мочи и секрета предстательной железы проводилось в микробиологической лаборатории НИИАХ СГМА.

Количественному бактериологическому исследованию подвергались первая порция мочи (ПМ-1), средняя порции мочи (ПМ-2), индуцированная простатическая секреция (ИПС) и порция мочи, полученные после массажа предстательной железы (ПМ-3), путем непосредственного нанесения 10 мкл каждого образца на чашки с кровяным агаром и агарами для селективного выделения грамотрицательных микроорганизмов и энтерококков. Такое же количество ИПС также наносилось на чашку Петри с агаром для культивирования облигатно анаэробных микроорганизмов. Чашки с кровяным агаром, а также герметично закрытые пакеты, содержащие чашки Петри и газогенератор атмосферы для культивирования анаэробных микроорганизмов, инкубировались при 35°C в атмосфере с повышенным

содержанием CO₂ (3-5%) в течение 1-5 суток. Чашки с селективными средами для выделения грамотрицательных аэробных и факультативно анаэробных бактерий инкубировались в аэробной атмосфере при 35°C в течение 24-48 часов. При работе с обнаруженными облигатно анаэробными бактериями посевы инкубировались при 35°C в анаэробной камере (Жоан, Франция) в атмосфере, содержащей 80% азота, 10% водорода и 10% CO₂.

Идентификация выделенных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов проводилась в соответствии со стандартными методами; облигатно анаэробных бактерий – с использованием коммерческих идентификационных систем для анаэробных бактерий (ID 32 А, биоМерье, Франция).

Состояние пациентов расценивали как:

- ХБП (категория II) при обнаружении 10 и более сегментоядерных лейкоцитов в поле зрения при микроскопии ИПС и бактерий, локализующихся в образцах, специфических для предстательной железы;

- СХТБ воспалительный (категория IIIА) – при обнаружении 10 и более сегментоядерных лейкоцитов в поле зрения при микроскопии ИПС и отсутствии бактериального возбудителя при использовании классических бактериологических методов;

- СХТБ невоспалительный (категория IIIВ) – при отсутствии (или обнаружении менее 10 в поле зрения) лейкоцитов и бактерий в образцах, специфических для предстательной железы.

Решение о том, что источником выделенных бактерий является предстательная железа, принималось в случае обнаружения бактерий в ИПС или ПМ-3 в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл (или $\geq 10^4$ КОЕ/мл – при обнаружении только грамположительных кокков) при отсутствии их в ПМ-1 и ПМ-2 (S. Arakawa e.a., 1999) или обнаружении бактерий в ИПС или ПМ-3 в концентрации в 10 и более раз, превышающей их концентрацию в ПМ-1 и ПМ-2 (E.M. Meares, T.A. Stamey, 1968, S. Arakawa e.a., 1999, J.N. Kriger e.a., 1999).

Так как колонизация передних отделов уретры анаэробными бактериями не изучалась, при обнаружении их в ИПС диагностически значимым считалось количество $\geq 10^5$ КОЕ/мл (которое, согласно рекомендациям Европейского руководства по лабораторной диагностике ИМП, является диагностически значимым при выделении бактерий из мочи у пациентов даже при отсутствии клинических проявлений (T. Kouri e.a., 2000)).

Молекулярно-биологическое исследование мазка из уретры и ИПС с целью выявления и дифференциации вероятной локализации труднокультивируемых микроорганизмов (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*,

M. hominis, *U. urealyticum*, *G. vaginalis*, *T. vaginalis*) в МВП проводилось с использованием сертифицированных ПЦР-тест-систем («АмплиСенс», Россия) в ФГУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва).

Вероятным источником данных возбудителей считалась предстательная железа при отрицательном результате ПЦР-анализа мазка из уретры и положительном результате исследования ИПС на наличие того же возбудителя.

Для регистрации полученных в ходе исследования результатов была создана специальная компьютерная база данных на основе пакета Microsoft Access 2000, с помощью которой производились первичная оценка и анализ данных.

Статистическая обработка данных проводилась в системе статистического анализа SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows XP).

Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной. При анализе количественных признаков проверка на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Проверка гипотезы о равенстве дисперсий проводилась с помощью критерия Левена. Количественные переменные, отличающиеся от нормального распределения, представлены в виде медианы, 25%-ного и 75%-ного квартилей. Качественные признаки представлены в виде долей – %, абсолютного числа.

