
В. А. Молочков, И. И. Ильин

ХРОНИЧЕСКИЙ
УРЕТРОГЕННЫЙ
ПРОСТАТИТ

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
Глава 1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	8
Глава 2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПРОСТАТИТОВ	21
Глава 3. ПАТОМОРФОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ПРОСТАТИТОВ	71
Глава 4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ТЕЧЕНИЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ ПРОСТАТИТОВ	91
Глава 5. ОСЛОЖНЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ПРОСТАТИТОВ	108
Глава 6. ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ ПРОСТАТИТОВ	124
Глава 7. ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА	173
Глава 8. РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ УРЕТРОГЕННЫМ ПРОСТАТИТОМ	213
Глава 9. БОЛЕЗНЬ РЕЙТЕРА	219
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	255
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	257

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОА	— антиокислительная активность
ВПГ	— вирус простого герпеса
ГЗ	— гибридная защита
ГКГ	— главный комплекс гистосовместимости
ДГТ	— дегидротестостерон
ЗППП	— заболевания, передающиеся половым путем
ИФ	— иммуноферментные тесты
ЛПС	— липополисахарид
ЛЦР	— лигазная цепная реакция
МАТ	— моноклональные антитела
НГУ	— негонококковый уретрит
ПАФ	— простатический антибактериальный фактор
ПИФ	— прямая иммунофлюоресценция
ПКФ	— кислая фосфатаза предстательной железы
ПСА	— простатоспецифический антиген
ПТ	— переходные тельца
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ПЯЛ	— палочкоядерные лейкоциты
РАГ	— реакция агглютинации
РАГА	— реакция агрегатгемагглютинации
РАЛ	— реакция агломерации лейкоцитов
РБТЛ	— реакция бласттрансформации лимфоцитов
РИМ	— реакция ингибиции метаболизма
РИР	— реакция ингибиции роста
РИФ	— реакция иммунофлюоресценции
РП	— реакция преципитации
РПГА	— реакция пассивной гемагглютинации
РСК	— реакция связывания комплемента
РТ	— ретикулярные тельца
РТМЛ	— реакция торможения миграции лейкоцитов
ТА	— транскрипционная амплификация
УХ	— урогенитальный хламидиоз
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ЭТ	— элементарные тельца

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Со времени первого выпуска монографии "Хронический уретрогенный простатит" прошло около 5 лет, однако проблемы, поставленные в ней, по-прежнему актуальны. Это связано с высокой частотой уретрогенных ЗППП, а также с появлением новых возможностей в установлении их этиологии. На сегодняшний день еще большую остроту приобретают проблемы обусловленного простатитом бесплодия, хламидиоза и ВИЧ-инфекции, ВИЧ-инфекции и болезни Рейтера.

В то же время, как отмечают Т. М. Ноортон и его соавторы из Вашингтонского университета, результаты лечения хронического простатита в настоящее время не удовлетворяют ни больного, ни врача. В связи с этим в нашей стране все чаще звучат призывы к отказу от неоправданного следования зарубежным стандартам монотерапии хронического уретрита и простатита антибиотиками.

Проблема негонококковых уретритов их осложнений привлекает внимание не только дерматовенерологов, но и урологов, все чаще сталкивающихся в своей повседневной деятельности с мужчинами, обращающимися к ним с негонококковыми уретритами и уретропростатитами, акушеров-гинекологов, занимающихся обследованием и лечением женщин, страдающих воспалительными заболеваниями органов малого таза, а также ревматологов, окулистов и рентгенологов, все чаще встречающихся с болезнью Рейтера, триггерным агентом которой являются хламидии. При этом становится очевидным, что направляющей силой в диагностике и лечении не только хронического уретрогенного простатита, но и болезни Рейтера являются дерматовенерологи. Именно им принадлежит приоритет в выявлении, адекватном лечении и профилактике заболеваний, возникающих в результате сексуальных контактов.

Второе издание книги дополнено данными о новой классификации хламидий, о новых методах этиотропной и патогенетической терапии хронического уретрогенного простатита, включая тактику ведения пациентов с персистирующей хламидийной инфекцией, о новых методах диагностики и лечения болезни Рейтера и т. д. Обозначены перспективы в изучении хронического уретрогенного простатита.

За период, прошедший после первого издания монографии, ее основные положения нашли отражение в учебнике для студентов медицинских вузов "Кожные и венерические болезни" под редакцией О. Л. Иванова (М., 2002), а также в руководстве для врачей "Кожные болезни и инфекции, передающиеся половым путем" под редакцией Ю. С. Бутова (М., 2002).

Мы будем признательны читателям за критические замечания и предложения, направленные на улучшение предлагаемой книги.

Профессор В. А. Молочков

ВВЕДЕНИЕ

Вряд ли можно встретить врача такой клинической специализации, к которой не обращался бы больной, страдающий хроническим простатитом. Несмотря на то заболевание остается не замеченным ни больным, ни врачом, внимание который привлекают общие недомогания, расстройства половой функции, поражения суставов или другие, более ярко выраженные, симптомы. Многочисленные субъективные и объективные нарушения, связанные с хроническим воспалением предстательной железы, затрудняют его диагностику. Общепринятые клинические и лабораторные методы не всегда позволяют выявить воспалительный процесс в предстательной железе, а диагностическая ценность отдельных критериев (в частности, содержание лейкоцитов в секрете железы) все еще вызывает некоторую недооценку. Распознавание хронического простатита могут также затруднить невоспалительные поражения предстательной железы (аденома, канцер и др.) и заболевания других органов, сопровождающиеся сходными клиническими симптомами.

Лечение хронического простатита — серьезная медицинская проблема. Применяемые методы терапии без учета патогенеза заболевания не могут удовлетворить ни врачей, ни больных, которые никогда не перестают от врача к врачу, не находя существенного и стойкого облегчения. Между тем от врача врач точно установить причины простатита и факторы, способствующие его хроническому течению, а также от правильно примененной современной терапии зависит успех лечения.

Эти обстоятельства, как и частота заболевания, определяют актуальность проблемы хронического простатита для практической медицины. Хронический простатит считается одним из наиболее распространенных инфекционных воспалительных процессов мочеполовых органов: им страдает от 30 до 50 % мужчин (Прикста С. В., 1979; Кан Д. В., 1980; Ткацкий О. А., 1984). Однако В. D. Веллет и соавт. (1971), выполнившие патологоанатомическое исследование 150 мужчин, умерших в возрасте высшей половой активности (от 16 до 41 лет), которые не предъявляли при жизни жалоб, свидетельствующих о простатите, выявили воспалительный инфильтрат в железистом эпителии предстательной железы в 110 (73 %) случаях. Почти у 50 % мужчин в этом возрасте хронический простатит является следствием уретральной инфекции — гонококковой и негонokokковой уретрита. Привлекательны антибиотиков и сульфаниламидов не только из-за общей распространенности хронического простатита, но и потому, что высокая эффективность хронического простатита и его "симптоматика" в последние годы связывают, с одной стороны, с совершенствованием методов диагностики, с другой — с резким ростом заболеваемости уретритами различной этиологии.

Хронический простатит может быть вызван не только уретритом,

но и гематогенной, лимфогенной инфекцией, а также вследствие неспецифического фактора. И все же для выявления наиболее типичной практической патологии представляют уретральные проститы, уретриты, связанные с инфекцией и лечены, нежели проститы другой происхождения.

Хронический простатит — заболевание мужчин наиболее активного и сексуального и трудного отношения возраста. У больных нередко снижается работоспособность, что вынуждает их многократно обращаться к врачам нефрологу или педиатру лечиться в стационары, страдая от тяжелой функции и тем самым вносит в стационары, страдая от тяжелой простатит представляет собой и медико-социальную проблему. По данным И. Ф. Юды (1989), это заболевание в 40–50 % случаев является причиной бесплодного брака.

