

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский университет дружбы народов  
имени Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

Игнатъев Алексей Владиславович

**МИКРОБИОТА СЕКРЕТА ПРОСТАТЫ  
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ**

3.1.13. Урология и андрология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Кадыров Зиёратшо Абдуллоевич

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ВВЕДЕНИЕ.....                                                                                                                                                  | 4   |
| ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ<br>ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....                                                         | 13  |
| 1.1 Этиология и патогенез хронического простатита .....                                                                                                        | 13  |
| 1.2 Хронический простатит / синдром хронической тазовой боли или<br>хронический абактериальный простатит .....                                                 | 16  |
| 1.3 Диагностика хронического простатита.....                                                                                                                   | 17  |
| 1.4 Роль инфекции в развитии хронического простатита .....                                                                                                     | 19  |
| 1.5 Масс-спектрометрия микробных маркеров при хроническом простатите ...                                                                                       | 26  |
| 1.6 Влияние антибиотиков на микробиом человека .....                                                                                                           | 29  |
| 1.7 Результаты и выводы обзора литературы .....                                                                                                                | 36  |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....                                                                                                                 | 37  |
| 2.1. План обследования пациентов и контрольной группы .....                                                                                                    | 39  |
| 2.2 Масс-спектрометрия микробных маркеров уретры и секрета предстательной<br>железы .....                                                                      | 42  |
| 2.2.1 Методика выполнения МСММ соскоба уретры и секрета предстательной<br>железы.....                                                                          | 42  |
| 2.2.2 Определения референсных значений показателей МСММ микробиоты<br>уретры и секрета предстательной железы .....                                             | 45  |
| 2.3 Статистический анализ .....                                                                                                                                | 48  |
| ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА<br>ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ .....                                                                      | 50  |
| 3.1 Клиническая характеристика обследованных пациентов .....                                                                                                   | 50  |
| 3.2 Анализ результатов лабораторных и инструментальных методов<br>исследования .....                                                                           | 55  |
| 3.3 Резюме.....                                                                                                                                                | 59  |
| ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОБИОТЫ<br>УРЕТРЫ И СЕКРЕТА ПРОСТАТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ<br>ПРОСТАТИТОМ КАТЕГОРИИ II И IIIa.....            | 61  |
| ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ СЕКРЕТА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ<br>ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКИМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ<br>ПРОСТАТИТОМ ДО И ПОСЛЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ..... | 79  |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....                                                                                                                                               | 98  |
| ВЫВОДЫ .....                                                                                                                                                   | 106 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....                                                                                                                                 | 108 |

|                                              |     |
|----------------------------------------------|-----|
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ..... | 109 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....                       | 110 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....                       | 111 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 1 .....                           | 129 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Хронический простатит (ХП) является наиболее распространенным урологическим диагнозом у мужчин моложе 50 лет и третьим по частоте диагностируемым мужским урологическим заболеванием [6, 7, 73, 113, 129]. На это заболевание приходится до 25 % всех амбулаторных урологических консультаций и амбулаторных посещений, и по оценкам, им страдают 5% всех мужчин в возрасте от 20 до 50 лет [129]. На долю ХП приходится около 2 миллионов амбулаторных посещений ежегодно в Соединенных Штатах Америки [129].

Хронический простатит оказывает значительное негативное влияние на качество жизни и в этом отношении сопоставим с другими хроническими заболеваниями (например, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом) [86, 129]. Несмотря на то, что ХП широко распространен в клинической практике, его часто неправильно диагностируют, классифицируют и неадекватно лечат, что приводит к хронизации болезни и общей неудовлетворенности пациентов. Своевременная диагностика ХП и правильная его клиническая классификация позволят своевременным и надлежащим лечением улучшить исходы заболевания и сведут к минимуму заболеваемость пациентов [7, 13, 60, 86, 129]. Одним из факторов развития ХП остается недолеченный уретрит [115, 152].

Общеизвестные клинические симптомы ХП такие как: боли в малом тазу, дизурия и, в частности, странгурия, рези при мочеиспускании, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, сексуальные дисфункции характерные как для больных хроническим бактериальным простатитом (ХБП), так и хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) или хроническим абактериальным простатитом (ХАП) [39, 46]. Несмотря на характерные клинические проявления, верифицированная инфекция в секрете предстательной железы (СПЖ) остается основным лабораторным критерием дифференцировки данных между ХБП и ХАП при повышенном содержании лейкоцитов [39, 46] и таким образом, верифицированная инфекция при ХБП

снимает вопрос о тактике лечения, что нельзя сказать о ХАП с неблагоприятным клиническим исходом и неясной этиологией [4, 5]. Аналогичная ситуация наблюдается при хроническом негемококковом уретрите (ХНУ), где с помощью секвенирования гена 16S рРНК были идентифицированы таксоны бактерий (*Haemophilus influenzae* и *Corynebacterium*), ассоциированные с ХНУ [152].

С другой стороны, роль инфекционного фактора в развитии ХАП остается дискуссионной, так как, стандартный бактериологический анализ обнаруживает около десяти родов аэробных МО из числа энтеробактерий, аэробных кокков и псевдомонад [11, 13, 19, 36, 69]. Использование метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени тоже имеет свои недостатки из-за ограниченного определения количества МО. Кроме того, существование биопленок при хронических инфекциях требует совершенно новых подходов к их диагностике и лечению. Современные диагностические методики для исследования биоматериала у мужчин (ПЦР, иммунологические тесты и технологии клеточных культур McCoy cells, 16s rRNA/DNA sequencing, масс-спектрометрия микробных маркеров –МСММ) позволяют идентифицировать в нем различные таксоны микроорганизмов, включая биопленки и в этой связи некоторые авторы в своих публикациях высказываются о возможной роли неverified инфекции при ХП/СХТБ [11, 12, 13].

В этой связи идентификация МО с помощью МСММ является малоизученным и одним из наиболее усовершенствованных методик, наряду с методом амплификации нуклеиновых кислот [3, 5, 13, 52].

Метод газовой хроматографии масс-спектрометрии (ГХ-МС; Патент РФ № 2715223, 02.26.2020) основан на методе регистрации микробных маркеров с помощью газовой хроматографии масс-спектрометрии [38], который позволяет количественно определять микробные маркеры в биологических средах, включая анаэробы, актинобактерии, вирусы и грибы, а также получать результаты трех дополнительных показателей: суммарной микробной нагрузки, содержания эндотоксина и плазмалогена; итого – 60 показателей.

Другой недостаточно изученной проблемой является воздействие антибактериальных препаратов на микробиоту СПЖ [52, 57]. В литературе в последние годы появились работы, описывающие влияние антибиотиков на микробиоту кишечника и некоторых других органов, кроме простаты [78, 90, 103, 136]. В то же время нужно учитывать, что микробиота многих органов, включая простату, во многом зависит от микробиоты кишечника [14, 155].

Таким образом, роль МСММ в исследовании микробиоты ХП как на этапе диагностики, так в процессе лечения мало изучена, а результаты проведенных единичных к настоящему моменту исследований мало информативны, поэтому необходимость получения новых данных делает целесообразным проведение настоящего исследования.

### **Степень разработанности темы**

В настоящее время очень мало данных о сравнительном анализе состава и структуры МО уретры и СПЖ у пациентов с хроническим простатитом категории II и IIIa с помощью МСММ [57]. Появление новых методов лабораторного исследования секрета простаты, таких как секвенирование 16s рРНК и МСММ, дало возможность обнаружить более широкий спектр микроорганизмов и провести динамический контроль состава и структуры микробиоты разных органов в процессе лечения. В доступной литературе мало работ по исследованию микробиоты предстательной железы до и после антибактериального лечения [14, 52, 155].

Таким образом, отсутствие научно-обоснованных работ по изучению микробиоты уретры и СПЖ при хроническом простатите категории II и IIIa с помощью МСММ, а также по изменению состава и структуры микробиоты секрета простаты под воздействием антибактериальной терапии подчеркивает актуальность проведения данного исследования. Полученные результаты позволят внести ряд дополнений в существующие рекомендации по диагностике и лечению больных ХП.

**Цель работы** – улучшение результатов диагностики пациентов с хроническим простатитом.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клинико-инструментальные особенности у пациентов с хроническим бактериальным простатитом и абактериальным простатитом категории IIIa.
2. Изучить структуру микробиоты уретры и предстательной железы у здоровых добровольцев и пациентов с хроническим бактериальным простатитом и абактериальным простатитом категории IIIa культуральным, ПЦР методами и МСММ.
3. Выявить наиболее значимые корреляционные связи между отдельными группами МО и симптомами хронического простатита по шкале NIH-CPSI железы у пациентов с хроническим простатитом.
4. Провести сравнительный анализ микробиоты предстательной железы у пациентов с хроническим бактериальным простатитом до и после антибактериального лечения с помощью культуральных и не культуральных (ПЦР и МСММ) методов.

**Научная новизна**

Проведена оценка клинико-инструментальных особенностей пациентов с хроническим простатитом категории II и IIIa.

Впервые предложен способ определения референтных значений микроорганизмов уретры и ПЖ у здоровых и пациентов с хроническим простатитом по количественному содержанию химических микробных маркеров с использованием данных хромато-масс-спектрометрического анализа (патент РФ 2812604 от 31.01.2023 г. «Способ диагностики хронического уретрита у мужчин»). «Способ определения референтных значений показателей микроорганизмов в предстательной железе, исследуемых методом хромато-масс-спектрометрии» (патент 791489C1 от 09.03.2023 г).

Впервые проведена количественная характеристика микробиоты

предстательной железы у пациентов с хроническим простатитом категории II и IIIa методом МСММ.

Впервые выявлены наиболее значимые корреляционные связи между отдельными группами МО по данным МСММ и Андрофлоры, и симптомами хронического простатита по шкале NIH-CPSI у пациентов с хроническим простатитом.

Впервые изучены состав и структура микробиоты секрета предстательной железы пациентов с хроническим простатитом категории II до и после антибактериального лечения с помощью ПЦР (Андрофлор) и МСММ.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В работе проанализированы клинично-инструментальные особенности пациентов с хроническим простатитом категории II и IIIa, дана характеристика структуры микробиоты уретры и секрета предстательной железы культуральным, ПЦР и МСММ методами как у здоровых, так и пациентов. Установлена достоверная разница в количественном и качественном составе микробиоты секрета предстательной железы у пациентов с хроническим простатитом категории II по сравнению с категорией IIIa, указывающая на дисбиоз. Выявлены наиболее значимые корреляционные связи между отдельными группами МО и симптомами хронического простатита.

Продemonстрировано, что применение антибактериальной терапии существенно изменяет состав и структуру микробиоты секрета предстательной железы у пациентов с хроническим простатитом категории II, что требует дальнейшего изучения с целью использования профилактических мер параллельно с основным лечением.

Предложен алгоритм обследования пациентов с хроническим простатитом категории II и IIIa с включением метода МСММ, с целью выявления недодиагностированных микроорганизмов и динамики состояния микробиоты в процессе лечения.

## Методология и методы исследования

Диссертационная работа проводилась в 3 этапа: исследования мочи, соскоба уретры, секрета простаты с целью рандомизации мужчин по группам здоровых и пациентов с ХП категории II и IIIa; исследования состояния микробиоты СПЖ у здоровых добровольцев и пациентов с хроническим простатитом категории II и IIIa методом МСММ; исследования состояния микробиоты СПЖ у пациентов с хроническим простатитом категории II до и после антибактериальной терапии методом МСММ (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует п. 1 «Исследований по изучению этиологии, патогенеза и распространенности урологических и андрологических заболеваний (воспалительные процессы)» и п. 2 «Разработки и усовершенствования методов диагностики и профилактики урологических и андрологических заболеваний» паспорта специальности 3.1.13. Урология и андрология.

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

1. У пациентов с ХБП по некоторым показателям отмечено более тяжелое клинико-лабораторное течение заболевания по сравнению с хроническим абактериальным простатитом (ХАП) категории IIIa.

2. Абсолютные показатели микрофлоры СПЖ железы по данным МСММ пациентов с ХАП категории IIIa характеризовались более высоким абсолютным уровнем анаэробов и резидентных микроорганизмов по сравнению с пациентами с ХБП и контрольной группы ( $p<0,05$ ) и низким уровнем «Кокки, бациллы» и «Энтеробактерии», чем у пациентов с ХБП категории II ( $p<0,05$ ).

3. Установлены значимые корреляционные связи между увеличением количества кокков и бацилл, некоторых анаэробов (*Clostridium perfringens*, *Lactobacillus* spp., *Eubacterium* spp, *Propionibacterium jensenii*), а также *Pseudomonas aeruginosa* (по данным МСММ) и оценкой симптомов хронического простатита по шкале NIH-CPSI.

4. Применение антибактериальной терапии существенно изменяет состав и структуру микробиоты СПЖ по данным МСММ и Андрофлоры у пациентов с ХП категории II.

### **Внедрение в практику**

Основные результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», а также в

практическую работу медицинского центра «СМ-Клиника», ФГОУ ЦКБ РЖД, медицинский центр «Авиценна».

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Основные положения диссертации доложены на научно-практической конференции «Андрологическое здоровье мужчин в современных условиях» в рамках «Медицинской образовательной недели РУДН: наука и практика – 2023» (Сочи, 2023); на XIV конференции урологов Московской области «Актуальные вопросы урологии. Организационные и научные перспективы» (г. Жуковский – 2023); на научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы мужского здоровья» (Москва, РУДН, 2023); на VIII конференции «Инновационные технологии охраны репродуктивного здоровья» (Сочи, 2024); на XX конгрессе «Мужское здоровье» (Сочи, 2024); на VI Невском урологическом форуме (Санкт-Петербург, 2024); на XXIV конгрессе РОУ (Екатеринбург, 2024).

Апробация диссертации проводилась на расширенном заседании кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики и общей врачебной практики МИ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» 28.06.2024 г.

### **Публикации**

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 6 работах, из них 2 в изданиях из перечня РУДН/ВАК и 4 публикации в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus/Web of Science. Получены 2 патента на изобретения.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 130 страницах, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и предложенных перспектив дальнейшей разработки

темы. Список литературы включает 158 источников. В работе имеется 14 таблиц и 28 рисунков.

### **Личный вклад соискателя**

Автор самостоятельно провел литературный поиск работ по проблеме данного исследования среди отечественных и зарубежных источников, самостоятельно сформулировал цель и задачи исследования, а также разработал его дизайн. Автор диссертации лично курировал пациентов с ХП, проводил забор биологических материалов, необходимых для проведения лабораторных исследований (сбор мочи, соскобы уретры, взятие секрета простаты), сравнивал результаты обследования пациентов до и после лечения. Соискатель выполнил статистическую обработку данных совместно с Центром статистических исследований (Санкт-Петербург), дальнейшую интерпретацию и анализ полученных результатов, сформулировал основные положения, выводы и практические рекомендации диссертации. Принимал активное участие в конференциях, выступая с докладами по теме диссертации и самостоятельно занимался написанием научных публикаций.

## **ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Хронический простатит является наиболее распространенным урологическим диагнозом у мужчин моложе 50 лет и третьим по частоте диагностируемым мужским урологическим заболеванием [6, 7, 73, 113, 129]. На это заболевание приходится до 25 % всех амбулаторных урологических консультаций и амбулаторных посещений, и, по оценкам, им страдают 5 % всех мужчин в возрасте от 20 до 50 лет [129]. Воспалительные заболевания предстательной железы (ПЖ) довольно широко распространены: на их долю приходится около 2 миллионов амбулаторных посещений ежегодно в Соединенных Штатах Америки [129]. Эти посещения поровну распределяются между первичной медико-санитарной помощью и урологией [129].

Хронический простатит оказывает значительное негативное влияние на качество жизни и в этом отношении сопоставим с другими хроническими заболеваниями (например, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом) [86]. Своевременная диагностика и правильная клиническая классификация позволят своевременным и надлежащим лечением улучшить исходы болезни и сведут к минимуму заболеваемость пациентов [9, 13, 60, 86, 129].

### **1.1 Этиология и патогенез хронического простатита**

Как и острый бактериальный простатит, ХБП (категория II NIN; ХБП) имеет идентифицируемый инфекционный организм, в то время как этиология ХП/СХТБ или ХАП (категория III NIN) изучена недостаточно. Воздействие патогенов, сопутствующие заболевания, анатомические отклонения, физиологические изменения и иммунодефицит помогают объяснить этиологию хронического бактериального простатита [13, 46, 86, 129].

Хронический бактериальный простатит чаще всего вызывается возбудителем, нередко вследствие неполной его эрадикации, или

рецидивирующей инфекцией. Уропатогены могут проникать в ПЖ через уретру, внутрипростатический протоковый рефлюкс либо путем прямой миграции ректальных бактерий во время трансректальных процедур на ПЖ. Инфекция может распространиться после половых контактов, гематогенным или лимфатическим путем, а также при контакте с окружающими органами. Грамотрицательные организмы, особенно кишечная палочка, являются наиболее распространенной причиной инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей и простаты. *E. coli* и другие бактерии, включая *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococci*, и иногда редкие анаэробы, такие как *Bacteroides*, могут быть этиологическим фактором ХБП [86, 129, 149, 152, 154].

У сексуально активных мужчин важно учитывать роль атипичных микроорганизмов, включая хламидий и другие инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), и редкие патогены, такие как *Candida*, *Cryptococcus*, *Mycoplasma*, *M. tuberculosis*, *Cytomegalovirus*, *Coccidioides*, *Blastomyces* и *Histoplasma*, которые были вовлечены в группы риска, особенно в регионах мира, где здравоохранение менее доступно [40, 66, 70, 112, 126, 129, 130, 132, 133].

Снижение защитных механизмов организма повышает вероятность манифестации инфекции. Их можно разделить на механизмы, связанные с мочевыводящими путями, и системные факторы [129].

Факторы, способствующие бактериальной колонизации мочевыводящих путей, включают фимоз, неполное опорожнение мочевого пузыря и установленные по уретре постоянные мочевые катетеры, инструментальные методы, способствуют миграции патогенов в верхние отделы мочевыводящих путей [129].

Внутрипростатический протоковый рефлюкс мочи, наличие камней в ПЖ являются персистирующим очагом инфекции, изменяя химический состав секрета ПЖ в ответ на воспаление и инфекцию, снижая проникновение и эффективность противомикробных препаратов [33, 119, 129].

Другой актуальной проблемой является образование биопленок при ХБП глубоко в канальцах и закупоренных протоках ПЖ, которые могут скрывать бактерии и дают стерильные результаты бактериологических анализов даже у

пациентов со стойкими симптомами [129].

Системные факторы риска характерны не только для простатита, но и для всех инфекций, и включают пожилой возраст, курение, хронические заболевания, такие как ВИЧ и рак, гематологические нарушения и прием определенных лекарств, включая стероиды, базисные противовоспалительные препараты, биологические иммунодепрессанты и химиотерапевтические препараты [126, 129].

У 10 % пациентов с острым бактериальным простатитом (категория I NIH) развивается ХБП, а еще у 10 % из этой группы впоследствии развивается ХП/СХТБ [126, 129]. Механизмы такого прогрессирования болезни включают неадекватное, частичное или незавершенное лечение острого бактериального простатита, нелеченные проблемы с мочеиспусканием и инфицированные камни в ПЖ. Причиной неполного лечения может быть неправильный подбор антибиотиков, низкая биодоступность препарата, недостаточное проникновение в ткани ПЖ, устойчивость бактерий к противомикробным препаратам, недостаточная продолжительность терапии, ослабленные механизмы иммунной защиты организма или повторная инфекция [119].

Учитывая широкий спектр клинических проявлений ХП/СХТБ, а также непредсказуемую реакцию на лечение, его этиология, вероятно, многофакторна, включая анатомические различия, генетическую предрасположенность, аномальный иммунный ответ, нейровоспаление, измененные защитные механизмы организма, дисфункциональное мочеиспускание, рефлюкс в простатические протоки, токсические или воспалительные химические вещества или лекарственные препараты для нормализации мочеиспускания, нейроэндокринные нарушения, миофасциальные расстройства тазового дна и психологические факторы. Хроническая боль является общим фактором при этих состояниях [126, 129].

Воспалительная реакция обеспечивает логическую основу для подклассификации ХП/СХТБ, основанную на предположении, что симптомы, связанные с инфекцией или воспалением, представляют собой разную этиологию. Исходя из этого, ХП/СХТБ подразделяется на воспалительную и

невоспалительную категории в зависимости от наличия или отсутствия повышенного количества лейкоцитов в моче, семенной жидкости или СПЖ [129].

Убедительные доказательства инфекционной этиологии часто отсутствуют при воспалительном ХП/СХТБ, несмотря на возможное присутствие лейкоцитов в секрете ПЖ или сперме. Специфическая технология ПЦР для выявления атипичных микроорганизмов, таких как *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycobacterium tuberculosis*, микоплазма и *Chlamydia trachomatis*, а также вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) и цитомегаловирус, была использована для получения доказательств инфекции, которые невозможно получить обычным выполнением бактериологического анализа путем посева мочи на питательные среды. Таким образом, простата является мишенью для лечения, но ответ на специфическую антибактериальную терапию не всегда предсказуем [126, 129].

ХП/СХТБ определялся как рецидивирующая или хроническая боль в мочеполовой системе, ПЖ или органах малого таза без признаков инфекции мочевыводящих путей. Это, безусловно, наиболее распространенная форма хронического простатита, на долю которой приходится около 90 % всех случаев, и наиболее частый урологический диагноз у мужчин моложе 50 лет [82, 89, 104].

## **1.2 Хронический простатит / синдром хронической тазовой боли или хронический абактериальный простатит**

Хотя патофизиология ХП/СХТБ или ХАП мало изучена, но считается, что она включает скрытые или атипичные инфекции, аутоиммунные факторы, аномальную или сниженную иммунную реакцию, невропатию, нейропатическое повреждение в ответ на инициирующий фактор или триггер, психологические проблемы или нервно-мышечные состояния [19, 50, 60, 71, 79, 84, 93, 128, 129]. Более тяжелые проявления хронического абактериального простатита с воспалительным компонентом ассоциированы с увеличением значения индекса массы тела [2].

Симптомами ХП/СХТБ считают боль в мочеполовой системе, СНМП, сексуальную дисфункцию и психологическую реакцию [74, 126, 129].

Симптомы нарушения функций нижних мочевыводящих путей СНМП, включая ургентность позыва на мочеиспускание, учащенное и затрудненное мочеиспускание, часто присутствуют при ХП/СХТБ [74, 127].

Сексуальная дисфункция часто встречается у мужчин с ХП/СХТБ, ухудшая общее его качество жизни, а также косвенно способствует эректильной дисфункции [74, 126].

Патофизиологическая связь между ХП/СХТБ и мужским бесплодием включает в себя несколько аспектов, которые еще недостаточно изучены. У пациентов с ХП/ХПП было выявлено ухудшение показателей спермы и предложено несколько механизмов, отражающих предполагаемую патофизиологическую связь между ХП/ХПП и бесплодием, включая воспаление придатков яичек, метаболический синдром, воспалительные заболевания кишечника, сопутствующую инфекцию ВПЧ и аутоиммунные заболевания [82, 84, 104, 145, 150, 158].

### **1.3 Диагностика хронического простатита**

Диагностика ХБП и ХАП проводится в соответствии с алгоритмом, рекомендованным Российским обществом урологов [1], Европейской урологической ассоциацией [96] и Стандартом первичной медико-санитарной помощи при ХП 2012 года, которая включает анализ состояния пациента с применением различных валидизирующих опросников, чтобы оценить и классифицировать описываемые симптомы. Они, хотя и не являются диагностическими, однако позволяют объективно оценить реакцию на терапию [74, 119]. К ним относятся: международная шкала симптомов простаты (IPSS) (для оценки расстройств мочеиспускания); классификация UPOINTS (мочевая, психосоциальная, органоспецифическая, инфекционная, неврологическая, болезненность) для определения фенотипа; опросник состояния здоровья

пациента-9 (PHQ-9); опросники генерализованной тревоги и депрессии-7 (GAD-7) для определения психосоциальных элементов [89, 117, 130]. Половая функция (расстройства либидо, эрекции, их длительность, качество жизни) оценивается с помощью опросников «Международный индекс эректильной функции» (МИЭФ-5, IIEF-5) и «Сексуальная формула мужская» (СФМ) [1, 43, 138].

Известно, что клиническая симптоматика ХБП и ХП/СХТБ почти совпадает, и единственным дифференциально-диагностическим признаком является наличие инфекционного фактора. Диагноз ХП/СХТБ следует рассматривать в тех случаях, когда симптомы (тазовая боль, СНМП) являются стойкими или рецидивирующими в течение более 3 месяцев и невосприимчивыми к начальной фармакотерапии при отсутствии альтернативного диагноза [74, 83, 119, 122, 124, 126, 129]. Нарушение эякуляции, эректильная дисфункция и снижение либидо ухудшают состояние пациента, в том числе в связи с возникновением выраженной тревоги и депрессии. Влияние этой симптоматики на пациента и его поведение приводит к ухудшению качества его жизни и требуют серьезного внимания от врача [5, 126].

Обследование пациента должно включать тщательную пальпацию органов брюшной полости, включая осмотр грыжевых отверстий, наружных половых органов и промежности, и завершаться пальцевым ректальным исследованием, при котором, в дополнение к исследованию ПЖ на его размеры, текстуру, асимметрию, наличие узелков и болезненности, следует обратить внимание на чувствительность/дискомфорт семенных пузырьков и наличие или отсутствие каких-либо миофасциальных триггерных точек, которые могут указывать на ХП/СХТБ [74, 95, 130].

С целью идентификации микроорганизмов (МО) согласно рекомендациям Guidelines EAU проводят исследование общего и бактериологического анализов мочи, ИППП (*C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis* и др.), выполняют урофлоуметрию и устанавливают наличие или отсутствие остаточной мочи, 4-стаканную пробу (по Е.М. Meares и Т.А. Stamey) или 2-стаканную пробу (Никель), микроскопию СПЖ или первой порции мочи, полученной после массажа ПЖ; бактериологического анализа СПЖ, мочи, полученной после массажа ПЖ, и/или

спермы. При этом к каждому пациенту нужно подходить индивидуально при выборе методов исследования [19, 21, 32, 138, 156].

Лучевые методы диагностики (УЗИ, МРТ) могут использоваться выборочно в особых случаях для исключения абсцессов, камней в предстательной железе или анатомических аномалий [18, 21, 33, 77, 113, 129, 134].

#### **1.4 Роль инфекции в развитии хронического простатита**

В клинической практике в связи со сходными клиническими проявлениями ХП только верифицированный возбудитель позволяет провести различие между ХБП и ХП/СХТБ [129].

Если для ХБП идентифицированная инфекция в СПЖ или эякуляте решает вопрос о дальнейшей тактике лечения, то пациенты с ХАП, как правило, нередко не имеют в анамнезе инфекций мочевыводящих путей, и результаты их бактериологического анализа будут отрицательными. В этой связи ХАП находится в фокусе современных исследований ввиду того, что это наиболее распространенная разновидность заболевания с наименее удовлетворительными результатами лечения [19, 28].

Известно, что в развитии простатита, кроме известных возбудителей, не маловажную роль играют атипичные возбудители, такие как хламидии, микоплазмы, вирусы, микобактерии туберкулеза и другие [12, 32, 51, 53, 81, 127, 131].

J. Pritesh и соавт. (2020) среди больных ХП/СХТБ у 26 (52%) выявили положительный результат на ВПЧ, по сравнению с 6 (12%) пациентами в контрольной группе (отношение рисков = 0,43; 95% доверительный интервал = 0,3-0,62;  $p < 0,001$ ), и пришли к выводу, что заражение ВПЧ (подтип ВПЧ-16) можно рассматривать как фактор риска развития ХП/СХТБ у индийских мужчин в возрасте до 50 лет [80].

Ковалык В.П. и соавт. (2021, 2022, 2023) изучали содержание герпесвирусов человека (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр и вирус герпеса 6), выделенных

из биологических образцов, взятых из урогенитального тракта (соскоб уретры, эякулят и секрет простаты) у 101 пациента с ХП/СХТБ III методом ПЦР. В основной группе у 37,6 % пациентов обнаружены ДНК герпесвирусов, в структуре которых наиболее часто встречался ВГЧ-6 (52%). При исследовании биологического материала из трех источников максимальное значение концентрации вирусной ДНК было определено в соскобе из уретры и составило 3 703 900 копий/мл. У 63 пациентов, представляющих контрольную группу, ни в одном из образцов вирусная ДНК не была обнаружена. Таким образом, выявление герпесвирусов в урогенитальном тракте пациентов с ХП/СХТБ указывает на возможность участия вирусных инфекций в этиологии данного заболевания [68].

В последние годы все чаще происходит понимание того, что роль атипичных микроорганизмов, которые могут быть вовлечены в развитии ХП/СХТБ, мало изучена, что связано с ограниченной возможностью ПЦР и стандартных микробиологических исследований в плане выявления многих возбудителей, включая анаэробных и образование биопленок. Современные усовершенствованные диагностические методики для исследования у мужчин (ПЦР, иммунотесты и технологии клеточных культур McCoy cells, 16s rRNA/DNA sequencing) позволяют идентифицировать в биоматериале различные таксоны микроорганизмов, включая биопленок и в этой связи некоторые авторы в своих публикациях высказываются о возможной роли неverified инфекции при ХП/СХТБ [11, 13, 35, 67, 69, 129].

Еще одной из проблем остается неучтенная роль инфекции в диагностике и развитии ХАП, так как в разработанной и валидированной классификационной системе фенотипирования ХП/СХТБ, основанной на формировании ряда доменов UPOINTS, выделен сайт I – infection, означающий идентификацию в СПЖ грамотрицательных МО (предположительно семейства *Enterobacteriaceae*) и/или представителей семейства *Enterococcaceae*, которые, в свою очередь, являются verified возбудителями ХБП [19, 126]. Однако в домене UPOINTS не отражена облигатная принадлежность транзиторных условно-патогенных, коагулазонегативных стафилококков, неклостридиальных анаэробных бактерий,

некультивируемых микроорганизмов, вирусов и других патогенов, которые потенциально могут выступать в качестве этиологических агентов развития ХБП или ХП/СХТБ и это усиливает дискуссию о бактериальном генезе ХП/СХТБ [19, 67, 126].

Наибольший интерес представляет классификационная система разделения МО Lobel В. и Rodriguez А. (2003), связанные с простатитом, на пять категорий [116]:

1) общепризнанные патогенные микроорганизмы ПЖ, включая грамотрицательные бактерии: *Enterobacteriaceae* (например, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*) и *Pseudomonas spp.*;

2) патогены, связанные с простатитом (с высокой долей вероятности), включая грамположительные бактерии (например, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus*);

3) возможные патогены ПЖ, такие как коагулазонегативный *Staphylococcus*, *Chlamydia Trachomatis*, *Mycoplasma*, анаэробные бактерии, *Yeast (Candida)* и *Trichomonas vaginalis*;

4) общепризнанные непатогенные микроорганизмы ПЖ, включая *Lactobacillus* и *Corynebacterium*;

5) латентные некультивируемые патогены, включая бактериальную биопленку, вирусы и L-формы бактерии.

Если роль первых двух групп микроорганизмов в развитии простатита достаточно хорошо изучена, большинство МО 3-й категории доказаны и последние 2 группы до сих пор остаются предметом научных исследований и дискуссий, так как существующие стандартные методы не всегда их диагностируют [19, 57].

Последние годы в свете появления современных лабораторных методов исследования, таких как: использование расширенного набора селективных сред и специальных условий культивирования, хромато-масс-спектрометрия, метод секвенирования 16s рРНК, – обнаружено, что в организме человека существует множество микроорганизмов, включая патогенные и некоторые условно-патогенные. Эти микроорганизмы не только участвуют в процессе метаболизма

веществ и иммунной регуляции, но и играют важную роль в поддержании здоровья человека, а также в возникновении и развитии заболеваний [108]. В этой связи таксономическая структура микроорганизмов, участвующих в развитии ХП, существенно изменилась. Наряду с известными МО (*E.coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp. возрос удельный вес *Enterococcus faecalis* / *Enterococcus* spp., а также частота выделения из секрета предстательной железы (СПЖ) стафилококков *haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. warneri*), *Streptococcus* (*Streptococcus milleri*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus agalactiae* и *Streptococcus parasanguinis*) [46]. Стали выделять анаэробные бактерии, такие как *Bacteroides* spp., *Eubacterium* spp., *Propionibacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Veillonella* spp. [46].

Обнаружение узкого спектра возбудителей при стандартном бактериологическом анализе и не додиагностированных МО, еще раз подчеркивает изменение методологии их выявления, так как курс АБТ при лечении пациентов с ХАП в большинстве случаев эффективен, что нельзя сказать о стандартной терапии [3, 9, 96, 106, 129].

В связи с появлением новых методов диагностики и возможности выявления широкого спектра МО, а также «недодиагностикой» МО при ХП/СХТБ, последние годы в литературе значительное внимание уделяется выявлению связи ХП категории III с бактериальной инфекцией. Доказательством в пользу её наличия служат работы М.И. Когана и соавт. (2020), где, благодаря применению расширенных наборов питательных сред и особых условий культивирования в СПЖ у больных с ХБП и ХП/СХТБ выявляли широкий спектр поликомпонентных ассоциаций МО, почти идентичный по своему таксономическому составу [19]. У пациентов с ХП/СХТБ IIIa в отсутствие резидентов семейства *Enterobacteriaceae* отметили значительное увеличение удельного веса грамположительной флоры (*Corynebacterium* spp. и *Enterococcus* spp.), а также представителей неклостридиальных анаэробных бактерий (*Peptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Veillonella* spp.), коагулазонегативных стафилококков (*S. haemolyticus*, *S. warneri*) и других микроорганизмов и пришли к выводу, что идентификация микробных ассоциаций, сходных по таксономическому

спектральному составу микробиоты, позволяет предположить, что ХП/СХТБ IIIa в некоторых случаях является неверифицированным ХБП [19].

В другой своей работе 2023 года Коган М.И. и соавт. проводили дальнейшее изучение этой проблемы в направлении сравнительного анализа микробиологической эффективности стандартной и таргетной АБТ путем сопоставления результатов расширенного бактериологического исследования биоматериала у пациентов с ХБП до и после лечения [46].

В свете появления новых методов лабораторной диагностики большой интерес вызывает исследование Song W.J. и соавт. (2023), где методом секвенирования 16s рРНК и метагеномики изучали состав и структуру микроорганизмов в 2-стаканной пробе у пациентов с ХП II и III категории и здоровых людей, а также функции различных бактерий, относящихся к группе простатитов категории III. Основной целью авторов была выявление связи ХП категории III с бактериальной инфекцией. Авторы зафиксировали, что микроорганизмы обычно обнаруживались в эпителиальных тканях ПЖ как здоровых людей, так и пациентов с ХП II и категории III. Результаты показали, что на уровне рода было обнаружено 15 видов характерных микроорганизмов при сравнении группы ХП категории II с группой ХП категории III, включая 4 вида в группе простатита категории II (*Neisseria*, *Lactobacillus*, *Ureaplasma* и *Enterococcus*) и 11 видов в группе ХП категории III (*Finegoldia*, *Anaerococcus*, *Actinomyces*, *Campylobacter*, *Prevotellaceae* *Prevotella*, *Gemmiger*, *Acinetobacter*, *Peptoniphilus*, *WAL\_1855D*, *Dialister*, *Staphylococcaceae* *Staphylococcus*). После сравнения группы больных ХП категории II с контрольной группой у здоровых людей было обнаружено 16 видов характерных микроорганизмов, в том числе 9 видов в группе больных ХП категории II (*Pseudomonadaceae*, *Neisseria*, *Enterococcus*, *Cupriavidus*, *Klebsiella*, *Sneathia*, *Allobaculum*, *Haemophilus* и *Bacteroides*) и 7 видов в контрольной группе здоровых людей (*Dialister* *Finegoldia*, *Janthinobacterium*, *Aerococcus*, *Campylobacter*, *Prevotellaceae*, *Prevotella* и *Actinomyces*). При сравнении группы больных ХП категории III с контрольной группой было обнаружено 11 видов характерных микроорганизмов, в том числе 7

видов в группе больных ХП категории III (*Pseudomonadaceae*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *WAL\_1855D*, *Porphyromonas*, *Sneathia*, *Allobaculum* и *Enterococcus*) и 4 вида в контрольной группе здоровых людей (*Lactobacillus*, *Janthinobacterium*, *Ureaplasma* и *Dialister*) ( $p < 0,05$ ) [106].

По сравнению со здоровыми людьми, в эпителиальных тканях пациентов с ХП категории II и III были верифицированы одни и те же типы бактерий. Тем не менее были обнаружены значительные различия в альфа- и бета-спектрах у пациентов с ХП II типа. В то же время не было выявлено существенных различий в альфа- и бета-спектрах у пациентов с ХП категории III. Большинство различных бактерий у пациентов с ХП категории II и III совпадают, но относительная распространенность бактерий категории II намного выше, чем у бактерий категории III. Наряду с ХП категории II, относительная распространенность *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Sneathia*, *Allobaculum* и *Enterococcus* в СПЖ у пациентов с ХП категории III также была значительно выше, чем у здоровых людей. Однако относительная распространенность *Pseudomonas* была значительно ниже, чем у пациентов с простатитом категории II [106].

Таким образом, авторы предполагают, что ХП категории III также может быть вызван патогенными бактериями и, по всей видимости, обнаружить их с помощью обычного бактериологического анализа *in vitro* трудно, из-за малого количества и низкого порога их обнаружения [106].

Полученные данные об обнаружении микробов в эпителиальных тканях пациентов с ХП категории II и III и здоровых людей согласуются с представлениями предыдущих исследователей о повсеместном распространении микробов в органах человека. Нормальные органы человеческого тела не являются полностью стерильными, в них обитает множество микроорганизмов, которые обладают уникальной структурой флоры и местной микроэкологией, что может привести к некоторым заболеваниям при неправильной адаптации флоры [146, 147]. Встречаются сообщения об исследованиях, в которых бактерии были выделены из нормальной ткани ПЖ, ткани при раке ПЖ и СПЖ у пациентов с ХП [94, 114, 123].