Для сравнения количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения или равенству дисперсий, использовался критерий Вилкинсона-Манна-Уитни. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия Хи-квадрат и точного двустороннего критерия Фишера для частот меньше 5.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении количественного сегментированного бактериологического исследования бактерии были обнаружены в отдельных образцах клинического материала (мочи, ИПС) у 61 (35,5%) из 172 пациентов с клиническими проявлениями ХП/СХТБ. Бактерии выделены при исследовании ПМ-1 у 38 (22,1%) пациентов, ПМ-2 – у 14 (8,1%), ИПС – у 55(32%) и ПМ-3 – у 15 (8,7%) пациентов.

Таблица 1

Результаты бактериологического исследования у пациентов с синдромом ХП/СХТБ

Микроорганизм	Количество выделенных штаммов			
	ПМ-1	ПМ-2	ИПС	ПМ-3
<i>Staphylococcus</i> spp.	21	9	32	8
<i>Streptococcus</i> spp.	16	5	13	5
<i>Enterococcus</i> spp.	5	2	4	2
<i>E. coli</i>	7	2	4	3
Другие энтеробактерии			3	
<i>P. aeruginosa</i> и др. ГОНБ*		1	1	1
Анаэробные бактерии	не исслед.	не исслед.	6	не исслед.
Грам (+)бактерии** без идентификации	12		29	
Не обнаружено бактерий	134	158	117	157

* грамтрицательные неферментирующие бактерии

** при обнаружении роста 3 и более аэробных бактерий в одном образце их идентификация не проводилась

У отдельных пациентов обнаружено от 0 до 4 видов бактерий в одном образце. Во всех исследуемых образцах с большей частотой выделялись грамположительные бактерии: коагулазанегативные стафилококки (КНС), отличные от *Staphylococcus saprophyticus*, стрептококки (альфа-, бета- и негемолитические), энтерококки (табл. 1).

При проведении количественного сегментированного бактериологического исследования у здоровых добровольцев бактерии были выделены у 15 (35,7%) из 42 человек. В ПМ-1 – у 7 (16,7%), ПМ-2 – у 5 (11,9%), ИПС и ПМ-3 – у 12 (28,6%) и 3 (7,1%) обследованных соответственно.

У отдельных лиц обнаружено от 0 до 4 видов грамположительных бактерий в одном образце (КНС, отличные от *S. saprophyticus*, стрептококки (альфа-, бета- и негемолитические)) (табл. 2).

Среди всех изучаемых образцов клинического материала наибольшее количество положительных результатов обнаружено при бактериологическом исследовании ИПС, как у пациентов, так и у здоровых добровольцев (табл. 1, 2).

Таблица 2

Результаты бактериологического исследования здоровых добровольцев

Микроорганизм	Количество выделенных штаммов			
	ПМ-1	ПМ-2	ИПС	ПМ-3
<i>Staphylococcus spp.</i>	3	1	10	1
<i>Streptococcus spp.</i>	4	3	4	2
Грам (+)бактерии без идентификации*	6	6	13	3
Не обнаружено бактерий	35	37	30	39

* при обнаружении роста 3 и более аэробных бактерий в одном образцы их идентификация не проводилась

При анализе результатов количественного сегментированного бактериологического исследования мочи и ИПС по методу Миарес-Стамей в целом, предстательная железа была расценена, как источник выделенных бактерий, только у 30 (17,4%) из 172 пациентов с клиническим синдромом ХП/СХТБ. В контрольной группе не было выявлено лиц, у которых предстательная железа расценена как источник выделенных микроорганизмов (табл. 3).

Таблица 3

Частота выделения бактерий и их локализация у пациентов и здоровых добровольцев (*тест Миарес-Стамей*)

Бактерии и их локализация	Пациенты N=172		Контрольная группа N=42	
	N	%	N	%
Бактерии в ИПС (общее число «+» результатов)	55	32	12	28.6
Бактерии в предстательной железе (по данным теста Миарес-Стамей)	30	17,4	0	0
Уропатогены* в ИПС (общее число «+» результатов)	7	4,1	0	0
Уропатогены* в предстательной железе (по данным теста Миарес-Стамей)	6	3,5	0	0

* уропатогены – аэробные и факультативно-анаэробные бактерии с доказанными патогенными для МВП свойствами (*E. coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*).