В представленной монографии автор приводит данные мировой отечественной и зарубежной литературы, а также результаты собственных коллективных и исследованных своих сотрудников, посвященные в общей сложности свыше 2000 стационарным больным хроническим простатитом, преимущественно уретрального происхождения. Приведены методы патологической и лабораторной диагностики хронического простатита, особенности его клинической картины, течения и возможные осложнения.

Автор считает целесообразным более подробно осветить те вопросы терапии, которые, по его мнению, должны непосредственно опираться на особенности этиологии и патогенеза хронического воспаления предстательной железы, т. е. иметь этиологический и патогенетический характер.

Реальным аспектом научной проблемы в свете указанной постановки является. Достаточно кратко касаются те вопросы, которые нерешены отражены в специализированных руководствах и справочниках (морфология, физиология предстательной железы и т. д.). Больше места отведено спорным или еще не достаточно изученным проблемам этиологии, патогенеза и терапии хронического простатита.

Надеемся, что представленная монография окажется полезной практикующим врачам, в первую очередь венерологам и урологам. Автор будет благодарен читателям за их критические замечания.

Глава 1

АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Содержание

1.1. Строение предстательной железы	8
1.2. Функции предстательной железы	14

1.1. Строение предстательной железы

Предстательная железа (простата) представляет собой непарный железисто-мышечный орган, лежащий под мочевым пузырем, циркулярно окружая его шейку и начальную часть мочеиспускательного канала.

К широкому основанию, тесно связанному с мочевым пузырем гладко-мышечными волокнами, прилегают также **семенные пузырьки** и **ампулы семявыносящих протоков**. Верхушка железы доходит дистально книзу до мочеполовой диафрагмы. С закругленных боковых сторон железу ограничивают мышцы, поднимающие задний проход (*mm. levatores ani*); передняя поверхность железы отделена залобковым пространством (пространство Ретциуса) от симфиза лонной кости, с которым она соединена лобково-предстательной связкой (*lig. puboprostaticum*). С дорсальной стороны предстательная железа соприкасается с нижним расширенным отделом прямой кишки, слегка вдаваясь в ее просвет. От ампулы прямой кишки железа отделена только тонкой брюшинно-промежностной фасцией (*f. peritoneoreginalis, aroneurosis deponvilliers*). Поэтому через переднюю стенку прямой кишки легко прощупать всю дорсальную поверхность предстательной железы (рис. 1).

Мочеиспускательный канал пронизывает тело предстательной железы сверху вниз в виде открытой кпереди дуги длиной 3—4 см и диаметром около 1 см.

При этом основная масса железы оказывается кзади от уретры и лишь $\frac{1}{5}$ ее располагается впереди уретры. Как проекция мочеиспускательного канала на задней поверхности железы имеется центральная бороздка, разделяющая ее на **левую** и **правую** доли. Впрочем, эту борозду легче обнаружить при пальпации, чем при осмотре во время ректоскопии. Помимо уретры, через предстательную железу проходят **семявыбрасывающие протоки** (*ductus ejaculatorius*). Направляясь сверху медиально вниз в простатическую часть мочеиспускательного канала, они отграничивают расположен-

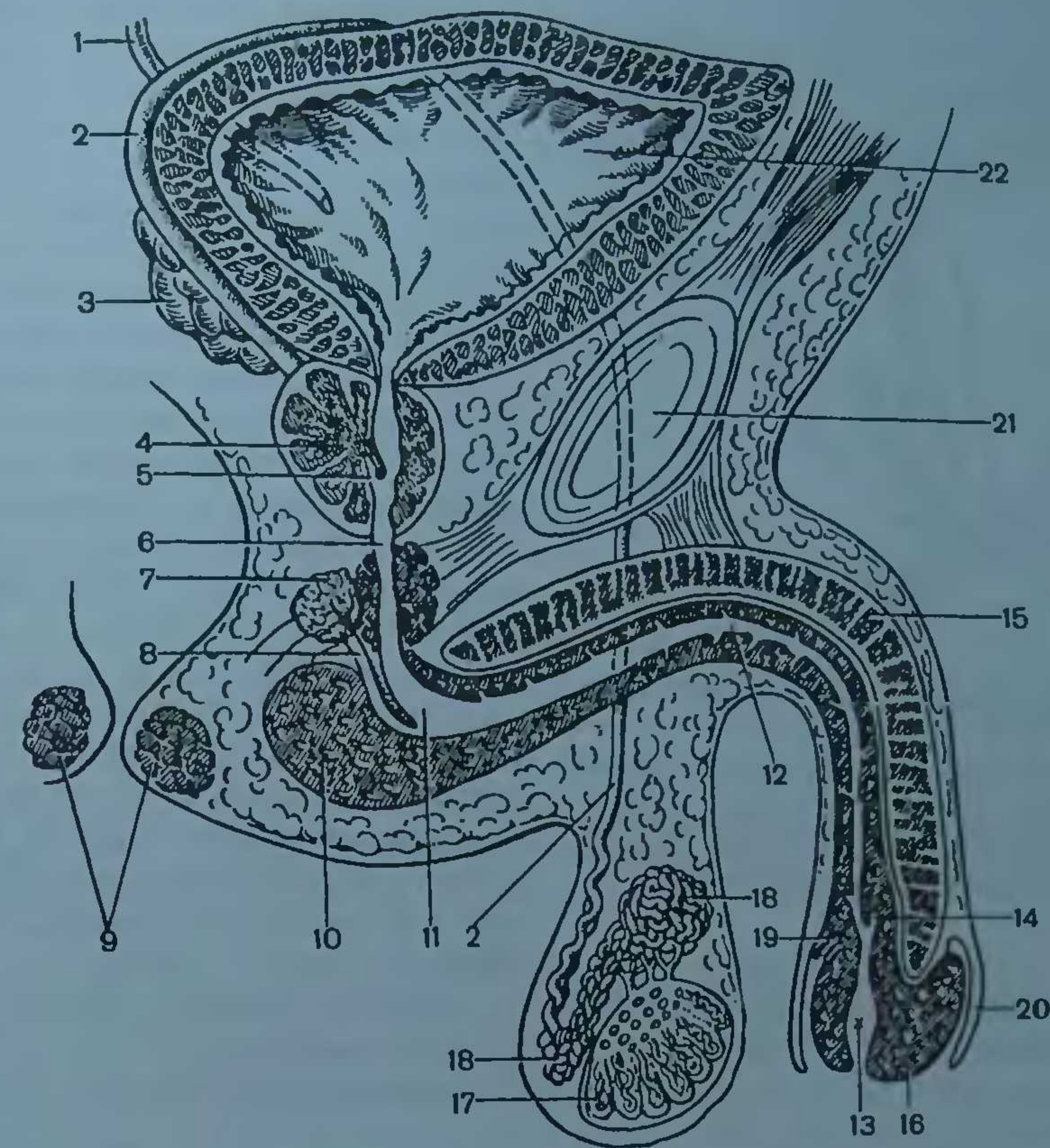


Рис. 1. Нижний отдел мочеполовых органов мужчины (схема).

1 — мочеточник; 2 — семявыносящий проток; 3 — семенной пузырек; 4 — предстательная железа; 5 — предстательная маточка; 6 — перепончатая часть уретры; 7 — бульбоуретральная железа Купера; 8 — проток бульбоуретральной железы; 9 — сфинктер заднего прохода; 10 — луковица кавернозного тела уретры; 11 — луковичная часть уретры; 12 — висячая часть уретры; 13 — ладьевидная ямка; 14 — большая лагуна и заслонка ладьевидной ямки (заслонка Герена); 15 — кавернозное тело; 16 — головка полового члена; 17 — яичко; 18 — придаток яичка; 19 — железа крайней плоти (тизониева железа); 20 — крайняя плоть; 21 — симфиз лобковой кости; 22 — мочевой пузырь.