Кроме того, некоторые авторы выполняли метагеномный анализ типичных образцов ХП категории III для изучения функций различных бактерий. Функциональный анализ показал, что существуют значительные различия в двух метаболических путях расщепления атразина (map00791) и биосинтеза аурахина (map00999) ( $LDA > 2$ ). В то же время ген *асрР* (ацильный белок-переносчик Р) в метаболическом пути биосинтеза аурахина (map00999) был значительно выражен в группе больных простатитом категории III [108]. Было подтверждено, что ген *асрР* является важным геном, синтезируемым клеточной стенкой условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Pseudomonas aeruginosa* и *Baumannii* [141].

Примечательно, что многие биоинженерные исследования направлены на снижение уровня гена *асрР*. Согласно результатам секвенирования 16s рРНК, полученным в ходе исследования, можно видеть, что синегнойная палочка является наиболее существенным отличием между ХП категории II и III по сравнению со здоровыми людьми [106]. Таким образом, авторы полагают, что высокая экспрессия гена *асрР* при ХП категории III может быть вызвана условным возбудителем *Pseudomonas* [106]. Как распространенный клинический возбудитель, синегнойная палочка обладает низкой патогенностью, но устойчивостью к лекарственным препаратам и широко распространена в нормальной коже, желудочно-кишечном тракте и мочеполовой системе [135]. Как один из основных возбудителей ключевых регуляторных генов в пути биосинтеза аурахина, ген *асрР* может участвовать в образовании вторичных метаболитов аурахина микроорганизмов. В процессе биосинтеза аурахина продукт аурахин D и связанные с ним продукты биосинтеза аурахин RE и аурахин SS обладают оптимальным антибактериальным действием [111]. Когда организм слаб, условно-патогенные бактерии вырабатывают антибиотики – вторичные метаболиты, конкурирующие с другими нормальными или полезными бактериями за жизненное пространство и ресурсы, и в конечном итоге превращаются в доминирующую бактерию местной микроэкологии, что приводит к клиническим проявлениям заболевания. У пациентов с ХП, когда условно-патогенные бактерии и патогенные

микроорганизмы развиваются в доминирующие штаммы, и их абсолютное количество превышает порог, необходимый для обычного бактериологического анализа *in vitro*, диагностируется хронический простатит категории II, а при снижении порогового значения – III категории (рецессивная инфекция). В то же время, поскольку местная микроэкология пациентов с ХП в течение длительного времени подвергалась воздействию низких концентраций антибиотиков (различных бактериальных метаболитов), вызывающих определенную степень резистентности, клиническая эффективность современных лекарственных методов лечения остается низкой [106].

Таким образом, авторы пришли к выводу, что в СПЖ у больных ХП и у здоровых людей присутствуют многие патогенные микроорганизмы. Среди них в СПЖ пациентов, страдающих ХП категории II и III, встречаются *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Sneathia*, *Allobaculum* и *Enterococcus*. Причем функциональный анализ показывает, что они могут быть основными виновниками развития простатита. При традиционном типировании ХП обе категории II и III должны быть связаны с бактериальной инфекцией, но обилие патогенных бактерий в СПЖ различается. Примечательно, что вторичные метаболиты патогенных микроорганизмов могут быть одной из причин малой эффективности лекарственного лечения и длительного течения заболевания у пациентов с ХП, особенно у пациентов с ХП категории III [106].

### **1.5 Масс-спектрометрия микробных маркеров при хроническом простатите**

Стандартные лабораторные методы обнаруживают лишь около десяти родов аэробных микроорганизмов из числа энтеробактерий, аэробных кокков и псевдомонад, что затрудняет определение реальной частоты абактериального простатита. В этой связи некоторые авторы уделяют внимание использованию метода масс-спектрометрии нуклеиновых кислот [16, 36, 87, 121, 153]. Одним из современных методов, используемых для дифференциации и идентификации микроорганизмов, является метод (ГХ-МС, который основан на качественном и

количественном определении маркерных веществ микроорганизмов (жирных кислот, альдегидов, спиртов, стероидов и др.) непосредственно в исследуемом материале [16, 35, 87].

Основатель метода ГХ-МС Осипов Г.А. (2013; 2016) считает, что число неучтенных микроорганизмов стандартными методами велико, причем игнорируется большинство клинически значимых микробов из числа аэробных актинобактерий, всех анаэробов и других трудно культивируемых микроорганизмов. В частности, лактобациллы и бифидобактерии, причисляемые к абсолютно полезным микробам, оказываются агентами многих воспалительных процессов, в том числе септических состояний и эндокардита. Доля анаэробов существенно превалирует над аэробами, и это необходимо учесть в практике рутинных анализов лабораторий клинической микробиологии. В такой ситуации аэробы, являющиеся основным объектом работы клинических лабораторий, представляются лишь как биологические маркеры основной инфекции, вызванной анаэробами [16, 36].

Таким образом, МСММ, в отличие от бактериологических исследований, экспрессный метод, так как отсутствуют стадии повторных пересевов и биохимических тестов, которые особенно сложны, трудоемки и длительны. Нет необходимости в получении чистой культуры; возможна идентификация некультивируемых форм микроорганизмов. В отличие от иммуносерологических исследований МСММ – прямой метод: отсутствуют ошибочные определения, связанные с индивидуальными вариациями иммунного ответа; он также более чувствительный. В отличие от молекулярно-биологических методов дается адекватная количественная оценка. Помимо этого, метод менее дорогой, для его реализации используются доступные любым лабораториям химические реактивы и методики пробоподготовки.

Методом МСММ Глуховец Б.И. и Ходарева А.Г. (2016) исследовали мужчин из инфертильных пар и по данным МСММ эякулята, соскоба уретры зафиксировали резкое повышение количества *Eubacterium/Cl. Coccoides* и *Actinomyces viscosus*, а также ВПГ и ЦМВ у мужчин. Авторы с учетом патогенного

значения герпесвирусной инфекции при невынашивании беременности рекомендуют более тщательное обследование бесплодных пар на предмет выявления анаэробов и вирусных маркеров [11].

В своем исследовании Жуков В.А. (2023), используя структуру кишечной микробиоты (КМ) методом ГХ-МС у пациентов с неосложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей зафиксировало снижение доли полезных комменсалов и увеличение некоторых условно-патогенных микроорганизмов. Установлено изменение характера микробных ассоциаций у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей относительно группы здоровых людей, что может свидетельствовать о тяжелых нарушениях. Сравнительный анализ количественного состава микроорганизмов в микробиоте образцов фекалий пациентов с инфекцией мочевыводящих путей и группы здоровых добровольцев показал, что преимущественные различия приходятся на три следующие категории: *Clostridium propionicum*, *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium jensenii* (все  $p < 0,05$ ), – которые в группе пациентов с инфекцией мочевыводящих путей имеют меньшее количественное выражение, чем в группе здоровых добровольцев [14].

Методом МСММ у женщин с бесплодием и верифицированным гистологически хроническим эндометритом выявили сложный состав и разнообразие комбинаций совместного участия микроорганизмов, и наличие устойчивых микробных ассоциаций. Установлено, что существование взаимодействия между различными возбудителями и участие анаэробов, актинобактерий, грибов и вирусов часто не устанавливается из-за особенностей рутинных методик микробной идентификации. В таких ситуациях метод МСММ может рассматриваться как вспомогательный и важный инструмент для успешной диагностики скрытых, некультивируемых МО у пациенток с бесплодием [37].

В исследовании с использованием МСММ зафиксировано, что у больных ХАП IIIa по сравнению с больными ХАП IIIб и здоровыми пациентами отмечено достоверное увеличение суммарной нагрузки кокков и бацилл, анаэробов, актинобактерий, грибов и дрожжей, а также суммарных вирусов. Кроме того,

выявлено достоверное повышение суммарной нагрузки резидентных (постоянных) и транзиторных УПМО и эндотоксина. Таким образом, повышение уровня микроорганизмов и лейкоцитов более 10 в поле зрения в СПЖ у больных с ХАП IIIa (по сравнению с пациентами ХАП IIIб и контрольной группой) указывает возможную роль микроорганизмов в развитии хронического простатита [67].

### **1.6 Влияние антибиотиков на микробиом человека**

Основным методом лечения ХБП являются антибактериальные препараты, вместе с тем влияние этих препаратов на микробиоту простаты неизвестно. В литературе в последние годы появились работы, описывающие влияние антибиотиков на микрофлору кишечника и некоторые другие органы, кроме простаты [62]. В то же время микробиота многих органов, включая простату, во многом зависит от микробиоты кишечника [14, 34, 139, 143].

Широкое применение антибиотиков в лечение инфекционных заболеваний привело к снижению смертности с 30 до 4 % в конце XX века (ВОЗ). Экспертным сообществом в 2015 г. установлено, что антибиотикорезистентные (АБР) штаммы патогенных МО явились причиной более 50 тыс. смертей в Европе и США, а прогнозируемый уровень летальности от данных возбудителей во всем мире к 2050 г. возрастет до 10 млн смертей [61].

Массовое неправильное применение антибиотиков привело к растущей АБР и нежелательным воздействиям на экосистему микробиоты человека, которое в результате нарушения состава микробиоты и сопутствующей потери ее функциональных свойств могут изменить набор бактерий, оптимальный для поддержания здоровья, вплоть до исчезновения отдельных штаммов [61, 143].

Антибактериальная терапия (АБТ) наряду с формированием АБР штаммов МО, также разрушает экологию микробиома организма, что приводит к снижению жизненно важных функций микробиоты пищеварительной и других систем, обеспечивая колонизационную резистентность и регуляцию иммунной системы организма [143]. Влияние этих процессов выходит далеко за пределы ЖКТ, а

спектр патологических и дисбиозопосредованных состояний включает метаболические (ожирение, сахарный диабет 1-го и 2-го типа), иммунологические (атопический дерматит, бронхиальная астма) заболевания, а также повышенную восприимчивость к развитию инфекционных заболеваний (повышенный риск развития *Clostridium difficile*-обусловленных заболеваний, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus*, а также *Candida*) [61, 146]. Наиболее частым и клинически значимым негативным последствием АБТ принято считать антибиотик-ассоциированную диарею, выраженность которой может варьировать от незначительного преходящего интестинального дискомфорта до тяжелых форм колита [61, 143].

Van Zy K.N. и соавт. (2022) также называют микробиом неотъемлемой частью человеческого организма, который зависит от таких факторов, как диета, инфекция, воспаление, лечение антибиотиками, стресс, гигиена, возраст и ожирение [90]. Помимо возраста и географического положения, лекарственные препараты являются одними из факторов, которые в наибольшей степени объясняют различия между отдельными микробиомами. В своем обзоре авторы отмечают, что использование антибиотиков во всем мире возрастает, и микробиом кишечника, который играет ключевую роль в поддержании здоровья, может быть изменен антибиотиками, которые оказывают как краткосрочное, так и долгосрочное воздействие на него. В частности, авторы отмечают, что после лечения фторхинолоном и метронидазолом были выявлены устойчивые изменения в микробиоте, и фиксируют, что комбинированное лечение может привести к более длительному дисбактериозу.

Schwartz D.J. и соавт (2020) в своем обзоре отмечают, что микробиом кишечника человека – это динамично развивающаяся совокупность бактерий, архей, грибов и вирусов, которые выполняют важные функции для развития иммунитета, устойчивости к колонизации патогенными микроорганизмами и метаболизма пищи. Нарушение экологического баланса микробиома кишечника, обычно вызванное приемом антибиотиков, может вызывать и обострять заболевания. Чтобы предсказать и успешно устранить такие нарушения, во-первых,

мы должны понять лежащую в основе таксономической и функциональной динамики микробиома, динамику его изменений на протяжении младенчества, детства и взрослой жизни. Во-вторых, устойчивость микробиома после воздействия антибиотиков зависит от множества важных факторов, таких как: характер, сроки, продолжительность и спектр курса антибиотиков, – а также от факторов, влияющих на микробиом, таких как: возраст, перемещения, основное заболевание, характер устойчивости к антибиотикам и диета [139].

Collis R.M. и соавт (2024) исследовано и оценено влияние системной антимикробной терапии на микробиом фекалий молочных коров на пастбищах, страдающих различными заболеваниями. Анализ показал снижение бактериального разнообразия и насыщенности во время лечения противомикробными препаратами, но во многих случаях разнообразие микробиома восстанавливалось после лечения, когда корова возвращалась в дойное стадо. Изменения в составе микробиома и способность микробиома к восстановлению были специфичны для каждого отдельного животного, что подчеркивает тот факт, что именно животное является основной движущей силой изменений. Другие факторы, такие как тяжесть заболевания, тип и продолжительность лечения противомикробными препаратами, а также изменения в окружающей среде, также влияли на микробиом фекалий крупного рогатого скота [103].

Hue L. и соавт (2023) изучали влияния внутривенного введения антибиотиков на микробиоту кишечника и биосинтез менахинона у 154 пожилых пациентов, перенесших операцию на сердце. Воздействие антибиотиков на кишечную микрофлору проявляется после лечения в течение одной недели. Для восстановления микрофлоры кишечника до состояния, предшествующего приему лекарств, может потребоваться более двух недель [78].

Huang C. и соавт (2022) методом секвенирования гена 16S рРНК исследовали ближайшие и отдаленные воздействия ампициллина, ванкомицина, метронидазола и неомицина на микробиоту кишечника мышей и обнаружили, что дисбактериоз кишечной микробиоты приводил к конкуренции между различными

бактериальными сообществами. В частности, при лечении антибиотиками обычно наблюдалось увеличение количества энтерококков, которое сопровождалось снижением количества видов, связанных с пробиотиками, таких как лактобациллы. Кроме того, авторы обнаружили, что антибиотики оказывали долгосрочное негативное воздействие на кишечную микробиоту и способствовали развитию устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий. Авторы отмечают, что лечение антибиотиками может нарушить хрупкий баланс микробиома человека и приведет к неблагоприятным последствиям для организма, таким как воспаление и повышенная восприимчивость к инфекциям [91].

На сегодняшний день большинство исследований о влиянии лечения антибиотиками на микробиоту были сосредоточены на конкретных кишечных патогенах и семействах бактерий. В настоящее время наше понимание опосредованных антибиотиками нарушений микробиоты остается на уровне бактериальных семейств или конкретных видов, и мало что известно о влиянии антибиотиков на потенциально полезные и патогенные бактерии в условиях дисбактериоза кишечной микробиоты. Кроме того, вопрос о том, является ли воздействие антибиотиков на микробиоту кишечника временным или постоянным, является спорным.

Антимикробная терапия, влияя на состав КМ [88, 157], влечет за собой снижение видового разнообразия КМ и изменение метаболической активности (в т.ч. снижение производства КЦЖК), а также вероятность увеличения рецидива ИМП [91]. Длительность нарушения КМ зависит от разных ситуаций и могут сохраняться до 6 мес и более после прекращения лечения. При использовании доксициклина отмечено значительное снижение видового разнообразия *Bifidobacterium* spp., а также *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacterium* spp., а снижение уровня *Lactobacillus* при применении кларитромицина. Феноксиметилпенициллин, нитрофурантоин и амоксициллин оказывали наименьшее влияние на КМ [76]. В другой работе Magruder M. и соавт. (2020) зафиксировали снижения относительной численности *Faecalibacterium*, *Romboutsia* и связь с развитием дисбиоза кишечника и частотой ИМП [98]. Кроме того, отмечено значительное и

продолжительное влияние на разнообразие КМ макролидов и линкозамидов в виде снижения видового разнообразия, которое сохранялось до 4 лет, а при назначении бета-лактамов и хинолонов — до 1 года [125]. Такое воздействие антибиотиков влечет за собой прогрессирование дисбиоза кишечника, а значит, и риск развития ИМП [99].

По данным Жукова В.А. (2023) маркеры *Blautia coccooides*, *Propionibacterium acnes*, *Moraxella* spp./*Acinetobacter* spp. и *Herpes* spp. в составе КМ имели бóльшее среднее количество у пациенток с неосложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей, принимавших антибиотики за 3 мес до начала исследования ( $p < 0,05$ ).

Patangia D.V. и соавт. (2022) также отмечают, что вызванные антибиотиками изменения в микробном составе могут оказывать негативное воздействие на здоровье человека, включая снижение микробного разнообразия, изменения функциональных характеристик микробиоты, образование и селекцию устойчивых к антибиотикам штаммов, что делает больных более восприимчивыми к заражению патогенами, такими как *Clostridioides difficile* [104]. В частности, в этом обзоре отмечается исследование долгосрочного воздействия антибиотиков амоксициллина, ципрофлоксацина и цефпрозила на микробный состав здоровых людей, сохраняющегося в течение 12 недель после окончания лечения, с неполным восстановлением микробного состава и появлением устойчивых к антибиотикам штаммов. Также зафиксировано уменьшение разнообразия микробиоты после приема ципрофлоксацина, что сопровождалось изменением уровня *Bacteroidetes*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*. Через 1 неделю после окончания каждого курса сообщества начали возвращаться к своему неполному первоначальному состоянию. Кратковременный курс лечения клиндамицином (7 дней) приводил к значительным нарушениям (которые сохранялись в течение 2 лет после лечения) в бактериальном сообществе, резкому снижению количества бактериоидов и энтерококковых колоний. Применение ципрофлоксацина в течение 10 дней приводило к снижению количества бифидобактерий, но не влияло на уровень лактобацилл и бактериоидов, а лечение клиндамицином в течение того же времени

приводило к снижению количества лактобацилл и бифидобактерий. Уровень бифидобактерий не нормализовался даже через год после лечения, что свидетельствует о том, что разным группам бактерий требуется разное время для восстановления [102].

Ramirez J. и соавт (2020) в своем обзоре отмечают, что применение антибиотиков может иметь ряд негативных последствий для кишечной микробиоты, включая снижение видового разнообразия, изменение метаболической активности и формирование устойчивых к антибиотикам организмов, что, в свою очередь, может привести к диарее, связанной с приемом антибиотиков, и рецидивирующим инфекциям *Clostridioides difficile*. Также авторы приводят данные о том, что воздействие антибиотиков в раннем детском возрасте может привести к ряду желудочно-кишечных, иммунологических и нейрокогнитивных расстройств [136].

Duan R. и соавт. (2024) в систематическом обзоре и метаанализе с участием 153 027 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника изучали воздействие антибиотиков (в зависимости от дозы) на риск возникновения воспалительных заболеваний кишечника. В процессе исследования они выявили, что воздействие антибиотиков было в значительной степени связано с повышенным риском развития воспалительных заболеваний кишечника, и наблюдалась положительная нелинейная зависимость «доза – эффект». Авторы пришли к выводу, что рациональное использование антибиотиков может иметь важное значение для снижения риска воспаления в кишечнике [75].

Ma Y. и соавт. (2024) считают, что больничные сточные воды могут быть ключевым источником распространения резистентных к антибиотикам штаммов МО. Однако сложная связь между микробиомом и резистентностью к антибиотикам в больничных сточных водах остается неясной. Потенциально патогенные бактерии (например, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium*) часто обнаруживались в больничных сточных водах и были переносчиками множества резистентных штаммов. Авторами была обнаружена сложная связь между микробиомом и резистентностью.

Мониторинг сточных вод и устойчивых к антибиотикам бактерий в больничных сточных водах может иметь большое значение для предотвращения распространения антибиотико-резистентных штаммов [148].

Javan Balegh Marand A. и соавт. (2021) провел анализ данных литературы о микробиоме мочи и ее связи с различными заболеваниями мочевыводящих путей. Отмечено, что здоровые мочевыводящие пути содержат множество микроорганизмов, создающих микробиом мочи. Относительное количество и тип бактерий варьируются, но, как правило, отклонения в стандартном микробиоме наблюдаются у людей с урологическими заболеваниями, такими как: рак мочевого пузыря, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, недержание мочи, синдром гиперактивного мочевого пузыря, интерстициальный цистит, синдром боли в мочевом пузыре и инфекции мочевыводящих путей. Дальнейшие исследования различий между микробиомами здоровых и больных людей, долгосрочного воздействия антибиотикотерапии на уробиом и влияния микробиома мочи на общее состояние здоровья будут важны для формирования всестороннего понимания микробиома мочи и его взаимосвязи с организмом человека [155].

Таким образом, в заключение нужно отметить, что кишечные бактерии (микробиота) взаимодействуют с пищей, влияя на метаболическую, иммунную и воспалительную реакции организма, выполняя защитную функцию от патогенных бактерий, метаболическую функцию путем синтеза витаминов, расщепления желчных кислот и выработки трофических факторов (бутирата), а также модулирует иммунную систему кишечника [126]. Изменение микробиоты вызывает инвазивные кишечные заболевания (синдром непроходимости кишечника и пищевая непереносимость, синдром раздраженного кишечника или хронические воспалительные заболевания кишечника) и коррелирует с многочисленными системными заболеваниями, включая острый и хронический простатит [126].

Рост использования антибиотиков привел, с одной стороны, к формированию антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, с другой – к разрушению экологии микробиома человека, что способствовало снижению жизненно важных

функций микробиоты, таких как: пищеварительная, синтетическая, а также обеспечение колонизационной резистентности и регуляции иммунной системы организма. Живые бактерии-пробиотики могут быть использованы для регулирования баланса кишечной флоры. Сеансы гидроколонотерапии могут стать частью этого терапевтического подхода. Наконец, по мнению Magri V. и соавт. «микробиологическое обследование половых партнеров может предоставить дополнительную информацию для лечения» [126].

### **1.7 Результаты и выводы обзора литературы**

Таким образом, широкое распространение, хроническое течение и частые рецидивы ХБП и ХАП требует от уролога дифференциальную диагностику этих состояний с учетом «недодиагностированной» инфекцией из-за низкой чувствительности определения микробной ассоциации существующими методами диагностики, что делает актуальным поиск новых методов диагностики. Одним из малоизученных методов является МСММ, которая позволяет определить более широкий спектр микробов, вирусов и других возбудителей. В доступной литературе работы относительно количественного определения микробных маркеров методом МСММ у больных ХБП и ХАП, а также сравнительного анализа с другими методами отсутствуют, что является предметом нашего исследования.

В настоящее время результаты антибактериальной терапии ХП оцениваются на основании динамики клинических симптомов и результатов стандартного бактериологического анализа СПЖ и Андрофлор, где фиксируется только факт эрадикации тех МО, которые были обнаружены. Из-за ограничения стандартных методов выявления патогенов ХП нет возможности изучить структуру микробиоты СПЖ после лечения. Воздействие антибиотиков в основном изучено на микробиоте кишечника, поэтому необходимы дальнейшие исследования в исследовании микробиоты других органов (включая мочеполовые) во взаимосвязи с кишечной микробиотой.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа проводилась на клинических базах кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ РУДН и в «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко», а также в медицинском центре «СМ-Клиника» и медицинском центре «Авиценна» в период с 01 сентября 2019 г. по 28 октября 2023 г. Протокол исследования № 27 от 18.04.2024 года был одобрен на заседании Комитета по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РУДН.

Данная работа представляет собой клиническое исследование, состоящее из III этапов.

На I этапе у пациентов с симптомами хронического простатита на основании общего анализа и бактериологического анализа мочи, микроскопии мазка из уретры и СПЖ, а также двухстаканной пробы (лейкоциты в мазке СПЖ более 10 в п/з характерны для ХАП категории IIIa при наличии симптоматики), бактериологического исследования соскоба из уретры и СПЖ (включая двухстаканную пробу Nickel) на стандартной питательной среде (в типичных условиях культивирования и ПЦР-диагностики) в режиме реального времени (Андрофлор), выявлены возбудители ХБП (*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*) у 38 пациентов. Отрицательный результат бактериологического анализа СПЖ наблюдался у 121 пациента. Условно-патогенные микроорганизмы типа *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, нанобактерии и вирусы с высокой нагрузкой были исключены из исследования.

На II этапе у пациентов ХБП и ХАП категории IIIa осуществляется забор содержимого уретры и СПЖ для анализа методом МСММ после 3-суточного воздержания от половых сношений и через 4–6 часов от последнего мочеиспускания.

На III этапе изучено состояние микробиоты СПЖ у пациентов ХП категории II до и после антибактериальной терапии культуральным, ПЦР и МСММ методами.

Проведено ретроспективное и проспективное сравнительное исследование, в которое вошли 159 пациентов с симптомами ХП и 74 лица мужского пола, обративших с целью скринингового обследования с отсутствием жалоб, в возрасте от 25 до 50 лет. Все обследуемые были разделены на три группы: 1-я группа – пациенты с ХБП категории II ( $n = 38$ ), 2-я группа ( $n = 121$ ) – пациенты с ХП/СХТБ категории IIIа с клиническими проявлениями ХП и 3-я группа ( $n = 74$ ) – пациенты без клинических проявлений простатита (контрольная группа). Диагноз ХБП и ХАП установлен на основании жалоб пациентов на боль различной интенсивности с локализацией в области лона, половых органов и промежности, учащенное и затрудненное мочеиспускание, рези при мочеиспускании, вялую струю, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, никтурию, сексуальные расстройства.

Критерии включения и исключения пациентов и здоровых мужчин в исследование представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Критерии включения и исключения

| Критерии включения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Критерии исключения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Возраст 25–50 лет<br>Отсутствие ИППП<br>Наличие бактериального простатита по данным культуральных методов исследования и ПЦР<br>Минимальная вирусная нагрузка с отсутствием симптомов<br>Пациенты с клиническими симптомами характерными для простатита более 6 мес.<br>Наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании | Несоответствие критериям включения<br>Больные острым простатитом<br>Доброкачественная гиперплазия ПЖ<br>Онкологические заболевания<br>Наличие инфекционно-воспалительных и других заболеваний мочевыводящих путей и репродуктивных органов<br>Сопутствующие сердечно-сосудистые, неврологические, эндокринные другие заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования<br>Иммунодефицитное состояние<br>Острые психические расстройства<br>Прием антибактериальных или противовирусных препаратов за последние 3 мес. |

## 2.1. План обследования пациентов и контрольной группы

Обследование пациентов с симптомами характерными для простатита и контрольной группы проходило по следующему плану:

1. Сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, анкетирование пациентов (опросники NIH-CPSI и др.).
2. Урологический анамнез и физикальный осмотр.
3. Клинический и биохимический анализы крови.
4. Общеклинические исследование мочи и бактериологический анализ мочи (двухстаканная проба Nickel).
5. Микроскопия мазка из уретры и СПЖ.
6. Бактериологический анализ соскоба уретры и СПЖ с определением чувствительности к антибиотикам.
7. Исследование соскоба уретры и СПЖ методом Андрофлоры.
8. ПЦР-диагностика соскоба уретры и секрета ПЖ на ИППП, на герпесвирусы, вирус Эпштейна–Барра, цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы папилломы человека высокого онкогенного типа (ВПЧ).
9. УЗИ органов мочевыделительной системы и ТРУЗИ ПЖ с определением объема остаточной мочи.
10. Урофлоуметрия до и после лечения.
11. Исследование соскоба уретры и СПЖ методом МСММ до и после применения антибактериальных препаратов.
12. При необходимости выполнялись УЗИ органов малого таза, МСКТ почек и мочевыводящих путей с внутривенным контрастированием, МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и органов малого таза.

При сборе жалоб, анамнеза жизни и заболевания обращали внимание на характер болевой симптоматики, мочеиспускания, длительность заболевания, частоту обострений болезни, перенесенные ИППП, наличие иных урологических заболеваний, число половых партнеров, проведенное лечение и степень его эффективности.

Для оценки тяжести расстройств мочеиспускания и состояния больных использовали традиционные шкалы симптомов NIH-CPSI (Приложение 1). Сексуальную функцию оценивали с помощью опросника МИЭФ-5.

Урологическое физикальное исследование начинали с осмотра наружных половых органов с целью исключения их врожденных аномалий, варикоцеле, гидроцеле, паховых грыж, последствий травм или других заболеваний органов мошонки.

Пальцевое ректальное исследование выполняли с целью оценки формы, структуры, размеров, консистенции, болезненности, границы и симметричности, выраженности междолевой борозды ПЖ. Одновременно выполняли 2-стаканную пробу (проба по Nickel).

У пациентов с жалобами на боли в области таза пальпировали триггерные точки малого таза (область внутренних поверхностей бедер, корня полового члена, промежности и над лоном) с оценкой характера, выраженности и иррадиации боли с целью дифференциальной диагностики причин развития хронической тазовой боли у пациента.

Общий и биохимический анализы крови выполнялись всем пациентам согласно стандарту обследования пациента с заболеванием любой нозологии для исключения сопутствующих патологических состояний и для оценки динамики результатов анализов после проведенного лечения. Исследование крови выполняли на гематологических анализаторах Mindray CAL 8000 (Китай) и Sysmex XN-2000 (Европа), биохимических анализаторах DxC 700 AU (США) и AU5800 (Евросоюз).

Общеклиническое исследование мочи у всех пациентов выполняли на анализаторе мочи Arkray Factory Aution Max (Россия).

Для культурального исследования мочи использовали ее среднюю порцию и универсальные питательные средства (кровяной агар и среда CLED), грамотрицательные бактерии исследовали селективными средами МакКонки и Эндо. Идентификация микроорганизмов и определение их чувствительности к антибактериальным препаратам выполняли на анализаторе Vitek (Франция).

Микроскопию мазка уретры и СПЖ выполняли под микроскопами Olympus CX23 (Япония) и Olympus CX53 (Япония). Объектив на  $\times 100$  и  $\times 400$ . Соскоб брали универсальным зондом на предметное стекло. Для окрашивания микропрепаратов использовали раствор красителя азур-эозина по Романовскому (производство п. Долгопрудный Московская обл.) – 1 часть и 3 части этилового спирта 95 %.

Для микробиологического исследования соскоба уретры, СПЖ и порции мочи после массажа простаты с последующим определением чувствительности к антибактериальным препаратам использовали стерильные пробирки с транспортной средой, которые затем доставляли в лабораторию в течение 30 минут после забора материала. Идентификация МО и определение их чувствительности к антибактериальным препаратам выполнялись на анализаторе Vitek (Франция).

Исследование биоценоза урогенитального тракта выполнялось с помощью комплексного исследования Андрофлора («ДНК-Технология», Москва, Россия), в ходе которого оценивалось абсолютное и относительное количество лактобактерий, облигатно- и факультативно-анаэробных микроорганизмов, абсолютное количество дрожжеподобных грибов и представителей класса *Mycoplasma* (*M. hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma urealiticum* + *parvum*). Исследование выполнялось на детектирующем амплификаторе «ДТпрайм» (Россия).

ПЦР-диагностика в режиме реального времени соскоба уретры и СПЖ на ИППП выполнялась на предмет выявления на ИППП и на вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ), вирус Эпштейна–Барра, ЦМВ, ВПЧ высокого онкогенного типа (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов). Исследования выполнялись с помощью реактивов компании «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) и детектирующих амплификаторов компании «ДНК-Технология» (Москва, Россия). Дополнительно исследовали наличие *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis*.

Исследование гормонального статуса выполняли у пациентов с нарушением сексуальной функции и определяли уровни общего Тс, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютинизирующего гормона (ЛГ),

пролактина (ПР) и ГСПГ радиоиммунологическим методом с использованием наборов Immunotech (Чехия) IM-1119, А-21854, IM-1381, IM-2125, EIA-2330. Исследования выполняли натощак с 07:00 до 09:00 ч.

УЗИ почек, мочеточников и мочевого пузыря и ТРУЗИ ПЖ с определением объема остаточной мочи выполняли для оценки состояния органов мочеполовой системы и простаты, определения ее объема, остаточной мочи и исключения причин рецидива заболевания (фиброза, конкременты ПЖ и др.) на ультразвуковом сканере Samsung (Япония).

Урофлоуметрию выполняли на уродинамическом комплексе «УФМ-01 ЯРОВИТ» (Россия), который основан на прямой графической регистрации динамики объемной скорости потока мочи во время акта мочеиспускания. Динамика скорости мочи регистрируется и анализируется в автоматическом режиме с последующей распечаткой графика и цифровых данных.

При необходимости использовались дополнительные методы исследования, КТ почек и мочевыводящих путей с внутривенным контрастированием, МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, МРТ органов малого таза.

## **2.2 Масс-спектрометрия микробных маркеров уретры и секрета предстательной железы**

### **2.2.1 Методика выполнения МСММ соскоба уретры и секрета предстательной железы**

Микробиоту уретры и СПЖ исследовали с помощью ГХ-МС, по методике масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ), которая разрешена Росздравнадзором в качестве новой медицинской технологии «Оценка микробиологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии» на территории Российской Федерации (Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010). Исследование выполняли с использованием газового хроматографа масс-спектрометра «Маэстро» (ООО «Интерлаб», Россия), (Рисунок 2).

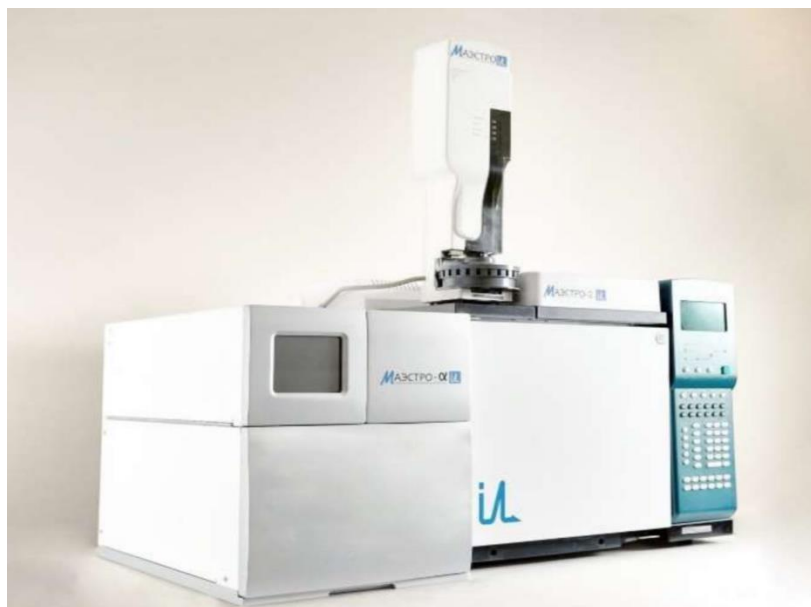


Рисунок 2 – Газовый хромато-масс-спектрометр «Маэстро-МС»

Методика МСММ основана на возможности сочетания газовой хроматографии и масс-спектрометрии для высокоточного определения в биологических пробах маркерных микроорганизмов (жирные кислоты, альдегиды, спирты и стерины) непосредственно в клиническом материале (соскобе уретры, секрете ПЖ и других материалах), а также количественном выявлении состава микробного сообщества в конкретной пробе.

Суть анализа МСММ состоит в прямом извлечении с помощью химической процедуры высших жирных кислот из подлежащего исследованию образца, их разделении на хроматографе в капиллярной колонке высокого разрешения и анализе состава в динамическом режиме на масс-спектрометре. Поскольку хроматограф соединен в едином приборе с масс-спектрометром и снабжен компьютером с соответствующими программами автоматического анализа и обработки данных, сам процесс анализа занимает 30 мин, а с учетом времени подготовки проб и расчета данных – не более 3 часов. Его результатом является количественное определение состава микроорганизмов [38].

Таким образом, прямой анализ биологической жидкости на содержание маркерных МО позволяет существенно сократить время диагностики (за счет исключения стадии высеваания колоний МО, которая занимает не менее суток).

К настоящему времени состав жирных кислот большинства клинически значимых МО хорошо изучен, показана его воспроизводимость, оценена родо- и видоспецифичность.

В нашем исследовании эта методика выполнялась следующим образом: у исследуемого (здорового лица и пациента с хроническим простатитом) после предварительной обработки головки полового члена и наружного отверстия уретры водным раствором хлоргексидина осуществлялся забор соскоба уретры, затем через несколько часов или на следующий день проводился забор секрета СПЖ. Накануне исследования пациент сутки воздерживался от половых сношений и 2 часа от мочеиспускания.

После массажа ПЖ ее секрет, проходя по уретре в составе семенной жидкости, смешивается с секретом других желез, для получения «чистого» материала требуется принятие в работу 2-й или 3-й порции СПЖ, что позволяет получить его в количестве 1–2 мл. Такого количества СПЖ достаточно для микробиологического исследования.

После этого больного просили собрать 2 порции мочи для микроскопии и бактериологического исследования.

Для транспортировки образцы соскоба уретры и СПЖ обрабатывали сразу или замораживали и хранили при  $-5/-18$  °C в случае, когда немедленный анализ невозможен. Транспортировка проб допускалась при нормальной температуре окружающей среды в течение пяти часов. Также возможно длительное хранение проб в высушенном виде при необходимости транспортировки на длительное расстояние или ее пересылке по почте (пробу необходимо высушивать при температуре 70–85 °C).

В результате исследования МСММ каждый отобранный образец исследуемого материала характеризовался измеренным численным содержанием 57 микроорганизмов, включая анаэробы, актинобактерии, вирусы и грибы, а

также дополнительными показателями: суммарной микробной нагрузкой, резидентными, транзиторными МО (*Bacillus cereus*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*, *Clostridium histolyticum*, *Helicobacter pylori*, *Kingella* spp, *Acinetobacter* spp, *Peptostreptococcus anaerobius* 17642, *Peptostreptococcus anaerobius* 18623, *Prevotella ruminicola*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus* spp, сем. Enterobacteriaceae (*E.coli* и пр), содержанием эндотоксина и плазмалогена, итого – 60 показателей (Рисунок 3).