В то же время, если при бактериологическом исследовании ИПС здоровых добровольцев, были выделены только грамположительные бактерии, не обладающие доказанным патогенным потенциалом для МВП, то при исследовании ИПС у 7 (4,1%) из 172 пациентов с клиническим синдромом ХП/СХТБ выделены, так называемые, уропатогенные бактерии (*E. coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*), в том числе у 6 (3,5%) пациентов – источником их выделения была расценена предстательная железа (табл. 3).

При проведении сравнительного анализа результатов бактериологического исследования не выявлено статистически значимых различий между общей частотой положительных результатов бактериологического исследования ИПС у пациентов с синдромом ХП/СХТБ и здоровых добровольцев ($p=0,67$; критерий Хи-квадрат).

В то же время, различия между частотой выделения бактерий, источником которых расценивается предстательная железа, у пациентов и здоровых добровольцев были статистически достоверными ($p=0,003$; критерий Хи-квадрат).

Частота выделения уропатогенных бактерий в целом и уропатогенных бактерий, локализующихся в предстательной железе, отличается между собой (табл. 3). Однако статистически достоверных различий между этими показателями в группе пациентов и здоровых добровольцев выявлено не было ($p=0,18$ и $p=0,60$ соответственно; критерий Хи-квадрат).

Точное определение источника выделяемых бактерий является одним из основополагающих этапов дифференциальной диагностики синдрома ХП/СХТБ. Полученные данные свидетельствуют о том, что при бактериологическом исследовании отдельных видов клинического материала (мочи, ИПС), установить происхождение обнаруженных бактерий не представляется возможным. Следовательно, проведение количественного сегментированного бактериологического исследования мочи и ИПС по методу Миарес-Стамей является необходимым этапом точного определения диагноза у пациентов с клиническим синдромом ХП/СХТБ.

Признаки воспаления ткани предстательной железы (наличие 10 и более лейкоцитов в поле зрения при микроскопии ИПС под 400-кратным увеличением), были выявлены у 91 (52,9%) из 172 пациентов. В контрольной группе не было выявлено лиц с количеством лейкоцитов в ИПС 10 и более в поле зрения (табл. 4).

Различия между количеством лейкоцитов, обнаруженных при микроскопии ИПС пациентов и здоровых добровольцев, были статистически достоверными ($p < 0,0001$) (критерий Вилкинсона-Манна-Уитни).

Таблица 4

Количество лейкоцитов в ИПС у пациентов с различными формами ХП/СХТБ пациентов и здоровых лиц

Группа	N	Мин.	25%	Медиа-на	75%	Макс.
Все пациенты	172	0	2	11	33	160
ХБП (категория II)	14	6	16	30	75	100
СХТБ воспалительный (категория IIIA)	77	10	19	31	73	160
СХТБ невоспалительный (категория IIIB)	79	0	0	2	6	9
Контрольная группа	42	0	0	0	5	8

Полученные данные, с одной стороны, подтверждают имеющиеся в литературе заключения о существовании достоверных различий между количеством лейкоцитов в ИПС у пациентов и здоровых мужчин. В то же время, данные других опубликованных исследований свидетельствуют о достаточно высокой частоте обнаружения лейкоцитов в ИПС у мужчин без клинических проявлений инфекции МВП (A.J. Schaeffer e.a., 1981).

Кроме того, в исследовании показано, что провести дифференциальную диагностику ХБП (категория II) и воспалительного СХТБ (категория IIIA) с применением одного лишь этого критерия не представляется возможным (табл. 4). Статистически достоверных различий между количеством лейкоцитов, обнаруженных в поле зрения у пациентов с ХБП и воспалительным СХТБ получено не было ($p = 0,89$, критерий Вилкинсона-Манна-Уитни).

Таким образом, полученные результаты, с учетом небольшого объема выборки здоровых добровольцев, не позволяют рекомендовать использование данного показателя в качестве единственного лабораторного критерия для диагностики синдрома ХП/СХТБ.

На основании сводных результатов количественного сегментированного бактериологического исследования мочи и ИПС состояние 2 пациентов было расценено как ИМП без вовлечения в патологический процесс предстательной железы (табл. 5), что составило 1,2 % от всех обследованных пациентов с клиническими симптомами, свойственными ХП (рис. 1).