ный между ними перешеек железы, или **срединную долю**. Правда, в нормальном состоянии эта третья, срединная, доля обычно не определяется, и только при патологических изменениях (при аденоме) она отчетливо увеличивается. При гистологическом исследовании предстательной железы ее разделение на левую, правую и среднюю доли выявить не удастся. Это разделение сохраняет свое значение лишь при клиническом описании состояния железы и при локализации в ней пальпаторно обнаруживаемых изменений.

В середине простатической части уретры, по бокам от веретенообразно возвышающегося на дорсальной стенке **семенного бугорка** (*colliculus seminalis*), длиной в среднем 2 см и высотой 3—4 мм, находятся продольные желобоватые углубления, в которых открываются точечными отверстиями выводные протоки простатических желез. На вершине семенного бугорка

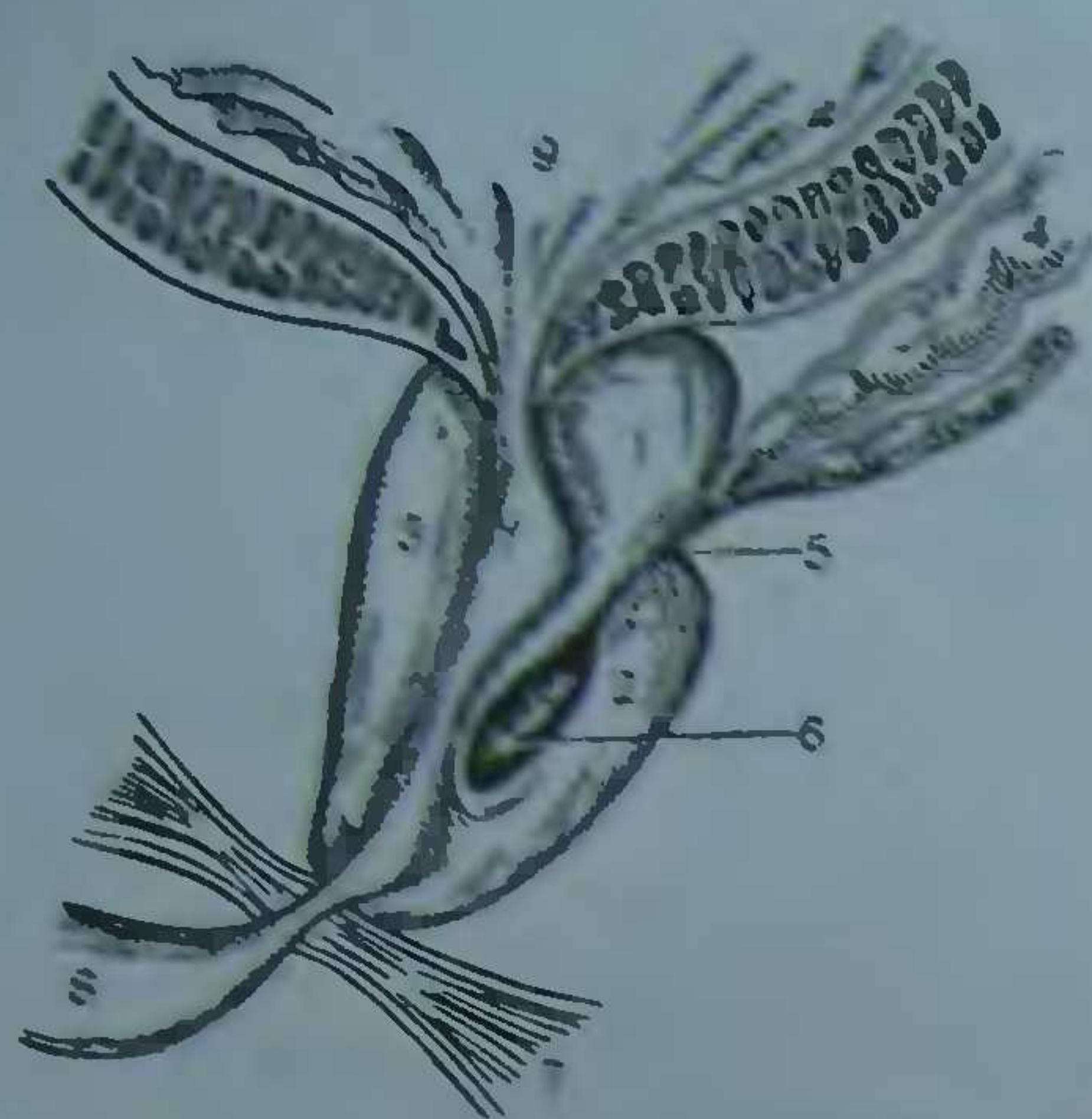


Рис. 2. Сакитальный разрез предстательной железы (схема).

1 — краиниальный отдел предстательной железы; 2 — каудальный отдел; 3 — вентральный отдел; 4 — семенной пузырь; 5 — семявыбрасывающий проток; 6 — предстательный выточка; 7 — наружный сфинктер; 8 — уретра; 9 — мочевои пузырь.

располагается щелевидный карман, погруженный в ткань железы, так называемой предстательной маточки (utricleus prostaticus); расположение его по краю или на внешней стороне семенного бугорка является относительно редкой аномалией, способствующей проникновению инфекции из задней уретры.

В сакитальном разрезе предстательной железы можно выделить 3 отдела: вентральный, расположенный спереди от уретры, дорсо-краиниальный, находящийся выше вхождения семявыбрасывающих протоков и предстательной маточки, и дорсо-каудальный (рис. 2).

Это деление имеет важное практическое значение, так как предстательная железа состоит из двух генетически различающихся и по-разному реагирующих на андрогенные и эстрогенные гормоны частей [Fleck F., Fleck M., 1968]:

- краиниальной бисексуальной части, границей которой служат семявыбрасывающие протоки и предстательная маточка;
- каудальной части, чисто "мужской" с учетом гормонального фактора [Fleck F., Fleck M., 1968].

Каудальный и краиниальный отделы простаты различаются также и по антигенным показателям.

Размер, форма и консистенция железы довольно изменчивы, что связано с возрастом и индивидуальными особенностями человека. До наступления половой зрелости железа мала и плотна, так как имеет преимущественно мышечную структуру. Железистая паренхима ее полностью развивается в период половой зрелости. Масса железы у взрослых мужчин 14—28 г; длина 3,2—4,5 см; ширина 3,5—5 см, максимальная толщина — 1,7—2,5 см. В возрасте после 45 лет предстательная железа постепенно уменьшается, вытягиваясь в поперечном направлении.

Консистенция железы у здоровых людей зависит от соотношения мышечной и железистой ткани. Как правило, она имеет плотноэластическую консистенцию, но может быть мягкой, тестовато-эластической при заметном преобладании железистой ткани либо более плотной, если основная масса органа состоит из мышечной или соединительной ткани.

Тело предстательной железы образовано гладкими мышцами, составляющими от $\frac{1}{4}$ до $\frac{1}{2}$ ее объема, с примесью соединительнотканых элементов, в том числе эластических волокон. В этой строме заключено 30—50 простых трубчато-альвеолярных желез, протоки которых, соединяясь нередко попарно, открываются 15—20 отверстиями по бокам от семенного бугорка.

Каждая доля предстательной железы окружена кольцевыми и про-

дольными пучками гладких мышц, образующими единую сократительную систему, что обеспечивает быструю эвакуацию секрета из железы при эякуляции [Ткачук В. Н. и др., 1989].

В отличие от большинства желез такого типа железистый эпителий секреторных долек предстательной железы двухслойный. Кроме того, в железе есть лимфоидная ткань в виде фолликулов, расположенных около железистых ячеек размером от 40 до 400 мкм.