Метод МСММ позволяет точно определить количество маркерных веществ МО (жирные кислоты, альдегиды, спирты, стериды) непосредственно в биологическом материале и оценить количественный вклад патогенов, выявляя «ведущие» (основные, доминирующие). Он также дает возможность разделения всех содержащихся в образце микробных маркеров и получения информации, в том числе об анаэробах и труднокультивируемых аэробах, без необходимости предварительного культивирования и применения специфических сред, биологических и биохимических тестовых материалов, ферментов или наборов праймеров. Кроме того, метод универсален в отношении большинства групп микроорганизмов: бактерий, грибов, вирусов [14, 27,38].

### **2.2.2 Определения референсных значений показателей МСММ микробиоты уретры и секрета предстательной железы**

Способ определения референтных значений показателей микроорганизмов в уретре и СПЖ с помощью метода масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ) включала в себя одновременную оценку общей микробной нагрузки и референтного значения норм по каждому микроорганизму внутри микробного сообщества в каждом конкретном объекте «Способ диагностики хронического уретрита, обусловленного условно-патогенными микроорганизмами» (патент 2812604 от 31.01.2024 г) [54]. и «Способ определения референтных значений показателей микроорганизмов в предстательной железе, исследуемых методом хромато-масс-спектрометрии» (патент 791489С1 от 09.03.2023 г) [55]. На первом

этапе было проведено сравнение численности микроорганизмов в норме и в случае патологических изменений и при помощи специальных статистических критериев. В связи со спецификой ХНУ и ХАП отсутствует возможность прямых параллельных сопоставлений результатов исследования методом МСММ с измерениями, полученными традиционными методами микробной диагностики; кроме того, отсутствует возможность набора группы людей с достоверно нормальной микрофлорой. Обнаруженные существенные отклонения в численном присутствии отдельных микроорганизмов у практически здоровых людей, также не позволяют сформулировать референтные значения при первичной статистической обработке. На втором этапе были проанализированы структуры распределения численности МО при разделении обследуемых пациентов на больных и здоровых и методом МСММ одновременно определяли содержание 57 МО в исследуемом материале (Рисунок 3). Все рассматриваемые распределения для данных 57 микробов имеют правостороннюю скошенность; левая граница допустимых значений ограничена нулем (пределом обнаружения), правая граница имеет форму длинного «хвоста». Также, с помощью графических изображений была построена кривая нормального распределения, которая наглядно показывает, что построенные распределения отличаются от нормального и требуют применения непараметрических методов статистического анализа. На третьем этапе при анализе непараметрическими методами статистического анализа было продемонстрировано, что все гистограммы частотного распределения микробов в правой части имеют высокий столб в нуле (на который в отдельных случаях может приходиться до 80% наблюдений) и ненулевые значения. По различию в частоте появления ненулевых значений тех или иных маркеров судили об относительной распространенности того или иного микроба у пациентов в секрете простаты (Рисунок 4, 5).

С учетом построенных диаграмм были сформированы описательные статистики для пациентов с ХНУ и ХАП (медианы, 5-25-75-95 процентиля), при отсутствии нормальности распределения использовали непараметрические методы

исследования (данные референсных значений показателей соскоба уретры и ПЖ представлены во главе 4 в контрольной группе).

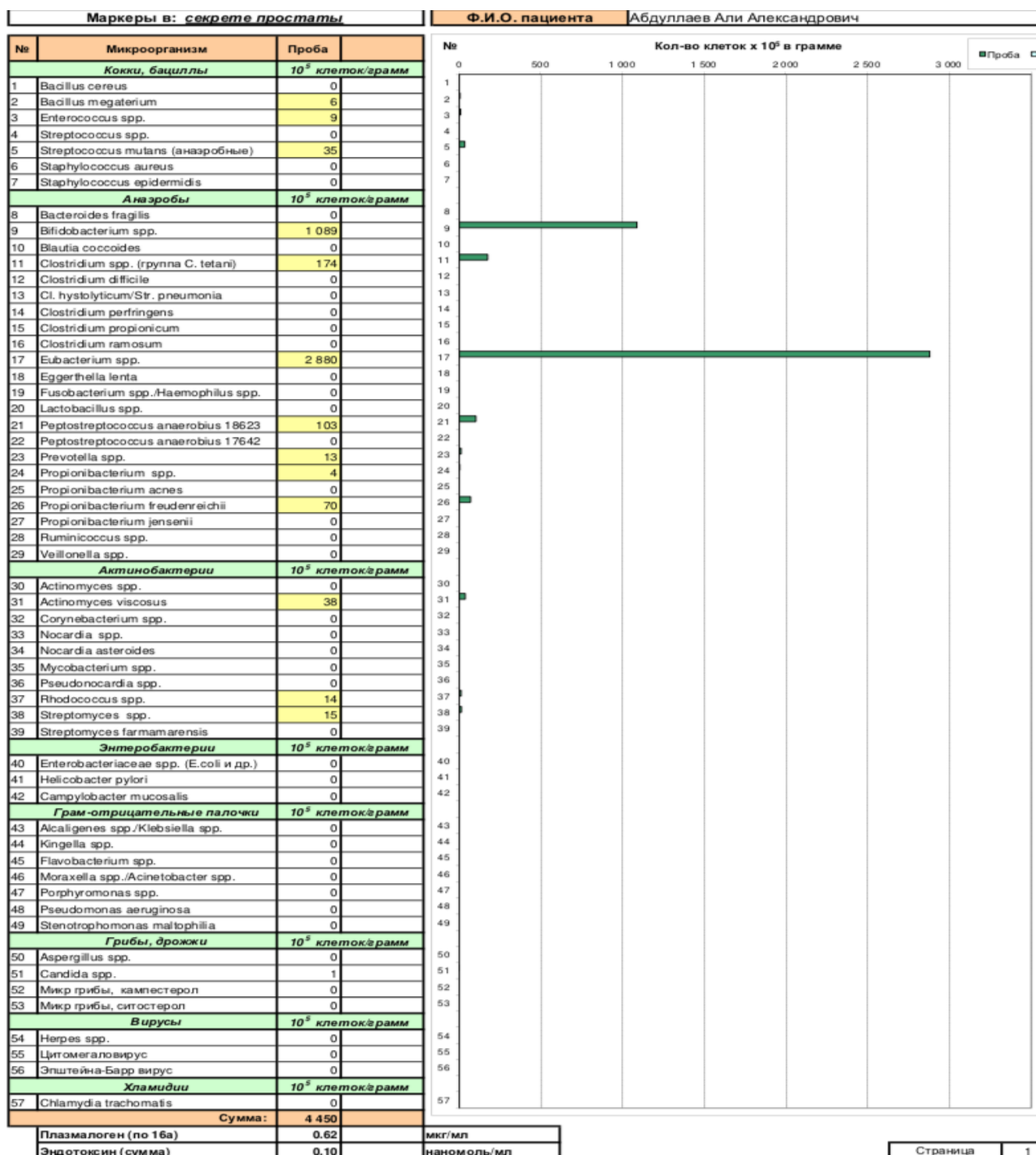


Рисунок 3 – МСММ пациента с хроническим абактериальным простатитом

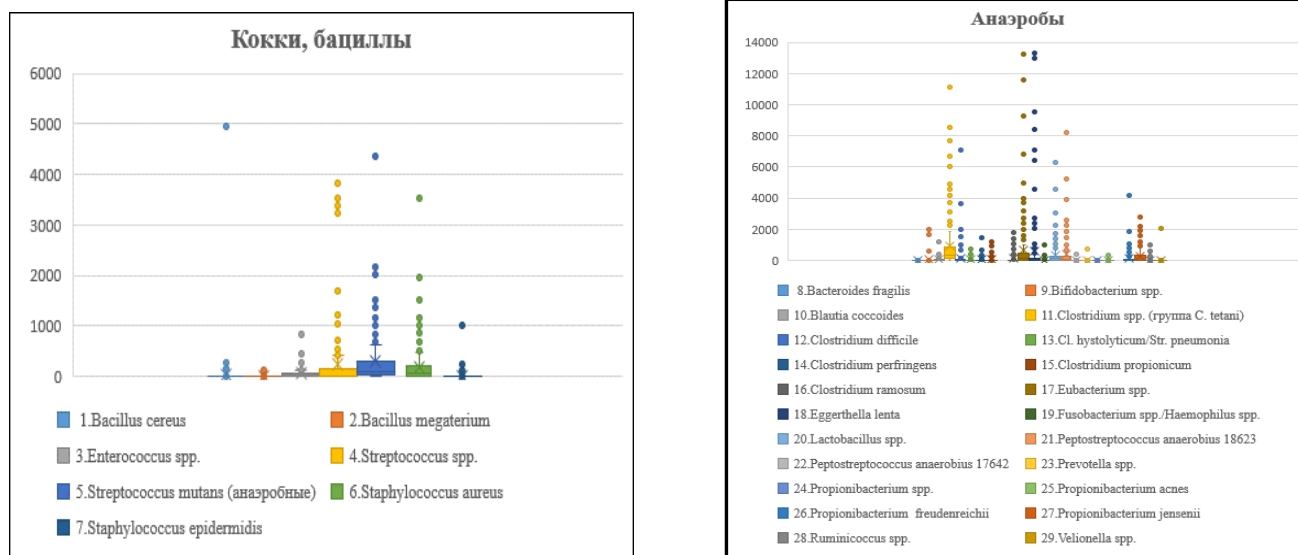


Рисунок – 4 и 5 Представлены диаграммы типа «ящик с усами» для всех микробов по группам: кокки и бациллы, анаэробы.

### 2.3 Статистический анализ

Статистическая обработка данных производилась при помощи программного обеспечения SPSS Statistica v. 26 ("IBM", США) и GraphPad Prism v. 10.1 ("GraphPad Software", США). Для проверки распределения количественных показателей на нормальность применялся критерий Колмогорова-Смирнова с коррекцией Лиле-форса. Непрерывные показатели с распределением, соответствующим нормальному, описывались в виде средней и стандартного отклонения " $M \pm SD$ ", в случае отличного от нормального – в виде медианы и квартилей " $Me [Q25\%; Q75\%]$ ". Качественные показатели описывались в виде абсолютного и относительного значения наблюдаемого явления или признака –  $n$  (%).

Сопоставление двух несвязанных групп по количественным переменным выполнялось с помощью непараметрического критерия U-Манна-Уитни. Сопоставление трех несвязанных групп производилось с использованием непараметрического аналога дисперсионного анализа критерия Краскела-Уоллеса с последующим попарным сравнением. Для сравнения качественных показателей в исследуемых группах использовались  $\chi^2$ -критерий Пирсона или точный критерий Фишера для малых выборок.

Сила и направление связи между количественными показателями устанавливалась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Теснота корреляционной связи классифицировалась в соответствии со шкалой Чеддока.

Изучение связи между отдельными показателями и зависимым признаком выполнялась в модели бинарной логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для определения пороговых значений для классификации признаков применялся ROC-анализ, выбранная точка показателя соответствовала наивысшему значению индекса Юдена и характеризовалась оптимальным соотношением показателей чувствительности и специфичности. Уровень значимости при проверке статистических гипотез был установлен на уровне  $p < 0,05$ . Для коррекции уровня ошибки первого рода при множественных попарных сравнениях применялась поправка Бонферрони [56, 62, 106].

## ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

### 3.1 Клиническая характеристика обследованных пациентов

В этом разделе диссертации нами проанализированы данные жалоб, анамнеза, клинического течения, результатов лабораторных и дополнительных методов диагностики 159 пациентов с ХБП ( $n = 38$ ) и ХАП категории IIIa ( $n = 121$ ). Средний возраст мужчин с ХБП составил  $37,34 \pm 6,2$  года, с ХАБ категории IIIa –  $36,42 \pm 5,6$  года и контрольной группы -  $34,22 \pm 5,44$  года ( $p > 0,05$ ).

Анализ возрастной структуры показал, что в основном страдали мужчины социально и сексуально активного и трудоспособного возраста, что указывает на социальную значимость исследуемой нозологии (Рисунок 6).

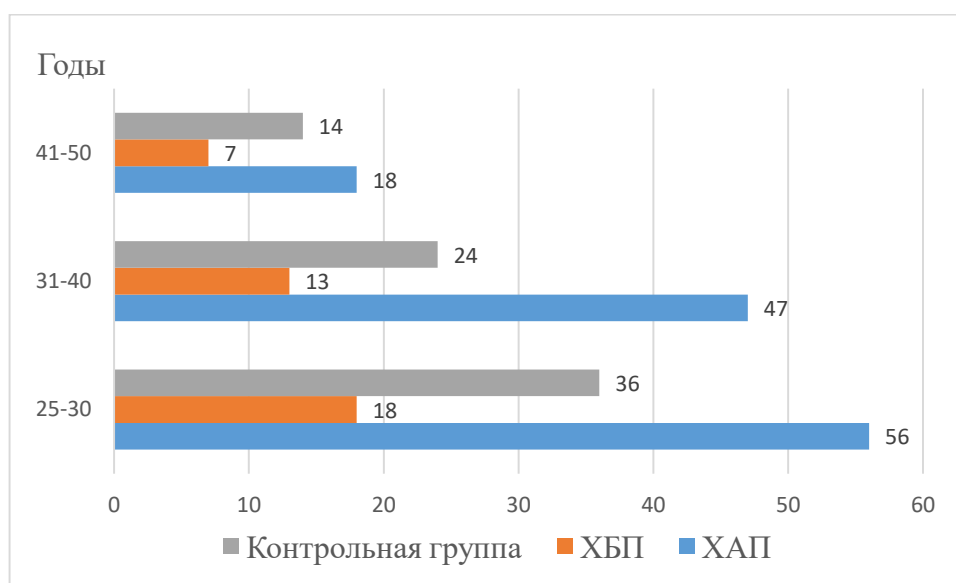


Рисунок 6 – Возрастная структура пациентов с ХП и здоровых добровольцев

При анализе жалоб, анамнеза и данных урологического осмотра пациентов установлено, что у всех пациентов с ХП категории II и IIIa в момент обследования или в анамнезе наблюдалась боль, неприятные ощущения и дискомфорт в заднем проходе, наружных половых органах и промежности, боль по ходу уретры, за лобком, в малом тазу, крестце и др., СНМП, запоры, у 6 – острая задержка

мочеиспускания (ОЗМ) в анамнезе, а также психоневрологические и сексуальные расстройства (Таблица 2). В ходе обследования установлено, что боль различной интенсивности в области наружных половых органов, заднем проходе и промежности, а также неприятные ощущения и дискомфорт в заднем проходе, наружных половых органах и промежности зафиксированы у всех 159 (100 %) больных. Дискомфорт в анусе, наружных половых органах и промежности зафиксирован также у всех больных ХБП и ХАБ категории IIIa, боль по ходу уретры, за лобком, в малом тазу, крестце и в других отделах малого таза зафиксирована у 38 (100%) пациентов ХБП и у 101 (83,5%) пациентов ХАП соответственно. СМНП зафиксированы у всех больных ХБП и у 90,9 % больных ХАП категории IIIa. У больных ХБП ОЗМ, отделяемое из уретры и запоры отмечались чаще, чем у пациентов с ХАБ (10,5% против 1,6%, 31,6 % против 14,9 % и 36,9 % против 14,9 % соответственно;  $p < 0,05$ ). По остальным симптомам результаты особенно не отличалась ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2 – Клиническая симптоматика больных ХП

| Клиническая симптоматика                                                                      | ХП II<br>(n = 38) |      | ХАП IIIa<br>(n = 121) |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------|-----------------------|------|
|                                                                                               | абс.              | %    | абс.                  | %    |
| Боль различной интенсивности в области наружных половых органов, заднем проходе и промежности | 38                | 100  | 121                   | 100  |
| Дискомфорт в заднем проходе, наружных половых органах и промежности                           | 38                | 100  | 101                   | 83,5 |
| Боль по ходу уретры, за лобком, в малом тазу, крестце и др.                                   | 38                | 100  | 35                    | 25,9 |
| СНМП                                                                                          | 38                | 100  | 110                   | 90,9 |
| Белесоватые выделения из уретры                                                               | 12                | 31,6 | 18                    | 14,9 |
| Острая задержка мочи (в анамнезе)                                                             | 4                 | 10,5 | 2                     | 1,66 |
| Хронические запоры                                                                            | 14                | 36,9 | 17                    | 14,4 |
| Сексуальные нарушения                                                                         | 15                | 39,4 | 54                    | 44,6 |

Таким образом, у пациентов ХП категории II клиническая симптоматика во многом не отличалась от таковой у больных ХАБ категории IIIa (Таблица 2).

С другой стороны результаты сопоставления индексов шкалы NIH-CPSI показали медианное значение общего балла у больных ХБП 22 [21; 23], что было статистически значимо выше, по сравнению с пациентами с ХАП (Ме 17 [13,5; 19],  $p<0,001$ ) (Рисунок 7).

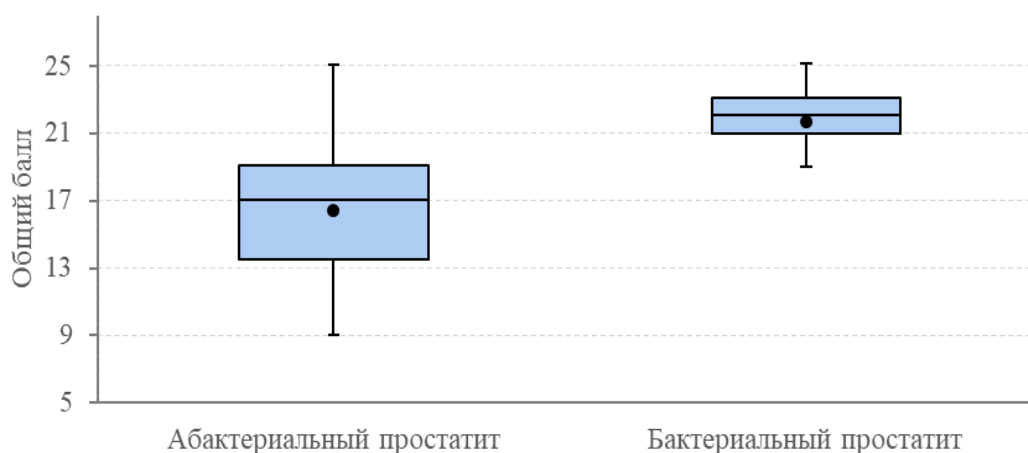


Рисунок 7 – Сумма общих баллов по опроснику NIH-CPSI

В домене «боль» медианный балл у пациентов с ХБП составил 8 [7; 8], что также превышало показатели у пациентов с абактериальным простатитом (Ме 6 [5; 7],  $p<0,001$ ). Таким образом, симптомы, включая болевые проявления, выражены сильнее у пациентов с ХБП по сравнению с ХАП ( $p>0,001$ ) (Рисунок 8).

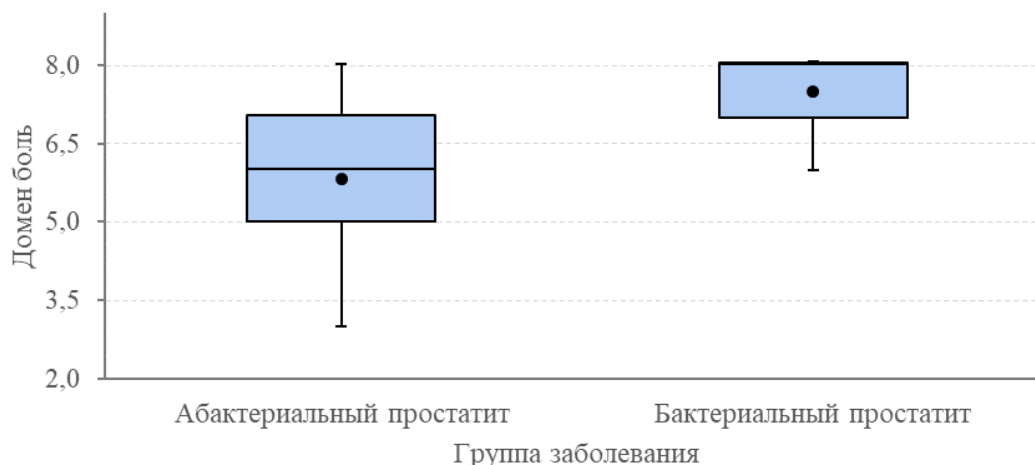


Рисунок 8 – Сумма баллов по опроснику NIH-CPSI (домен боль)

Длительность заболевания составила от 6 мес. до 24 лет и различий по длительности заболевания между группами не выявлено ( $p>0,05$ ) (Рисунок 9).

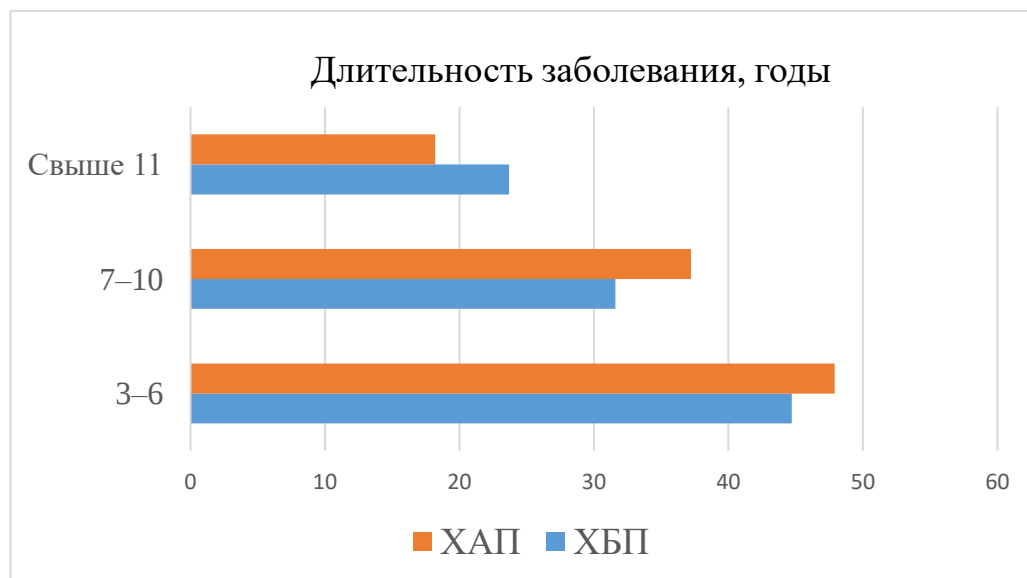


Рисунок 9 – Длительность заболевания пациентов с ХП категории II и IIIa

Анализ чередования периодов обострения и ремиссии показал, что у пациентов с ХБП частота обострений в год (3 раза и более) больше, чем у пациентов с ХАП категории IIIa (52,6 % против 23,4 %,  $p<0,058$ ) (Рисунок 10).

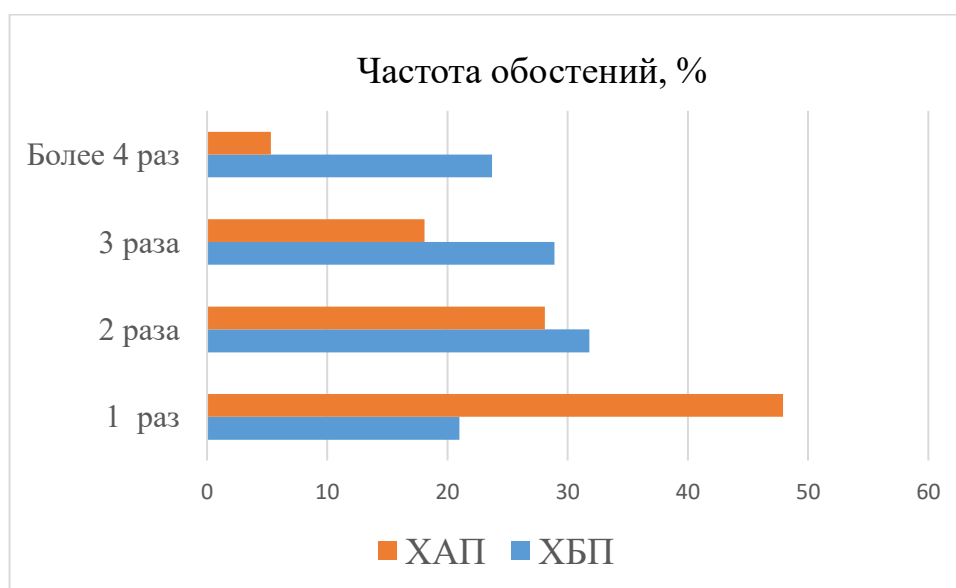


Рисунок 10 – Среднее количество обострений простатита в течение 1 года

Таким образом, анализ свидетельствует, что у пациентов с ХБП по сравнению с ХАП категории IIIA были более частые обострения хронического воспалительного процесса в периоде наблюдения.

При анализе сопутствующих заболеваний их распространенность отмечена в обеих группах (суммарно 76,7 и 68%), но статистически достоверная разница по группам не выявлена (Таблица 3).

Таблица 3 – Сопутствующие заболевания у больных ХП

| Сопутствующие заболевания                           | Группы исследования |      |                    |      |                   |      | Р     |
|-----------------------------------------------------|---------------------|------|--------------------|------|-------------------|------|-------|
|                                                     | ХБП (n = 38)        |      | ХАП IIIa (n = 121) |      | Контроль (n = 74) |      |       |
|                                                     | Абс.                | %    | Абс.               | %    | Абс.              | %    |       |
| Хронические заболевания органов дыхательной системы | 2                   | 5,3  | 4                  | 3,3  | 2                 | 2,7  | 0,212 |
| Сердечно-сосудистые заболевания                     | 4                   | 10,5 | 11                 | 9,1  | 7                 | 9,5  | 0,212 |
| Хронический пиелонефрит                             | 1                   | 2,6  | 3                  | 2,5  | 1                 | 1,8  | 0,466 |
| Заболевания ЖКТ                                     | 4                   | 10,5 | 15                 | 12,4 | 8                 | 10,8 | 0,365 |
| Хронический геморрой                                | 3                   | 7,9  | 8                  | 6,7  | 5                 | 6,6  | 0,468 |
| Сахарный диабет                                     | 3                   | 7,9  | 5                  | 4,1  | 3                 | 4,1  | 0,476 |
| Заболевания печени и желчевыводящих путей           | 2                   | 5,3  | 4                  | 3,3  | 3                 | 4,1  | 0,386 |
| Ожирение                                            | 3                   | 7,9  | 5                  | 4,1  | 3                 | 4,1  | 0,386 |
| Болезни ЦНС и периферической НС                     | 2                   | 5,3  | 3                  | 2,5  | 2                 | 2,7  | 0,453 |
| Сочетанные заболевания                              | 6                   | 26,4 | 25                 | 20,7 | 9                 | 12,2 | 0,336 |
| Всего                                               | 29                  | 76,3 | 83                 | 68,6 | 43                | 58,1 | 0,223 |

Данные ПРИ показали, что сильная болезненность ПЖ чаще отмечалась в группе пациентов с ХБП по сравнению с пациентами с ХАП категории IIIA и она статистически достоверна ( $p=0,043$ ), что указывает на более выраженные воспалительные изменения в ПЖ у этой категории пациентов (Таблица 4).

Таблица 4 – Данные пальцевого ректального исследования

| Показатель                   | Характеристика  | ХП II<br>(n = 38) |      | ХАП IIIa<br>(n = 121) |      | Р            |
|------------------------------|-----------------|-------------------|------|-----------------------|------|--------------|
|                              |                 | Абс.              | %    | Абс.                  | %    |              |
| Форма                        | Не нарушена     | 36                | 97,7 | 121                   | 100  | 0,343        |
|                              | Нарушена        | 2                 | 2,3  | 0                     | 0    | –            |
| Размеры                      | Увеличена       | 14                | 36,8 | 39                    | 28,0 | 0,446        |
|                              | Не увеличена    | 24                | 63,2 | 82                    | 62,0 | 0,789        |
| Симметричность               | Сохранена       | 36                | 97,7 | 118                   | 97,5 | 0,765        |
|                              | Нарушена        | 2                 | 2,3  | 3                     | 2,5  | 0,735        |
| Консистенция                 | Туго-эластичная | 12                | 31,6 | 32                    | 26,4 | 0,677        |
|                              | Неровная        | 26                | 68,4 | 89                    | 73,6 | 0,543        |
| Контур                       | Ровные          | 37                | 97,4 | 119                   | 98,3 | 0,769        |
|                              | Не ровные       | 1                 | 2,6  | 2                     | 1,7  | 0,523        |
| Болезненность                | Отсутствует     | 4                 | 4,6  | 15                    | 16,6 | 0,123        |
|                              | Умеренная       | 10                | 26,3 | 39                    | 28,0 |              |
|                              | Сильная         | 24                | 69,1 | 67                    | 55,4 | <b>0,004</b> |
| Междолевая борозда<br>железы | Сохранена       | 36                | 97,7 | 119                   | 98,3 | 0,787        |
|                              | Сглажена        | 2                 | 2,3  | 2                     | 1,7  | 0,643        |

### 3.2 Анализ результатов лабораторных и инструментальных методов исследования

По результатам клинического и биохимического анализов крови данных о наличии воспалительного процесса или серьёзных нарушений функций внутренних органов не выявлено. Отклонения в показателях коагулограммы отсутствовали. У 13 (7,3%) больных в общем анализе мочи выявлены изменения, не связанные с воспалительными изменениями. Удельный вес мочи у пациентов и здоровых добровольцев колебался в пределах от 1,007 до 1,024 г/л.

Сопоставление результатов микроскопии СПЖ достоверных различий в группах по уровню содержания микрофлоры ( $p=0,435$ ), амилоидных телец ( $p=0,625$ ), лецитиновых зерен ( $p=0,455$ ), эпителия ( $p=0,546$ ), микрофлоры

( $p=0,539$ ), между пациентами с ХБП и ХАБ категории IIIa не выявило, кроме лейкоцитов (22 [14,5; 24,25] и 12 [10; 18],  $p<0,001$ ).

Сопоставление результатов двухстаканной пробы (по Никелю) выявило достоверное повышение уровня лейкоцитов у пациентов ХБП (19,2 [11,5; 22,22], по сравнению с ХАП 13,6 [10; 19],  $p<0,002$ ). Бактериологическое исследование 1-й порции мочи у 3 пациентов с ХБП выявило микрофлору, у остальных пациентов ХБП и ХАП категории IIIa изменений не выявлено. При бактериологическом анализе 2-й порции мочи (после массажа ПЖ) у пациентов ХАП зафиксировано отсутствие МО и присутствии патогенных микроорганизмов у 34 пациентов из 38 пациентов ХБП. Более подробно о структуре микрофлоры пациентов ХБП по данным микробиологического анализа СПЖ см главу 5. Сопоставление показателей Андрофлоры СПЖ в группе пациентов с ХБП и ХАП категории IIIa позволило установить статистически значимые различия между уровнем геномной ДНК человека (3,5 против 3,8,  $p = 0,001$ ), общей бактериальной массой (3,3 против 4,2,  $p=0,001$ ), *Lactobacillus spp.* (2,6 против 3,8,  $p=0,002$ ), *Streptococcus spp.* (3,2 против 3,8,  $p=0,035$ ). Нормоценоз урогенитального тракта у пациентов с ХБП отмечен у 2 (2,3 %) пациентов, а дисбиоз – у 36 (97,7 %), а у пациентов ХАП у 119 (98,3 %) и 2 (1,7 %) соответственно (Таблица 5). Обращаем внимание на повышение уровня микроорганизмов в группе пациентов с ХБП по сравнению с ХАП категории IIIa, однако это статистически недостоверно. Снижение уровня общей бактериальной массы у пациентов с ХБП, скорее всего, связано с подавлением сапрофитной флоры патогенными микроорганизмами группы кишечной палочки (Таблица 5).

Таким образом, по результатам обследования больных ХБП и абактериальным простатитом категории IIIa методом ПЦР-диагностики в режиме реального времени, кроме вышеуказанных показателей, других достоверных изменений не выявлено. По данным ПЦР-диагностики СПЖ у пациентов с ХБП были выявлены следующие вирусные агенты: ВПГ VI типа у 5 больных, ВПЧ 56 у 1. У пациентов с ХАП категории IIIa – ВПГ VI типа у 3 больных, ВПЧ 44 у 1, ВПЧ 16, 31 и 56 по 1 пациенту (Таблица 5, 6). *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia*

*trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* *Ureaplasma parvum* и *Trichomonas vaginalis* у пациентов обеих групп отсутствовали.

Таблица 5 – Андрофлора у пациентов с ХБП и ХАП категории IIIa

| Показатель                                                         | ХБП,<br>Me [LQ; UQ] | ХАП IIIa,<br>Me [LQ; UQ] | P     |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------|-------|
| Геномная ДНК человека                                              | 3,50 [3,40; 3,50]   | 3,80 [3,40; 4,10]        | 0,001 |
| Общая бактериальная масса                                          | 3,30 [3,30; 3,40]   | 4,20 [3,60; 4,88]        | 0,001 |
| <i>Lactobacillus spp.</i>                                          | 2,60 [2,50; 3,10]   | 3,80 [3,35; 4,40]        | 0,001 |
| <i>Staphylococcus spp</i>                                          | 2,90 [2,10; 3,20]   | 3,50 [3,30; 3,80]        | 0,002 |
| <i>Streptococcus spp</i>                                           | 3,20 [2,70; 3,85]   | 3,80 [3,40; 4,30]        | 0,035 |
| <i>Corynebacterium spp.</i>                                        | 3,50 [2,50; 4,10]   | 3,70 [3,30; 4,10]        | 0,378 |
| Сумма: Нормофлора                                                  | 4,20 [3,68; 4,32]   | 3,90 [3,50; 4,40]        | 0,277 |
| <i>Gardnerella vaginalis</i>                                       |                     | 3,95 [3,70; 4,60]        | –     |
| <i>Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.</i>        | 3,35 [3,18; 3,82]   | 3,70 [3,25; 4,25]        | 0,311 |
| <i>Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.</i>      | 4,20 [4,20; 4,20]   | 4,30 [3,30; 4,50]        | 0,317 |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i>                                      | –                   | –                        | –     |
| <i>Ureaplasma parvum</i>                                           | –                   | –                        | –     |
| <i>Mycoplasma hominis</i>                                          | –                   | –                        | –     |
| <i>Atopobium cluster</i>                                           | 3,50 [3,45; 3,55]   | 3,55 [3,28; 3,78]        | 0,905 |
| Сумма: УПМ, ассоциированные с баквагинозом                         | 3,70 [3,55; 4,00]   | 3,80 [3,32; 4,30]        | 0,911 |
| <i>Bacteroides spp. / Porphyromonas spp. / Prevotella spp.</i>     | 4,20 [4,15; 4,47]   | 3,80 [3,50; 4,50]        | 0,609 |
| <i>Anaerococcus spp.</i>                                           | 3,85 [3,68; 4,15]   | 3,50 [3,30; 4,00]        | 0,652 |
| <i>Peptostreptococcus spp. / Parvimonas spp</i>                    | 3,40 [3,30; 3,90]   | 3,50 [3,25; 3,95]        | 0,377 |
| <i>Eubacterium spp.</i>                                            | 4,30 [4,00; 4,60]   | 3,85 [3,50; 4,32]        | 0,744 |
| Сумма: УПМ анаэробы                                                | 4,60 [4,40; 5,20]   | 4,10 [3,70; 4,60]        | 0,42  |
| <i>Haemophilus spp.</i>                                            | 3,70 [3,40; 4,00]   | 3,90 [3,60; 4,30]        | 0,439 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa / Ralstonia spp. / Burkholderia spp.</i> | –                   | 3,20 [3,20; 3,50]        | –     |
| <i>Enterobacteriaceae spp. / Enterococcus spp.</i>                 | 3,65 [3,20; 3,92]   | 3,35 [3,12; 3,95]        | 0,566 |
| <i>Candida spp. *</i>                                              | –                   | 3,20 [3,10; 3,35]        | –     |
| <i>Mycoplasma genitalium</i>                                       | –                   | –                        | –     |
| <i>Trichomonas vaginalis</i>                                       | –                   | –                        | –     |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                       | –                   | –                        | –     |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>                                       | –                   | –                        | –     |

\* – попарное сравнение

Таблица 6 – Результаты ПЦР-диагностики у пациентов с ХБП и ХАП категории IIIa

| Показатель                                 | ХБП<br>(n = 38) |      | ХАП категории IIIa<br>(n = 121) |      | Уровень Р<br>(df=1) |
|--------------------------------------------|-----------------|------|---------------------------------|------|---------------------|
|                                            | Абс             | %    | Абс.                            | %    |                     |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>               | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Mycoplasma hominis</i>                  | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Mycoplasma genitalium</i>               | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Ureaplasma species</i>                  | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Ureaplasma parvum</i>                   | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Trichomonas vaginalis</i>               | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Gardnerella vaginalis</i>               | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Candida albicans</i>                    | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Fungi</i>                               | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>               | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Enterococcus faecium</i>                | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Enterococcus faecalis</i>               | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Cytomegalovirus (CMV)</i>               | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Herpes simplex virus I+II</i> типов     | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Human herpes virus VI</i> типа (Binary) | 5               | 5,01 | 2                               | 1,64 | 0,414               |
| <i>Human herpes virus VI</i> типа          | 5               | 5,01 | 1                               | 0,82 | 0,215               |
| <i>Human herpes virus 8</i> типа           | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Human papillomavirus 6</i> типа         | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Human papillomavirus 11</i> типа        | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Human papillomavirus 44</i> (Binary)    | 0               | 0,00 | 1                               | 0,82 | 0,695               |
| <i>Human papillomavirus 16</i>             | 0               | 0,00 | 1                               | 0,82 | 0,655               |
| <i>Human papillomavirus 18</i>             | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Human papillomavirus 26</i>             | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Human papillomavirus 31</i>             | 0               | 0,00 | 1                               | 0,82 | 0,695               |
| <i>Human papillomavirus 33</i>             | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Human papillomavirus 35</i>             | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Human papillomavirus 39</i>             | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Human papillomavirus 45</i>             | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Human papillomavirus 51</i>             | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Human papillomavirus 52</i>             | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Human papillomavirus 53</i>             | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Human papillomavirus 56</i>             | 1               | 2,63 | 1                               | 0,82 | 0,424               |
| <i>Human papillomavirus 58</i>             | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Human papillomavirus 59</i>             | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Human papillomavirus 66</i>             | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Human papillomavirus 68</i>             | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Human papillomavirus 73</i>             | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |
| <i>Human papillomavirus 82</i>             | 0               | 0,00 | 0                               | 0,00 | 1,000               |

По данным урофлоуметрии, средняя скорость мочеиспускания у пациентов с ХБП категории II группы составил  $16,2 \pm 8,2$  мл/с, а у категории IIIa группы –

18,86 ± 7,5 мл/с ( $p=0,11$ ) (Таблица 7). При этом более низкие показатели данного значения были обнаружены у пациентов с ХБП.