Результаты теста Миарес-Стамей у пациентов с ИМП

Пациент	Количество выделенного м/о, КОЕ/мл				Микроорганизм	Лейкоциты, N (×400)
	ПМ-1	ПМ-2	ИПС	ПМ-3		
1	1×10^4	1×10^5	1×10^5	1×10^5	<i>E. coli</i>	0
2	– 1×10^5	1×10^5 1×10^5	– –	– 1×10^5	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	0

Обследование этих пациентов продолжено с учетом полученных данных в соответствии с принятыми в урологической практике стандартами диагностики ИМП.

Таким образом, использование количественного сегментированного бактериологического исследования мочи и ИПС по методу Миарес-Стамей позволило установить вероятность вовлечение в патологический процесс предстательной железы и дифференцировать категорию заболевания в соответствии с современной классификацией НИЗ (1995) у обследованных пациентов (рис. 1).

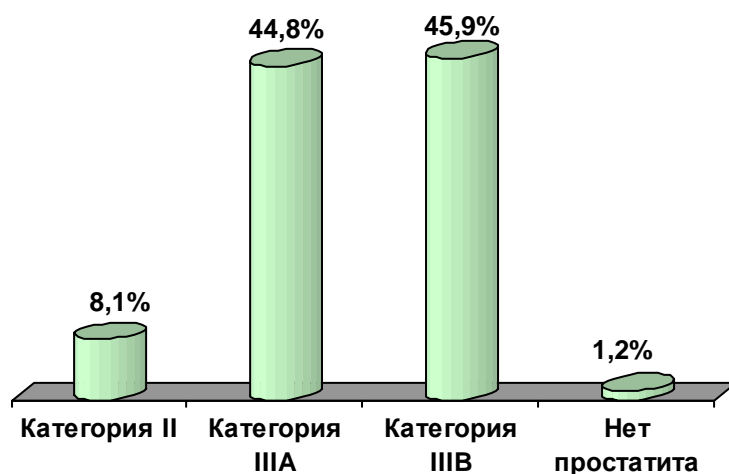


Рис. 1. Дифференциальная диагностика ИМП на основании результатов теста Миарес-Стамей

На основании результатов количественного сегментированного исследования мочи и ИПС по методу Миарес-Стамей (с применением культуральных методик выявления аэробных и анаэробных бактерий) была выявлена распространенность отдельных форм синдрома ХП/СХТБ среди 170 пациентов с клинико-лабораторными признаками ХП.

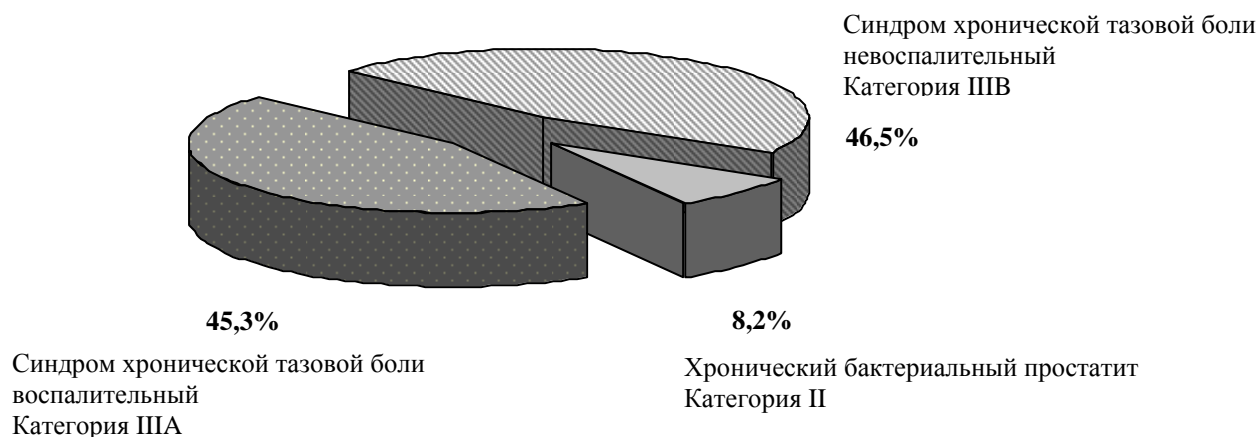


Рис. 2. Распространенность различных форм синдрома ХП/СХТБ

ХБП (категория II) обнаружен у 14 (8,2%) пациентов, воспалительный СХТБ (категория IIIA) – у 77 (45,3%), невоспалительный СХТБ (категория IIIB) – у 79 (46,5%) из 170 пациентов (рис. 2).