Морфологические и функциональные особенности железистого аппарата железы неоднородны. При трахископии ее фронтальных срезов отчетливо видны центральная и периферическая зоны, отличающиеся как гистологически, так и функционально различной реакцией на половые гормоны. Центральная зона представляет собой так называемую краиниальную железу, возникшую в процессе эмбриогенеза из вольфовых (мезонефральных) протоков (ductus Wolffii), которую снаружи подковообразно охватывает каудальная часть, развившаяся из урогенитального синуса и являющаяся собственно предстательной железой. Различиями в эмбриогенезе обусловлены гистологические особенности каждой из этих частей [McNeal J. E., 1968]. Кроме того, супраколликкулярно и непосредственно вокруг начальной части простатической уретры, между слизистой оболочкой и мышечным слоем внутреннего сфинктера, находятся довольно разветвленные периуретральные (подслизистые, внутрисфинктерные) железы, выводные протоки которых открываются непосредственно в уретру.

Предстательная железа окружена плотной фиброзной капсулой, образованной передним отрезком фасции таза (f. pelvis) и внутренней фасцией мочеполовой диафрагмы (f. diafragmatis urogenitalis interna). Она отсутствует только в месте соприкосновения железы с дном мочевого пузыря и наружным сфинктером. В этом фасциальном футляре вместе с предстательной железой располагаются рыхлая клетчатка и венозное сплетение. Поэтому введенный выше предстательной железы после прокола брюшинно-промежностного апоневроза лекарственный раствор будет распространяться в околопростатическом пространстве, омывая снизу и с боков железу, семенные пузырьки, ампулы семявыносящих протоков (ductus deferens) и дно мочевого пузыря.

Эпителий предстательной железы состоит из трех основных типов клеток: секреторных эпителиальных, базальных и нейроэндокринных. В наибольшей степени он представлен высокими (10—12 мкм) цилиндрическими секреторными эпителиальными клетками, для которых характерно наличие большого количества секреторных гранул и ферментов. Апоикальная часть цитоплазматической мембраны этих клеток имеет микрососочки, через которые их секрет выделяется в просвет адинуса. Адинусы в свою очередь через протоки связаны с уретрой.

Базальные клетки, количество которых по отношению ко всем клеткам простатического эпителия составляет 10%, имеют меньшие размеры, чем секреторные эпителиальные клетки. Они более округлые, со скудной цитоплазмой и большим ядром неправильной формы, и почти лишены секцированы, чем секреторные эпителиальные клетки, и почти лишены секреторных продуктов, например кислой фосфатазы. Они лежат на базальной мембране и вклиниваются между основаниями высоких цилиндрических эпителиальных клеток. Полагают, что эти клетки дают начало секре-

торным эпителиальным клеткам и таким образом выполняют функцию стволовой клетки [Merk F. B. et al., 1982].

Среди наиболее обильно представленного секреторного эпителия нормальной предстательной железы имеется значительная популяция нейроэндокринных клеток, которые находятся в эпителии ацинусов, протоков всех частей железы, а также в эпителии простатической части уретры [Abrahamsson P. A., Lilija H., 1989].

В предстательной железе выделяют 3 типа нейроэндокринных клеток: основной тип, содержащий серотонин и тиреоидостимулирующий гормон (ТСГ), и два типа, содержащих кальцитонин и соматостатин [Abrahamsson P. A., Lilija H., 1989].

Предстательная железа **снабжается кровью** за счет ветвей, отходящих от нижних пузырных и средних геморроидальных артерий и от внутренней половой (срамной) артерии, ветвь которой — a. prostatica — связана с другими артериальными сосудами предстательной железы обширными анастомозами.

Многочисленные толстые вены, окружающие предстательную железу и семенные пузырьки, образуют **простатическое венозное сплетение** (p. v. prostaticus), которое фактически является нижним отделом большого полового (p. v. pudendalis) венозного сплетения. Оно расположено между фиброзной капсулой и тонкой собственной фасцией железы. Простатическое венозное сплетение анастомозирует с глубокой дорсальной веной полового члена (v. dorsalis penis profunda), задними мошоночными венами (vv. scrotales posteriores), а также с геморроидальным (p. v. rectalis) и мочепузырным (p. v. vesicalis) сплетениями [Myers R. P., 1991], и с венозным сплетением Санторини (p. v. Santorini), находящимся между предстательной железой и лонным сочленением. Кроме того, оно связано с венами семявыносящих протоков и семенных пузырьков.

Столь своеобразное строение венозной сети предстательной железы объясняет ту легкость, с которой в ней оседают разнообразные микроорганизмы, находящиеся в циркулирующей крови.

Мелкие многочисленные лимфатические сосуды идут от железистых долек предстательной железы к ее поверхности, где сливаются в несколько крупных сосудов.

Лимфа оттекает от железы в направлении трех основных групп лимфатических узлов:

- подвздошных;
- подчревных;
- нижних поясничных.

Лимфатическая система предстательной железы связана с лимфатическими сосудами:

- прямой кишки;
- мочеточников;
- семенных пузырьков;
- яичек.

Лимфатические сосуды принято делить на 3 группы [Ткачук В. Н. и др., 1989]:

- проходящие между мочевым пузырем и мочеточником, впадающие в лимфатические узлы у наружных и общих подвздошных артерий;

- проходящие вдоль задней стенки мочевого пузыря и впадающие в крестцовые лимфатические узлы;
- впадающие в лимфатические узлы стенок таза (пристеночные).

Предстательная железа весьма богата **нервными элементами**. Ее вегетативная иннервация осуществляется:

- симпатическими волокнами от нервов, возбуждающих эрекцию (nn. erigentes), и полового нерва (n. pudendus), а также ветвями от нервных сплетений: почечного (p. renalis), брюшного аортального (p. aorticus abdominalis) и нижнего брыжеечного (p. mesentericus inf.); а также волокнами от блуждающего нерва (n. vagus);
- за счет периферической части крестцового отдела парасимпатической нервной системы, которая представлена волокнами, входящими в малый таз в составе передних корешков II—IV крестцовых нервов и далее — в составе их передних ветвей, образующих крестцовое сплетение (plexus sacralis). В малом тазу эти волокна отделяются от сплетения и в виде чревных тазовых нервов (nn. splanchnici pelvini) направляются к нижнему подчревному сплетению (p. hypogastricus inf.), иннервируя вместе с ним предстательную железу и семенные пузырьки.

Большим разнообразием отличаются концевые нервные аппараты железы: тельца Фатера—Пачини (пластинчатые тельца), колбы Краузе и т. д. M. N. Blessing и соавт. (1983) обнаружили в ткани предстательной железы клубочкообразные тельца, содержащие хеморецепторы. В этих тельцах имеются эпителиоподобные клетки, между которыми расположены нервные волокна и разветвления мелких кровеносных сосудов. К последним принадлежат отдельные крупные ганглиозные нервные клетки. Авторы указали на сходство предстательных гломеров с хемодектомами.

Обширная сеть нервных узлов и ганглиев вокруг предстательной железы столь велика, что она образует "как бы мозговую кору".

Обилие чувствительных нервных концевых аппаратов в предстательной железе приводит к тому, что при сравнительно небольших патологических изменениях в ней возникают нередко тяжелые местные и общие расстройства.

Нервные волокна железы имеют связь с нервами других органов малого таза, в первую очередь:

- мочевого пузыря;
- семенных пузырьков;
- прямой кишки;
- семявыносящих протоков;
- луковично-пещеристых тел.

Такое тесное переплетение нервов малого таза при воспалении одного из органов может способствовать передаче раздражения на прочие тазовые органы.

Для клинициста важное значение имеет связанное с этим обстоятельством относительное однообразие субъективных расстройств при некоторых поражениях различных органов малого таза, например при хроническом простатите и варикозном аноректальном симптомокомплексе.