По данным ТРУЗИ и УЗИ, статистически значимых различий по объему простаты и количеству остаточной мочи, диффузным изменениям в ПЖ у пациентов с ХБП и ХАП категории IIIa не выявлено ( $p=0,442$ ;  $p=0,537$ ;  $p=0,312$ ;  $p=0,435$ ). У пациентов с ХАП категории IIIa частота выявления кальцинатов в ПЖ оказалась выше, чем у пациентов с ХБП ( $p=0,025$ ).

Таким образом, значимых различий вышеуказанных показателей у пациентов ХП категории II по сравнению с больными ХАП категории IIIa, кроме кальцинатов, не выявлено, что указывает на воспалительные изменения ПЖ в обеих группах (Таблица 7).

Таблица 7 – Результаты ТРУЗИ пациентов по группам

| Показатель                          | ХП II<br>(n = 38) |       | ХАП III<br>(n = 121) |       | P     |
|-------------------------------------|-------------------|-------|----------------------|-------|-------|
|                                     | Среднее M         | ± SD  | Среднее M            | ± SD  |       |
| Урофлоуметрия, мл/с                 | 16,2              | 8,2   | 18,86                | 7,5   | 0,11  |
| УЗИ (V простаты)                    | 25,66             | 7,26  | 26,12                | 8,24  | 0,442 |
| УЗИ (остат. моча)                   | 22,12             | 7,35  | 19,22                | 6,45  | 0,537 |
| Диффузные изменения<br>(абс., %)    | 26                | 68,42 | 68                   | 56,19 | 0,312 |
| Кальцинаты (абс., %)                | 3                 | 7,89  | 21                   | 17,35 | 0,025 |
| Диффузные изменения<br>и кальцинаты | 9                 | 23,68 | 32                   | 26,44 | 0,435 |

### 3.3 Резюме

Клинико-лабораторные и инструментальные данные показали, что у больных ХБП категории II частота обострений в год была выше, чем у пациентов с ХАП категории IIIa (52,6 % против 23,4 %,  $p<0,05$ ).

При анализе клинического течения заболевания между пациентами с ХБП и ХАП категории IIIa выявлены статистически значимые различия по сумме баллов

по опроснику NIH-CPSI ( $p<0,001$ ), а данные микроскопии СПЖ показали, что повышенное число лейкоцитов также чаще отмечены у пациентов с ХБП, чем с ХАП ( $p<0,001$ ).

Результаты пальцевого ректального исследования показали, что, сильная болезненность простаты чаще отмечена в группе пациентов с ХБП, по сравнению с пациентами с ХАП категории IIIA, и эта разница статистически достоверно значима ( $p=0,043$ ), что указывает на более выраженные воспалительные изменения в ПЖ у этой категории обследуемых.

У пациентов с ХАП категории IIIa, по сравнению с пациентами с ХБП, частота выявления кальцинатов в ПЖ оказалась выше ( $p=0,0246$ ); по остальным параметрам (объем ПЖ, количество остаточной мочи, диффузные изменения) значимых различий не выявлено ( $p=0,442$ ;  $p=0,537$ ;  $p=0,312$ ;  $p=0,435$ ).

Таким образом, результаты анализа данных комплексного лабораторного и инструментального обследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ХБП по некоторым показателям отмечено более тяжелое клинико-лабораторное течение заболевания по сравнению с пациентами, страдающими ХАП категории IIIa.

## **ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОБИОТЫ УРЕТРЫ И СЕКРЕТА ПРОСТАТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ КАТЕГОРИИ II И IIIa**

В этом разделе нами проведен анализ показателей Андрофлоры и МСММ у 159 пациентов мужского пола с симптомами характерными для простатита, а также 74 добровольца контрольной группы в возрасте от 25 до 50 лет. Обследуемые были разделены на 3 группы: 1-я группа – пациенты с ХБП ( $n=38$ ), 2-я группа – пациенты с ХАП категории IIIa ( $n=121$ ) с клиническими проявлениями хронического простатита и 3-я контрольная группа ( $n=74$ ). Контрольную группу использовали для сравнения некоторых показателей Андрофлоры и МСММ.

У обследуемых по группам определяли показатели разных групп резидентных и транзитных МО в уретре и простате, сумму микроорганизмов, уровень эндотоксинов и плазмалогена, количество значимых патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (микробы, грибы, вирусы). В группах пациентов с ХБП и ХАП категории IIIa только у 15 пациентов обнаружены вирусы в минимальной нагрузке.

Сопоставление абсолютных показателей микробиоты уретры по данным МСММ, показало повышение уровня актинобактерий, грибов, дрожжей и плазмалогена в контрольной группе (референтные значения) по сравнению с пациентами с ХБП и ХАП ( $p=0,004$ ,  $p=0,023$ ,  $p=0,004$ ) (Таблица 8). Уровень актинобактерий у пациентов с ХАП был незначительно выше, чем у пациентов с ХАБ категории IIIa, однако он был статистически незначим ( $p=0,063$ ). По остальным показателям значимых различий между группами не выявлено. Примечательно долевое преобладание анаэробов во всех группах, а также отсутствие вирусов в группе пациентов с ХБП.

Таким образом, данные МСММ микробиоты уретры не выявили существенных различий показателей основных групп микроорганизмов между исследуемыми группами.

Таблица 8 – Показатели микробиоты уретры у пациентов ХБП, ХАБ категории IIIa и контрольной группы

| Показатель                          | ХБП,<br>Ме [LQ; UQ]<br>(n = 38)     | Доля,<br>% | ХАП<br>категории IIIa,<br>Ме [LQ; UQ]<br>(n = 121) | Доля,<br>% | Контроль,<br>Ме [LQ; UQ]<br>(n = 74) | Доля,<br>% | P     |
|-------------------------------------|-------------------------------------|------------|----------------------------------------------------|------------|--------------------------------------|------------|-------|
| Кокки,<br>бациллы                   | 310,00<br>[138,25; 927,25]          | 9,85       | 523,50<br>[181,00; 1 089,50]                       | 9,68       | 412,00<br>[256,00; 680,00]           | 7,84       | 0,674 |
| Анаэробы                            | 3 740,50<br>[2 353,50;<br>7 891,75] | 59,11      | 6 456,50<br>[3 257,75;<br>9 886,75]                | 34,99      | 6 686,00<br>[4 678,00;<br>10 502,00] | 67,54      | 0,153 |
| Актино-<br>бактерии                 | 168,00<br>[133,25; 219,25]          | 3,46       | 510,00<br>[161,25; 811,00]                         | 6,21       | 575,00<br>[374,00; 958,00]           | 7,91       | 0,004 |
| Энтеро-<br>бактерии                 | 12,0<br>[12,00; 12,00]              | 0,10       | 81,00<br>[35,00; 144,00]                           | 0,58       | 30,00<br>[24,00; 35,50]              | 0,04       | 0,179 |
| Грамотриц.<br>палочки               | 102,50<br>[79,25; 125,75]           | 1,35       | 57,00<br>[30,00; 70,00]                            | 0,16       | 65,00<br>[51,00; 70,50]              | 0,06       | 0,564 |
| Грибы,<br>дрожжи                    | 34,50<br>[12,50; 49,75]             | 0,99       | 29,50<br>[18,75; 42,5]                             | 0,09       | 265,00<br>[174,75; 415,50]           | 2,41       | 0,023 |
| Вирусы (усл.<br>ед)                 | –                                   | 0,00       | 32,50<br>[11,75; 91,5]                             | 0,18       | 63,00<br>[28,75; 115,25]             | 0,13       | –     |
| Резидентные<br>микро-<br>организмы  | 3 934,00<br>[2 459,00;<br>7 949,25] | 87,35      | 7 597,5<br>[3 336,5;<br>12 206,75]                 | 88,68      | 7 492,00<br>[5 213,00;<br>11 322,00] | 88,47      | 0,142 |
| Транзиторные<br>микро-<br>организмы | 188,00<br>[133,00; 653,00]          | 9,44       | 309,00 [115,75;<br>674,5]                          | 8,49       | 341,00<br>[177,00; 471,00]           | 8,16       | 0,785 |
| В норме не<br>встречаются           | 49,00<br>[29,00; 81,5]              | 2,22       | 67,00<br>[22,00; 178,00]                           | 0,69       | 45,00<br>[13,00; 94,00]              | 0,82       | 0,542 |
| Сумма<br>микроорганиз-<br>мов       | 5 783,5<br>[2 667,25;<br>8 783,25]  | 100,0<br>0 | 8 369,5<br>[3 555,25;<br>12 942,75]                | 100,0      | 8 230,00<br>[5 372,00;<br>13 080,00] | 100,0<br>0 | 0,275 |
| Эндотоксин,<br>сумма                | 0,06 [0,00; 0,27]                   | –          | 0,13 [0,04; 0,35]                                  | –          | 0,13 [0,08; 0,21]                    | –          | 0,568 |

Сравнительный анализ абсолютных показателей микрофлоры СПЖ, по данным МСММ, показал, что пациенты с ХАП категории IIIa характеризовались более высоким абсолютным уровнем анаэробов –  $3\,832,50$  [1 378,50; 6 899,25]  $\times 10^5$  клеток/г против  $1\,638$  [1 185,5; 4 275,5]  $\times 10^5$  клеток/г и  $1\,515,5$  [797,5; 2 743,75]  $\times 10^5$  клеток/г ( $p < 0,018$ ); и резидентных микроорганизмов –

4 227,50 [1 494,75; 8 197,25] × 10<sup>5</sup> клеток/г против 2 481,5 [1 551,5; 4 535,5] × 10<sup>5</sup> клеток/г и 1 710,5 [963,25; 3 272] × 10<sup>5</sup> клеток/г ( $p < 0,018$ ) по сравнению с пациентами с ХБП и контрольной группы (Таблица 9). По сумме микроорганизмов, концентраций эндотоксина изученные группы оказались сопоставимы ( $p > 0,05$ ).

Таблица 9 – Показатели микробиоты СПЖ у пациентов с ХБП, ХАБ и контрольной группы

| Показатель                     | ХБП,<br>Ме [LQ; UQ]<br>(n = 38)     | Доля,<br>% | ХАБ,<br>Ме [LQ; UQ]<br>(n = 121)       | Доля,<br>% | Контроль,<br>Ме [LQ; UQ]<br>(n = 74)   | Доля,<br>% | P      |
|--------------------------------|-------------------------------------|------------|----------------------------------------|------------|----------------------------------------|------------|--------|
| Кокки, бациллы                 | 1 049,50<br>[504,00;<br>1 949,00]** | 27,52      | 435,00<br>[253,00;<br>983,00]          | 9,59       | 245,00 [92,00;<br>426,00]              | 12,82      | <0,001 |
| Анаэробы                       | 1 638,00<br>[1 185,50;<br>4 275,50] | 43,22      | 4 708,00<br>[2 490,00;<br>7 306,00] ** | 82,94      | 1 515,50<br>[797,50;<br>2 743,75]      | 76,04      | <0,018 |
| Актинобактерии                 | 197,00 [94,25;<br>459,75]           | 6,21       | 347,00<br>[163,75;<br>631,75]          | 5,80       | 132,00 [62,75;<br>264,25]              | 7,38       | 0,458  |
| Энтеробактерии                 | 452,50 [27,25;<br>1 782,00]**       | 13,98      | 35,50 [13,50;<br>80,25]                | 0,58       | 20,50<br>[13,50; 32,75]                | 0,23       | <0,004 |
| Грамотриц.<br>палочки          | 79,00<br>[64,50; 116,00]            | 1,85       | 55,50 [34,50;<br>119,00]               | 0,52       | 56,50 [30,00;<br>119,00]               | 0,28       | 0,174  |
| Грибы, дрожжи                  | 56,00 [17,25;<br>131,00]*           | 1,56       | 52,00 [14,00;<br>165,00]               | 1,39       | 13,00<br>[3,00; 28,00]                 | 0,90       | 0,001  |
| Вирусы                         | 24,50<br>[11,25; 39,25]*            | 0,43       | 13,00 [5,00;<br>32,00]                 | 0,09       | 5,50<br>[4,25; 10,75]                  | 0,20       | 0,017  |
| Резидентные<br>микроорганизмы  | 2 481,50<br>[1 551,50;<br>4 535,50] | 60,59      | 5 353,00<br>[2 758,00;<br>8 322,00]    | 87,63      | 1 710,50<br>[963,25;<br>3 272,00]      | 85,62      | 0,015  |
| Транзиторные<br>микроорганизмы | 1 131,00<br>[667,75;<br>2 417,50]** | 32,17      | 315,00<br>[150,25;<br>582,50]          | 8,99       | 153,00<br>[71,25; 299,50]              | 11,13      | <0,001 |
| В норме не<br>встречаются      | 51,00 [36,25;<br>343,00]*           | 5,24       | 43,00 [13,00;<br>107,00]               | 1,86       | 27,00<br>[13,00; 59,00]                | 2,15       | 0,002  |
| Сумма<br>микроорганизмо<br>в   | 4 111,00<br>[2 875,00;<br>8 485,00] | 100,00     | 5 949,00<br>[3 163,00;<br>9 381,00]    | 100,0<br>0 | 2 152,00<br>[1 196,75;<br>3 612,50] ** | 100,00     | 0,001  |
| Эндотоксин,<br>сумма           | 0,28 [0,10;<br>0,42]**              |            | 0,15 [0,04;<br>0,49]                   |            | 0,06 [0,00; 0,27]                      |            | 0,002  |

\*\* – сравнение с 2 группами

Что касается сравнительного анализа показателей МСММ между ХАП

категории IIIa и ХПБ, зафиксирована более высокая микробная нагрузка анаэробными и резидентными микроорганизмами при ХАП и, наоборот, повышение уровня наиболее патогенных форм микроорганизмов, в том числе кокков и бацилл, транзитных и энтеробактерий у пациентов ХБП ( $p<0,006$ ;  $p<0,012$ ;  $p<0,001$ ) (Таблица 10).

Таблица 10 – Абсолютные показатели МСММ простаты в группе пациентов с ХБП и ХАП категории IIIa (Me [Q25; Q75])

| Показатель                    | ХБП (n = 38),<br>×10 <sup>5</sup> клеток/г | ХАП категории IIIa<br>(n = 121), ×10 <sup>5</sup> клеток/г | p-value          |
|-------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------|
| Кокки, бациллы                | 1 049,50<br>[504,00; 1 949,00]             | 435,00 [253,00; 983,00]                                    | <b>0,006</b>     |
| Анаэробы                      | 1 638,00<br>[1 185,50; 4 275,50]           | 4 708,00 [2 490,00;<br>7 306,00]                           | <b>0,001</b>     |
| Актинобактерии                | 197,00 [94,25; 459,75]                     | 347,00 [163,75; 631,75]                                    | 0,178            |
| Энтеробактерии                | 452,50 [27,25; 1 782,00]                   | 35,50 [13,50; 80,25]                                       | <b>0,012</b>     |
| Грамм (-) палочки             | 79,00 [64,50; 116,00]                      | 55,50 [34,50; 119,00]                                      | 0,222            |
| Грибы, дрожжи                 | 56,00 [17,25; 131,00]                      | 52,00 [14,00; 165,00]                                      | 0,937            |
| Вирусы                        | 24,50 [11,25; 39,25]                       | 13,00 [5,00; 32,00]                                        | 0,189            |
| Резидентные<br>микроорганизмы | 2 481,50<br>[1 551,50; 4 535,50]           | 5 353,00 [2 758,00;<br>8 322,00]                           | <b>0,015</b>     |
| Транзитные<br>микроорганизмы  | 1 131,00<br>[667,75; 2 417,50]             | 315,00 [150,25; 582,50]                                    | <b>&lt;0,001</b> |
| В норме не встречаются        | 51,00 [36,25; 343,00]                      | 43,00 [13,00; 107,00]                                      | <b>0,043</b>     |
| Сумма                         | 4 111,00<br>[2 875,00; 8 485,00]           | 5 949,00 [3 163,00;<br>9 381,00]                           | 0,442            |
| Эндотоксин, сумма             | 0,28 [0,10; 0,42]                          | 0,15 [0,04; 0,49]                                          | 0,197            |

Примечание: сравнение непрерывных величин в несвязанных выборках проводилось с помощью критерия U Манна–Уитни.

Сравнительный анализ количества отдельных микроорганизмов в группе «кокки, бациллы» показал более высокие уровни *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus aureus* ( $p<0,05$ ) у пациентов с ХБП и статистически значимо более низкий уровень *Streptococcus mutans* ( $p=0,006$ ), по сравнению с пациентами ХАП категории IIIa (Рисунок 11).

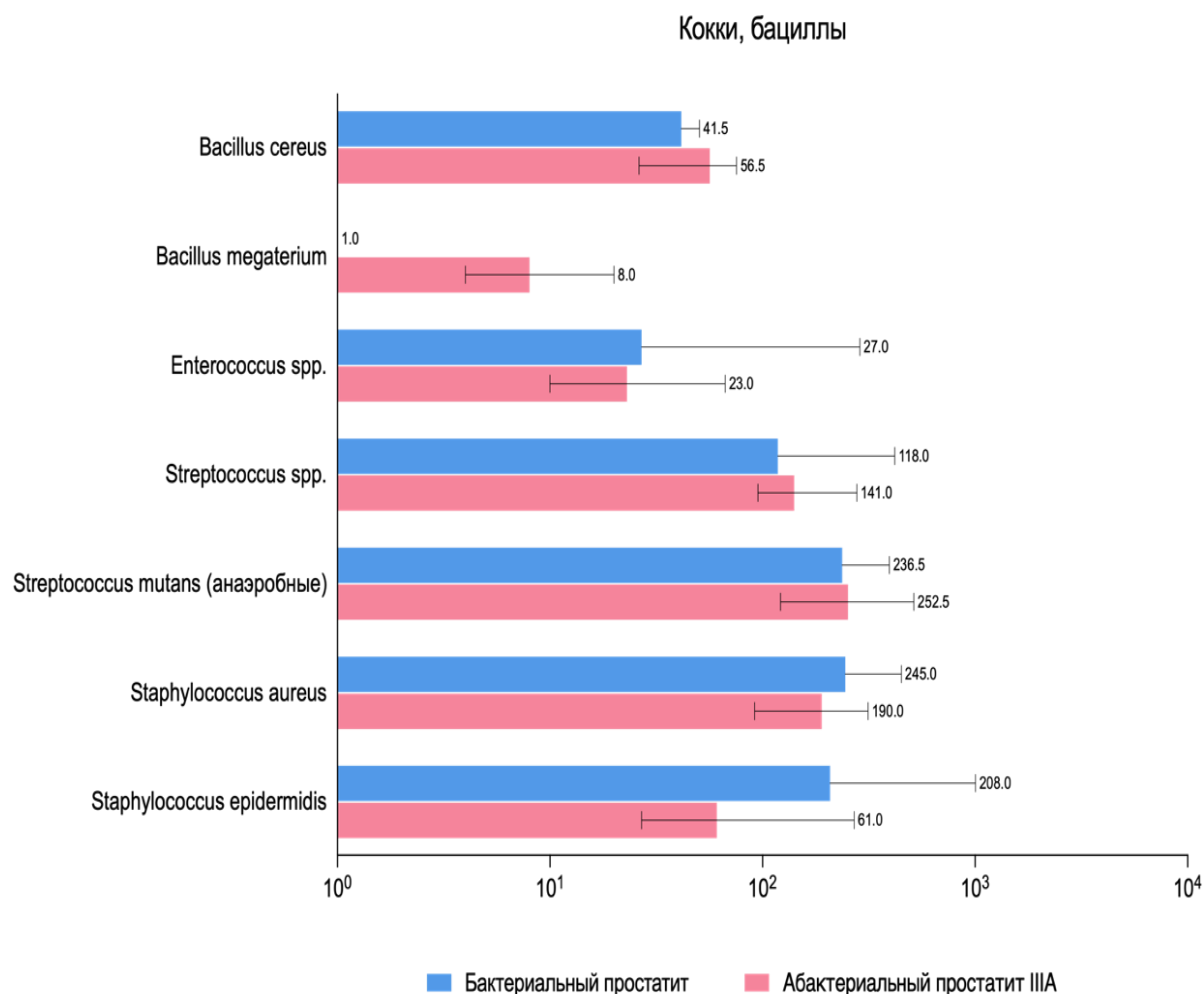


Рисунок 11 – Средние показатели отдельных микроорганизмов в группе «Кокки, бациллы» по данным МСММ простаты у пациентов с ХБП и ХАП категории IIIa (Me [Q25; Q75])

Сравнительный анализ количества отдельных микроорганизмов в группе «Анаэробы» (Рисунок 12) показал более низкий уровень *Eubacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Propionibacterium acnes* у пациентов с ХБП, чем у пациентов с ХАП категории IIIa ( $p < 0,05$ ). По остальным микроорганизмам группы анаэробов в изучаемых группах пациентов результаты были сопоставимы ( $p > 0,05$ ). Известно, что в нормальном количестве *Eubacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, играют защитную роль в организме человека, однако снижение или повышение их пороговых уровней, наоборот, оказывает отрицательное воздействие [14].

## Анаэробы

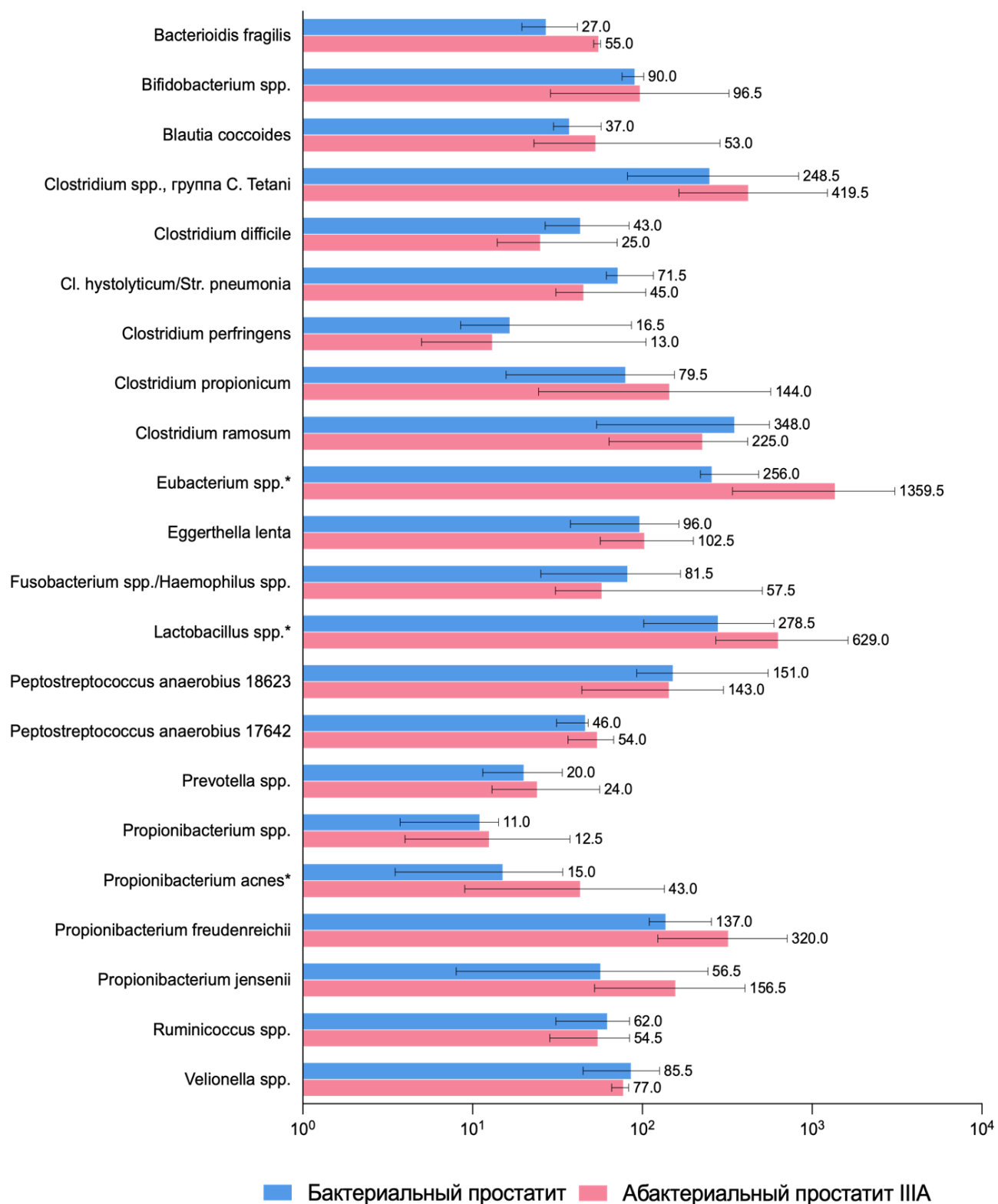


Рисунок 12 – Средние показатели отдельных микроорганизмов в группе «Анаэробы» по данным МСММ простаты у пациентов с ХБП и ХАП категории IIIa (Me [Q25; Q75])

В группе «Энтеробактерии» (Рисунок 13) пациенты с ХБП характеризовались более высоким уровнем *Enterobacteriaceae spp.* и *Helicobacter pylori*, чем пациенты с ХАП категории IIIa ( $p < 0,05$ ).

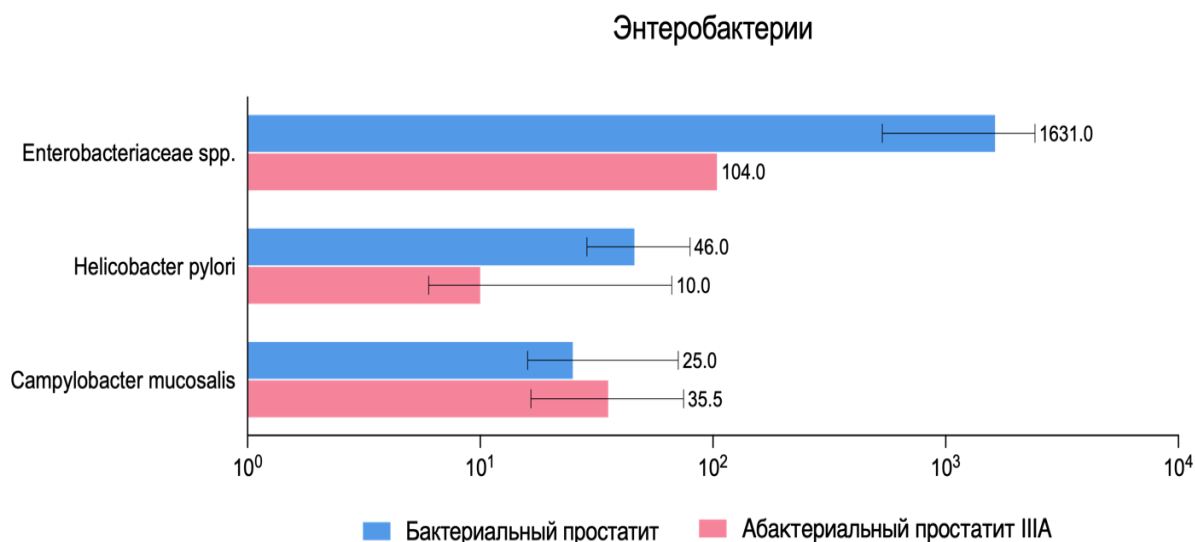


Рисунок 13 – Средние показатели отдельных микроорганизмов в группе «Энтеробактерии» по данным МСММ простаты у пациентов с ХБП и ХАП категории IIIa (Me [Q25; Q75]).

Таким образом, анализ показал, что больным с ХАП категории IIIa по сравнению с ХПБ была характерна более высокая микробная нагрузка анаэробными и резидентными микроорганизмами, и, наоборот, у пациентов с ХБП наблюдалось повышение уровня наиболее патогенных форм микроорганизмов, в том числе транзиторных и энтеробактерий.

Сравнительный анализ относительных показателей микрофлоры СПЖ, по данным МСММ, показал, что пациенты с ХБП характеризовались более высокой долей кокков и бацилл – 27,52 (19,59–35,44) против 11,09 (9,62–12,57), энтеробактерий – 13,98 (5,18–22,77) против 0,33 (0,1–0,57), грамотрицательных палочек – 1,85 (0,56–4,26) против 0,68 (0,2–1,15), транзиторной флоры – 1 131 (667,75; 2 417,5) против 315 [150,25; 582,5], микроорганизмов, в норме не встречающихся, – 5,24 (1,76–8,73) против 1,58 (1,25–1,91), а также значимо более низкой долей анаэробов – 43,22 (34,85–51,59) против 77,88 (75,72–80,04) и

резидентных микроорганизмов – 60,59 (51,63 – 69,56) против 88,02 (86,11–89,93), чем пациенты с ХАП категории IIIa ( $p<0,05$ ) (Таблица 11).

Таблица 11 – Относительные значения МСММ простаты в группе пациентов с ХБП и ХАП категории IIIa [доля %, М (95% ДИ)]

| Показатель, %               | ХБП (n = 38)        | ХАП категории IIIa (n = 121) | p-value          |
|-----------------------------|---------------------|------------------------------|------------------|
| Кокки, бациллы              | 27,52 (19,59–35,44) | 11,09 (9,62 – 12,57)         | <b>&lt;0,001</b> |
| Анаэробы                    | 43,22 (34,85–51,59) | 77,88 (75,72 – 80,04)        | <b>&lt;0,001</b> |
| Актинобактерии              | 6,21 (4,35–8,07)    | 6,75 (6,05–7,46)             | 0,497            |
| Энтеробактерии              | 13,98 (5,18–22,77)  | 0,33 (0,10–0,57)             | <b>&lt;0,001</b> |
| Грамотриц палочки           | 1,85 (0,56–4,26)    | 0,68 (0,20–1,15)             | <b>0,017</b>     |
| Грибы, дрожжи               | 1,56 (0,85–2,27)    | 1,56 (1,11–2,01)             | 0,157            |
| Вирусы                      | 0,43 (0,27–0,59)    | 0,12 (0,07–0,17)             | <b>&lt;0,001</b> |
| Резидентные микроорганизмы  | 60,59 (51,63–69,56) | 88,02 (86,11–89,93)          | <b>&lt;0,001</b> |
| Транзиторные микроорганизмы | 32,17 (24,66–39,68) | 8,72 (7,14–10,30)            | <b>&lt;0,001</b> |
| В норме не встречаются      | 5,24 (1,76–8,73)    | 1,58 (1,25–1,91)             | <b>0,009</b>     |

Таким образом, относительные показатели почти совпадают с характеристикой абсолютных показателей и подтверждают роль группы энтеробактерий и других патогенных групп микроорганизмов в развитии ХБП, включая транзиторных, а в группе ХАБ категории IIIa преобладают анаэробные и резидентные микроорганизмы.

В Таблице 12 представлены значимые корреляционные связи между количеством микроорганизмов (по данным МСММ) и оценкой симптомов хронического простатита по шкале NIH-CPSI у больных ХАП. Наблюдается статистически значимая положительная корреляция количества кокков и бацилл с общим баллом ( $r=0,25$ ;  $p<0,01$ ) и оценкой домена «боль» ( $r=0,21$ ;  $p<0,01$ ), а также некоторых анаэробов. Увеличение численности кокков и бацилл, некоторых анаэробов (*Clostridium perfringens*, *Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.*,

*Propionibacterium jensenii*), а также *Pseudomonas aeruginosa* может быть ассоциировано с более выраженными проявлениями заболевания. Таким образом, указанные МО при превышении уровня референтных значений связаны с клиническими проявлениями заболевания. С другой стороны, известно, что многие МО, в частности *Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.* и др. при нормальных показателях играют защитную роль и повышение или понижение их уровня могут оказать отрицательное воздействие на воспалительный процесс в ПЖ. При анализе замечено, что значимая положительная или отрицательная корреляция зафиксирована при превышении уровня не менее 3-4 микроорганизмов. У больных ХБП значимая корреляция наблюдалась с МО группы «Энтеробактерии» и менее с кокками и бациллами (Таблица 12).

Таблица 12 – Корреляционные связи между абсолютным количеством микроорганизмов (по данным МСММ) у пациентов с ХАП категории IIIa и ХБП с симптомами хронического простатита (NIH-CPSI)

| Показатель                                  | Общий балл | Домен боль |
|---------------------------------------------|------------|------------|
| Кокки, бациллы (для ХАП)                    | 0,25**     | 0,21**     |
| <i>Streptococcus mutans</i> (для ХАП)       | 0,17       | 0,20*      |
| <i>Clostridium perfringens</i> (для ХАП)    | 0,42*      | 0,24       |
| <i>Eubacterium spp</i> (для ХАП)            | 0,28*      | 0,19       |
| <i>Lactobacillus spp.</i> (для ХАП)         | 0,20*      | 0,17       |
| <i>Propionibacterium jensenii</i> (для ХАП) | -0,20      | -0,28*     |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (для ХАП)     | 0,61       | 0,73*      |
| Эндотоксин (для ХАП)                        | 0,17*      | 0,16       |
| Кокки, бациллы (для ХБП)                    | 0,19**     | 0,17*      |
| Энтеробактерии (для ХБП)                    | 0,29**     | 0,25**     |
| Эндотоксин (для ХБП)                        | 0,22**     | 0,21**     |

Примечание: Коэффициент корреляции Спирмена; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$

Приведем клинические наблюдения обследования пациентов с ХБП и ХАП категории IIIa.

**Клиническое наблюдение 1.** Пациент г., 42 года, обратился с жалобами на периодическое учащенное мочеиспускание с резью, иногда белесоватые выделения

из уретры, дискомфорт в промежности и над лоном, снижение потенции. Хроническим простатитом страдает более 5 лет. Больному проведено комплексное обследование согласно протоколу. По данным пальцевого ректального исследования – простата с ровным контуром, неровномерной консистенции и резко болезненна. По данным ТРУЗИ: кальцинаты парауретрально и диффузные изменения ткани простаты, объем простаты - 26 см<sup>3</sup>, остаточной мочи - 25 см<sup>3</sup>. Урофлоуметрия: средняя скорость мочеиспускания 16 мл/с. ПЦР на ИППП дала отрицательный результат. В бактериологическом анализе секрета простаты *E. coli* 10<sup>4</sup> (Рисунок 14).

|                                                                                                    |                                 |                   |                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Биоматериал: I_Биоматериал (из 1С)                                                                 |                                 | Доп. биоматериал: | Секрет предстат. железы |
| Посев на флору с определением чувствительности к расширенному спектру антибиотиков и бактериофагам |                                 |                   |                         |
| Выделенная микрофлора                                                                              |                                 | Результат         | КОЕ/мл                  |
| Escherichia coli (haemolyticus)                                                                    |                                 | выявлен           | 10 <sup>4</sup>         |
|                                                                                                    | Результаты по культурам         |                   |                         |
| Антибиотики, БФ                                                                                    | Escherichia coli (haemolyticus) |                   |                         |
| Амикацин                                                                                           | S                               |                   |                         |
| Амоксилав (амоксициллин/клавуланат)                                                                | S                               |                   |                         |
| Ампициллин                                                                                         | S                               |                   |                         |
| Гентамицин 10                                                                                      | S                               |                   |                         |
| Интести                                                                                            | S                               |                   |                         |
| Коли                                                                                               | S                               |                   |                         |
| Коли/колипротейный                                                                                 | S                               |                   |                         |
| Котримоксазол (триметоприм/сульфаниламид)                                                          | S                               |                   |                         |
| Налидиксовая кислота                                                                               | S                               |                   |                         |
| Нитрофурантоин                                                                                     | S                               |                   |                         |
| Норфлоксацин                                                                                       | S                               |                   |                         |
| Пиокомплексный                                                                                     | S                               |                   |                         |
| Поливалентный фаг                                                                                  | S                               |                   |                         |
| Цефепим                                                                                            | S                               |                   |                         |
| Цефотаксим                                                                                         | S                               |                   |                         |
| Цефураксим                                                                                         | S                               |                   |                         |
| Ципрофлоксацин                                                                                     | S                               |                   |                         |

\*S- чувствителен, I — умеренно устойчив, R- устойчив

\*S- чувствителен, I — умеренно устойчив, R- устойчив

Рисунок 14 – Результаты бактериологического анализа секрета простаты пациента Г., 42 г.