Полученные в исследовании данные об этиологической структуре ХБП свидетельствуют о ведущей роли грамотрицательных микроорганизмов с доказанными уропатогенными свойствами.

Таблица 6

Возбудители хронического бактериального простатита (категория II)

Микроорганизм	Количество выделенных штаммов	
	N	%
Грам(-)аэробные бактерии	10	52,6
<i>E. coli</i>	6	31,6
<i>E. aerogenes</i>	2	10,5
<i>K. oxytoca</i>	1	5,3
<i>A. lwoffii</i>	1	5,3
Грам (+)аэробные кокки	3	15,8
<i>Staphylococcus spp.</i>	2	10,5
<i>Enterococcus spp.</i>	1	5,3
Анаэробные бактерии	6	31,6
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	4	21,1
<i>Prevotella spp.</i>	2	0,5

Грамотрицательные палочки – представители семейства *Enterobacteriaceae*, составили 52,6% всех выделенных у данной категории пациентов бактерий и, в том числе *E. coli* (31,6%). В то же время, выявление более, чем у 15% пациентов с ХБП грамположительных кокков, оставляет их в разряде вероятных этиологических агентов данной формы заболевания (табл. 6).

Из данных, приведенных в таблице 7, видно, что бактерии чаще определялись в образце ИПС, чем в первой и/или средней порциях мочи.

Полученные данные свидетельствуют о том, что этиологически значимый микроорганизм был выявлен в ПМ-1 у 7 (50%), ПМ-2 – только у 2 (14%), а в ПМ-1 и ПМ-2 только у 1 (7%) из 14 пациентов с ХБП. Следовательно, исследование (первой и/или средней) отдельных порций мочи (первой и/или средней) не позволяет получить необходимую информацию для диагностики и дифференциации формы синдрома ХП/СХТБ, а также может привести к получению ложноотрицательных результатов бактериологического исследования или недооценке роли выделенного микроорганизма у данного пациента.

Таблица 7

Результаты исследования по методу Миарес-Стамей у пациентов с ХБП

	Количество выделенного м/о, КОЕ/мл				Микроорганизм	Лейкоциты, N (×400)
	ПМ-1	ПМ-2	ИПС	ПМ-3		
1	1×10^2	– *	1×10^5	–	<i>E. coli</i>	20
2	2×10^3	5×10^3	1×10^5	1×10^3	<i>E. coli</i>	12
3	1×10^3	–	1×10^5	–	<i>E. coli</i>	55
	–	–	1×10^4	–	<i>E. aerogenes</i>	
4	1×10^3	–	1×10^5	–	<i>E. coli</i>	6
	–	–	1×10^4	–	<i>K. oxytoca</i>	
5	5×10^3	–	5×10^4	–	<i>E. coli</i>	15
6	5×10^2	–	5×10^3	3×10^2	<i>E. coli</i>	100
7	–	–	5×10^4	–	<i>E. aerogenes</i>	10
8	–	–	1×10^4	–	<i>A. lwoffii</i>	100
9	–	–	1×10^4	–	<i>Enterococcus spp.</i>	33
10	–	–	1×10^4	–	<i>Staphylococcus spp.</i>	18
11	1×10^2	–	1×10^4	–	<i>Staphylococcus spp.</i>	28
			1×10^5		<i>Peptostreptococcus spp.</i>	
12			1×10^5		<i>Peptostreptococcus spp.</i>	100
13			1×10^5		<i>Peptostreptococcus spp.</i>	75
			1×10^5		<i>Prevotella spp.</i>	
14			1×10^5		<i>Peptostreptococcus spp.</i>	35
			1×10^5		<i>Prevotella spp.</i>	

* менее 10^2 КОЕ/мл

При использовании метода ПЦР, обладающего высокой чувствительностью, у пациентов с клинически проявлениями синдрома ХП труднокультивируемые микроорганизмы были выявлены: *N. Gonorrhoeae* – в 0,6% случаев в мазке из уретры и в 0,6% случаев в ИПС, *G. Vaginalis* – в 11,8% случаев в мазке из уретры и в 2,9% случаев в ИПС, *C. Trachomatis* – в 4,1 % случаев в мазке из уретры и в 4,7% случаев в ИПС, *M. hominis* – 5,9% случаев в мазке из уретры и в 4,7% случаев в ИПС, *U. urealyticum* – 21,8 % случаев в мазке из уретры и в 11,2% – в ИПС, *T. vaginalis* – 0,6% случаев в мазке из уретры и в 0,6% случаев в ИПС (табл. 8, 9).