1.2. Функции предстательной железы

Предстательная железа — главная вспомогательная половая железа у мужчин, выполняющая экзокринную (но не эндокринную) секреторную функцию [Gruyback J. T., Kozłowski J. M., 1991]. В то же время железа взрослого мужчины содержит ткани, способные к эндокринному ответу, и она является **гормональнозависимым органом, в первую очередь реагирующим на андрогены.**

Развитие из клеточных разрастаний урогенитального синуса, начинающееся на 11–12-й неделе эмбриональной жизни и имеющее наивысший уровень при достижении половой зрелости, тесная анатомическая и топографическая связь с половыми органами мужчины, отчетливо выраженная простато-гонадная корреляция — все это оправдывает отнесение предстательной железы к половому аппарату.

В процессе филогенеза предстательная железа постепенно заняла центральное место, выполняя моторную, секреторную, и барьерную функции.

Моторная функция осуществляется двумя путями:

- за счет гладкомышечных волокон, находящихся в ее капсуле, краниальном и каудальном отделах, а также в простатической части уретры, расположенных циркулярно и составляющих непроизвольный сфинктер мочевого пузыря;
- за счет выбрасывания секрета предстательной железы при эякуляции, которому также способствуют гладкомышечные волокна, охватывающие ее ацинусы.

Важная роль в эякуляции принадлежит α -адренергическим рецепторам [Shapiro A. et al., 1981]. В опытах на животных *in vivo* и *in vitro* установлено, что α -адреномиметики стимулируют эякуляцию, а средства, блокирующие α -адренорецепторы, препятствуют ей, расслабляя гладкомышечные элементы вокруг предстательной железы. Во время эякуляции сокращается внутреннее отверстие уретры, чему способствует иннервация предстательного сфинктера уретры и предстательных эякуляторных мышц различными нейронами.

Барьерная функция предстательной железы препятствует проникновению микроорганизмов из уретры в верхние мочевые пути. Выполнение этой функции обеспечивается содержащимися в секрете железы цинк-пептидным комплексом, лизоцимом, факторами клеточного иммунитета, IgA, IgG и IgM [Фаулер Дж.Е., 1988], оказывающими выраженный антибактериальный эффект в отношении патогенных грамотрицательных бактерий. В экспериментальных исследованиях было установлено, что выраженная антибактериальная активность предстательной железы в большой степени обусловлена наличием в ней свободного цинка [Fair W. R., Parrish R. F., 1981]. Среднее содержание цинка в секрете железы здоровых мужчин составило 350 мг/мл (с колебанием от 150 до 1000 мг/мл), тогда как в группе больных (61 человек, из них 15 страдали хроническим бактериальным простатитом) содержание цинка было в среднем 50 мг/мл с колебанием от 0 до 139 мг/мл [Stamey T. et al., 1968]. Пероральный прием цинка не приводил к коррекции его уровня, в то время как у больных абактериальным простатитом содержание цинка в секрете железы существенно повышалось после перорального его приема [Magrag J. L., 1975]. Эти данные, очевидно, свидетельствуют о том, что при наличии бактерий в предстательной

железе первичным дефектом является ее неспособность к накоплению цинка, тогда как в абактериальной стадии воспаления низкий уровень цинка является вторичным феноменом. В защите полового тракта от инфекции, по-видимому, важную роль играют спермин и другие полиамины (спермидин и путресцин), секретлируемые железой [Frick J., 1994].

Секреторная функция предстательной железы в отечественной литературе освещена менее подробно, поэтому авторы решили уделить описанию этой функции больше внимания.

Эпителиальные клетки предстательной железы контролируются эндокринной системой и отвечают на стимуляцию продукцией уникальных комплексных секретов, участвующих в оплодотворении яйцеклетки. Среди них наиболее изученными являются: лимонная кислота, кислая фосфатаза предстательной железы (ПКФ) и простатоспецифический антиген (ПСА).

- Лимонная кислота действует в качестве основного ионного регулятора секрета предстательной железы и семенной плазмы.
- ПКФ (гликопротеин с молекулярной массой 102 кДа), роль которой в воспалении предстательной железы не доказана, еще совсем недавно широко применяли как маркер рака предстательной железы, но после открытия в 1979 г. калликреиноподобной сывороточной протеазы (ПСА) в качестве такого маркера стали использовать последнюю.
- ПСА продуцируется исключительно секреторными эпителиальными клетками ацинусов (доброкачественными или злокачественными) [Lilija H., 1985]. Она отвечает за разжижение спермы [Lilija H., Laurell C. B., 1985] и наряду с ПКФ является андрогензависимым секретом и маркером дифференцировки эпителиальных клеток предстательной железы, что широко используется в исследованиях *in vivo* и *in vitro*.

К протеинам, вырабатываемым предстательной железой, относится также **простатеин**, который состоит из нескольких цепей с различной молекулярной массой (от 6 до 14 кДа). Ген, отвечающий за его выработку, а также за выработку других простатических протеинов, находится под строгим андрогенным контролем, однако значимость простатеина для организма до сих пор не установлена; неясна его роль и в развитии воспаления предстательной железы [Coffey D. S., 1985].

Многочисленные другие продукты секреции эпителиальных клеток железы (полиамины, простато- и сперминосвязывающий протеины и др.) в настоящее время исследуют с целью уточнения их действия и ответа на гормональное влияние.

Нейроэндокринные клетки предстательной железы, относящиеся к АПУД-системе, регулируют ее секреторную деятельность и клеточный рост посредством секреции гормональных полипептидов и биогенных аминов (серотонин и др.), являющихся общими маркерами этих клеток. Ткань здоровой железы содержит примерно 1400 мкг серотонина в 1 г ткани, что свидетельствует о важности этих клеток [Davis N. S., 1987].

Тестостерон регулирует секреторную функцию предстательной железы. После того как тестостерон из плазмы крови попадает в клетку железы путем диффузии, около 90 % его необратимо превращается в главный андроген железы — дегидротестостерон (ДГТ) под воздействием НАДФ и 5- α -редуктазы, содержащихся в эндоплазматическом ретикулуме и на ядерной мембране секреторной клетки. Тестостерон поступает в простату, где осво-

бождается от связи с белком. Свободный тестостерон проникает в простатическую клетку путем диффузии, где подвергается метаболизму и инактивируется. Под его воздействием в секреторных клетках железы синтезируется ее секрет, который накапливается в секреторных гранулах и выделяется по сигналу, передаваемому по нервным волокнам во время эякуляции.

Установлена последовательность внутриклеточных превращений тестостерона [Coffey D. S., 1993]:

- захват тестостерона клеткой;
- превращение тестостерона в ДГТ под воздействием 5- α -редуктазы;
- связывание ДГТ или тестостерона со специфическими андрогенными рецепторами в ядрах секреторных клеток;
- активация стероидных рецепторов в ядрах секреторных клеток путем согласованных изменений и фосфорилирования;
- связывание рецепторов с андрогенрецепторным элементом, который является короткой специфической последовательностью ДНК, и связывание рецептора с тканеспецифическими протеинами ядерной матрицы;
- рецептор-индуцированные изменения в топографии петли ДНК и структуре хроматина;
- воздействие рецептора как фактора транскрипции и увеличение количества мессенджер-РНК (м-РНК);
- транспорт м-РНК из ядер через комплекс ядерной поры;
- транспорт стабилизированной м-РНК секреторной клеткой для синтеза протеина;
- транспорт протеина в секреторные гранулы и накопление его в эпителиальных клетках.

Количество андрогенов в сыворотке регулируется главным образом системой гипоталамус—гипофиз. Гипофиз под воздействием гонадотропин-рилизинг-гормонов, вырабатываемых гипоталамусом, секретирует два гонадотропных гормона: стимулирующий сперматогенез (ФСГ) и стимулирующий секрецию андрогенов тестикулярными клетками Лейдига (гландулоциты яичка) — ЛГ [Kannan C. R., 1986]. Секреция и выделение ЛГ и ФСГ из передней доли гипофиза регулируются стимулирующим воздействием гипоталамуса и отрицательной обратной связью с уровнем циркулирующих половых стероидов.