В анализе Энтерофлоры невыраженный дисбиоз, связанный с наличием энтеробактерий (Рисунок 15).

| №                                                               | Название исследования                                       | Результаты        |                          | % от ОБМ |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------|----------|
|                                                                 |                                                             | Количественный    | Относительный Lg(X/ОБМ)  |          |
|                                                                 | Геномная ДНК человека                                       | 10 <sup>3.4</sup> | <input type="checkbox"/> |          |
| 1                                                               | Общая бактериальная масса                                   | 10 <sup>4.6</sup> | <input type="checkbox"/> |          |
| Lactobacillus spp.                                              |                                                             |                   |                          |          |
| 2                                                               | Lactobacillus spp.                                          | не выявлено       | <input type="checkbox"/> |          |
| НОРМОФЛОРА                                                      |                                                             |                   |                          |          |
| 3                                                               | Staphylococcus spp.                                         | не выявлено       | <input type="checkbox"/> |          |
| 4                                                               | Streptococcus spp.                                          | 10 <sup>4.1</sup> | -0.5 (27-37%)            |          |
| 5                                                               | Corynebacterium spp.                                        | 10 <sup>3.7</sup> | -0.9 (11-15%)            |          |
|                                                                 | Сумма: НОРМОФЛОРА                                           | 10 <sup>4.3</sup> | -0.4 (38-51%)            |          |
| УПМ, ассоциированные с баквагинозом                             |                                                             |                   |                          |          |
| 6                                                               | Gardnerella vaginalis                                       | не выявлено       | <input type="checkbox"/> |          |
| 7                                                               | Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.        | не выявлено       | <input type="checkbox"/> |          |
| 8                                                               | Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.      | не выявлено       | <input type="checkbox"/> |          |
| 9                                                               | Ureaplasma urealyticum *                                    | не выявлено       | <input type="checkbox"/> |          |
| 10                                                              | Ureaplasma parvum *                                         | не выявлено       | <input type="checkbox"/> |          |
| 11                                                              | Mycoplasma hominis *                                        | 10 <sup>2.8</sup> | <input type="checkbox"/> |          |
| 12                                                              | Atopobium cluster                                           | не выявлено       | <input type="checkbox"/> |          |
|                                                                 | Сумма: УПМ, ассоциированные с баквагинозом                  | 10 <sup>2.8</sup> | -1.8 (1.4-1.9%)          |          |
| УПМ анаэробы                                                    |                                                             |                   |                          |          |
| 13                                                              | Bacteroides spp. / Porphyromonas spp. / Prevotella spp.     | не выявлено       | <input type="checkbox"/> |          |
| 14                                                              | Anaerococcus spp.                                           | 10 <sup>4.0</sup> | -0.6 (20-27%)            |          |
| 15                                                              | Peptostreptococcus spp. / Parvimonas spp.                   | не выявлено       | <input type="checkbox"/> |          |
| 16                                                              | Eubacterium spp.                                            | 10 <sup>3.9</sup> | -0.7 (18-24%)            |          |
|                                                                 | Сумма: УПМ анаэробы                                         | 10 <sup>4.3</sup> | -0.4 (37-51%)            |          |
| УПМ Haemophilus spp.                                            |                                                             |                   |                          |          |
| 17                                                              | Haemophilus spp.                                            | не выявлено       | <input type="checkbox"/> |          |
| УПМ Pseudomonas aeruginosa / Raistonia spp. / Burkholderia spp. |                                                             |                   |                          |          |
| 18                                                              | Pseudomonas aeruginosa / Raistonia spp. / Burkholderia spp. | не выявлено       | <input type="checkbox"/> |          |
| УПМ Enterobacteriaceae spp. / Enterococcus spp.                 |                                                             |                   |                          |          |
| 19                                                              | Enterobacteriaceae spp. / Enterococcus spp.                 | 10 <sup>4.2</sup> | -0.5 (29-40%)            |          |
| Дрожжеподобные грибы                                            |                                                             |                   |                          |          |
| 20                                                              | Candida spp. *                                              | не выявлено       | <input type="checkbox"/> |          |
| Патогены                                                        |                                                             |                   |                          |          |
| 21                                                              | Mycoplasma genitalium **                                    | не выявлено       | <input type="checkbox"/> |          |
| 22                                                              | Trichomonas vaginalis **                                    | не выявлено       | <input type="checkbox"/> |          |
| 23                                                              | Neisseria gonorrhoeae **                                    | не выявлено       | <input type="checkbox"/> |          |
| 24                                                              | Chlamydia trachomatis **                                    | не выявлено       | <input type="checkbox"/> |          |

\* Абсолютный анализ Lg(X)  
 \*\* Качественный анализ

Заключение:  
ДИСБИОЗ НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫЙ, смешанный

Рисунок 15 – Андроплора пациента Г., 42 г.

Данные МСММ показали повышение уровня кокко-бациллярной флоры и значительное повышение уровня *Campylobacter mucosalis* из группы энтеробактерий (Рисунок 16).

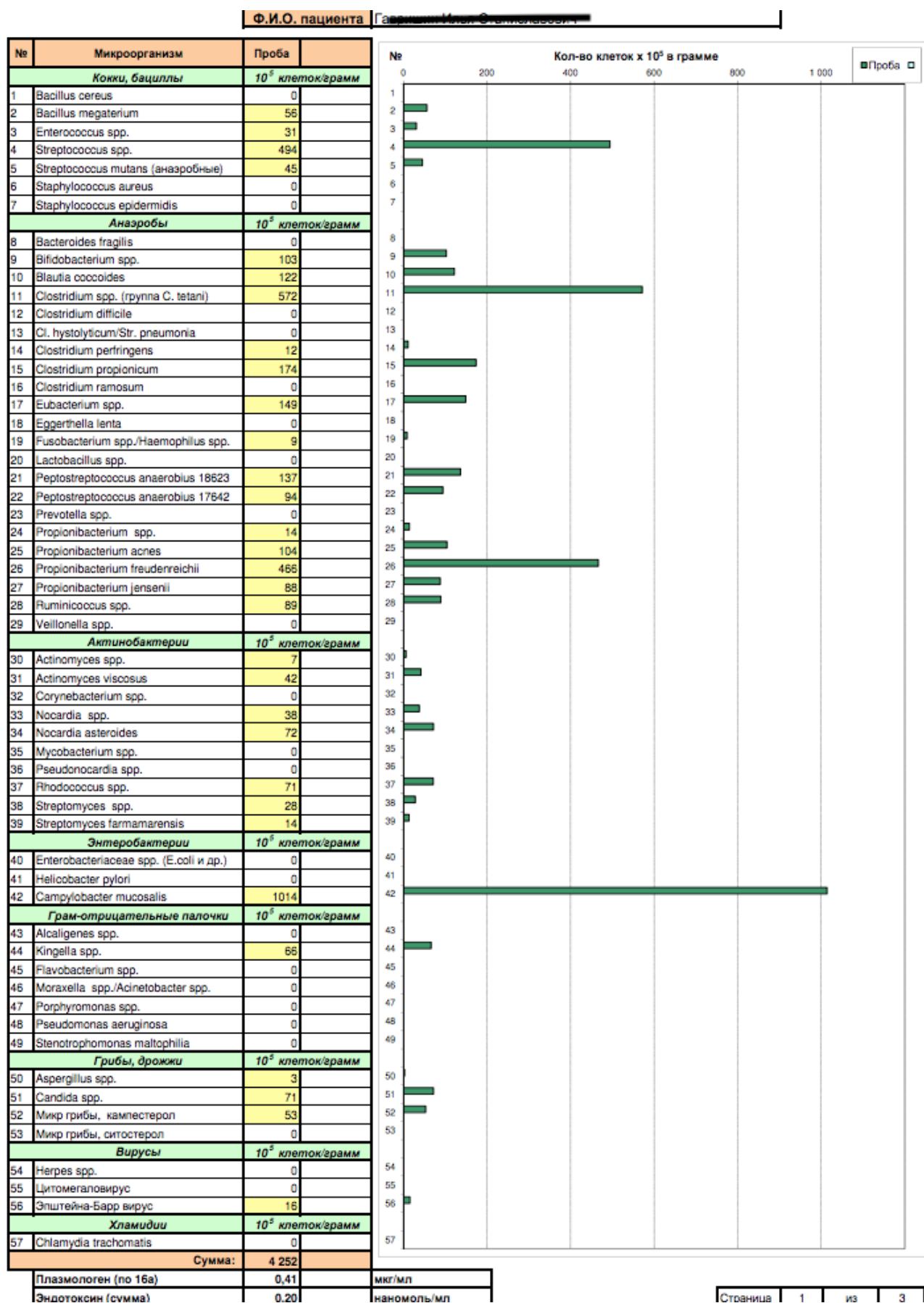


Рисунок 16 – Данные МСММ пациента Г., 42 г.

**Клиническое наблюдение 2.** Пациент Е., 42 г., обратился с жалобами на периодическое учащенное мочеиспускание с резью, дискомфорт в промежности и над лоном, снижение потенции, слабость. На протяжении многих лет неоднократно лечился по поводу хронического простатита. Последний раз проходил обследование и лечение у уролога 8 мес. назад. Больному проведено комплексное обследование согласно протоколу. По данным пальцевого ректального исследования, простата с ровным контуром, неравномерной консистенции и умеренно болезненна. По данным ТРУЗИ: диффузные изменения ткани простаты, ее объем - 23 см<sup>3</sup>, остаточной мочи - 14 см<sup>3</sup>. Урофлоуметрия: средняя скорость мочеиспускания 14,5 мл/с. Микроскопия СПЖ – лейкоциты 12–14 в э/р, лейцитиновые зерна умеренное количество. ПЦР на ИППП дала отрицательный результат. В бактериологическом анализе секрета простаты роста микрофлоры (проба Никеля) не выявлено, в Андрофлоре (нормоценоз) изменений также не выявлено. Больному выполнен анализ соскоба уретры и секрета простаты с помощью МСММ, по данным которого в уретре выявлено повышение уровня анаэробных микроорганизмов и актинобактерий. По данным МСММ секрета ПЖ (Рисунок 17) отмечено повышение уровня кокко-бациллярной флоры [*Streptococcus mutans* (анаэробные)], значительное повышение уровня анаэробных микроорганизмов (*Eubacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Propionibacterium freudenreichii*) и актинобактерий (*Actinomyces viscosus*).

Таким образом, приведенные клинические наблюдения подтверждают роль группы кокко-бациллярной и особенно энтеробактерий, которые были обнаружены как при культуральных, так и некультуральных методах исследования, в развитии ХБП. Для пациента с ХАП категории IIIa характерно повышение уровня анаэробных микроорганизмов и актинобактерий, что следует из Таблицы 11.

Таким образом наши исследования показали, что в группе пациентов с ХБП данные МСММ и Андрофлоры совпадают с данными культурального метода и подтверждают наличие микроорганизмов группы энтеробактерий и их роль в развитии ХБП.

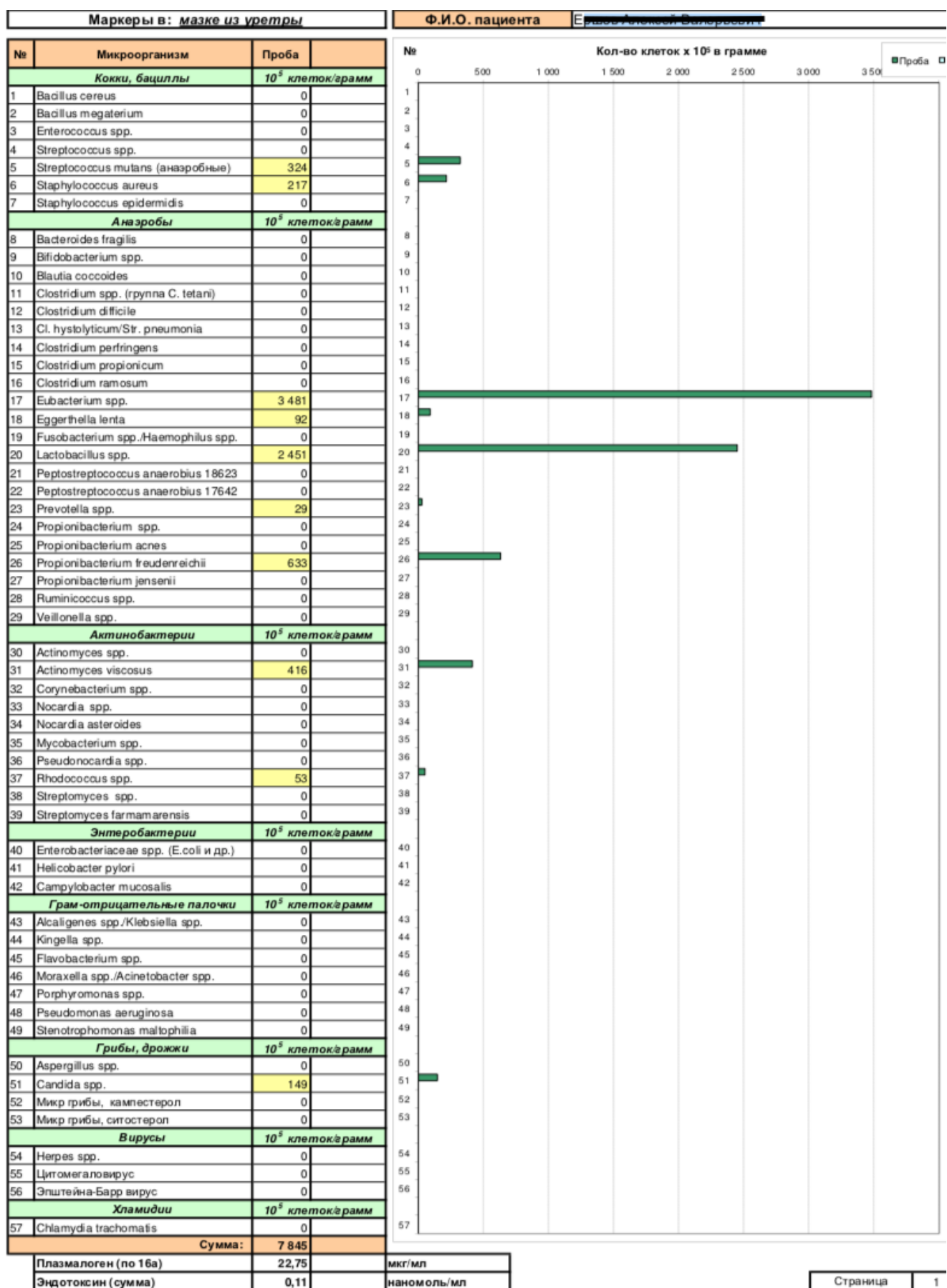


Рисунок 17 – МСММ у пациента Г., с ХАП категории IIIa

С одной стороны, из-за недостаточной изученности роли других микроорганизмов в развитии ХП, связанной с трудностями лабораторных методов исследования, возникают сложности при обсуждении возможной патогенности этих микроорганизмов в развитии ХАП. С другой стороны, в связи с усовершенствованием и появлением новых лабораторных методов диагностики появилась возможность идентифицировать разнообразные микроорганизмы и уделять значительное внимание выявлению связи ХАП категории IIIa с бактериальной инфекцией [25, 26, 40, 103, 126].

В связи с указанным выше обстоятельством интерес вызывает исследование Song W.J. и соавт. (2023), где методом секвенирования 16s рРНК и метагеномики изучали состав и структуру микроорганизмов в 2-стаканной пробе у пациентов с простатитом II и III категории и здоровых людей. Основной целью авторов было выявление связи ХП категории III с бактериальной инфекцией. Авторы предполагают, что простатит категории III может быть вызван патогенными бактериями, но, по всей видимости, обнаружить их с помощью традиционного бактериологического анализа трудно из-за их малого количества и низкого порога обнаружения. Примечательно, что вторичные метаболиты патогенных микроорганизмов могут быть одной из причин малой эффективности лекарственного лечения и длительного течения заболевания у пациентов с ХП, особенно у пациентов с ХП категории III [103].

В другой работе Когана И.М. и соавт. (2020), используя расширенный набор питательных сред и особые условия культивирования в группе больных ХАП IIIa в отсутствие резидентов семейства *Enterobacteriaceae* отметили значительное увеличение удельного веса грамположительной микробной флоры (*Corynebacterium spp.* и *Enterococcus spp.*), а также представителей неклостридиальных анаэробных бактерий (*Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Veilonella spp.*), коагулазонегативных стафилококков (*S. haemolyticus*, *S. warneri*) и других микроорганизмов. На основании полученных данных было высказано мнение о роли инфекции в развитии ХП/СХТБ и

предложено изменить подходы к диагностике и терапии этой категории больных [26].

В настоящем исследовании проведенный нами сравнительный анализ абсолютных значений микробиоты больных ХБП и ХАП категории IIIa показал, что уровень некоторых кокков и бацилл, энтеробактерий у больных ХБП по сравнению с ХАП категории IIIa достоверно выше, и, наоборот, уровень актинобактерий и, особенно, анаэробов у больных ХАП категории IIIa по сравнению с ХБП достоверно выше. Следует отметить, что показатели МСММ, культуральные методы и ПЦР в режиме реального времени еще раз подтверждают роль энтеробактерий в развитии бактериального простатита. Среди групп анаэробов в группе ХАП категории IIIa выявлено достоверное повышение уровня (выше порогового значения) *Eubacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Propionibacterium asnes*. Сравнительный анализ относительных показателей микрофлоры СПЖ показал, что эти показатели почти совпадают с характеристикой абсолютных значений.

Следовательно, классификационная система Lobel В. [112], выделяющая пять классов бактерий по их принадлежности к формированию воспалительного процесса в простате в свете появления новых лабораторных методов исследования микробиоты ПЖ приобретает особую актуальность, так как многие микроорганизмы относящиеся к 3–5 классам находятся в фокусе внимания исследователей с целью окончательного выяснения их роли в развитии ХАП.

В этой связи полученные нами данные показывают, что в группе ХАП категории IIIa в отличие от ХБП преобладают таксонные бактериальные композиции анаэробных микроорганизмов и актинобактерий, что указывает на их возможную роль в развитии и поддержании хронического воспалительного процесса при ХП/СХТБ. Также отмечен достоверно низкий уровень энтеробактерий, роль которых в развитии простатита доказана.

По мнению Божедомова В.А. (2023), диагностические критерии простатита остаются совершенно неочевидными, а выполнение нестандартного бактериологического анализа покажет обилие анаэробных микробов и других

нетипичных половых микробов. При этом простатит становится бактериальным (категория II), и постановка диагноза по классификации NIDDK вызовет сложности [4].

В этой связи результаты нашего исследования соотносятся с работами Осипова Г.А. и соавт. (2016), которые считают, что стандартные методы исследования не способны выявить большинство клинически значимых микробов из числа аэробных актинобактерий, всех анаэробов и других трудно культивируемых МО, которые способны вызвать инфекционный процесс и сопутствующее ему воспаление. К примеру, такие полезные МО, как лактобациллы и бифидобактерии при повышенном выше нормы уровне, могут стать причиной воспалительных процессов, включая септические состояния и эндокардит. Авторы считают, что инфекции, ответственные за развитие воспаления не являются моноэтиологичными, так как рано или поздно выясняется участие в них группы МО, объединенных в генетически и трофически организованные сообщества – биопленки [18, 40]. Анаэробы (доминанты микробиоты человека обитают в плотные мукопептиды слизистых оболочек кишечника, дыхательных путей, урогенитального тракта и закрытых от прямого доступа кислорода компартментов кожи, а для аэробов не характерны такие места обитания. По мнению авторов, доля анаэробов существенно превалирует над аэробами, которые лабораторно диагностируются чаще и представляются лишь как биологические маркеры основной инфекции, вызванной анаэробами [40].

Корреляционные связи между количеством микроорганизмов (по данным МСММ) и оценкой симптомов хронического простатита по шкале NIH-CPSI у больных ХАП свидетельствуют, что увеличение численности некоторых кокков, бацилл и анаэробов (*Streptococcus mutans*, *Clostridium perfringens*, *Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium jensenii*), а также *Pseudomonas aeruginosa* может быть ассоциировано с более выраженными проявлениями заболевания. У больных ХБП значимая корреляция наблюдалась с МО группы «Энтеробактерии» и менее с кокками и бациллами.

Таким образом, полученные нами результаты МСММ СПЖ показывают разнообразную микробиоту, отличающуюся как по уровню суммарной нагрузки, так и по составу у больных ХАП с одной стороны и ХБП с другой, что изменяет наши взгляды на роль инфекции в развитии ХАП категории IIIa.

Расширенное бактериологическое исследование секрета простаты методом МСММ позволило идентифицировать и провести количественную оценку бактерий различных групп, вирусов, грибов, т. е. поликомпонентных микробных ассоциаций, и еще раз подтвердить роль микроорганизмов группы энтеробактерий в развитии ХБП. Повышение уровня некоторых анаэробов и актинобактерий у пациентов с ХАП указывает на их взаимосвязь и возможную роль в развитии воспалительного процесса у пациентов с ХАП категории IIIa.

## **ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ СЕКРЕТА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКИМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ ДО И ПОСЛЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

В данном разделе нами проведен сравнительный анализ микробиоты СПЖ у пациентов с ХБП до и после АБТ с помощью Андрофлоры и МСММ.

Проведено проспективное сравнительное исследование, в которое вошли 38 пациентов с ХБП, в возрасте от 25 до 50 лет (средний возраст 35,4). Критериями включения явились: возраст 25–50 лет; отсутствие ИППП; больные ХБП и клиническими симптомами более 3 мес. и наличие информированного согласия пациента участвовать в исследовании, отсутствие антибактериального лечения последние 6 мес.

У пациентов с ХБП до и после АБТ осуществляли бактериологический анализ СПЖ культуральным методом (двухстаканная проба по Никелю), Андрофлор и МСММ. Все больные получали фторхинолоны (левофлоксацин по 500 мг 1 раз в сутки 28 дней) согласно бактериологическому анализу секрета простаты, а также противогрибковые препараты (флуконазол по 150 мг 1 раз в сутки 7 суток).

При анализе клинической картины признаки дисбактериоза обнаружены у 5 пациентов, которые проявились тупыми болями в животе, метеоризмом и чувством тяжести. Эти симптомы были незначительными и к прекращению лечению не привели. В общем анализе крови изменений не выявлено. У 4 пациентов выявлено повышение уровня печеночных ферментов, которые нормализовались после лечения.

Данные анкеты NIH-CPSI показали статистически значимые различия суммарного балла и ощущения болей до и после лечения (Рисунок 18).

Результаты культурального бактериологического анализа СПЖ представлены на Рисунке 19. В основном встречались представители энтеробактерий, и у 18 пациентов выявлена смешанная флора.

После проведённого антибактериального лечения у 34 пациентов в контрольном культуральном бактериологическом анализе в 2-й порции посмассажной мочи и СПЖ МО не обнаружено и 4 пациентов обнаружены *Enterococcus faecalis* в низкой степени обсеменения ( $10^{1-2}$  ст.) и у одного *Proteus mirabilis*  $10^4$ .

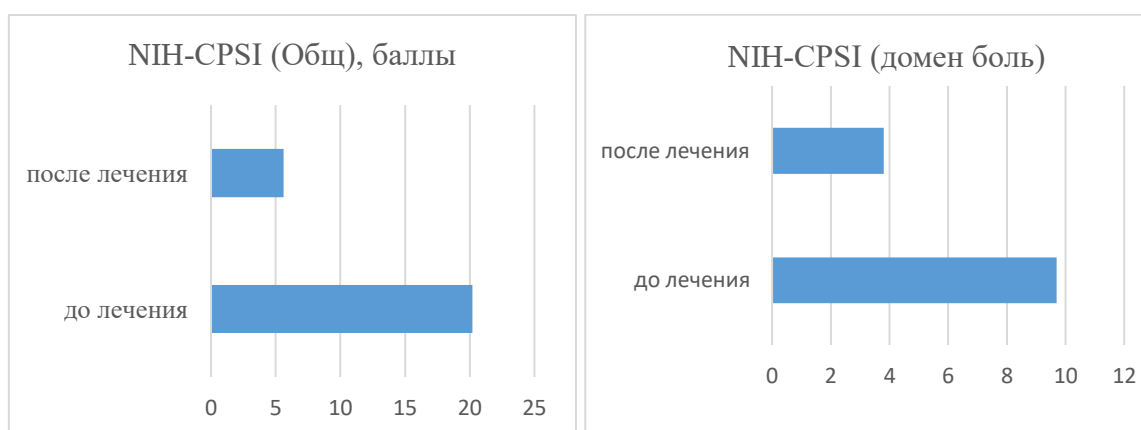


Рисунок 18 – Данные анкеты NIH-CPSI до и после лечения

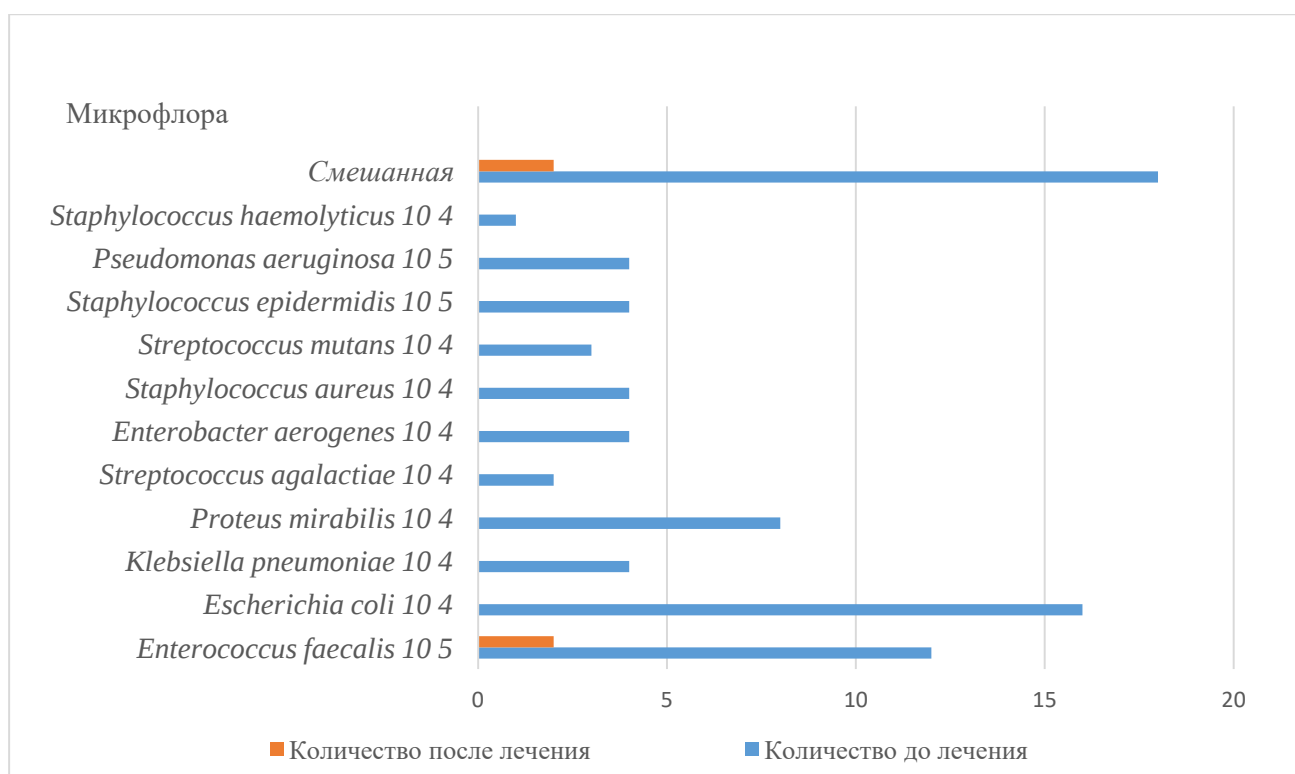


Рисунок 19 – Состав микрофлоры СПЖ в результатах бактериологического анализа, выполненного культуральным методом, до и после лечения.

Показатели Андрофлоры указывают на исчезновение многих МО, снижение уровня общей бактериальной массы, в том числе *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, кроме уровня *Lactobacillus spp.*, что подтверждают данные МСММ (см ниже), которые также свидетельствуют о снижении показателей МО после антибактериального лечения (Таблица 13).

Таблица 13 – Андрофлора у пациентов ХБП до и после лечения

| Показатель                                                                       | До лечения,<br>Me [LQ; UQ] | После лечения,<br>Me [LQ; UQ] | Динамика,<br>% | P      |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------|--------|
| Геномная ДНК человека                                                            | 3,50 [3,40; 3,50]          | 3,45 [3,40; 3,50]             | –1,43          | <0,001 |
| Общая бактериальная масса                                                        | 3,30 [3,30; 3,40]          | 3,30 [3,30; 3,30]             | 0,00           | 0,898  |
| <i>Lactobacillus spp.</i>                                                        | 2,60 [2,50; 3,10]          | 2,75 [2,58; 3,10]             | 5,77           | 0,043  |
| <i>Staphylococcus spp</i>                                                        | 2,90 [2,10; 3,20]          | 1,60 [1,00; 2,12]             | –44,83         | 0,008  |
| <i>Streptococcus spp</i>                                                         | 3,20 [2,70; 3,85]          | 2,40 [2,30; 3,00]             | –25,00         | 0,003  |
| <i>Corynebacterium spp.</i>                                                      | 3,50 [2,50; 4,10]          | 3,50 [2,40; 3,95]             | –              | 0,001  |
| Сумма: Нормофлора                                                                | 4,20 [3,68; 4,32]          | –                             | –              | –      |
| <i>Gardnerella vaginalis</i>                                                     |                            | –                             | –              | –      |
| <i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister spp</i>         | 3,35 [3,18; 3,82]          | –                             | –              | –      |
| <i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrichia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>      | 4,20 [4,20; 4,20]          | –                             | –              | –      |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i>                                                    | –                          | –                             | –              | –      |
| <i>Ureaplasma parvum</i>                                                         | –                          | –                             | –              | –      |
| <i>Mycoplasma hominis</i>                                                        | –                          | –                             | –              | –      |
| <i>Atopobium cluster</i>                                                         | 3,50 [3,45; 3,55]          | –                             | –              | –      |
| Сумма: УПИМ, ассоциированные с баквагинозом                                      | 3,70 [3,55; 4,00]          | –                             | –              | –      |
| <i>Bacteroides spp.</i> / <i>Porphyromonas spp.</i> / <i>Prevotella spp.</i>     | 4,20 [4,15; 4,47]          | –                             | –              | –      |
| <i>Anaerococcus spp.</i>                                                         | 3,85 [3,68; 4,15]          | –                             | –              | 0,068  |
| <i>Peptostreptococcus spp.</i> / <i>Parvimonas spp</i>                           | 3,40 [3,30; 3,90]          | –                             | –              | 0,109  |
| <i>Eubacterium spp.</i>                                                          | 4,30 [4,00; 4,60]          | –                             | –              | 0,043  |
| Сумма: УПИМ анаэробы                                                             | 4,60 [4,40; 5,20]          | –                             | –              | 0,043  |
| <i>Haemophilus spp.</i>                                                          | 3,70 [3,40; 4,00]          | –                             | –              | –      |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> / <i>Ralstonia spp.</i> / <i>Burkholderia spp.</i> | –                          | –                             | –              | –      |
| <i>Enterobacteriaceae spp.</i> / <i>Enterococcus spp.</i>                        | 3,35 [3,12; 3,95]          | –                             | –              | 0,028  |
| <i>Candida spp.</i>                                                              | –                          | –                             | –              | –      |

Продолжение таблицы 13

| Показатель                   | До лечения,<br>Ме [LQ; UQ] | После лечения,<br>Ме [LQ; UQ] | Динамика,<br>% | P |
|------------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------|---|
| <i>Mycoplasma genitalium</i> | —                          | —                             | —              | - |
| <i>Trichomonas vaginalis</i> | —                          | —                             | —              | - |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | —                          | —                             | —              | - |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | —                          | —                             | —              | - |

Согласно полученным данным статистического анализа показателей МСММ (Таблица 14 и Рисунок 20), установлено резкое снижение абсолютных значений почти всех групп МО. При этом уровень группы «Кокки, бациллы» снизился с  $1\,049,5 [504; 1\,949] \times 10^5$  клеток/г до  $142 [59,25; 391,5] \times 10^5$  клеток/г, уровень анаэробов с  $1\,638 [1\,185,5; 4\,275,5] \times 10^5$  клеток/г до  $221,5 [122,5; 607,75] \times 10^5$  клеток/г, уровень актинобактерии со  $197 [94,25; 459,75] \times 10^5$  клеток/г до  $40 [15,5; 62] \times 10^5$  клеток/г, уровень энтеробактерии с  $452,5 [27,25; 1\,782] \times 10^5$  клеток/г до  $87 [39,25; 182,75] \times 10^5$  клеток/г, уровень грамотрицательных палочек с  $79 [64,5; 116] \times 10^5$  клеток/г до  $25 [14; 32] \times 10^5$  клеток/г, уровень грибов и дрожжей с  $56 [17,25; 131] \times 10^5$  клеток/г до  $23 [5,75; 37] \times 10^5$  клеток/г, уровень вирусов с  $24,5 [11,25; 39,25] \times 10^5$  клеток/г до  $3 [2,25; 3,75] \times 10^5$  клеток/г ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,003$ ).

Кроме того, зафиксировано снижение уровня резидентных МО с  $2\,481,5 [1\,551,5; 4\,535,5] \times 10^5$  клеток/г до  $327,5 [237,25; 784,75] \times 10^5$  клеток/г, транзиторных условно-патогенных с  $1\,131 [667,75; 2\,417,5] \times 10^5$  клеток/г до  $117,5 [63,25; 290,25] \times 10^5$  клеток/г, в норме не встречающийся микроорганизмов с  $51 [36,25; 343] \times 10^5$  клеток/г до  $10 [3,5; 37,5] \times 10^5$  клеток/г, сумма микроорганизмов с  $4\,111 [2\,875; 8\,485] \times 10^5$  клеток/г и уровень эндотоксина с  $0,28 [0,1; 0,42]$  до  $0,1 [0,08; 0,16]$  ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, установлены статистически значимые различия показателей МСММ по всем группам МО до и после лечения.

При анализе относительной величины в микробиоме отдельных МО, отмечено снижение доли кокко-бациллярной микрофлоры, актинобактерий, энтеробактерий, вирусов, транзиторных и в норме не встречающихся

микроорганизмов, тогда как доля грамотрицательных палочек увеличилась на 48,4 % ( $p=0,003$ ), грибов и дрожжей на 74,4 % ( $p<0,001$ ), анаэробов на 6,3 % ( $p<0,001$ ), резидентных бактерий на 5,3 % ( $p<0,001$ ). Снижение уровня эндотоксина достигло 64,3 % ( $p<0,0001$ ).

Анализ полученных результатов показал, что АБТ приводит к снижению уровня абсолютных величин почти у всех МО, независимо от принадлежности к разным группам, тогда как относительные величины у одних групп увеличивались, а у других уменьшались.