Таблица 8

Сравнительная частота выявления труднокультивируемых микроорганизмов в мазке из уретры у пациентов с ХП и здоровых добровольцев

M/o	Контрольная группа N=42		Все пациенты N=170		ХБП (II) N=14		СХТБ (IIIА) N=77		СХТБ (IIIВ) (N=79)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>N. gonorrhoeae</i>	0	0	1	0,6	0	0	1	1,3	0	0
<i>G. vaginalis</i>	1	2,4	20	11,8	2	14,3	7	9,1	11	13,9
<i>C. trachomatis</i>	4	9,5	7	4,1	2	14,3	1	1,3	4	5,1
<i>M. hominis</i>	3	7,1	10	5,9	0	0	4	5,2	6	7,6
<i>U. urealyticum</i>	10	23,8	37	21,8	2	14,3	18	23,4	17	21,5
<i>T. vaginalis</i>	0	0	1	0,6	0	0	0	0	1	1,3
Не обнаружено	27	64,3	119	70,0	9	64,3	56	72,7	54	68,4

У здоровых лиц не было выявлено *N. gonorrhoeae* и *T. vaginalis*. Другие исследуемые микроорганизмы также выделялись у участников контрольной группы: *G. vaginalis* – в 2,4% случаев в мазке из уретры, *C. trachomatis* – в 9,5% случаев в мазке из уретры и в ИПС, *M. hominis* – в 7,1% случаев в мазке из уретры и в 4,8% случаев в ИПС, *U. urealyticum* – в 23,8% случаев в мазке из уретры и в 14,3 % случаев в ИПС.

Более высокая частота обнаружения ДНК исследуемых микроорганизмов в мазке из уретры по сравнению с ИПС, как у пациентов, так и у здоровых лиц, вероятно, свидетельствует о преимущественной локализации данных микроорганизмов в переднем отделе уретры.

Статистически достоверных различий, как между общей частотой выявления перечисленных труднокультивируемых микроорганизмов, так и каждого вида в отдельности, в мазке из уретры и ИПС пациентов и здоровых лиц не выявлено. Этот факт, с учетом высокой чувствительности метода

ПЦР, свидетельствует о том, что этиологическое значение *N. gonorrhoeae*, *G. vaginalis*, *C. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *T. vaginalis* в развитии синдрома ХП/СХТБ остается сомнительным.

Таблица 9

Сравнительная частота выявления труднокультивируемых микроорганизмов в ИПС пациентов с ХП и здоровых добровольцев

М/о	Контрольная группа N=42		Все пациенты N=170		ХБП (II) N=14		СХТБ (IIIA) N=77		СХТБ (IIIB) (N=79)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>N. gonorrhoeae</i>	0	0	1	0,6	0	0	1	1,3	0	0
<i>G. vaginalis</i>	0	0	5	2,9	2	14,3	0	0	4	5,1
<i>C. trachomatis</i>	4	9,5	8	4,7	2	14,3	1	1,3	5	6,3
<i>M. hominis</i>	2	4,8	8	4,7	0	0	5	6,5	3	3,8
<i>U. urealyticum</i>	6	14,3	19	11,2	2	14,3	10	13,0	8	10,1
<i>T. vaginalis</i>	0	0	1	0,6	0	0	1	1,3	0	0
Не обнаружено	31	73,8	134	78,8	9	64,3	64	83,1	60	75,9

Отдельные случаи выявления *C. trachomatis* (2), *M. hominis* (1), *G. vaginalis* (1), *T. vaginalis* (1) в ИПС при отсутствии их в мазках из уретры не позволяют сделать заключение об этиологическом значении данных микроорганизмов в развитии синдрома ХП в силу небольшого количества наблюдений.

Проведение качественной микробиологической диагностики у пациентов с клиническим синдромом ХП/СХТБ позволяет оценить с высокой степенью вероятности этиологию патологического процесса в предстательной железе, установить форму заболевания и, следовательно, выбрать оптимальный подход к терапии каждого конкретного пациента, а также ограничить необоснованное назначение антибактериальных препаратов у данной категории пациентов.