Описано белковое соединение, продуцируемое клетками Сертоли (суспенциты), — ингибин, который также способен подавлять продукцию ФСГ гипофизом, но оказывает минимальное воздействие на секрецию ЛГ [De Jong F. H., 1987].

Уже давно было замечено, что при заболеваниях предстательной железы не только страдает половая функция, но и возникают разнообразные общие соматические и психические нарушения. Однако механизм этого общего воздействия на организм до настоящего времени изучен недостаточно.

Секрет предстательной железы составляет не менее $\frac{1}{3}$ объема эякулята. Вряд ли можно согласиться с мнением авторов, которые сводят его физиологическое значение лишь к механическому разбавлению и разжижению спермы. Возникает вопрос: зачем обычно экономная природа для столь простой цели, как разбавление спермы, создала особый орган со сложным секретом, появляющийся только на высшей ступени эволюции, у млекопитающих? По-видимому, правы исследователи, считающие, что секрет

предстательной железы не только механически разбавляет сперму, создавая большой простор для движения сперматозоидов, но и обеспечивает их двигательную активность и жизнеспособность вне мужского организма, снабжая их энергетическими ресурсами (фруктоза, липиды и др.), облегчая продвижение к яйцеклетке, защищая от неблагоприятных воздействий окружающей среды. Недаром обычный состав секрета предстательной железы является одним из условий сохранения нормальной оплодотворяющей способности (фертильности) мужчин. В то же время ни в секрете железы, ни в секрете других добавочных половых желез пока не удалось обнаружить фактор, ответственный за поддержание оплодотворяющей способности сперматозоидов [Parsons S. J., Lipshultz L. I., 1989].

Установлено, что в регуляции секреторной деятельности предстательной железы принимает участие также система гипоталамус—гипофиз—тестикулы. Это воздействие может быть косвенным (через гонады) и непосредственным. Так, гонадотропины передней доли гипофиза стимулируют у животных секрецию предстательной железы без яичек и их посредничества. При перерезке подчревных и крестцовых нервов половые гормоны перестают влиять на секреторную функцию железы. Поэтому нервные и гормональные механизмы регуляции ее секреторной деятельности взаимосвязаны и их нельзя рассматривать изолированно.

Физические свойства секрета. В обычных условиях без сексуальных и других раздражителей предстательная железа здорового мужчины содержит от 0,5 до 2 мл секрета — опалесцирующей, слегка вязкой жидкости с характерным запахом. Она имеет цвет сильно разбавленного молока, иногда с желтоватым оттенком, и может быть более или менее густой. Относительная плотность секрета при 37 °С составляет 1,022.

Результаты исследований, проведенных в нашей клинике, показали, что реакция секрета, полученного после массажа или аспирационной пункции невоспаленной предстательной железы, как правило, нейтральна: рН $7,0 \pm 0,3$. В самом деле, трудно представить, почему реакция будет щелочной, если секрет хорошо функционирующей железы отличается высоким содержанием кислой фосфатазы, лимонной кислоты и углекислоты. По-видимому, расхождения в оценке концентрации водородных ионов обусловлены различиями в методике определения рН, а также случайной примесью к секрету железы щелочного содержимого семенных пузырьков.

Морфология секрета. При микроскопическом исследовании нативных препаратов в висячей или раздавленной капле в темном либо затемненном с помощью диафрагмы и опущенного конденсора Аббе поле зрения видно большое количество мелких (1—2 мк) округлых или угловатых, нерезко преломляющих свет частиц. Это так называемые **липоидные**, или **лецитиновые, зерна (тельца)**, которые являются продуктом нормальной физиологической секреции железистого эпителия предстательной железы. Эти зерна состоят из лецитина или близких к нему фосфолипидов. Липоидные тельца при нормальном состоянии железы густо покрывают все поле зрения. В 1 мл секрета более 10 млн липоидных зерен. Присутствие именно этих зерен и в меньшей степени белка способствует опалесценции секрета.

В значительно меньшем количестве в секрете обнаруживаются так называемые **слоистые**, или **амилоидные (крахмаловидные), тельца**, которые расцветом Люголя окрашиваются в фиолетовый или синий цвет подобно крахмалу. Впрочем, единого мнения об их составе не сложилось. Вероят-

но, они в основном состоят из фосфата кальция и холестерина, но могут содержать меланин, гемосидерин и т. д. Этим можно объяснить варианты окраски амилоидных телец: от сероватой, почти бесцветной, до темно-коричневой. Они имеют различную величину — от нескольких микронов в диаметре до булавочной головки и более. В более крупных тельцах хорошо видно их слоистое строение. Амилоидные тельца определяются в секрете предстательной железы у мужчин любого возраста. До половой зрелости их немного, но с возрастом их количество постепенно нарастает, хотя редко можно встретить 1—2 в поле зрения (при увеличении в 280—400 раз).

Кроме этих специфических продуктов, в секрете предстательной железы имеется небольшое количество эпителиальных клеток, лейкоцитов и лимфоцитов. Считают, что в нормальном секрете при микроскопировании раздавленной капли с увеличением в 280—400 раз содержится до 5—10 лейкоцитов в поле зрения или до 300 клеток в 1 мкл (при подсчете в счетной камере). Лейкоцитарная формула секрета примерно соответствует морфологическому составу клеток белой крови здорового человека.

В секрете, полученном с помощью массажа, всегда присутствуют единичные или в небольших скоплениях клетки поверхностного, промежуточного или базального слоев эпителия выводных протоков простатических желез. Эпителиальные клетки поверхностного слоя довольно крупные, многоугольной формы, имеют очень маленькое пикиотическое ядро с гомогенным хроматином. Клетки промежуточного слоя значительно меньше, чаще кубической или круглой формы, ядро более крупное, с выраженной структурой хроматина. Клетки базального слоя еще меньше, круглой формы, ядро довольно крупное. В секрете, полученном аспирационной биопсией, содержатся клетки железистого эпителия овальной формы, имеющие одинаковую величину, равномерно окрашивающуюся по Романовскому—Гимзе цитоплазму и округлое ядро в центре.

Состав секрета. Секрет предстательной железы содержит 92—93 % воды, а также соли калия, кальция, натрия, цинка, хлориды, фосфатиды, углекислоту, лимонную и аскорбиновую кислоты, холестерин, многочисленные ферменты и белковые вещества.

При высыхании секрета образуются своеобразные кристаллы, состоящие главным образом из спермина и фосфатидов (семенные кристаллы Беттхера).

Спермин — биологически активное вещество, является липолитическим амином (диэтилендиамин), вырабатывается предстательной железой и придает сперме характерный запах. После выпадения кристаллов спермина запах исчезает, но он восстанавливается, если кристаллы растворить в теплой воде. Средняя концентрация спермина составляет 1320 мкг/мл (от 244 до 3180 мкг/мл). Высказывается предположение, что спермин наряду с другими связанными с ним полиаминами (спермидин, путресцин) защищает половой тракт от инфекционных агентов [Frick J., 1994], однако связи между его концентрацией и уровнем андрогенов не установлено. Возможно, спермин способствует сохранению постоянства pH секрета, обуславливая этим его антимикробные свойства.

Предстательная железа является основным источником секреции лимонной кислоты — одного из важнейших анионов эякулята (в 100 мл эякулята человека содержится примерно 376 мг этой кислоты). По данным С. Huggins и W. Neal (1942), в секрете железы уровень лимонной кислоты

варьирует от 480 до 2688 мг в 100 мл. Лимонную кислоту наряду с кислотами фосфатазами принято считать химическим индикатором функции предстательной железы. Ее содержание коррелирует с уровнем тестостерона крови [Frick J., 1994].