Таблица 14 – Абсолютные показатели МСММ СПЖ в группе пациентов с ХБП до и после лечения (Me [Q25; Q75])

| Показатель, $\times 10^5$<br>клеток/г       | До лечения                                 | После<br>лечения                      | Дина-<br>мика<br>для кол-<br>ва, % | Р                | Доля<br>в<br>сумме<br>, % | Доля в<br>сумме,<br>% | Дина-<br>мика для<br>доли, % | Р                |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------|------------------|
| <i>Bacillus cereus</i>                      | 41,50 [36,00;<br>50,50]                    | 3,00 [3,00;<br>3,00]                  | –92,77                             | –                | 0,14                      | 0,02                  | –83,07                       | 0,068            |
| <i>Bacillus megaterium</i>                  | –                                          | –                                     | 50,00                              | –                | 0,00                      | 0,00                  | –29,54                       | –                |
| <i>Enterococcus spp.</i>                    | 27,00 [13,00;<br>287,00]                   | 7,00 [2,50;<br>31,25]                 | –74,07                             | <0,001           | 4,60                      | 3,72                  | –19,19                       | <0,001           |
| <i>Streptococcus spp.</i>                   | 118,00 [82,00;<br>419,00]                  | 15,50 [7,25;<br>60,75]                | –86,86                             | 0,109            | 5,83                      | 5,34                  | –8,46                        | <0,001           |
| <i>Streptococcus mutans</i><br>(анаэробные) | 236,50 [79,00;<br>395,00]                  | 23,00<br>[14,00;<br>47,50]            | –90,27                             | 0,179            | 6,72                      | 7,92                  | 17,90                        | <0,001           |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                | 245,00<br>[127,00;<br>450,00]              | 24,00<br>[17,75;<br>37,50]            | –90,20                             | <0,001           | 5,82                      | 4,88                  | –16,17                       | <0,001           |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>           | 208,00 [39,00;<br>1 004,00]                | 31,00<br>[15,75;<br>56,75]            | –85,10                             | 0,012            | 4,41                      | 3,79                  | –14,10                       | 0,008            |
| <b>Кокки,<br/>бациллы</b>                   | <b>1 049,50<br/>[504,00;<br/>1 949,00]</b> | <b>142,00<br/>[59,25;<br/>391,50]</b> | <b>–86,47</b>                      | <b>&lt;0,001</b> | <b>27,52</b>              | <b>25,67</b>          | <b>–6,72</b>                 | <b>&lt;0,001</b> |
| <i>Bacterioidis fragilis</i>                | 27,00 [19,50;<br>41,50]                    | 14,00<br>[14,00;<br>14,00]            | –48,15                             | –                | 0,09                      | 0,01                  | –87,24                       | 0,109            |
| <i>Bifidobacterium spp.</i>                 | 90,00 [76,00;<br>102,00]                   | 10,00 [8,00;<br>43,25]                | –88,89                             | 0,043            | 0,38                      | 0,62                  | 62,61                        | 0,043            |

Продолжение таблицы 14

| Показатель, $\times 10^5$<br>клеток/г                          | До лечения                    | После<br>лечения            | Дина-<br>мика<br>для кол-<br>ва, % | Р      | Доля<br>в<br>сумме<br>, % | Доля в<br>сумме,<br>% | Дина-<br>мика для<br>доли, % | Р      |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|--------|---------------------------|-----------------------|------------------------------|--------|
| <i>Blautia coccoides</i>                                       | 37,00 [30,00;<br>57,25]       | 6,00 [2,50;<br>6,00]        | –83,78                             | 0,002  | 0,55                      | 0,34                  | –37,21                       | 0,002  |
| <i>Clostridium spp.</i> ,<br><i>gynna C. Tetani</i>            | 248,50 [81,75;<br>833,00]     | 41,00<br>[20,75;<br>115,75] | –83,50                             | <0,001 | 8,32                      | 8,04                  | –3,34                        | <0,001 |
| <i>Clostridium<br/>difficile</i>                               | 43,00 [26,75;<br>83,50]       | 6,50 [2,25;<br>13,75]       | –84,88                             | 0,012  | 0,37                      | 0,29                  | –21,05                       | 0,012  |
| <i>Cl. hystolyticum</i> /<br><i>Str. pneumonia</i>             | 71,50 [61,50;<br>116,25]      | 7,00 [6,00;<br>11,00]       | –90,21                             | 0,002  | 1,47                      | 0,72                  | –50,88                       | 0,002  |
| <i>Clostridium<br/>perfringens</i>                             | 16,50 [8,50;<br>86,25]        | 15,50<br>[12,75;<br>22,00]  | –6,06                              | <0,001 | 0,96                      | 1,02                  | 5,53                         | <0,001 |
| <i>Clostridium<br/>propionicum</i>                             | 79,50 [15,75;<br>154,75]      | 10,00 [8,00;<br>12,00]      | –87,42                             | 0,012  | 1,07                      | 0,39                  | –63,67                       | 0,012  |
| <i>Clostridium<br/>ramosum</i>                                 | 348,00 [53,75;<br>560,50]     | 49,00<br>[46,00;<br>71,00]  | –85,92                             | 0,317  | 1,07                      | 1,40                  | 30,49                        | 0,028  |
| <i>Eubacterium spp.</i>                                        | 256,00<br>[220,00;<br>484,00] | 41,00<br>[25,00;<br>115,50] | –83,98                             | <0,001 | 7,31                      | 8,96                  | 22,53                        | <0,001 |
| <i>Eggerthella lenta</i>                                       | 96,00 [37,75;<br>164,00]      | 15,00 [8,25;<br>20,25]      | –84,38                             | 0,001  | 3,31                      | 3,48                  | 5,13                         | 0,001  |
| <i>Fusobacterium<br/>spp.</i> /<br><i>Haemophilus<br/>spp.</i> | 81,50 [25,25;<br>167,75]      | 9,00 [3,00;<br>34,00]       | –88,96                             | 0,028  | 0,46                      | 0,66                  | 44,75                        | 0,028  |
| <i>Lactobacillus<br/>spp.</i>                                  | 278,50<br>[102,00;<br>597,00] | 78,00<br>[31,00;<br>109,00] | –71,99                             | <0,001 | 6,62                      | 9,80                  | 47,96                        | <0,001 |
| <i>Peptostreptococ-<br/>cus anaerobius</i><br>18623            | 151,00 [92,75;<br>550,50]     | 23,00<br>[14,75;<br>42,00]  | –84,77                             | 0,001  | 3,95                      | 4,05                  | 2,55                         | 0,001  |
| <i>Peptostreptococ-<br/>cus anaerobius</i><br>17642            | 46,00 [31,25;<br>48,00]       | 5,00 [4,00;<br>12,00]       | –89,13                             | 0,028  | 0,24                      | 0,35                  | 46,01                        | 0,028  |
| <i>Prevotella spp.</i>                                         | 20,00 [11,50;<br>33,75]       | 2,50 [1,00;<br>4,50]        | –87,50                             | 0,001  | 0,36                      | 0,33                  | –8,87                        | 0,001  |

Продолжение таблицы 14

| Показатель, ×10 <sup>5</sup><br>клеток/г     | До лечения                                   | После<br>лечения                       | Дина-<br>мика<br>для кол-<br>ва, % | Р                | Доля<br>в<br>сумме<br>, % | Доля в<br>сумме,<br>% | Дина-<br>мика для<br>доли, % | Р                |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------|------------------|
| <i>Propionibacteriu<br/>m spp.</i>           | 11,00 [3,75;<br>14,25]                       | 2,50 [2,25;<br>2,75]                   | –77,27                             | –                | 0,07                      | 0,03                  | –53,52                       | 0,012            |
| <i>Propionibacteriu<br/>m acnes</i>          | 15,00 [3,50;<br>34,00]                       | 4,00 [3,25;<br>11,50]                  | –73,33                             | 0,003            | 0,42                      | 0,62                  | 48,76                        | 0,003            |
| <i>Propionibacteriu<br/>m freudenreichii</i> | 137,00<br>[110,00;<br>255,00]                | 20,50<br>[11,75;<br>30,75]             | –85,04                             | 0,002            | 3,30                      | 2,83                  | –14,20                       | 0,002            |
| <i>Propionibacteriu<br/>m jensenii</i>       | 56,50 [8,00;<br>243,25]                      | 20,00 [9,50;<br>31,25]                 | –64,60                             | 0,002            | 2,13                      | 1,36                  | –36,27                       | 0,002            |
| <i>Ruminicoccus<br/>spp.</i>                 | 62,00 [31,00;<br>84,00]                      | 5,00 [4,00;<br>7,50]                   | –91,94                             | 0,008            | 0,76                      | 0,66                  | –13,10                       | 0,008            |
| <i>Velionella spp.</i>                       | 85,50 [44,75;<br>126,25]                     | –                                      | 67,27                              | –                | 0,03                      | 0,00                  | –100,00                      | 0,179            |
| <b>Анаэробы</b>                              | <b>1 638,00<br/>[1 185,50;<br/>4 275,50]</b> | <b>221,50<br/>[122,50;<br/>607,75]</b> | <b>–86,48</b>                      | <b>&lt;0,001</b> | <b>43,22</b>              | <b>45,96</b>          | <b>6,33</b>                  | <b>&lt;0,001</b> |
| <i>Actinomyces spp.</i>                      | 23,00 [7,25;<br>37,25]                       | 4,50 [3,25;<br>7,25]                   | –80,43                             | <0,001           | 0,62                      | 0,38                  | –37,87                       | <0,001           |
| <i>Actinomyces<br/>viscosus</i>              | 207,00 [58,50;<br>375,00]                    | 30,00<br>[18,50;<br>40,75]             | –85,51                             | 0,317            | 2,77                      | 2,60                  | –6,26                        | 0,001            |
| <i>Corynebacterium<br/>spp.</i>              | 15,00 [14,00;<br>25,00]                      | 3,00 [1,75;<br>5,00]                   | –80,00                             | 0,043            | 0,14                      | 0,14                  | 2,02                         | 0,043            |
| <i>Nocardia spp.</i>                         | 76,00 [68,00;<br>106,00]                     | 16,00<br>[10,00;<br>18,00]             | –78,95                             | 0,043            | 0,44                      | 0,46                  | 5,16                         | 0,043            |
| <i>Nocardia<br/>asteroides</i>               | 35,00 [22,00;<br>55,50]                      | 5,00 [3,00;<br>7,00]                   | –85,71                             | <0,001           | 0,67                      | 0,28                  | –57,70                       | <0,001           |
| <i>Mycobacterium<br/>spp.</i>                | 4,00 [4,00;<br>4,00]                         | –                                      | –                                  | –                | 0,02                      | 0,00                  | –100,00                      | 0,317            |
| <i>Pseudonocardia<br/>spp.</i>               | 14,00 [11,00;<br>41,00]                      | 8,00 [3,00;<br>9,00]                   | –42,86                             | 0,008            | 0,37                      | 0,37                  | 1,03                         | 0,008            |
| <i>Rhodococcus<br/>spp.</i>                  | 32,00 [22,00;<br>61,00]                      | 8,00 [4,25;<br>15,75]                  | –75,00                             | <0,001           | 0,78                      | 0,88                  | 13,33                        | <0,001           |
| <i>Streptomyces<br/>spp.</i>                 | 28,00 [17,75;<br>51,00]                      | 8,00 [5,00;<br>12,00]                  | –71,43                             | 0,005            | 0,29                      | 0,24                  | –19,38                       | 0,005            |
| <i>Streptomyces<br/>farmamarensis</i>        | 21,00 [18,50;<br>23,50]                      | 6,50 [5,25;<br>7,75]                   | –69,05                             | –                | 0,11                      | 0,15                  | 40,66                        | 0,179            |

Продолжение таблицы 14

| Показатель, $\times 10^5$<br>клеток/г                | До лечения                          | После<br>лечения                 | Дина-<br>мика<br>для кол-<br>ва, % | Р                | Доля<br>в<br>сумме<br>, % | Доля в<br>сумме,<br>% | Дина-<br>мика для<br>доли, % | Р                |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------|------------------|
| Актинобактерии                                       | <b>197,00 [94,25;<br/>459,75]</b>   | <b>40,00 [15,50;<br/>62,00]</b>  | <b>-79,70</b>                      | <b>&lt;0,001</b> | <b>6,21</b>               | <b>5,51</b>           | <b>-11,17</b>                | <b>&lt;0,001</b> |
| <i>Enterobacteriaceae</i> spp.                       | 1 631,00<br>[534,00;<br>2 423,00]   | 106,00<br>[68,00;<br>236,00]     | -93,50                             | 0,008            | 13,46                     | 11,51                 | -14,50                       | 0,008            |
| <i>Helicobacter pylori</i>                           | 46,00 [28,75;<br>79,75]             | 8,00 [2,50;<br>16,75]            | -82,61                             | 0,028            | 0,26                      | 0,35                  | 34,91                        | 0,028            |
| <i>Campylobacter mucosalis</i>                       | 25,00 [16,00;<br>71,00]             | 11,00 [8,00;<br>24,00]           | -56,00                             | 0,018            | 0,26                      | 0,56                  | 116,52                       | 0,018            |
| Энтеробактерии                                       | <b>452,50 [27,25;<br/>1 782,00]</b> | <b>87,00 [39,25;<br/>182,75]</b> | <b>-80,77</b>                      | <b>&lt;0,001</b> | <b>13,98</b>              | <b>12,42</b>          | <b>-11,15</b>                | <b>&lt;0,001</b> |
| <i>Alcaligenes</i> spp.                              | 45,50 [42,50;<br>48,00]             | 31,00 [30,50;<br>32,50]          | -31,87                             | 0,068            | 0,07                      | 0,48                  | 578,38                       | 0,068            |
| <i>Kingella</i> spp.                                 | 58,00 [30,50;<br>65,00]             | 8,50 [7,25;<br>18,00]            | -85,34                             | 0,012            | 0,39                      | 0,66                  | 70,39                        | 0,012            |
| <i>Flavobacterium</i> spp.                           | –                                   | –                                | 25,00                              | –                | 0,00                      | 0,00                  | -69,67                       | –                |
| <i>Moraxella</i> spp. /<br><i>Acinetobacter</i> spp. | 28,00 [12,00;<br>46,50]             | 8,00 [7,00;<br>8,50]             | -71,43                             | 0,068            | 0,12                      | 0,28                  | 123,30                       | 0,068            |
| <i>Porphyromonas</i> spp.                            | 3,00 [3,00;<br>3,00]                | –                                | 457,89                             | –                | 0,00                      | 0,00                  | -100,00                      | 0,317            |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                        | 55,00 [21,50;<br>143,75]            | 9,00 [5,50;<br>17,00]            | -83,64                             | 0,068            | 1,26                      | 1,32                  | 4,91                         | 0,068            |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                  | –                                   | –                                | –                                  | –                | 0,00                      | 0,00                  | -100,00                      | –                |
| Грамотриц<br>палочки                                 | <b>79,00 [64,50;<br/>116,00]</b>    | <b>25,00 [14,00;<br/>32,00]</b>  | <b>-68,35</b>                      | <b>0,003</b>     | <b>1,85</b>               | <b>2,74</b>           | <b>48,41</b>                 | <b>0,003</b>     |
| <i>Aspergillus</i> spp.                              | 28,00 [3,00;<br>63,00]              | 28,50 [6,00;<br>34,00]           | 1,79                               | 0,317            | 0,74                      | 1,12                  | 51,61                        | <0,001           |
| <i>Candida</i> spp.                                  | 46,00 [6,50;<br>66,50]              | 14,50 [4,25;<br>23,00]           | -68,48                             | 0,001            | 0,34                      | 0,64                  | 91,92                        | 0,001            |

Продолжение таблицы 14

| Показатель, $\times 10^5$<br>клеток/г | До лечения                               | После<br>лечения                     | Дина-<br>мика для<br>кол-ва,<br>% | Р                | Доля<br>в<br>сумме<br>,% | Доля в<br>сумме,<br>% | Дина-<br>мика для<br>доли, % | Р                 |
|---------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------|
| Микр. грибы,<br>кампестерол           | 32,00 [22,00;<br>32,00]                  | 9,00 [5,25;<br>12,25]                | –71,88                            | 0,317            | 0,25                     | 0,49                  | 98,32                        | 0,043             |
| Микр. грибы,<br>ситостерол            | 12,00 [5,50;<br>27,50]                   | 3,00 [2,00;<br>8,00]                 | –75,00                            | 0,001            | 0,24                     | 0,46                  | 95,87                        | 0,001             |
| Грибы, дрожжи                         | <b>56,00 [17,25;<br/>131,00]</b>         | <b>23,00 [5,75;<br/>37,00]</b>       | <b>–58,93</b>                     | <b>&lt;0,001</b> | <b>1,56</b>              | <b>2,72</b>           | <b>74,38</b>                 | <b>&lt;0,001</b>  |
| <i>Herpes spp.</i>                    | 18,50 [10,50;<br>34,25]                  | 2,00 [2,00;<br>3,00]                 | –89,19                            | 0,005            | 0,14                     | 0,06                  | –58,95                       | 0,005             |
| Цитомегало-<br>вирус                  | 16,50 [6,00;<br>29,00]                   | 1,00 [1,00;<br>1,00]                 | –93,94                            | –                | 0,16                     | 0,00                  | –97,62                       | 0,002             |
| Эпштейна–Барр<br>вирус                | 8,00 [6,00;<br>14,00]                    | 2,00 [1,50;<br>2,50]                 | –75,00                            | –                | 0,13                     | 0,04                  | –72,05                       | 0,002             |
| Вирусы                                | <b>24,50 [11,25;<br/>39,25]</b>          | <b>3,00 [2,25;<br/>3,75]</b>         | <b>–87,76</b>                     | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,43</b>              | <b>0,10</b>           | <b>–77,70</b>                | <b>&lt;0,001</b>  |
| Резидентные<br>микро-<br>организмы    | <b>2 481,50 [1 551,50;<br/>4 535,50]</b> | <b>327,50 [237,25;<br/>784,75]</b>   | <b>–86,80</b>                     | <b>&lt;0,001</b> | <b>60,59</b>             | <b>63,79</b>          | <b>5,27</b>                  | <b>&lt;0,001</b>  |
| Транзиторные<br>микро-<br>организмы   | <b>1 131,00 [667,75;<br/>2 417,50]</b>   | <b>117,50 [63,25;<br/>290,25]</b>    | <b>–89,61</b>                     | <b>&lt;0,001</b> | <b>32,17</b>             | <b>28,51</b>          | <b>–11,39</b>                | <b>&lt;0,001</b>  |
| В норме<br>не встречаются             | <b>51,00 [36,25;<br/>343,00]</b>         | <b>10,00 [3,50;<br/>37,50]</b>       | <b>–80,39</b>                     | <b>&lt;0,001</b> | <b>5,24</b>              | <b>4,89</b>           | <b>–6,81</b>                 | <b>&lt;0,0001</b> |
| Сумма                                 | <b>4 111,00 [2 875,00;<br/>8 485,00]</b> | <b>711,00 [368,00;<br/>1 222,25]</b> | <b>–82,70</b>                     | <b>&lt;0,001</b> | –                        | –                     | –                            | –                 |
| Плазмалоген,<br>мкг\мл                | <b>1,15 [0,55;<br/>4,22]</b>             | <b>0,42 [0,15;<br/>0,81]</b>         | <b>–63,91</b>                     | <b>&lt;0,001</b> | –                        | –                     | –                            | –                 |
| Эндотоксин,<br>сумма                  | <b>0,28 [0,10;<br/>0,42]</b>             | <b>0,10 [0,08;<br/>0,16]</b>         | <b>–64,29</b>                     | <b>&lt;0,001</b> | –                        | –                     | –                            | –                 |

Примечание: сравнение непрерывных величин в несвязанных выборках с помощью критерия Краскела–Уолиса; \* –  $p < 0,01$  при попарном сравнении с другими группами, \*\* –  $p < 0,01$  при попарном сравнении с контрольной группой.

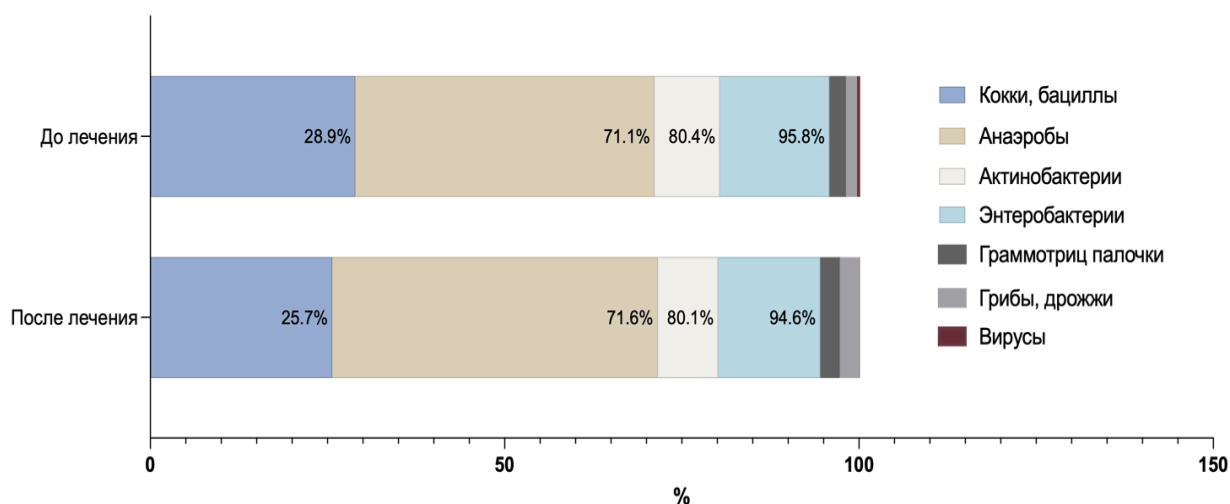


Рисунок 20 – Показатели МСММ секрета простаты в группе пациентов с ХБП до и после лечения [% доля в сумме М (95% ДИ)]

Анализ динамики количества отдельных МО в группе «Кокки, бациллы» по данным МСММ секрета простаты у пациентов ХБП до и после лечения представлен на Рисунке 21. На фоне терапии, отмечалось снижение абсолютной концентрации *Enterococcus spp.* на 74,1 % ( $p<0,001$ ), *Staphylococcus aureus* на 90,2 % ( $p<0,001$ ), *Staphylococcus epidermidis* на 85,1 % ( $p=0,0117$ ). Отмечен статистически значимый прирост доли *Streptococcus mutans* – на 26,4 % ( $p<0,001$ ) на фоне снижения доли остальных МО в группе.

Анализ динамики количества отдельных МО в группе «Анаэробы» по данным МСММ секрета простаты у пациентов с ХБП до и после лечения представлен на Рисунке 22. Эти пациенты характеризовались снижением абсолютных значений всех МО в группе, тогда как при анализе долей отдельных бактерий отмечено значимое увеличение доли *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium ramosum*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp./Haemophilus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Peptostreptococcus anaerobius 17642* и *Propionibacterium acnes* в общей группе ( $p<0,05$ ).

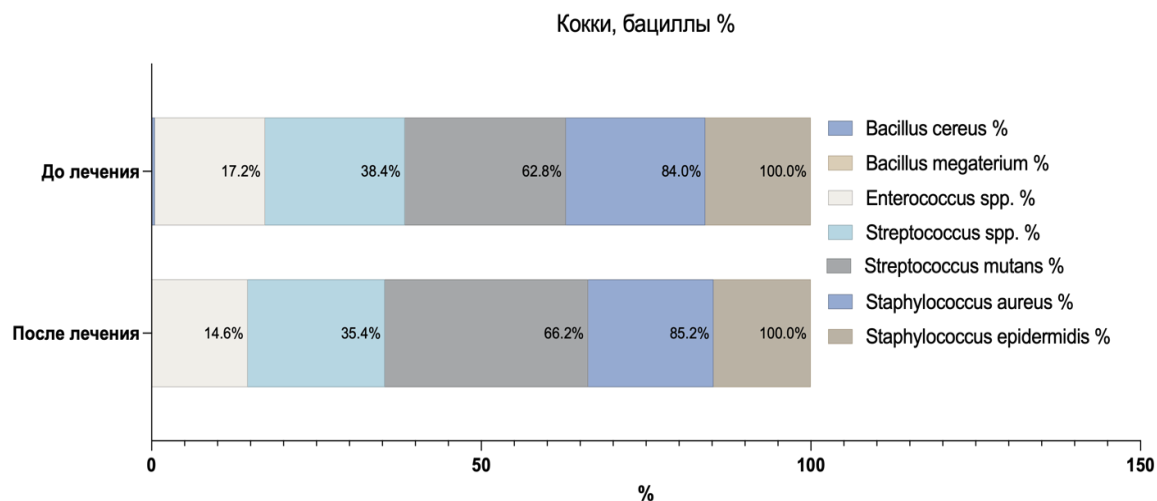


Рисунок 21 – Динамика показателей отдельных МО в группе «Кокки, бациллы» по данным МСММ секрета простаты в группе пациентов с ХБП до и после лечения (n=38)

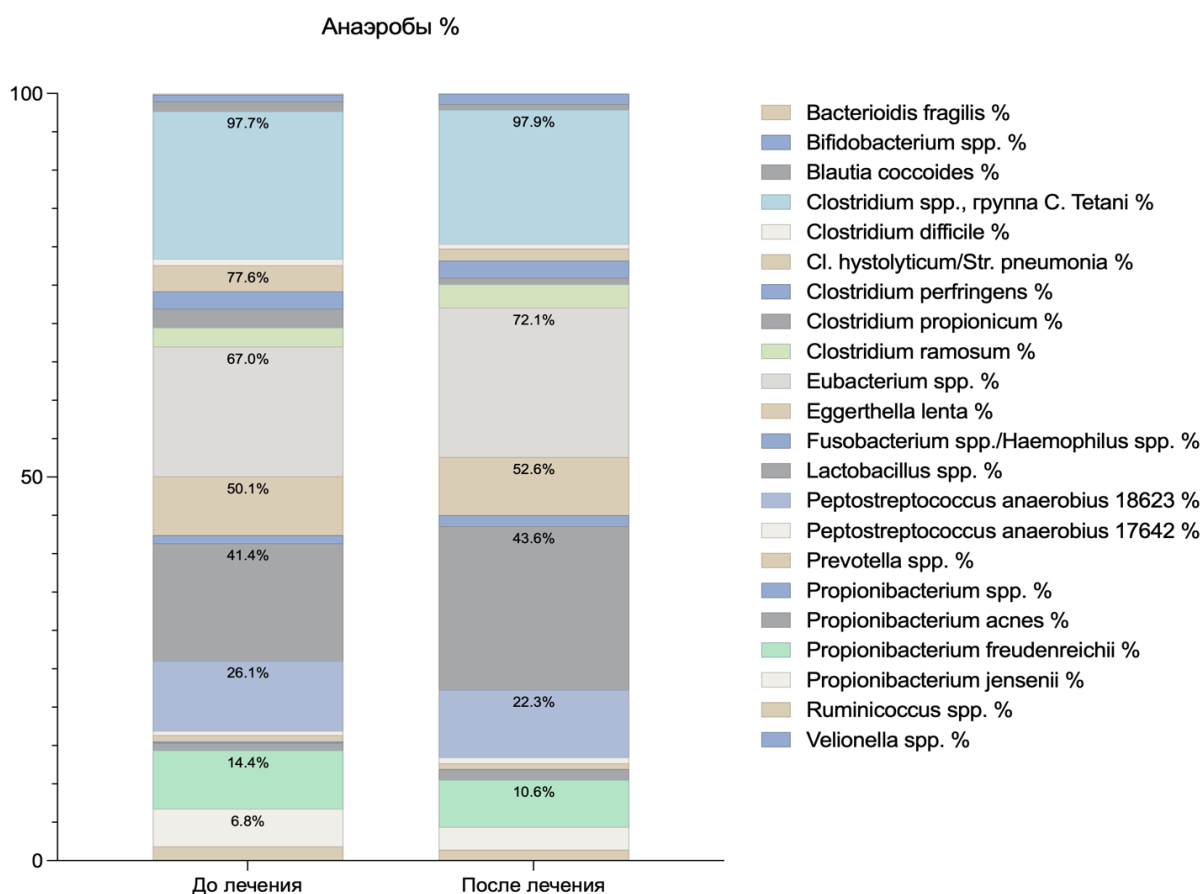


Рисунок 22 – Динамика показателей отдельных МО в группе анаэробы по данным МСММ секрета простаты в группе пациентов с ХБП до и после лечения (n=38)

Анализ динамики количества отдельных МО в группе актинобактерий по данным МСММ секрета простаты у пациентов с ХБП до и после лечения представлен на Рисунке 23. После терапии отмечалось значимое снижение абсолютного количества МО. На фоне снижения долей *Actinomyces* spp. на 30,9 % ( $p<0,001$ ), *Nocardia asteroides* на 52,9 % ( $p=0,001$ ), *Streptomyces* spp. на 6,7 % ( $p=0,0051$ ), регистрировался статистически значимый прирост доли *Actinomyces viscosus* на 5,8 % ( $p=0,001$ ), *Corynebacterium* spp. на 12,7 % ( $p=0,043$ ), *Nocardia* spp. на 17,8 % ( $p=0,043$ ), *Pseudonocardia* spp. на 12,7 % ( $p=0,008$ ), *Rhodococcus* spp. на 27,2 % ( $p<0,001$ ).

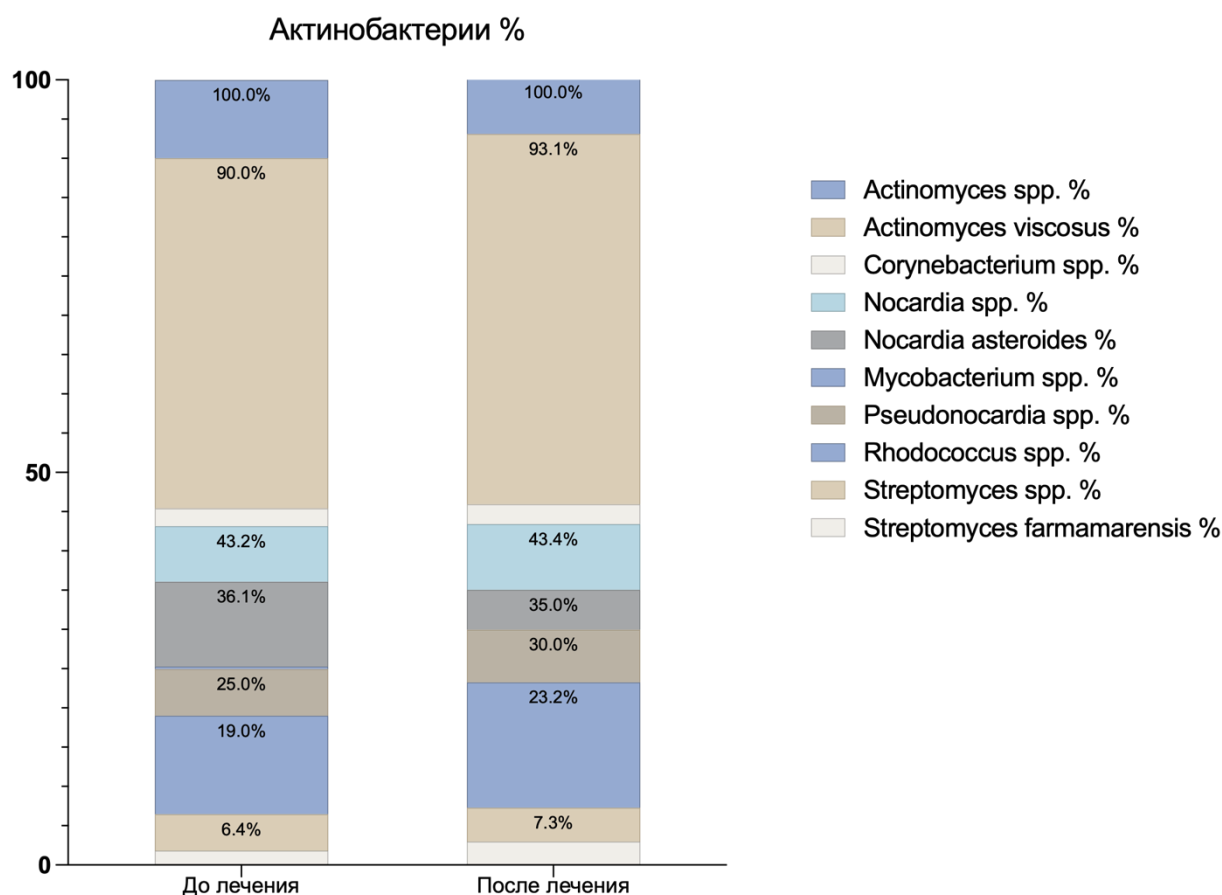


Рисунок 23 – Динамика показателей отдельных МО в группе актинобактерий по данным МСММ простаты в группе пациентов с ХБП до и после лечения (n=38)

Анализ динамики количества отдельных МО в группе энтеробактерий, по данным МСММ секрета простаты у пациентов с ХБП до и после лечения

представлен на Рисунке 24. Доля *Enterobacteriaceae spp.* в группе до лечения составлял 96,3 %, после лечения – 92,7 %, таким образом отмечалось незначительное, однако статистически значимое снижение показателя на 3,7 % ( $p=0,008$ ). Наблюдалось относительное увеличение доли *Campylobacter mucosalis* на 142,4 % ( $p=0,018$ ) после лечения.

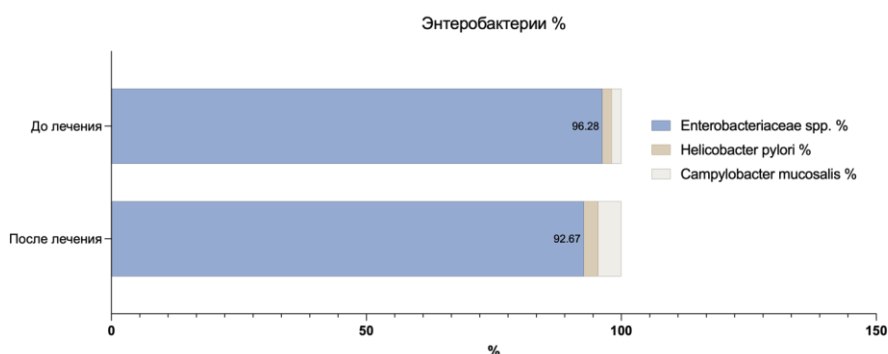


Рисунок 24 – Динамика показателей отдельных МО в группе энтеробактерий по данным МСММ простаты в группе пациентов с ХБП до и после лечения (n=38)

Анализ динамики количества отдельных МО в группе грамотрицательных палочек по данным МСММ секрета простаты у пациентов с ХБП до и после лечения представлен на Рисунке 25. Несмотря на снижение абсолютного количества всех бактерий в группе, отмечена тенденция к значительному приросту доли *Alcaligenes spp.* после лечение на 363 % ( $p=0,07$ ).

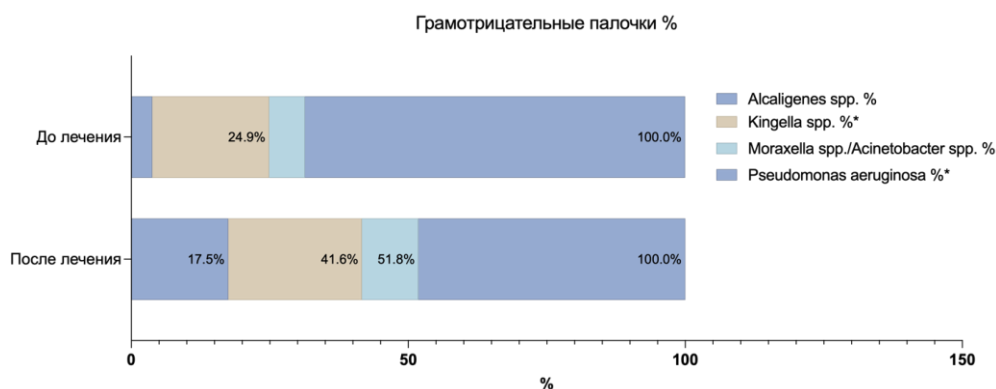


Рисунок 25 – Динамика показателей отдельных МО в группе грамотрицательных палочек по данным МСММ секрета простаты в группе пациентов с ХБП до и после лечения (n=38)

Анализ динамики количества отдельных МО в СПЖ в группе грибов и дрожжей (Рисунок 26) показал статистически значимое снижение абсолютного количества *Candida spp.* (68,5 %;  $p=0,002$ ) и ситостеролов (75 %;  $p=0,001$ ). Выявлено снижение доли *Aspergillus spp.* в общей группе на 13,2 % ( $p<0,001$ ), увеличение доли кампестерола на 12,4% ( $p=0,043$ ).

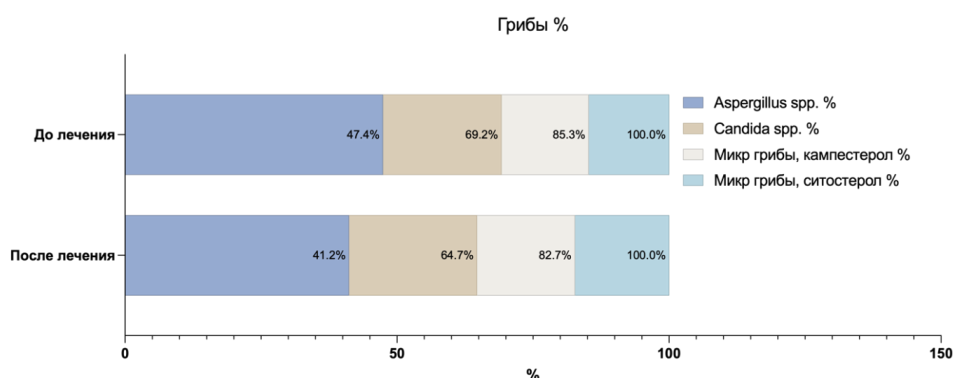


Рисунок 26 – Динамика показателей отдельных МО в группе грибов и дрожжей по данным МСММ секрета простаты в группе пациентов с ХБП до и после лечения (n=38)

Таким образом, результаты исследования показали резкое снижение показателей всех МО после лечения без особых клинических проявлений дисбактериоза и эти изменения микробиоты требуют дальнейшего исследования.

В качестве примера приводим клиническое наблюдение пациента с ХБП, у которого отмечено резкое снижение показателей микробиоты после лечения.

Пациент С., 45 лет. *Диагноз:* хронический бактериальный простатит.

Обратился с симптомами ХП в течение более 6 лет. Почти ежегодно лечился от обострения хронического простатита. По органам без особенностей. При пальцевом ректальном исследовании простата неравномерной консистенции, резко болезненна. При микроскопии в СПЖ обнаружено повышенное количество лейкоцитов до 25 в п/з и микрофлора. В культуральном бактериологическом анализе СПЖ (проба Никеля) обнаружена *Enterococcus faecalis*  $10^4$ , в Андрофлоре – дисбиоз.

В анализе МСММ после проведения лечения отмечается выраженное снижение показателей по всем группам микроорганизмов. Сумма МО с  $2\,938 \times 10^5$  клеток/г снизилась до  $365 \times 10^5$  клеток/г, что указывает на резкое угнетение микробиоты СПЖ (Рисунки 27, 28).