Выводы

1. Определено, что распространенность хронического бактериального простатита (категория II) среди пациентов с клинически диагнозом «хронический простатит» составила 8,2%, воспалительного синдрома хронической тазовой боли (категория IIIA) – 45,3%, невоспалительного синдрома хронической тазовой боли (категория IIIB) – 46,5%.

2. Выявлено, что наиболее частыми возбудителями хронического бактериального простатита (категория II) являются энтеробактерии (52,6%), преимущественно *E. coli* (31,6%).
3. Отсутствие статистически достоверных различий между частотой выявления труднокультивируемых возбудителей (*C. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *G. vaginalis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*) в мазке из уретры и секрете предстательной железы пациентов с синдромом хронического простатита и здоровых лиц свидетельствует о недоказанности этиологического значения данных микроорганизмов при хроническом простатите.
4. Установлено, что выявление труднокультивируемых возбудителей методом полимеразной цепной реакции в отдельном образце клинического материала не является основанием для установления диагноза хронического бактериального простатита (категория II) в виду наиболее вероятной преимущественной локализации данных микроорганизмов в уретре.
5. Показано, что количественное сегментированное бактериологическое исследование по методу Миарес-Стамей является объективной основой для точной диагностики хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли, в то время как исследование только отдельных образцов мочи, секрета предстательной железы, материала из уретры не позволяет выявить локализацию очага инфекции и установить форму заболевания.

Практические рекомендации

1. В качестве основного метода диагностики синдрома хронического простатита/хронической тазовой боли необходимо применять количественное сегментированное бактериологическое исследование мочи и индуцированного секрета предстательной железы (по методу Миарес-Стамей).
2. Результаты качественного выявления труднокультивируемых возбудителей с использованием полимеразной цепной реакции для установления их этиологической роли при синдроме хронического простатита следует использовать только в случаях обнаружения данных микроорганизмов в секрете предстательной железы и при их отсутствии в материале из уретры.
3. Необходимо резко ограничить проведение микробиологической диагностики синдрома хронического простатита с использованием только отдельных образцов мочи, секрета предстательной железы, мазков из уретры.

4. Следует ограничить применение антибактериальных препаратов только микробиологически доказанными случаями хронического бактериального простатита (категория II) и воспалительного синдрома хронической тазовой боли (категория IIIA).

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Результаты второго этапа программы внешнего контроля качества МАКМАХ в клинической микробиологии. Материалы научно-практического форума «Национальные дни лабораторной медицины России». Москва, 8-11 октября 2001 г., с. 26. (Соавт. Стецюк О.У., Кречикова О.И., Рябкова Е.Л., Галкин Д.В.).
2. Оценка этиологической роли труднокультивируемых микроорганизмов при хронических простатитах. // Тезисы VII Международной конференции МАКМАХ/ESCMID «Антимикробная терапия», 24-26 мая 2005 г., Москва, с. 54. (Соавт.: Страчунский Л.С., Гвасалия Б.Р., Шипулина О.Ю.)
3. Микробиологические аспекты диагностики хронического простатита. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006; 8 (1): 4-18. (Соавт.: Naber K.G.).
4. The results of IACMAC External Quality Assurance (EQA) program for identification and antimicrobial susceptibility testing (AST) of gram-positive bacteria in Russia. Proceedings of International Congress on Chemotherapy. Amsterdam, Netherlands; June 30 – July 3 2001; S141, abstr. P.27.079. (Co-authors: Stetsiouk O.U., Riabkova E.L., Galkin D.V., Stratchounski L.S.)
5. Prevalence and aetiology of chronic bacterial prostatitis // Proceeding of the 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 1-4 May 2004; Prague, Czech Republic, p. 259, abst. P977. (Co-authors: Gvasalia B., Tascherev I., Stratchounski L.).
6. Presence of difficult-to-culture organisms in urogenital specimens of healthy men // Proceeding of the 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2-5 April 2005; Copenhagen, Denmark, p. 131-132 abst. R500. (Co-authors: Stratchounski L., Gvasalia B., Shipulina O.).
7. The role of *Chlamydia trachomatis* in Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (Co-authors: Kozlov R, Malev I., Shipulina O., Stratchounski L.). Accepted for presentation at the 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 1-4 April 2006; Nice, France.