Семиин (протеолитический фермент с молекулярной массой 30 кДа), обычно определяемый в первой фракции эякулята, не обладает фибринолитической активностью, как предполагалось ранее, но оказывает влияние на разжижение и коагуляцию семенной жидкости [Tauber P. F. et al., 1976].

Простагландины (А, В, Е, F) — активные фармакологические агенты, вырабатываемые в семенных пузырьках. Предполагают, что основной функцией простагландинов, попадающих в семенную жидкость из семенных пузырьков, является обеспечение подвижности и транспорта сперматозоидов, а также влияние на гладкомышечные структуры половых органов и всего организма.

Предстательную железу, продуцирующую секреторные антибактериальные IgA, следует рассматривать как часть секреторной иммунной системы [Фаулер Дж. Е., 1988]. По данным Дж. Е. Фаулера (1988), в секрете предстательной железы здоровых мужчин содержание IgG, IgA и IgM составляет соответственно 18,4; 7,9; 0,29 мг/дл. У больных хроническим простатитом уровень IgA выше по сравнению с IgG. Концентрация же IgA и IgG в сыворотке крови у них существенно не меняется. При этом если в сыворотке крови вначале появляются IgG-антитела к инфекционному агенту, то в секрете железы — IgA [Shortliffe L. M. D. et al., 1981]. По-видимому, секреция в железе специфических IgA во многом не зависит от системных иммунных реакций. Антибактериальные IgA в секрете предстательной железы при хроническом простатите синтезируются локально, а IgG поступают в секрет железы из сыворотки крови [Фаулер Дж. Е., 1988].

Выраженную антибактериальную активность предстательной железы можно объяснить наличием в ней свободного цинка, который содержится как в ее строме, так и в эпителии, главным образом в ядрах и лишь в небольшом количестве в других частях клетки [Leake A. et al., 1983]. J. A. Chandler и соавт. (1981) предложили концепцию двухфазного накопления в железе цинка: 1-я фаза заключается в захвате ядерными рецепторами клетки, обеспечении регуляции метаболизма и клеточной репликации; 2-я фаза — в образовании запасов цинка в строме железы для использования его зрелой железой в качестве секреторного продукта. Концентрация цинка в секрете железы (2,3—15 ммоль/л) в 100 раз превышает его содержание в других органах и тканях [Бонев А. Н., Хаджиолов А. Н., 1981].

Предполагают, что способность накопления цинка предстательной железой зависит от уровня в крови различных гормонов [Rui H. et al., 1985]. В экспериментах на крысах было доказано, что кастрация всегда приводит к снижению накопления в железе цинка, подобный эффект оказывает тимэктомия. Воздействие же тестостерона и эстрогенов может вызвать как повышение, так и снижение уровня этого микроэлемента. Ионы цинка активно участвуют в процессе трансформации тестостерона в предстательной железе в более активный дегидротестостерон [Горюнов В. Г. и др., 1994]. Гормоны гипофиза (пролактин, гонадотропин, соматотропин, АКТГ) регулируют влияние других гормонов, направленное на накопление цинка в железе.

В секрете предстательной железы содержатся также разнообразные ферменты (кислая и щелочная фосфатазы, фибринолизин и фиброгеназа, молочнокислая дегидрогеназа, диаминоксидаза, холинэстераза, каталаза, трансаминаза, глутаминово-щавелевоуксусной кислоты, аконитаза, β -глюкуронидаза), которые, по-видимому, продуцируются непосредственно ее железистым эпителием. Значение многих ферментов окончательно еще не установлено. Однако известно, что содержание некоторых из них, в первую очередь кислой фосфатазы и протеолитических ферментов, а также лимонной кислоты, тесно связано с функциональным состоянием предстательной железы и заметно нарушается при изменениях баланса половых гормонов, при различных заболеваниях железы.

Не освещая более детально данные о ферментативной активности и биохимических особенностях здоровой предстательной железы и рекомендуя читателям монографии D. F. Paulson (1989), U. Lepor и R. K. Lawson (1993), W. Weidner и соавт. (1994), мы считаем необходимым подчеркнуть, что сохранение нормального биохимического состава и физических показателей секрета железы является свидетельством полноценности ее функций и косвенным подтверждением отсутствия патологических изменений в половых железах.

Глава 2

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПРОСТАТИТОВ

Содержание

2.1. Пути проникновения возбудителей в предстательную железу	21
2.2. Причины неинфекционного воспаления предстательной железы	23
2.3. Факторы, способствующие воспалению предстательной железы	24
2.4. Этиология хронического уретрогенного простатита	24
2.5. Патогенез хронического уретрогенного простатита	58

2.1. Пути проникновения возбудителей в предстательную железу

Многочисленные выводные протоки предстательной железы, открывающиеся на слизистой оболочке простатической части уретры, создают возможность трансканаликулярного внедрения патогенных микроорганизмов при инфекционных воспалительных процессах в этом отделе мочеполового канала. Поэтому задний уретрит любой этиологии, как правило, осложняется воспалением предстательной железы. Б. Н. Хольцов (1909) считал простатит неизбежным осложнением заднего уретрита. По данным И. И. Ильина (1966), простатиты выявляются у подавляющего большинства больных тотальными гонорейными и негонококковыми уретритами.

Кроме восходящей уретральной (уретрогенной) инфекции, через выводные протоки в железу могут проникать микроорганизмы из инфицированной мочи при пиелостите и цистите — нисходящая, урогенная инфекция. Урогенный путь инфицирования предстательной железы наблюдается значительно реже, чем уретральный. Впрочем, принципиального различия между ними нет: и в том, и в другом случае микроорганизмы проникают через ее выводные протоки. Возможно, что воспалительные изменения в задней уретре облегчают внедрение бактерий в железу вследствие возникающей при этом антиперистальтики выводных протоков. Этим фактом, как и высокой частотой уретритов*, можно объяснить преобладание про-

* В 1995 г. в России только по уровню регистрируемой заболеваемости (в случаях на 100 тысяч населения) частота трихомониаза составила 355,1 (29,5 %), гонорей — 176,0 (14,9 %), генитального кандидоза — 137 (13,2 %), гарднереллеза — 127,1 (12 %), хламидиоза — 86,3 (7,8 %), уреаплазмоза — 55,9 (4,9 %), генитального герпеса — 7,1 (0,8 %) [Скрипкин Ю. К., 1996]. В 2000 г. заболеваемость трихомониазом составила 240, гонорей — 121,5, хламидиозом — 126,2, генитальным герпесом — 18,4 [Кубанова А. А., 2001]. В действительности заболеваемость хламидиозом, уреаплазмозом, гарднереллезом, генитальным герпесом значительно превышает официальные статистические данные по обращаемости.

статитов уретрогенного происхождения. Лишь отдельные авторы возражают против такой точки зрения.

Однако при уретритах микроорганизмы попадают в предстательную железу не только через выводные протоки, но и через сеть регионарных лимфатических сосудов. Об этом свидетельствует развитие простатитов у больных передними уретритами в первые дни после заражения, когда задняя уретра остается еще интактной.

В. Н. Ткачук и соавт. (1989) полагают, что хронический уретрогенный простатит связан с гематогенным переносом инфекции в предстательную железу при уретровенозном рефлюксе, рефлекторном нарушении гемодинамики и моторики предстательной железы из-за раздражения семенного бугорка продуктами воспаления, а также при уретропростатическом рефлюксе.

Непосредственное внедрение в ткань предстательной железы патогенных или условно-патогенных микроорганизмов при ранениях ее огнестрельным или холодным оружием в мирное время, естественно, — большая редкость. Относительно редко наблюдается и ранение предстательной железы при эндоуретральных и эндовезикальных манипуляциях, которые значительно шире использовались в доантибактериальную эру для лечения гонореи и ее осложнений. Как казуистика описывается возникновение простатита после повреждения задней уретры инфицированным камнем.