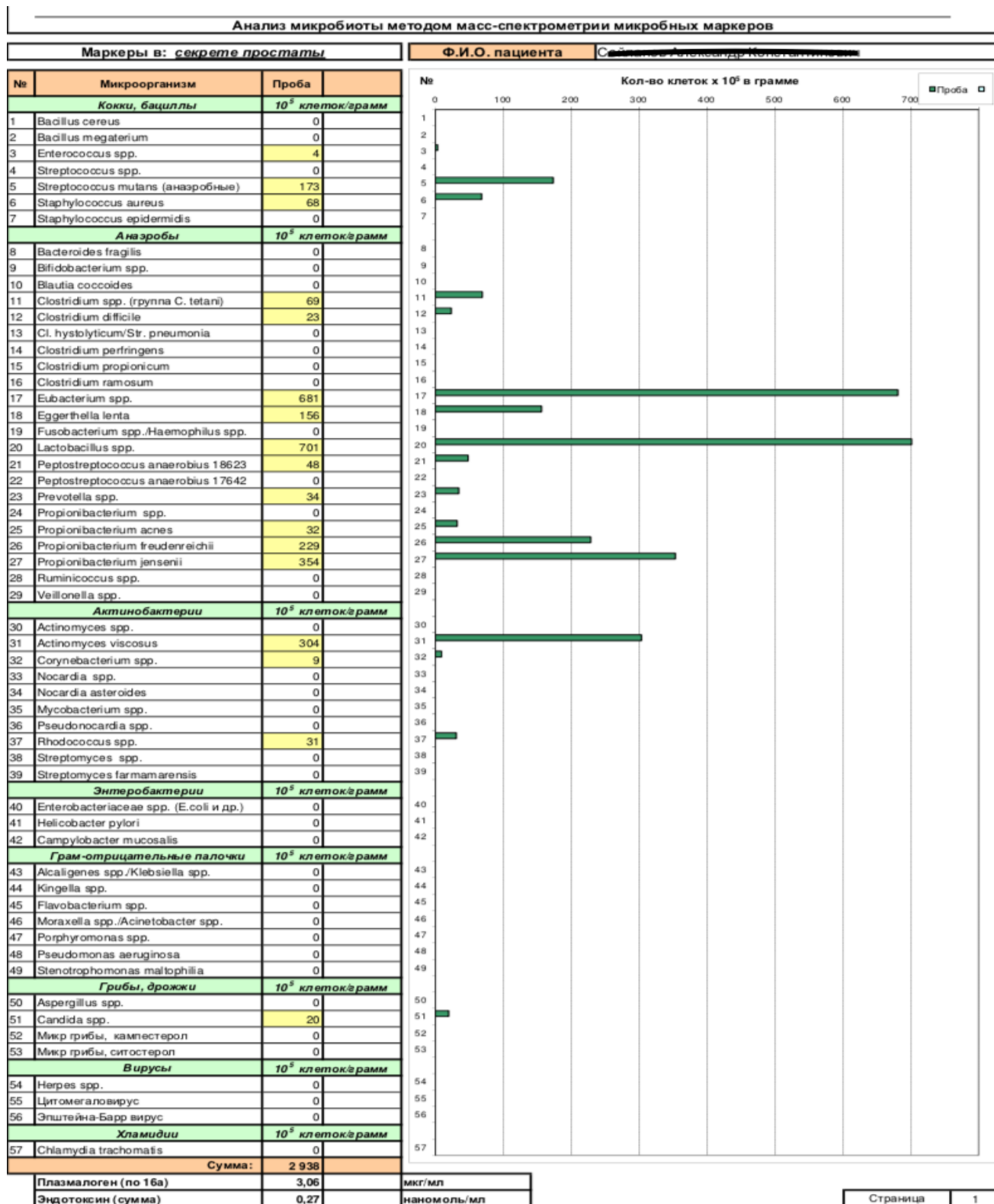


Рисунок 27 – МСММ секрета простаты у пациента С., 45 лет, до лечения

**Результаты исследования состава микробных маркеров в секрете простаты  
методом газовой хроматографии - масс-спектрометрии**

Метод сертифицирован Росздравнадзором. Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010

**Ф.И.О. пациента** С

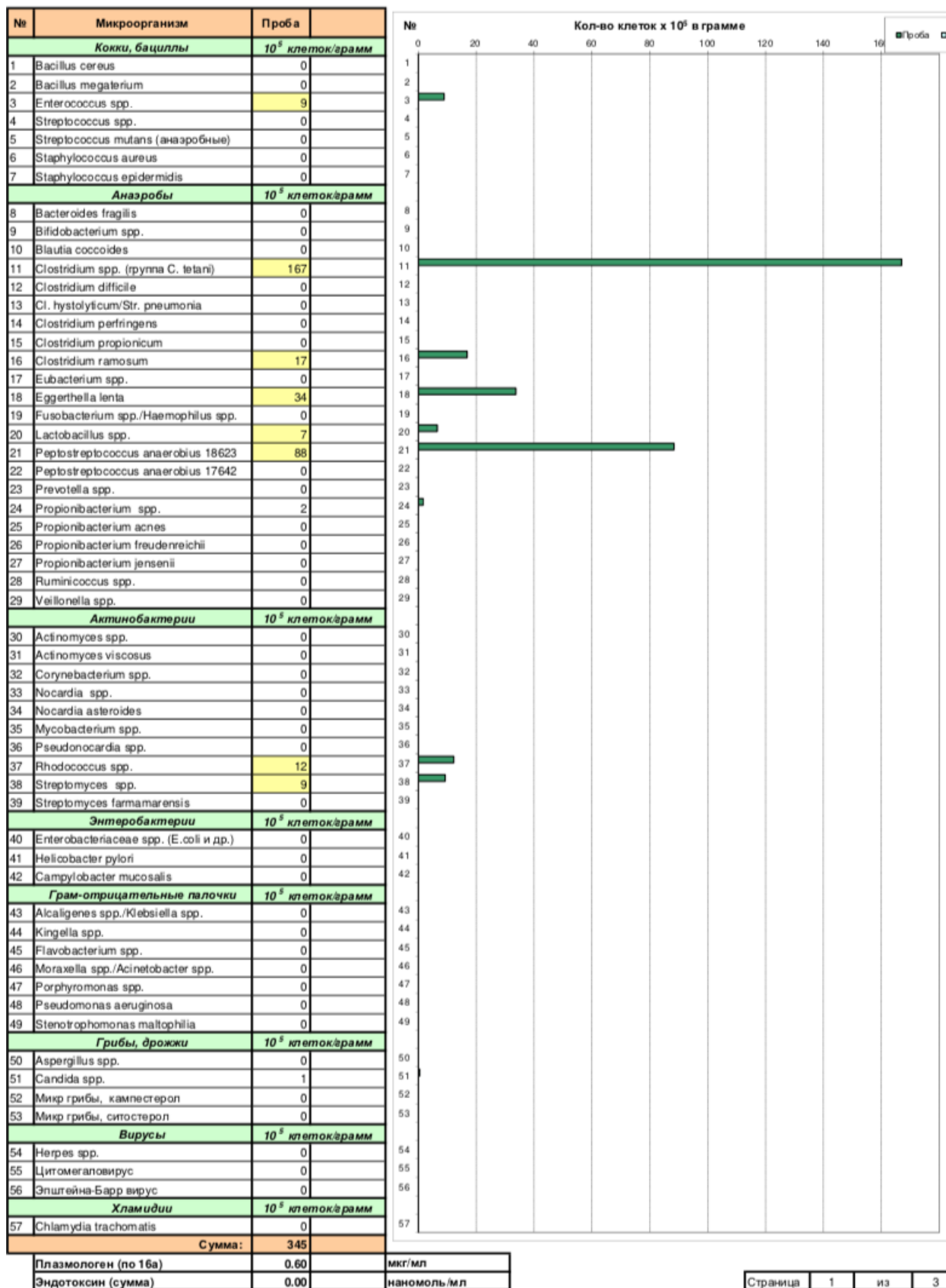


Рисунок 28 – МСММ секрета простаты у пациента С., 45 лет, после лечения

Таким образом, данное клиническое наблюдение показывает резкое угнетение микробиоты СПЖ после антибактериального лечения. При этом выявлено, что, несмотря на эрадикацию *Enterococcus faecalis*, по данным культурального бактериологического анализа СПЖ, данные МСММ показывают снижение уровня показателей МО всех групп, что требует дальнейшего исследования в этом направлении.

В этой связи исследование микробиома человека на фоне АБТ и других лекарственных препаратов является актуальной задачей медицинских работников и органов здравоохранения.

В нашей работе впервые использованы методы ПЦР (Андрофлор) и МСММ для исследования микробиоты СПЖ у пациентов с ХБП. Анализ результатов Андрофлор показал, исчезновение многих МО после лечения, что указывает на недостаточную чувствительность данного метода при малой концентрации МО. Анализ динамики микрофлоры СПЖ по данным МСММ до и после АБТ выявил статистически значимое снижение уровня по всем группам МО ( $p < 0,05$ ). Во всех случаях отмечалось снижение абсолютного количества микрофлоры. При анализе относительной величины в микробиоме отдельных МО отмечено снижение доли кокко-бациллярной флоры, актинобактерий, энтеробактерий, вирусов, транзитных и в норме не встречающихся микроорганизмов, тогда как доля грамотрицательных палочек увеличилась на 48,4 % ( $p = 0,003$ ), грибов и дрожжей на 74,4 % ( $p < 0,001$ ), анаэробов на 6,3 % ( $p < 0,001$ ), резидентных бактерий на 5,3 % ( $p < 0,001$ ). Снижение уровня плазмалогена достигло 63,9 % ( $p < 0,001$ ), эндотоксина - 64,3 % ( $p < 0,001$ ).

Снижение уровня МО по всем группам указывает на пагубное воздействие антибактериальных препаратов в целом на микрофлору, при этом анализ относительных величин показывает, что антибактериальные препараты больше всего воздействовали на наиболее патогенные МО, включая кокко-бациллярную флору, актинобактерии, энтеробактерии, транзитные и в норме не встречающиеся микроорганизмы. Кроме того, наше исследование показало, что степень воздействия антибактериальных препаратов на разные группы МО

различается, что говорит о степени их чувствительности к этим лекарственным препаратам.

Несмотря на использование противогрибковых препаратов и снижение абсолютных величин, относительные показатели грибов и дрожжей возросли на 74,4 % ( $p < 0,001$ ), что указывает на отрицательное воздействие антибиотиков на эту группу патогенов. Снижение уровня плазмалогена на 63,9 % ( $p < 0,001$ ) и эндотоксина на 64,3 % ( $p < 0,001$ ) также указывает на положительный эффект лечения, так как указанные маркеры являются предикторами воспалительного процесса.

Достижения в области методов исследования, в частности секвенирование гена 16S рРНК, привели к углублению понимания микробиоты кишечника и роли, которую она играет в поддержании здоровья и при заболеваниях. В этой связи Huang С. и соавт. (2022) исследовали ближайшие и отдаленные воздействия ампициллина, ванкомицина, метронидазола и неомицина на микробиоту кишечника мышей и обнаружили, что дисбактериоз кишечной микробиоты приводит к конкуренции между различными бактериальными сообществами [106]. Kristien Nel Van Zy и соавт. (2022) отмечали, что после лечения фторхинолоном и метронидазолом были выявлены устойчивые изменения в микробиоте, и зафиксировали, что комбинированное лечение может привести к более длительному дисбактериозу [90]. Duan R. и соавт. (2024) в систематическом обзоре и метаанализе изучали воздействие антибактериальных препаратов в зависимости от дозы на риск впервые возникших воспалительных заболеваний кишечника с участием 153 027 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и выявили, что воздействие антибактериальных препаратов было в значительной степени связано с повышенным риском развития такого воспаления и наблюдалась положительная нелинейная зависимость «доза – эффект». В итоге авторы пришли к выводу, что рациональное использование антибактериальных препаратов может иметь значение для снижения риска воспалительных заболеваний кишечника [76].

Предметом дискуссии остается длительность воздействия антибактериальных препаратов на микробиоту кишечника. В частности, Хуе L. и

соавт. (2023), изучая влияние внутривенного введения антибактериальных препаратов на микробиоту кишечника, зафиксировали, что дисбиоз проявляется в течение одной недели и восстановление микрофлоры кишечника занимает более двух недель после отмены антибактериальных препаратов. Patangia D.V. и соавт. (2022), используя разные антибактериальные препараты (амоксциллин, ципрофлоксацин, цефпрозил, клиндамицин, ципрофлоксацин), пришли к выводу, что разным группам бактерий требуется разное время для нормализации их присутствия в кишечнике после антибактериального лечения [102].

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают мнение ряда исследователей по литературным данным и показывают, что возрастание, в том числе и не всегда рационального использования антибактериальных препаратов в клинической практике может приводить к формированию устойчивых штаммов МО и в значительной степени разрушает экологию микробиома человека снижает жизненно важные функции микробиоты органов, что доказано на примере дисбиоза кишечника. Проведенные нами исследования показывают снижение количества МО в СПЖ по всем их группам под воздействием антибактериальных препаратов, что требует дальнейшего всестороннего изучения этой проблемы с анализом всех возможных факторов, имеющих отношение к ней.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной научной работе нами исследованы клинико-лабораторные особенности больных ХБП и ХАП категории IIIa с учетом ПЦР и МСММ СПЖ. Для реализации цели и поставленных задач было проведено обследование 159 пациентов с ХБП (n=38) и ХАП категории IIIa (n=121), а также 74 здоровых добровольцев. Работа проводилась в III этапа.

На I этапе стандартным исследованием общего и традиционного бактериологического анализов мочи, микроскопии мазка из уретры и СПЖ (двухстаканная проба по Nickel; лейкоциты в мазке СПЖ более 10 в п/з характерны для ХАП категории IIIa при наличии симптоматики), бактериологического исследования соскоба из уретры и СПЖ на стандартной питательной среде (в типичных условиях культивирования и ПЦР-диагностики) в режиме реального времени (Андрофлора), выявлены возбудители ХБП у 38 пациентов и отобраны 121 пациент с отрицательным результатом традиционного бактериологического анализа СПЖ и количеством лейкоцитов более 10 в п/з. Условно-патогенные микроорганизмы типа *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, нанобактерии и вирусы с высокой нагрузкой (более 20 усл. ед) были исключены из исследования. На II этапе у пациентов с ХБП и ХАП осуществляется забор содержимого уретры и СПЖ для анализа методом МСММ после 3-суточного воздержания от половых сношений и 4–6 часов от последнего мочеиспускания. На III этапе изучено состояние микробиоты СПЖ у пациентов с ХП категории II до и после АБТ культуральным методом, Андрофлорой и МСММ.

Таким образом диагноз ХБП и ХАП установлен на основании жалоб пациентов на боль различной интенсивности с локализацией в области лона, половых органов и промежности, учащенное и затрудненное мочеиспускание, рези при мочеиспускании, вялую струю мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, никтурию, сексуальные нарушения, а также повышенное количество лейкоцитов (более 10 в п/зр) и наличие инфекционного возбудителя для ХБП.

Пациенты были отобраны строго по критериям включения и исключения (глава 2).

Всем пациентам и мужчинам контрольной группы проводили комплексное обследование, а именно: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, анкетирование пациентов (опросник NIH-CPSI), урологический анамнез и физикальный осмотр, общеклиническое и биохимическое исследования крови, общеклиническое исследование мочи, микроскопию соскоба уретры и СПЖ, традиционный бактериологический анализ мочи, соскоба уретры и СПЖ с определением чувствительности к антибактериальным препаратам, исследование соскоба уретры и СПЖ методом Андрофлоры, ПЦР-диагностику соскоба уретры и СПЖ на ИППП, на герпесвирусы, вирус Эпштейна–Барра, ЦМВ, ВПЧ высокого онкогенного типа, УЗИ почек, мочеточников и мочевого пузыря и ТРУЗИ ПЖ с определением объема остаточной мочи. Урофлоуметрия, исследование соскоба уретры и СПЖ методом МСММ выполнялись до и после применения АБТ.

Анализ клинических проявлений выявил, что ХБП и ХАБ являются многосимптомными заболеваниями. Выявлено, что частота обострений 3 раза и более в год отмечалась чаще при ХБП, чем у пациентов с ХАП категории IIIa (52,6 % против 23,4 %,  $p<0,058$ ); значимо чаще отмечалась сильная болезненность при пальцевом ректальном исследовании ( $p=0,043$ ). У больных ХБП по сравнению с пациентами категории IIIa, согласно опроснику NIH-CPSI суммарного балла и в домене боль, регистрировалась более выраженная симптоматика ( $p>0,001$ ). Кроме того, у пациентов ХБП выявлено достоверное повышение уровня лейкоцитов в СПЖ, по сравнению с пациентами ХАБ категории IIIa (22 [14,5; 24,25] и 12 [10; 18];  $p<0,001$ ).

Сопоставление показателей Андрофлоры СПЖ в группе пациентов с ХБП и ХАП категории IIIa позволило установить статистически значимые различия между уровнем геномной ДНК человека (3,5 против 3,8,  $p=0,001$ ), общей бактериальной массой (3,3 против 4,2,  $p=0,001$ ), *Lactobacillus spp.* (2,6 против 3,8,  $p=0,002$ ), *Streptococcus spp.* (3,2 против 3,8,  $p=0,035$ ). Нормоценоз урогенитального тракта у пациентов с ХБП отмечен у 2 (2,3 %) пациентов, а дисбиоз – у 36 (97,7 %),

а у пациентов ХАП у 119 (98,3 %) и 2 (1,7 %) соответственно. Снижение уровня общей бактериальной массы у пациентов с ХБП, скорее всего, связано с подавлением сапрофитной флоры патогенными микроорганизмами группы кишечной палочки.

Таким образом, полученные результаты обследования подтверждают, что несмотря на наличие сходных клинических симптомов, по некоторым показателям у пациентов с ХБП отмечено более тяжелое клинико-лабораторное течение заболевания по сравнению с ХАП категории IIIa.

В нашем исследовании сперва проанализирована микробиота у больных ХБП в сравнении с пациентами с ХАП категории IIIa и контрольной группы, а затем проведен сравнительный анализ микробиоты СПЖ у больных ХБП до и после антибактериального лечения.

Сопоставление абсолютных показателей МСММ микробиоты уретры показало повышение уровня актинобактерий, грибов, дрожжей в контрольной группе по сравнению с ХБП и ХАП. Уровень актинобактерий у пациентов с ХАП был выше, чем у пациентов с ХБП категории IIIa, однако различие статистически незначимо ( $p=0,063$ ). По остальным показателям значимых различий между группами не выявлено. Обращает на себя внимание долевое преобладание анаэробов во всех группах.

Таким образом, данные МСММ микробиоты уретры мужчин двух групп с ХП не выявили существенных различий между показателями основных групп микроорганизмов.

Результаты МСММ СПЖ, показали, что пациенты с ХАП категории IIIa характеризовались более высоким абсолютным уровнем анаэробов –  $4\,708 [2\,490; 7\,306] \times 10^5$  клеток/г против  $1\,638 [1\,185,5; 4\,275,5] \times 10^5$  клеток/г и  $1\,515,5 [797,5; 2\,743,75] \times 10^5$  клеток/г и резидентных микроорганизмов –  $5\,979,5 [3\,232; 9\,411,5] \times 10^5$  клеток/г против  $2\,481,5 [1\,551,5; 4\,535,5] \times 10^5$  клеток/г и  $1\,710,5 [963,25; 3\,272] \times 10^5$  клеток/г, а также плазмалогена по сравнению с пациентами ХБП и контрольной группы. По сумме МО, концентраций плазмалогена и эндотоксина все изученные группы оказались сопоставимы ( $p>0,05$ ).

Сравнительный анализ абсолютных показателей микрофлоры СПЖ между пациентами ХП, по данным МСММ, показал, что пациенты с ХБП характеризовались более высоким уровнем кокков и бацилл –  $1\,049,5 [504; 1\,949] \times 10^5$  клеток/г против  $435 [253; 983] \times 10^5$  клеток/г, энтеробактерий –  $452,5 [27,25; 1\,782] \times 10^5$  клеток/г против  $35,5 [13,5; 80,25] \times 10^5$  клеток/г, транзитной флоры –  $1\,131 [667,75; 2\,417,5] \times 10^5$  клеток/г против  $315 [150,25; 582,5] \times 10^5$  клеток/г, а также значимо более низким уровнем анаэробов –  $1\,638 [1\,185,5; 4\,275,5] \times 10^5$  клеток/г против  $4\,708 [2\,490; 7\,306] \times 10^5$  клеток/г и резидентных микроорганизмов –  $2\,481,5 [1\,551,5; 4\,535,5] \times 10^5$  клеток/г против  $5\,353 [2\,758; 8\,322] \times 10^5$  клеток/г; ( $p < 0,058$ ;  $p < 0,012$ ;  $p < 0,015$ ;  $p < 0,001$ ), чем пациенты с ХАП категории IIIa.

Сравнительный анализ количества отдельных МО в группе «Кокки, бациллы» показал более высокие уровни *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus aureus* ( $p < 0,05$ ) у пациентов с ХБП и статистически значимо более низкий уровень *Streptococcus mutans* ( $p = 0,006$ ), по сравнению с пациентами ХАП категории IIIa.

Количество отдельных МО в группе «Анаэробы» показал более низкий уровень *Eubacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Propionibacterium acnes* у пациентов с ХБП, чем у пациентов с ХАП категории IIIa ( $p < 0,05$ ). По остальным МО изучаемые группы пациентов были сопоставимы ( $p > 0,05$ ). Известно, что в нормальном количестве *Eubacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* играют защитную роль в организме человека, однако снижение или повышение их пороговых уровней, наоборот, оказывает отрицательное воздействие [14].

В группе «Энтеробактерии» пациенты ХБП характеризовались более высоким уровнем *Enterobacteriaceae spp.* и *Helicobacter pylori*, чем пациенты с ХАП категории IIIa ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, анализ показал, что больные ХАП категории IIIa по сравнению с больными ХБП отличались более высокой микробной нагрузкой анаэробными и резидентными микроорганизмами, и, наоборот, у пациентов с ХБП наблюдалось повышение уровня наиболее патогенных форм МО, в том числе транзитных и энтеробактерий.

Сравнительный анализ относительных показателей микрофлоры СПЖ, по данным МСММ, показал, что пациенты с ХБП характеризовались более высокой долей кокков и бацилл – 27,52 (19,59–35,44) против 11,09 (9,62–12,57), энтеробактерий – 13,98 (5,18–22,77) против 0,33 (0,1–0,57), грамотрицательных палочек – 1,85 (0,56–4,26) против 0,68 (0,2–1,15), транзитной флоры – 1 131 (667,75; 2 417,5) против 315 [150,25; 582,5], микроорганизмов, в норме не встречающихся, – 5,24 (1,76–8,73) против 1,58 (1,25–1,91), а также значимо более низкой долей анаэробов – 43,22 (34,85–51,59) против 77,88 (75,72–80,04) и резидентных микроорганизмов – 60,59 (51,63 – 69,56) против 88,02 (86,11–89,93), чем пациенты с ХАП категории IIIa ( $p < 0,05$ ).

Корреляционные связи между количеством микроорганизмов (по данным МСММ) и оценкой симптомов хронического простатита по шкале NIH-CPSI у больных ХАП свидетельствуют, что увеличение численности некоторых кокков и бацилл и анаэробов (*Streptococcus mutans*, *Clostridium perfringens*, *Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium jensenii*), а также *Pseudomonas aeruginosa* может быть ассоциировано с более выраженными проявлениями заболевания и, следовательно, указанные МО при превышении уровня референтных значений связаны с клиническими проявлениями заболевания.

Таким образом, наши исследования демонстрируют, что уровень некоторых кокков и бацилл, энтеробактерий у больных ХБП по сравнению с больными ХАП категории IIIa достоверно выше и, наоборот, уровень актинобактерий и особенно анаэробов у больных ХАП категории IIIa по сравнению с ХБП достоверно выше. Среди групп анаэробов в группе ХАП категории IIIa выявлено достоверное повышение уровня *Eubacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Propionibacterium acnes*. Сравнительный анализ относительных показателей микрофлоры СПЖ выявил, что показатели почти совпадают с характеристикой абсолютных значений.

Обсуждая полученные нами данные обследования микробиоты СПЖ у пациентов с ХБП и ХАП категории IIIa, мы вступаем в дискуссию о роли инфекции в развитии ХП/СХТБ [19, 57, 106]. В частности, Коган М.И. и соавт. (2020), используя расширенный набор питательных сред и особые условия

культивирования, у больных ХП в СПЖ идентифицировали широкий спектр поликомпонентных ассоциаций МО, практически идентичный по своему таксономическому составу у пациентов с ХБП и ХАП категории IIIa. Авторы в группе больных ХАП IIIa в отсутствие резидентов семейства *Enterobacteriaceae* отметили значительное увеличение удельного веса грамположительной флоры (*Corynebacterium spp.* и *Enterococcus spp.*), а также представителей неклостридиальных анаэробных бактерий (*Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Veillonella spp.*), коагулазонегативных стафилококков (*S. haemolyticus*, *S. warneri*) и других МО, тем самым указывая на роль инфекции в развитии ХП/СХТБ и предлагая изменить подходы к диагностике и терапии этой категории больных [19]. В другой работе Song W.J. и соавт. (2023), изучая состав и структуру МО методом секвенирования 16s рРНК и метагеномики, выявили, что в СПЖ у пациентов с ХБП и ХАП категории III и здоровых людей присутствуют многие патогенные МО. Среди них в СПЖ пациентов, страдающих простатитом категории II и III, встречаются *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Sneathia*, *Allobaculum* и *Enterococcus*, которые могут причиной заболевания [106].

В 5-й главе нашего исследования был проведен сравнительный анализ микробиоты больных ХБП до и после АБТ. В процессе лечения признаки дисбактериоза обнаружены у 5 пациентов, которые проявились тупыми болями и чувством тяжести в животе, метеоризмом. Эти симптомы были незначительными и к прекращению лечения не привели. Общий анализ крови изменений не выявил. У 4 пациентов отмечено повышение уровня печеночных ферментов, которые нормализовались после лечения. Данные анкеты NIH-CPSI показали статистически значимые различия показателей в плане их улучшения после лечения. Контрольные культуральные анализы после лечения обнаружили *Enterococcus faecalis* в низкой степени обсеменения и *Proteus mirabilis*  $10^4$  ( $10^{1-2}$  ст.) у 4 пациентов. Показатели Андрофлоры указывали на исчезновение многих МО, снижение уровня общей бактериальной массы, а также *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, кроме *Lactobacillus spp.*, что подтверждает данные МСММ о снижении показателей МО

после АБТ. Результаты статистического анализа показателей МСММ зафиксировали резкое снижение абсолютных значений почти всех групп МО.

При анализе относительной величины в микробиоме отдельных МО отмечено снижение доли кокко-бациллярной флоры, актинобактерий, энтеробактерий, вирусов, транзиторных и в норме не встречающихся микроорганизмов, тогда как доля грамм отрицательных палочек увеличилась на 48,4 % ( $p=0,003$ ), грибов и дрожжей на 74,4 % ( $p<0,001$ ), анаэробов на 6,3 % ( $p<0,001$ ), резидентных бактерий на 5,3 % ( $p<0,001$ ). Снижение уровня плазмалогена достигло 63,9 % ( $p<0,001$ ), эндотоксина 64,3 % ( $p<0,001$ ).

Анализ показал, что АБТ приводит к снижению уровня абсолютных величин почти у всех МО независимо от принадлежности к группе, тогда как относительные величины у одних групп увеличивались, а у других уменьшались.

В этой связи исследование микробиома человека на фоне применения антибактериальных препаратов и других лекарственных препаратов является актуальной задачей медицинских работников и органов здравоохранения.

Достижения последних десятилетий, в частности появление секвенирования гена 16S рРНК, привели к углублению понимания микробиоты кишечника и роли, которую она играет в поддержании здоровья и при заболеваниях. При этом клинические и экспериментальные работы, направленные на изучение воздействия антибактериальных препаратов в основном проводились на кишечной микробиоте и подтверждали развитие дисбактериоза после их применения, конкуренцию между различными бактериальными сообществами, устойчивые изменения в микробиоте, длительный дисбактериоз при комбинированном лечении, возникновение воспалительных заболеваний кишечника. В частности, Хуе L. и соавт. в зависимости от длительности применения, дозы и количества использованных антибактериальных препаратов отмечали, что использование одного вида препарата приводит к коротким срокам дисбиоза, а Van Zy K. N. и соавт. (2022), наоборот, связывали комбинированное лечение антибактериальными препаратами с сохранением длительного дисбактериоза, и Patangia D.V. и соавт.

(2022) фиксировали, что использование разных антибактериальных препаратов привело к разным срокам восстановления кишечной микробиоты [90, 102].

Таким образом, анализ проведенных исследований в изученных нами литературных источниках показывает, что рост использования антибактериальных препаратов приводит к формированию устойчивых штаммов МО и, в значительной степени разрушая экологию микробиома человека, снижает жизненно важные функции микробиоты органов, что доказано на примере дисбиоза кишечника. Проведенные нами исследования подтвердили снижение количества МО в СПЖ по всем их группам под воздействием антибактериальных препаратов, что требует дальнейшего анализа и всестороннего изучения этой проблемы.

## ВЫВОДЫ

1. Анализ клинико-лабораторных показателей зафиксировал более тяжелое течение заболевания у пациентов с ХБП по сравнению с ХАП, выражающееся обострением заболевания более 3 раз в год (52,6 % против 23,4 % соответственно); более высокими показателями медианного значения общего балла индексов шкалы NIH-CPSI - 22 [21; 23] против 17 [13,5; 19],  $p < 0,001$ ) и медианного балла в домене «боль» - 8 [7; 8] против 6 [5; 7],  $p < 0,001$ ), повышенным количеством лейкоцитов в СПЖ [22 [14,5; 24,25] в п/з и 12 [10; 18], ( $p < 0,001$ ).

2. В структуре микробиоты уретры отмечается повышение уровня актинобактерий у пациентов с ХАП категории IIIa по сравнению с пациентами с ХБП, а структура микробиоты СПЖ у пациентов ХБП по сравнению с ХАП категории IIIa по данным МСММ характеризовались более высоким уровнем кокков и бацилл, энтеробактерий, транзитной флоры, а также значимо более низким уровнем анаэробов и резидентных МО. Относительные показатели микрофлоры СПЖ показали, что пациенты с ХБП характеризовались более высокой долей кокков и бацилл, энтеробактерий, грамотрицательных палочек, транзитной флоры, микроорганизмов, в норме не встречающихся, а также значимо более низкой долей анаэробов и резидентных МО, чем пациенты с ХАП категории IIIa.

3. Анализ корреляционной связи между количеством микроорганизмов (по данным МСММ) и симптомами хронического простатита у больных ХАП показал положительную корреляцию количества некоторых кокков и бацилл (*Streptococcus mutans*) с суммарным баллом по опроснику NIH-CPSI и оценкой домена «боль», а также некоторых анаэробов *Clostridium perfringens*, *Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.* При превышении уровня референтных значений указанные МО связаны с клиническими проявлениями заболевания. Значимая положительная или отрицательная корреляция зафиксирована при превышении уровня не менее 3 микроорганизмов. У больных ХБП значимая корреляция наблюдалась с МО группы энтеробактерии, кокками и бациллами.

4. Несмотря на эрадикацию патогенной флоры по данным бактериологического анализа СПЖ, данные Андрофлоры СПЖ показывают снижение или исчезновение уровня некоторых МО, а данные МСММ – резкое снижение абсолютных значений почти всех групп МО, а также грибов, дрожжей и вирусов. Кроме того, зафиксировано снижение уровня резидентных МО, транзиторных, условно-патогенных, в норме не встречающихся МО и сумм МО.

5. После антибактериального лечения больных ХП зафиксировано снижение доли кокко-бациллярной флоры, актинобактерий, энтеробактерий, вирусов, транзиторных и в норме не встречающихся МО в СПЖ, тогда как доля грамотрицательных палочек (не энтеробактерий) по сравнению с исходными показателями увеличилась на 48,4 % грибов и дрожжей на 74,4 %, анаэробов на 6,3 %, резидентных бактерий на 5,3 %. Снижение уровня плазмалогена достигло 63,9 %, эндотоксина – 64,3 %.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С целью выявления некультивируемых микроорганизмов у пациентов с рецидивирующим течением ХАП целесообразно исследование секрета простаты методом Андрофлоры и МСММ.

2. При выявлении повышенного уровня более трех условно-патогенных микроорганизмов и наличие клинической симптоматики у пациентов с ХАП категории IIIa целесообразно использование антибактериальных препаратов в течение 14 дней.

3. Пациентам с ХБП при использовании антибактериальных препаратов целесообразно исследование микробиоты СПЖ методом МСММ до и через 3 мес. после лечения.

4. При снижении абсолютных показателей уровня микроорганизмов по данным МСММ после лечения целесообразно динамическое наблюдение за пациентами и повторное исследование микробиоты СПЖ культуральными и некультуральными методами через 3 мес. после лечения.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Полученные в диссертационной работе данные позволяют считать исследования, которые посвящены возможностям МСММ при изучении микробиоты секрета простаты у больных хроническим простатитом до и после антибактериального лечения, достаточно перспективными. Малоизученной остаётся степень воздействия антибиотиков на состав и структуру микробиоты простаты, особенно динамика этих изменений, длительность, особенности воздействия разных групп антибиотиков на микробиом кишечника и простаты. Перспективно изучение воздействия комплексного лечения на пациентов с хроническим бактериальным простатитом и состояние микробиоты. Также многообещающим направлением является использование пробиотиков, пребиотиков и симбиотиков в процессе антибактериальной терапии хронического простатита.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ – антибактериальная терапия

АТР – антибиотикорезистентность

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВПГ – вирус простого герпеса

ГХ-МС – газовая хроматография масс-спектрометрия

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДИ – доверительный интервал

ИМП – инфекции мочевыводящих путей

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

КМ – кишечная микробиота

МСММ – масс-спектрометрия микробных маркеров

МО – микроорганизмы

НУ – негонорейный уретрит

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СНМП – симптом нижних мочевых путей

СПЖ – секрет предстательной железы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХП – хронический простатит

ХАП – хронический абактериальный простатит

ХБП – хронический бактериальный простатит

ХП/СХТБ – хронический простатит / синдром хронической тазовой боли

EAU – Европейская ассоциация урологов

UPOINT – мочевого (Urinary), психосоциальный (Psychosocial),  
органоцентрический (Organ-centric), инфекционный (Infection),  
неврогенный/системный (Neurogenic/systemic), болевой (Tenderness)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев, Ю.Г. Урология: Российские клинические рекомендации / Ю.Г. Аляев, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкарь. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 544 с.
2. Амельченко, А.А. Влияние избыточной массы тела и ожирения на тяжесть проявлений хронического небактериального простатита с воспалительным компонентом / А.А. Амельченко, Ю.Ю. Винник // Урологические ведомости. – 2024. – Т. 14. – № 1. – С. 15–22.
3. Божедомов, В.А. Простатит: старое и новое / В.А. Божедомов // Московский уролог. – 2023. – № 1. – С. 12–13.
4. Божедомов, В.А. Современные возможности лечения хронического простатита / В.А. Божедомов // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – Т. 17. – № 3. – С. 10–22.
5. Болезненная эякуляция: эпидемиология, этиология, коррекция (обзор литературы) / М.Н. Рустамов, А.З. Винаров, Л.М. Рапопорт [и соавт.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2020. – № 3. – С. 23–29.
6. Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008–2017 гг. / О.И. Аполихин, В.А. Комарова, А.А. Никушина, А.В. Сивков // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 2. – С. 4–13.
7. Винник, Ю.Ю. Клинико-биоимпедансометрические особенности проявлений хронического небактериального простатита с воспалительным компонентом у молодых мужчин / Ю.Ю. Винник, А.В. Кузьменко, А.А. Амельченко // Андрология и генитальная хирургия. – 2021. – № 1. – С. 38–42.
8. Винник, Ю.Ю. Особенности течения хронического абактериального простатита с воспалительным компонентом у мужчин первого периода зрелого возраста в зависимости от соматотипа. Часть 2: лабораторно-инструментальная характеристика / Ю.Ю. Винник, В.В. Борисов // Урология. – 2019. – № 5. – С. 86–93.

9. Винник, Ю.Ю. Современные представления о хроническом воспалении простаты / Ю.Ю. Винник, А.В. Кузьменко, А.А. Амельченко // Урологические ведомости. – 2022. – Т. 12. – № 4. – С. 333–345.
10. Возможности культуральных и некультуральных методов диагностики таксономической структуры микробиоты у пациентов с хроническим абактериальным простатитом/ А.В. Игнатъев, З.А. Кадыров, Ш.В. Рамишвили [и соавт.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2024. – Т. 25. – № 3. – С. 81–92.
11. Глуховец, Б.И. Анализ микробиоценоза репродуктивной системы методом хромато-масс-спектрометрии: практическое пособие / Б.И. Глуховец, А.Г. Ходарева. – Санкт-Петербург, 2016. – 54 с.
12. Диагностика и лечение абактериального ХП/СХТБ III, ассоциированного с герпесвирусами / В.В. Евдокимов, В.П. Ковалык, В.В. Малиновская [и соавт.] // Урология. – 2019. – № 3. – С. 23–30.
13. Диагностика хронического абактериального простатита / З.А. Кадыров, В.С. Степанов, Ш.В. Рамишвили, Ш. Г. Машанеишвили // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. – № 3. – С. 36–42.
14. Жуков, В.А. Нарушение микробиоты кишечника и её коррекция у пациентов с неосложненной инфекцией мочевыводящих путей: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.18; 3.1.13 / Жуков Владимир Андреевич. – Москва, 2023. – 133 с. URL: [https://www.rudn.ru/storage/media/science\\_dissertation/de1323a7-eabd-43b7-a28d-4e2a0aa573d7/cD8Nwqw1tlic UotNp10rv 9uJxHAefa 5wNB du UCa2.pdf](https://www.rudn.ru/storage/media/science_dissertation/de1323a7-eabd-43b7-a28d-4e2a0aa573d7/cD8Nwqw1tlic UotNp10rv 9uJxHAefa 5wNB du UCa2.pdf) (дата обращения: 17.05.2024).
15. Ибишев, Х.С. Эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b в лечении хронического рецидивирующего бактериального простатита / Х.С. Ибишев, А.А. Манцов, П.А. Крайний // Урология. – 2020. – № 4. – С. 21–26.
16. Идентификация микроорганизмов с применением газовой хромато-масс-спектрометрии / Р.В. Писанов, Е.С. Шипко, О.В. Дуванова [и соавт.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – Т. 97. – № 4. – С. 356–362.

17. Изучение структуры и микрофлоры тканей уретры при уретральном болевом синдроме / О.С. Стрельцова, М.Н. Болдырева, Е.Б. Киселева [и соавт.] // Урология. – 2021. – № 5. – С. 41–49.
18. Исторические и современные взгляды на проблему простатолитиаза / О.И. Братчиков, П.А. Дубонос, И.А. Тюзиков, Е.А. Шумакова // Андрология и генитальная хирургия. – 2022. – № 3. – С. 19–28.
19. Коган, М.И. Микробиота секрета простаты: сравнительный анализ хронического простатита категорий II и IIIА / М.И. Коган, Ю.Л. Набока, Р.С. Исмаилов // Урология. – 2020. – № 2. – С. 16–22.
20. Крайний, П.А. Оценка электронной микроскопией иммунологических нарушений в секрете предстательной железы пациентов с хроническим рецидивирующим бактериальным простатитом / П.А. Крайний, Х.С. Ибишев // Урология. – 2021. – № 4. – С. 68–72.
21. Кузьменко, А.В. Постковидные осложнения в урологии и их профилактика / А.В. Кузьменко, В.В. Кузьменко, Т.А. Гяургиев // Урология. – 2022. – № 3. – С. 154–159.
22. Кузьменко, А.В. Энтомологический препарат аденопросин в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом / А.В. Кузьменко, В.В. Кузьменко, Т.А. Гяургиев // Урология. – 2021. – № 1. – С. 39–44.
23. Кузьмин, И.В. Заболевания предстательной железы: патогенетические основы и лечебные возможности энтомотерапии / И.В. Кузьмин, М.Н. Слесаревская // Андрология и генитальная хирургия. – 2022. – № 3. – С. 29–40. 30
24. Кузьмин, М.Д. Хронический абактериальный простатит. Новый подход к пониманию патогенеза и лечения / М.Д. Кузьмин // Московский уролог. – 2023. – № 1. – С. 6–7.
25. Кульчавеня, Е.В. Характеристика рецидивов туберкулеза мочеполовой системы / Е.В. Кульчавеня, С.Ю. Шевченко, Д.П. Холтобин // Урология. – 2020. – № 5. – С. 15–19.

26. Локшин, К.Л. Простатит: что нового и полезного в фундаментальных и клинических исследованиях? / К.Л. Локшин // Вестник урологии. – 2017. – Т. 5. – № 4. – С. 69–78.
27. Микробиота органов уrogenитальной системы / З.А. Кадыров, В.Н. Степанов, М.В. Фаниев, Ш.В. Рамишвили // Урология. – 2020. – № 1. – С. 116–120.
28. Микробиота секрета предстательной железы у больных хроническим абактериальным простатитом / З.А. Кадыров, М.В. Фаниев, В.С. Степанов [и соавт.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2024. – Т. 20. – № 1. – С. 36–42.
29. Микробиота секрета простаты: сравнительный анализ хронического простатита категорий II и IIIA / Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк, Д.П. Холтобин, А.Г. Чередниченко // Урология. – 2021. – № 2. – С. 32–39.
30. Микробиота уретры у здоровых мужчин и больных уретритом / З.А. Кадыров, В.С. Степанов, Э.М. Алдыраков, Ш.Г. Машанеишвили // Урология. – 2021. – № 6. – С. 136–140.
31. Миркин, Я.Б. Современные методы малоинвазивного лечения преждевременной (ранней) эякуляции / Я.Б. Миркин, А.А. Невский // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15. – № 2. – С. 110–118.
32. Набер, К. Г. Острый и хронический простатит – что важно для практики? / К.Г. Набер, В. Валенсик, Ф.М.Е. Вагенленер // Вестник урологии. – 2016. – № 2. – С. 71–82.
33. Назаров, Т.Х. Исторические и современные взгляды на проблему простатолитиаза / Т.Х. Назаров, У.В. Абулбокиев // Андрология и генитальная хирургия. – 2023. – № 1. – С. 48–56.
34. Нарушение микробиоты кишечника и ее коррекция у пациентов с хроническим простатитом / Н.В. Стуров, С.В. Попов, А.А. Михайлов [и соавт.] // Фарматека. – 2024. – № 1. – С. 208–213.
35. Осипов, Г.А. Микроэкология человека в норме и патологии по данным масс-спектрометрии микробных маркеров / Г.А. Осипов, Г.Г. Родионов // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2013. – № 2. – С. 43–53.

36. Осипов, Г.А. Определение состава и количества микроорганизмов кишечной стенки методом хромато-масс-спектрометрии по клеточным жирным кислотам / Г.А. Осипов. – Санкт-Петербург, 2016. – 48 с. – [URL:https://propionix.ru/f/osipov\\_ga\\_opredeleniye\\_sostava\\_i\\_kolichestva\\_mikroorganizmov\\_kishechnoy\\_stenki\\_metodom\\_khromato-mass-spektrometrii\\_po\\_kletoc.pdf](https://propionix.ru/f/osipov_ga_opredeleniye_sostava_i_kolichestva_mikroorganizmov_kishechnoy_stenki_metodom_khromato-mass-spektrometrii_po_kletoc.pdf).

37. Осипов, Г.А. Современный методический подход к неинвазивной оценке микрoэкологического статуса человека методом масс-спектрометрии микробных маркеров. Комплексный подход коррекции нарушения микрoэкологического статуса / Г.А. Осипов, О.В. Быстрова, С.М. Ловцевич // Терапевт. – 2020. – № 10. – С. 53–59.

38. Осипов, Г.А. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах / Г.А. Осипов // Химический анализ в медицинской диагностике. – 2010. – С. 293–368.

39. Оценка отдаленной воспалительной и неопластической реакции тканей простаты при ее трансуретральном инфицировании уропатогенами: экспериментальное исследование / М.И. Коган, Р.С. Исмаилов, С.С. Тодоров [и соавт.] // Урология. – 2022. – № 5. – С. 5–14.

40. Парадоксы простатита / Е.В. Кульчавеня, С.Ю. Шевченко, Е.В. Брижатюк, Д.П. Холтобин // Инфекции и воспаления в урологии. – Москва: Медфорум, 2019. – С. 731–757.

41. Подготовка проб для газохроматографического определения жирных кислот: преимущества безэкстракционного метода с прямой переэтерификацией липидов высушенных биологических проб / А.В. Ариповский, П.О. Колесник, Т.П. Кулагина, В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика – 2018. – Т. 63. – № 3. – С. 141–147.

42. Полищук, А.В. Аденопросин в комплексном лечении симптомов нижних мочевых путей в сочетании с простатитом III категории / А. В. Полищук, С.В. Шкодкин, К.С. Шкодкин // Андрология и генитальная хирургия. – 2022. – № 1. – С. 76–81.

43. Применение биорегуляторных пептидов в лечении мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом / А.В. Кузьменко, Ю.Ю. Винник, В.В. Кузьменко, Т.А. Гяургиев // Урология. – 2021. – № 3. – С. 70–74.

44. Применение комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов при мужском бесплодии и хроническом простатите / Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова, В.В. Вторушина [и соавт.] // Урология. – 2022. – № 2. – С. 43–53.

45. Применение экстракорпоральной ударно-волновой терапии в сочетании с другими немедикаментозными методами при лечении хронического простатита с позиций современной доказательной медицины / М.В. Епифанова, А.А. Костин, Е.В. Гамеева [и соавт.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2022. – № 4. – С. 46–54.

46. Расширенное бактериологическое исследование как ключ к пересмотру антибактериальной терапии хронического бактериального простатита / М.И. Коган, Х.С. Ибишев [и соавт.] // Урология. – 2023. – № 1. – С. 5–11.

47. Роль герпесвирусов при мужском бесплодии / В.П. Ковалык, М.А. Гомберг, Е.Е. Брагина [и соавт.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5. – № 3. – С. 123–129.

48. Роль папилломавирусной инфекции в развитии рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей / Х.С. Ибишев, Т.О. Лаптева, Д.В. Крахоткин, Н.Н. Рябенченко // Урология. – 2019. – № 5. – С. 136–139.

49. Роль цинка в здоровой предстательной железе и при хроническом простатите / О.И. Братчиков, И.А. Тюзиков, Е.А. Греков [и соавт.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2024. – Т. 15 – № 1. – С. 40–48.

50. Связаны ли между собой бактериологические и патоморфологические признаки бактериального простатита? (экспериментальное исследование) / Р.С. Исмаилов, Ю.Л. Набока, С.С. Тодоров, М.И. Коган // Урология. – 2020. – № 6. – С. 44–51.

51. Современный подход к диагностике хронического простатита / Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк, Д.П. Холтобин, А.Г. Чередниченко // Урология. – 2021. – № 2. – С. 32–39.

52. Состояние микробиоты секрета предстательной железы у больных хроническим бактериальным простатитом до и после антибактериального лечения. / А.В. Игнатъев, З.А. Кадыров, Ш.В. Рамишвили [и соавт.] // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. – 2024. – Т. 4. – №3. – С. 48–54.

53. Спектр представителей условно-патогенной микрофлоры, выделенной из секрета простаты при хроническом бактериальном простатите / Т.В. Туник, Е.И. Иванова, Е.В. Григорова [и соавт.] // ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. – 2017. – Т. 2. – № 5. – Ч. 2. – С. 70–73.

54. Способ диагностики хронического уретрита, обусловленного условно-патогенными микроорганизмами / З. А. Кадыров, В.С.Степанов, О.В.Быстрова, А.В.Игнатъев, Ш.Г.Машанеишвили // Патент на изобретение RU 2812604 С1, 30.01.2024, бюллетень № 4 (РУДН).

55. Способ определения референтных значений показателей микроорганизмов в предстательной железе, исследуемых методом хромато-масс-спектрометрии / З. А. Кадыров, В.С.Степанов, О.В.Быстрова, Ш.В.Рамишвили, Э.М.Алдыраков // Патент на изобретение RU 791489С1 от 09.03.2023, бюллетень № 5 (РУДН).

56. Сравнительный анализ выявляемости микроорганизмов в секрете предстательной железы и эякуляте по результатам бактериологического анализа / Д.Г. Почерников, Н.Т. Постовойтенко, Л.В. Яковлева [и соавт.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2021. – № 1. – С. 43–51.

57. Сравнительный анализ микробиоты секрета предстательной железы у больных хроническим бактериальным и абактериальным простатитом категории IIIa с помощью масс-спектрометрии микробных маркеров / З.А. Кадыров, А.В. Игнатъев, Ш.В. Рамишвили [и соавт.] // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. – 2024. – Т. 4. – № 3. – С. 11–24.

58. Сравнительный анализ частоты выявления микроорганизмов в секрете предстательной железы и эякуляте по данным полимеразной цепной реакции в реальном времени у пациентов с хроническим простатитом IV категории / Д.Г. Почерников, В.В. Гетьман, Н.Т. Постовойтенко [и соавт.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2020. – № 1. – С. 42–48.

59. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при хроническом простатите (обследование в целях установления диагноза и лечения) / Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при хроническом простатите: Приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1673н. – Текст: электронный. URL: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/025/287/original/Приказ\\_Министерства\\_здравоохранения\\_Российской\\_Федерации\\_от\\_29\\_декабря\\_2012\\_г.\\_№\\_1673н.pdf?1428947825](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/025/287/original/Приказ_Министерства_здравоохранения_Российской_Федерации_от_29_декабря_2012_г._№_1673н.pdf?1428947825).

60. Тюзиков, И.А. Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли: современные тренды и перспективы лечения с позиций доказательной медицины / И.А. Тюзиков, Е.А. Греков // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15. – № 1. – С. 90–100.

61. Усенюк, Д.В. Влияние антибиотиков и пробиотиков на микробиом желудочно-кишечного тракта / Д.В. Усенюк // Медицинский совет. – 2016. – № 16. – С. 98–102.

62. Ускоренный способ идентификации возбудителей бактериемий с применением метода газовой хромато-масс-спектрометрии / Д.А. Попов, С.Т. Овсиенко, Г.А. Осипов, Т.Ю. Вострикова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 5. – С. 54–58.

63. Установление расширенного состава микробного сообщества эндометрия при патологиях и значение данных в практике акушера-гинеколога / Е.П. Фёдорова, Г.А. Осипов, О.А. Истомин [и соавт.] // Поликлиника. – 2021. – № 3. – С. 34–39.

64. Функциональная активность лейкоцитов в семенной жидкости при патоспермии / Е.В. Проскурнина, Н.А. Мельников, В.Б. Черных [и соавт.] // Урология. – 2019. – № 6. – С. 78–82.

65. Характеристика микробиоты и цитокинового профиля спермоплазмы у больных хроническим бактериальным простатитом / О.В. Бухарин, М.Д. Кузьмин, Н.Б. Перунова [и соавт.] // Журнал Урология. – 2020. – № 5. – С. 67–72.
66. Характеристика рецидивов туберкулеза мочеполовой системы / Н.А. Нечипоренко, А.Н. Нечипоренко, Г.В. Юцевич, Д.М. Василевич // Урология. – 2021. – № 1. – С. 45–49.
67. Хронический простатит, ассоциированный с герпесвирусами / З.А. Кадыров, В.С. Степанов, А.В. Игнатьев [и соавт.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2024. – Т. 8. – №4. – С. 221–228.
68. Хронический простатит, ассоциированный с герпесвирусами: диагностика и эффективность противовирусной терапии / В.П. Ковалык, М.А. Гомберг, К.И. Юрлов, А.А. Куш // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – № 6. – С. 60–65.
69. Черногубова, Е.А. Маркеры воспаления при разных формах хронического абактериального простатита / Е. А. Черногубова // Вестник урологии. – 2018. – Т. 6. – № 2. – С. 44–53.
70. Что скрывается за диагнозом абактериальный простатит? / А.А. Бреусов Е.В. Кульчавеня, А.Г. Чередниченко, С.В. Стовбун // Вестник урологии. – 2017. – Т. 5. – № 2. – С. 34–41.
71. Экспериментальная оценка течения воспалительного процесса в простате при ее трансуретральном инфицировании низким титром уропатогена / М.И. Коган, Ю.Л. Набока, С.С. Тодоров, Р.С. Исмаилов // Урология. – 2019. – № 5. – С. 14–21.
72. Эффективность препарата Вобэнзим в комбинированной терапии хронического бактериального простатита. Результаты систематического обзора и метаанализа / Ю.А. Куприянов, А.В. Зайцев А.В. Берников [и соавт.] // Урологические ведомости. – 2024. – Т. 14. – № 1. – С. 51–64.
73. Эффективность системного подхода в комплексном лечении конгестивного простатита с синдромом хронической тазовой боли / И.В. Тихонов,

И.И. Титяев, Д.С. Касьянов [и соавт.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2022. – № 3. – С. 109–114.

74. Abrahams, M. Prostatitis Expert Reference Group (PERG). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline / M. Abrahams, A. Doble, A. Cooper // BJU international. – 2015. – Vol. 116. – № 4. – P. 509–525.

75. Antibiotic Exposure and Risk of New-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis / R. Duan, H. Zheng, Li G. [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2024. – Vol. S1542-3565. – № 24. – P. 00218-0.

76. Antibiotic-induced changes in the human gut microbiota for the most commonly prescribed antibiotics in primary care in the UK: a systematic review / K.T. Elvers, V.J. Wilson, A. Hammond [et al.] // BMJ open. – 2020. – Vol. 10. – № 9. – P. e035677.

77. Arda, E. Correlation of Ultrasonically Determined Bladder Wall Thickness and Prostatic Calcification With the urinary, psychosocial dysfunction, organ specific, infection and neurological/systemic symptoms, and tenderness Scoring System / E. Arda. // Urology. – 2018. – Vol. 124. – P. 218–222.

78. Assessment of the impact of intravenous antibiotics treatment on gut microbiota in patients: Clinical data from pre-and post-cardiac surgery / L. Xue, Y. Ding, Q. Qin [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2023. – № 12. – P. 1043971.

79. Chen, L. Chronic Prostatitis and Pelvic Pain Syndrome: Another Autoimmune Disease? / L. Chen, M. Zhang, C. Liang // Archivum immunologiae et therapiae experimentalis. – 2021. – Vol. 69. – P. 24.

80. Chronic pelvic pain syndrome/chronic prostatitis: Is it related to human papillomavirus infection? A case-control study from Eastern India / J. Pritesh, A. Ghosh, D. Jana, D.K. Pal // Urologia. – 2020. – Vol. 87. – № 3. – P. 137–141.

81. Chronic prostatitis and related psychological problems. Which came first: The chicken or the egg? A systematic review / K. Stamatiou, M. Trinchieri, M. Trinchieri [et al.] // *Archivio italiano di urologia, andrologia*. – 2023. – Vol. 95. – № 1. – P. 11300.
82. Chronic Prostatitis/Chronic Pain Pelvic Syndrome and Male Infertility / A. Graziani, G. Grande, M. Martin [et al.] // *Life (Basel)*. – 2023. – Vol. 13. – № 8. – PMC free article: PMC10455764. 82
83. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS): Look to the Future / T. Cai, J. Alidjanov, I. Palagin [et al.] // *Prostate cancer and prostatic diseases*. – 2024. – Vol. 27. – № 2. – P. 239-241.
84. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome Leads to Impaired Semen Parameters, Increased Sperm DNA Fragmentation and Unfavorable Changes of Sperm Protamine MRNA Ratio / E. Berg, P. Houska, N. Nesheim [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – P. 7854.
85. Comparing the effectiveness of extracorporeal shockwave therapy and myofascial release therapy in chronic pelvic pain syndrome: study protocol for a randomized controlled trial / N. Huang, Z. Qin, W. Sun [et al.] // *Trials*. – 2023. – Vol. 24. – № 1. – P. 675.
86. Comprehensive overview of prostatitis / F.U. Khan, A.U. Ihsan, H.U. Khan [et al.] // *Biomed Pharmacother*. – 2017. – № 94. – P. 1064–1076.
87. Cox, C.R. Mass Spectrometry and Microbial Diagnostics in the Clinical Laboratory / C.R. Cox, R.M. Harris // *Clinics in Laboratory Medicine*. – 2021. – Vol. 41. – № 2. – P. 285–295.
88. Dahiya, D. Antibiotic-Therapy-Induced Gut Dysbiosis Affecting Gut Microbiota—Brain Axis and Cognition: Restoration by Intake of Probiotics and Synbiotics / D. Dahiya, P.S. Nigam // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 4. – P. 3074.
89. Davis, N.G. Acute Bacterial Prostatitis / N.G. Davis, M. Silberman // *StatPearls [Internet]*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. – PubMed: 29083799.

90. Effect of antibiotics on the human microbiome: a systematic review / Van Zy K.N., Matukane S.R., Hamman B.L. [et al.] // *Int J Antimicrob Agents*. – 2022. – Vol. 59. – № 2. – P. 106502.
91. Effects of Four Antibiotics on the Diversity of the Intestinal Microbiota / C. Huang, S. Feng, F. Huo, H. Liu // *Microbiology Spectrum*. – 2022. – Vol. 10. – № 2. – P. e0190421.
92. Engeler, D. EAU guidelines on chronic pelvic pain. Guidelines of the European Association of Urology / D. Engeler. – 2018. – P. 211-218.
93. Experimental Autoimmune Prostatitis: Different Antigens Induction and Antigen-Specific Therapy / Y. Liu, J. Wazir, M. Tang [et al.] // *International Urology and Nephrology*. – 2021. – Vol. 53. – P. 607–618.
94. Frequency and typing of propionibacterium acnes in prostate tissue obtained from men with and without prostate cancer / S. Davidsson, P. Mölling, J.R. Rider [et al.] // *Infectious Agents and Cancer*. – 2016. – Vol. 11. – № 26.
95. Garcia, M.R. Sexually Transmitted Infections / M.R. Garcia, S.W. Leslie, A.A. Wray // *StatPearls [Internet]*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. – PubMed: 32809643.
96. Grabe, M. Guidelines on urological infections / M. (Chair) Grabe, R. Bartoletti, T.E. Bjerkklund Johansen // *European Association of Urology*. – 2015. – P. 40–46.
97. Gut commensal microbiota and decreased risk for Enterobacteriaceae bacteriuria and urinary tract infection / M. Magruder, E. Edusei, L. Zhang [et al.] // *Gut Microbes*. – 2020. – Vol. 12. – № 1. – P. 1805281. 120
98. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection / M. Magruder, A.N. Sholi, C. Gong [et al.] // *Nature Communications*. – 2019. – № 10. – P. 5521.
99. Gut-bladder axis syndrome associated with recurrent UTIs in humans / C.J. Worby, H.L. Schreiber IV, T.J. Straub [et al.] // – 2021.

100. Human bacterial repertoire of the urinary tract: a potential paradigm shift / A. Morand, F. Cornu, J.-Ch. Dufour [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2018. – Vol. 57. – № 3. – P. e00675–18.
101. IL17 Mediates Pelvic Pain in Experimental Autoimmune Prostatitis (EAP) / S.F. Murphy, A.J. Schaeffer, J. Done [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10. – № 5. – P. e0125623.
102. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health / D.V. Patangia, C. Anthony Ryan, E. Dempsey [et al.] // *Microbiologyopen*. – 2022. – Vol. 11. – № 1. – P. e1260.
103. Impact of systemic antimicrobial therapy on the faecal microbiome in symptomatic dairy cows / R.M. Collis, P.J. Biggs, S.A. Burgess [et al.] // *PLoS One*. – 2024. – Vol. 19. – № 1. – P. e0296290.
104. Implications of prostate inflammation on male fertility / R.D. Motrich, F.C. Salazar, M.L. Breser [et al.] // *Andrologia*. – 2018. – Vol. 50. – № 11. – P. e13093.
105. Intestinal Microbiota Correction in the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infection / N.V. Sturov, S.V. Popov, V.A. Zhukov [et al.] // *Turkish Journal of Urology*. – 2022. – Vol. 48. – № 6. – P. 406–414.
106. Is type III prostatitis also associated with bacterial infection? / W.J. Song, J. Gao, J.W. Huang [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2023. – No. 13. – P. 1189081.
107. Kim, D.S. Urinary Tract Infection and Microbiome / D.S. Kim, J.W. Lee // *Diagnostics (Basel)*. – 2023. – Vol. 13. – № 11. – P. 1921.
108. Kong, X.B. Human microbiome and chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome / X.B. Kong, Z.L. Dong, Z.P. Wang // *National Journal of Andrology*. – 2022. – Vol. 28. – № 3. – P. 243–246.
109. Kong, X.B. Research progress on the relationship between human microbiome and chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome / X.B. Kong, Z.L. Dong, Z.P. Wang // *National Journal of Andrology*. – 2022. – Vol. 28. – № 3. – P. 243–246.

110. Krieger, J.N. Bacterial prostatitis: bacterial virulence, clinical outcomes, and new directions / J.N. Krieger, P. Thumbikat // *Microbiology Spectrum*. – 2016. – Vol. 4. – № 1.
111. Kruth, S. Biocatalytic production of the antibiotic aurachin d in escherichia coli / S. Kruth, L. Schibajew, M. Nett // *AMB Express*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 138.
112. Kwan, A.C.F. Fosfomycin for bacterial prostatitis: a review / A.C.F. Kwan, N.P. Beahm // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2020. – Vol. 56. – № 4. – P. 106106.
113. Lam, J.C. How I manage bacterial prostatitis / J.C. Lam, R. Lang, W. Stokes // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2023. – Vol. 29. – № 1. – P. 32–37.
114. Lee, G. Chronic prostatitis: a possible cause of hematospermia / G. Lee // *The World Journal of Men's Health*. – 2015. – Vol. 33. – № 2. – P. 103–108.
115. Leslie, S.W. Nongonococcal Urethritis / S.W. Leslie, J.V. Ashurst // In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL). – 2023.
116. Lobel, B. Chronic prostatitis: what we know, what we do not know, and what we should do! / B. Lobel, A. Rodriguez // *World Journal of Urology*. – 2003. – Vol. 21. – P. 57–63.
117. Maeda, K. A review of current treatments for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome under the UPOINTS system / K. Maeda, K. Shigemura, M. Fujisawa // *International Journal of Urology*. – 2023. – Vol. 30. – № 5. – P. 431–436.
118. Magistro, G. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / G. Magistro, F.M.E. Wagenlehner, A. Pilatz // *Urologie*. – 2023. – Vol. 62. – № 6. – P. 590–599.
119. Magistro, G. The Urinary Tract Microbiome: The Answer to All Our Open Questions? / G. Magistro, C. G Stief // *European Urology Focus*. – 2019. – Vol. 5. – № 1. – P. 36–38.
120. MAPP Research Network. Search for Microorganisms in Men with Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Culture-Independent Analysis in the MAPP Research Network / J.C. Nickel, A. Stephens, J.R. Landis [et al.] // *The Journal of Urology*. – 2015. – Vol. 194. – № 1. – P. 127–135.

121. Mass spectrometry-based microbiological testing for blood stream infection / F. Nomura, S. Tsuchida, S. Murata [et al.] // *Clinical Proteomics*. – 2020. – Vol. 17. – P. 14.
122. Mehta, P. Dysuria / P. Mehta, S.W. Leslie, A.K.R. Reddivari // *StatPearls* [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. – PubMed: 31751108. 121
123. Metagenomic and metatranscriptomic analysis of human prostate microbiota from patients with prostate cancer / Y. Feng, V. R. Ramnarine, R. Bell [et al.] // *BMC Genomics*. – 2019. – Vol. 20. – № 1. – P. 146.
124. Microbial Etiology of Bacterial Chronic Prostatitis: Systematic Review / R. Mendoza-Rodríguez, I. Hernández-Chico, B. Gutiérrez-Soto [et al.] // *Rev. Esp. Quim.* – 2023. – № 36. – P. 144–151.
125. Mulder M. Long-term effects of antimicrobial drugs on the composition of the human gut microbiota / M. Mulder, D. Radjabzadeh, J.C. Kieft-de Jong [et al.] // *Gut Microbes*. – 2020. – Vol. 12. – № 1. – P. 1795492
126. Multidisciplinary approach to prostatitis / V. Magri, M. Boltri, T. Cai [et al.] // *Archivio Italiano di Urologia, Andrologia*. – 2019. – Vol. 90. – № 4. – P. 227–248.
127. Native kidney cytomegalovirus nephritis and cytomegalovirus prostatitis in a kidney transplant recipient / S. Tan, X. Cheng, C. Kao [et al.] // *Transplant Infectious Disease*. – 2019. – Vol. 21. – № 1. – P. e12998.
128. Neuroimaging Studies of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome / Y. Zhao, J. Lin, Y. Dong [et al.] // *Pain Research & Management*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 9448620.
129. Pendegast, H.J. Chronic Prostatitis and Chronic Pelvic Pain Syndrome in Men / H.J. Pendegast, S.W. Leslie, D.J. Rosario // *StatPearls* [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
130. Pharmacological Interventions for Bacterial Prostatitis / S. Xiong, X. Liu, W. Deng [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2020. – № 11. – P. 504.
131. Prostate diseases and microbiome in the prostate, gut, and urine / M. Miyake, Y. Tatsumi, K. Ohnishi [et al.] // *Prostate International*. – 2022. – Vol. 10. – № 2. – P. 96–107.

132. Prostate Tuberculosis: six forms of clinical presentation / A.A. Figueiredo, H.E. Lopes, A.A. Barreto [et al.] // *Int. Braz. J. Urol.* – 2024. – Vol. 50. – № 1. – P. 80–86.
133. Prostatitis: A Review / A. Yebes, C. Toribio-Vazquez, S. Martinez-Perez [et al.] // *Current Urology Reports.* – 2023. – Vol. 24. – № 5. – P. 241–251.
134. Prostatitis: imaging appearances and diagnostic considerations / A. Shakur, K. Hames, A. O'Shea, M.G. Harisinghani // *Clinical Radiology.* – 2021. – Vol. 76. – № 6. – P. 416–426.
135. Pseudomonas mendocina urinary tract infection: a case report and literature review / T. Vo, N. Maisuradze, D. Maglakelidze [et al.] // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14. – № 3. – P. e23583.
136. Ramirez J. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota / J. Ramirez, F. Guarner, L. Bustos Fernandez [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* – 2020. – Vol. 10.
137. Relationship between pyroptosis-mediated inflammation and the pathogenesis of prostate disease / M. Zhao, J. Guo, Q. Gao [et al.] // *Frontiers in Medicine (Lausanne).* – 2023. – Vol. 10. – P. 1084129.
138. Reliability and Validity of Pain and Urinary Symptom Severity Assessment in Urological Chronic Pelvic Pain: A MAPP Network Analysis / B.D. Naliboff, K.L. Jr, A.D. Schrepf [et al.] // *The Journal of Urology.* – 2022. – Vol. 207. – № 6. – P. 1246–1255.
139. Schwartz, D.J. Understanding the impact of antibiotic perturbation on the human microbiome / D.J. Schwartz, A.E. Langdon, G. Dantas // *Genome Medicine.* – 2020. – № 12.
140. Shoskes, D.A. Classification and treatment of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome using the UPOINT system / D.A. Shoskes, J.C. Nickel // *World Journal of Urology.* – 2013. – Vol. 31. – № 4. – P. 755–760.
141. Silencing acpP gene via antisense oligonucleotide-niosome complex in clinical pseudomonas aeruginosa isolates / Y. Tekintas, D. Demir-Dora, B. Erac [et al.] // *Research in Microbiology.* – 2021. – Vol. 172 – № 4-5. – P. 103834.

142. Smith, C.P. Male chronic pelvic pain: An update / C.P. Smith // *Indian Journal of Urology*. – 2016. – Vol. 32. – № 1. – P. 34–39.
143. Sonnenburg, E.D. The ancestral and industrialized gut microbiota and implications for human health / E.D. Sonnenburg, J.L. Sonnenburg // *Nature Reviews Microbiology*. – 2019. – № 17. – P. 383–390.
144. Suárez, J.P. Microbiota, prostatitis, and fertility: bacterial diversity as a possible health ally / J.P. Suárez, W.D. Cardona Maya // *Advances in urology*. – 2021. – P. 1007366.
145. Suárez, J.P. Molecular analysis of microorganisms in the semen and their impact on semen parameters/ J.P. Suárez, J. Hernandez, W. Cardona Maya // *Archivio Italiano di Urologia, Andrologia*. – 2022. – Vol. 94. – № 2. – P. 199–205.
146. Testicular microbiome in azoospermic men-first evidence of the impact of an altered microenvironment / M. Alfano, R. Ferrarese, I. Locatelli [et al.] // *Human Reproduction*. – 2018. – Vol. 33. – № 7. – P. 1212–1217.
147. The microbiome of the prostate tumor microenvironment / I. Cavarretta, R. Ferrarese, W. Cazzaniga [et al.] // *European Urology*. – 2017. – Vol. 72. – № 4. – P. 625–631.
148. The microbiome, resistome, and their co-evolution in sewage at a hospital for infectious diseases in Shanghai, China / Y. Ma, N. Wu, T. Zhang [et al.] // *Microbiology Spectrum*. – 2024. – Vol. 12. – № 2. – P. e0390023.
149. The NIH Consensus concept of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared with traditional concepts of nonbacterial prostatitis and prostatodynia / J.N. Krieger, S.O. Ross, L. Deutsch, D.E. Riley // *Current Urology Reports*. – 2002. – Vol. 3. – № 4. – P. 301–306.
150. The Prevalence and Risk Factors of Prostatic Calculi in Han Chinese: A Cross-Sectional Study Based on Health Examinations / J. Meng, M. Zhang, S.-Y. Guan [et al.] // *Aging Male*. – 2020. – № 23. – P. 887–892.
151. The role of the microbiome in urological diseases / M. Atzler, T. Westhofen, A. Tamalunas [et al.] // *Aktuelle Urologie*. – 2021. – Vol. 52. – № 4 – P. 338–344.

152. The Urethral Microbiota of Men with and without Idiopathic Urethritis / E.L. Plummer, L.K. Ratten, L.A. Vodstrcil [et al.] // *mBio*. – 2022. – Vol.13. – № 5. – P. e0221322.
153. Torres-Sangiao, E. Application and perspectives of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical microbiology laboratories / E. Torres-Sangiao, C. Leal Rodriguez, C. García-Riestra // *Microorganisms*. – 2021. – № 9. – P. 1539.
154. Urethritis / A. Young, A. Toncar, S.W. Leslie, A.A. Wray // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2024.
155. Urobiome: An outlook on the metagenome of urological diseases / A. Javan Balegh Marand, G.A. Van Koeveringe, D. Janssen [et al.] // *Urol. J.* – 2021. – Vol. 18. – № 3. – P. 259–270.
156. Wang, D. Cross-sectional study on the etiological diagnosis of the patients with chronic prostatitis-like symptoms by application of the urine-prostate-semen test / D. Wang, H. Wang // *Health Science Reports*. – 2022. – Vol. 5. – № 3. – P. 574.
157. Yang L. The varying effects of antibiotics on gut microbiota / L. Yang, O. Bajinka, P.O. Jarju [et al.] // *AMB Express*. – 2021. – Vol. 11. – P. 116.
158. Zaidi, N. Management of Chronic Prostatitis (CP) / N. Zaidi, D. Thomas, B. Chughtai // *Current Urology Reports*. – 2018. – Vol. 19. – P. 88.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

**ИНДЕКС СИМПТОМОВ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА  
(NIH-CPSI – NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH  
CHRONIC PROSTATITIS SYMPTOM INDEX)**

|                                                                                                                    |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|-----------------|
| <b>Домен I. Боль или дискомфорт</b>                                                                                |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |
| 1. За последнюю неделю испытывали ли Вы боль или дискомфорт в следующих местах?                                    |   |   |   |   |   |   |   |   | Да              |
| 1а. Область между прямой кишкой и яичками (промежность)                                                            |   |   |   |   |   |   |   |   | 1               |
| 1б. Яички                                                                                                          |   |   |   |   |   |   |   |   | 1               |
| 1в. Головка полового члена, вне связи с мочеиспусканием                                                            |   |   |   |   |   |   |   |   | 1               |
| 1г. Ниже пояса, в области лобка, мочевого пузыря, в паху                                                           |   |   |   |   |   |   |   |   | 1               |
| 2. За последнюю неделю испытывали ли Вы:                                                                           |   |   |   |   |   |   |   |   | Да              |
| 2а. Боль или жжение при мочеиспускании?                                                                            |   |   |   |   |   |   |   |   | 1               |
| 2б. Боль или дискомфорт во время или после семяизвержения (оргазма)?                                               |   |   |   |   |   |   |   |   | 1               |
| 3. Как часто Вы испытываете дискомфорт в областях, указанных в пункте 1 домена I?                                  |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |
| Никогда                                                                                                            |   |   |   |   |   |   |   |   | 0               |
| Редко                                                                                                              |   |   |   |   |   |   |   |   | 1               |
| Иногда                                                                                                             |   |   |   |   |   |   |   |   | 2               |
| Часто                                                                                                              |   |   |   |   |   |   |   |   | 3               |
| Обычно                                                                                                             |   |   |   |   |   |   |   |   | 4               |
| Всегда                                                                                                             |   |   |   |   |   |   |   |   | 5               |
| 4. Какому номеру соответствует интенсивность боли, которую Вы испытывали за последнюю неделю?                      |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |
| 1                                                                                                                  | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10              |
| Нет                                                                                                                |   |   |   |   |   |   |   |   | Тяжелейшая боль |
| Сумма баллов по домену I:                                                                                          |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |
| <b>Домен II. Мочеиспускание</b>                                                                                    |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |
| 5. Как часто за последнюю неделю Вы испытывали чувство неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания? |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |
| Никогда                                                                                                            |   |   |   |   |   |   |   |   | 0               |
| Меньше чем в 1 случае из 5                                                                                         |   |   |   |   |   |   |   |   | 1               |
| Меньше чем в половине случаев                                                                                      |   |   |   |   |   |   |   |   | 2               |
| Примерно в половине случаев                                                                                        |   |   |   |   |   |   |   |   | 3               |
| Более чем в половине случаев                                                                                       |   |   |   |   |   |   |   |   | 4               |
| Почти всегда                                                                                                       |   |   |   |   |   |   |   |   | 5               |
| 6. Как часто в течение последней недели Вам приходилось мочиться чаще, чем каждые 2 часа?                          |   |   |   |   |   |   |   |   |                 |
| Никогда                                                                                                            |   |   |   |   |   |   |   |   | 0               |
| Менее чем 1 раз из 5                                                                                               |   |   |   |   |   |   |   |   | 1               |
| Менее чем в половине случаев                                                                                       |   |   |   |   |   |   |   |   | 2               |
| В половине случаев                                                                                                 |   |   |   |   |   |   |   |   | 3               |
| Более чем в половине случаев                                                                                       |   |   |   |   |   |   |   |   | 4               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Почти всегда                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 5 |
| Сумма баллов по домену II:                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |
| Домен III. Влияние симптомов на Вашу жизнь                                                                                                                                                                                                                                                     |   |
| 7. Как часто за последнюю неделю имеющиеся у Вас симптомы мешали Вам делать то, чем Вы обычно занимаетесь (работа, досуг и т.д.)?                                                                                                                                                              |   |
| Никогда                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0 |
| Незначительно                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1 |
| Умеренно или в некоторой степени                                                                                                                                                                                                                                                               | 2 |
| Очень сильно                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3 |
| 8. Как часто за последнюю неделю Вы думали об имеющихся у Вас симптомах?                                                                                                                                                                                                                       |   |
| Никогда                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0 |
| Незначительно                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1 |
| Умеренно или в некоторой степени                                                                                                                                                                                                                                                               | 2 |
| Очень сильно                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3 |
| Сумма баллов по домену III:                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |
| Домен IV. Качество жизни                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |
| 9. Как бы Вы чувствовали себя если бы Вам довелось провести остаток жизни с теми симптомами, которые наблюдались у Вас в течение последней недели?                                                                                                                                             |   |
| Замечательно                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0 |
| Удовлетворенным                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1 |
| В большей степени удовлетворенным                                                                                                                                                                                                                                                              | 2 |
| Смешанно (наполовину удовлетворенным, наполовину нет)                                                                                                                                                                                                                                          | 3 |
| В большей степени неудовлетворенным                                                                                                                                                                                                                                                            | 4 |
| Несчастливым                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 5 |
| Ужасно                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 6 |
| Сумма баллов по доменам Индекса NIH-CPSI                                                                                                                                                                                                                                                       |   |
| Боль: Сумма подпунктов 1а, 1б, 1в, 1 г, 2а, 2б, 3 и пункта 4                                                                                                                                                                                                                                   |   |
| Симптомы, связанные с мочеиспусканием: сумма пунктов 5 и 6                                                                                                                                                                                                                                     |   |
| Влияние на качество жизни: сумма пунктов 7, 8, и 9                                                                                                                                                                                                                                             |   |
| Боль и мочеиспускание: сумма пунктов от 1 до 6                                                                                                                                                                                                                                                 |   |
| Общая сумма баллов:                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |
| 10. Подсчитайте отдельно сумму баллов по доменам.                                                                                                                                                                                                                                              |   |
| 11. Сложите сумму баллов по доменам «Боль и мочеиспускание» (интервал 0–31), получив при этом «Оценку выраженности симптомов»:<br>Незначительно выраженные симптомы = 0–9.<br>Средне выраженные симптомы = 10–18<br>Тяжелые симптомы = 19–31                                                   |   |
| 3. Рассчитайте и запишите общую сумму баллов (интервал 0–43), которая определяется как «общая оценка». Оцените пациента по данной шкале при первом визите и затем периодически проводите оценку в ходе лечения или наблюдения, сравнивая с изначальным показателем и с установленными нормами. |   |