Хронический простатит может также развиваться вследствие гематогенного заноса инфекции. Анатомо-физиологические особенности кровоснабжения предстательной железы, широко развитые венозные и артериальные анастомозы способствуют оседанию в ней циркулирующих с кровью микроорганизмов. Е. Ф. Беляева и И. М. Порудоминский (1958) на основании материалов 89 вскрытий установили, что во время острых общих инфекционных заболеваний у $\frac{2}{3}$ мужчин возникают резкое полнокровие, разрыхление и слущивание покровного эпителия в мочеполовых органах, что облегчает проникновение в них возбудителей инфекций и их токсинов.

При септикопиемии и острых инфекциях, таких как брюшной тиф, симптомы простатита обычно маскируются общим тяжелым состоянием больного, при хронических же очаговых инфекциях проявления гематогенно возникшего простатита могут доминировать в клинической картине заболевания. Поэтому при очаговых инфекциях простатиты диагностируются во много раз чаще, чем при острых инфекционных заболеваниях. М. Енфеджиев (1955), например, считает, что если простатит не является уретрогенным, то он в большинстве случаев представляет собой следствие фокальной инфекции.

Гематогенному заражению особенно подвержена центральная (краниальная) зона предстательной железы, причем процесс в ней чаще бывает острым и гнойным [Тиктинский О. Л. и др., 1985].

Иногда микроорганизмы проникают в предстательную железу лимфогенным путем из кишечника при проктитах, колитах, трещинах заднего прохода и т. д.

В исключительно редких случаях простатит вызывают паразиты, внедрившиеся в предстательную железу через выводные протоки из интактной уретры. Так, W. S. Symmers (1957) сообщил о двух случаях гранулематозно-

го простатита, один из которых был вызван проникшими из уретры острицами, а другой — личинками *Linguatula setigera*.

Следует подчеркнуть, что при любом пути проникновения возбудителей может возникнуть острый или хронический простатит либо асимптомное носительство микроорганизмов без каких-либо признаков воспалительного процесса.

Это зависит не столько от путей инфицирования, сколько от биологических свойств возбудителей и индивидуальных особенностей защитных реакций организма.

2.2. Причины неинфекционного воспаления предстательной железы

Наряду с инфекциями и инвазиями, возможны и неинфекционные факторы, вызывающие воспаление предстательной железы. Несмотря на то что с развитием бактериологии и вирусологии число так называемых асептических простатитов резко сократилось, еще встречаются описания воспалений предстательной железы, связанных со стойкими застойными явлениями в венах малого таза, приводящими к нарушению дренирования предстательных ацинусов (конгестивные простатиты), с нарушениями обмена веществ, особенно солевого. Впрочем, происхождение таких "диатезных" простатитов весьма спорно.

А. Н. Бонев и А. И. Хаджиолов (1981) связывают развитие хронического простатита с хронической интоксикацией различными ядами (никотин, морфин, алкоголь). Л. П. Имшинецкая (1983) у 80—93 % больных хроническим простатитом обнаружила значительное снижение уровня тестостерона, что приводит к гиперэстрогении, ухудшающей репаративные процессы, и к дистрофическим изменениям в предстательной железе. Допускается возможность возникновения простатита вследствие хронической травмы (сотрясение, вибрация) промежности у наездников, велосипедистов, мотоциклистов, шоферов и т. д.

Мы полагаем, что эти факторы скорее способствуют обострению латентно или малосимптомно протекающих инфекционных процессов в предстательной железе, чем являются истинными причинами простатитов. Во всяком случае среди наблюдавшихся нами 1043 больных простатитами не было отмечено преобладания лиц перечисленных профессий. Фактором, способствующим возникновению и развитию хронического простатита, могут быть иммунные нарушения. Об этом свидетельствуют сообщения о том, что иммунизация животных суспензией ткани предстательной железы позволяет получить сыворотку, введение которой здоровым животным вызывает деструктивные изменения в железе по типу простатического "аллергоза" [Чернышов В. П., 1984], а также об обнаружении у больных хроническим простатитом аутоантител к ткани предстательной железы [Чернышов В. П., 1984; Ковалев Ю. Н., 1987; Anderson R. U., Ma S. H., 1985; Casas Ingaramo A. et al., 1991]. Одним из морфологических признаков аутоиммунного процесса является так называемый гранулематозный простатит [Ткачук В. Н. и др., 1989].

2.3. Факторы, способствующие воспалению предстательной железы

Сапрофитные и условно-патогенные бактерии, обитающие в здоровой уретре, несомненно в некоторых случаях могут попадать в предстательную железу. Но даже внедрение заведомо патогенных микроорганизмов не всегда влечет за собой развитие воспаления. В патогенезе поражений предстательной железы наряду с инфекционным агентом заметную роль играют факторы, способствующие развитию воспалительного процесса. К ним относятся разнообразные причины, снижающие сопротивляемость организма в целом (например, простудные заболевания и интоксикации), а также местные нарушения кровообращения, в первую очередь застойные явления в малом тазу.

Многие факторы, обуславливающие усиленный прилив крови к органам малого таза и последующий венозный стаз в предстательной железе (половые излишества, прерванный половой акт, злоупотребление алкоголем и т. п.), особенно часто имеют место у мужчин в период активной половой жизни. По-видимому, этим частично объясняется тот факт, что простатиты преимущественно наблюдаются у мужчин в возрасте между 20 и 45 годами. В этот же период отмечается и наивысшая заболеваемость венерическими уретритами, самым частым осложнением которых бывает простатит.

Считается аксиомой, что всякая конгестия* предстательной железы предрасполагает к ее воспалению. По-видимому, среди причин конгестии железы на одном из первых мест стоят половые нарушения и дизритмия половой жизни. А. J. Leader (1958) утверждает: "Первопричиной везикуло-простатита являются повторные сексуальные возбуждения без физиологического опорожнения секрета". По мнению М. Енфеджиева (1955), длительное половое воздержание, ведущее к задержке секрета в предстательной железе, может быть причиной ее "асептического" воспаления. Пожалуй, только М. Л. Коринов (1962), который обследовал 850 мужчин, не имевших в течение 3—4 лет половых сношений, и не нашел у них простатитов, отвергает эту точку зрения. Однако следует учесть, что обследованные лица были весьма молоды (20—24 года) и занимались интенсивным физическим трудом, что препятствовало развитию у них застойных явлений.

2.4. Этиология хронического уретрогенного простатита

Инфекционные уретрогенные заболевания, передаваемые половым путем (ЗППП), занимают значительное место в структуре инфекционных болезней и имеют выраженную тенденцию к дальнейшему росту.

Инфекционная теория происхождения хронического простатита предполагает развитие заболевания вследствие внедрения микроорганизмов в ткань предстательной железы. Такой простатит принято называть инфекционным.

* Повышению конгестии способствуют также сидячий образ жизни, неполная эякуляция при так называемом привычном половом акте, лишенном эмоциональной окраски, просмотр эротических и порнографических фильмов, алкоголь [Тихвинский О. Л., 1990].

У более молодых мужчин (до 45 лет) простатит в большинстве случаев возникает как осложнение воспаления мочеиспускательного канала. При этом в соответствии с этим наиболее частыми причинами воспаления предстательной железы считают гонококки и другие возбудители ЗППП. Еще в 1909 г. Б. Н. Хольцов утверждал, что простатит чаще всего представляет собой осложнение гонорейной инфекции и здоровая простата при этом придерживалась многие ученые, однако в последующие десятилетия в связи с широким применением антибиотиков и сульфаниламидов доля гонорейных уретритов по отношению к негонококковым стала заметно уменьшаться. Параллельно этому в общей структуре простатитов начала увеличиваться частота простатитов, развившихся на фоне негонококковых уретритов. Так, Е. С. Wong и соавт. (1988) указывают на вовлечение в патологический процесс предстательной железы у 55 % из 53 больных с персистирующими и рецидивирующими негонококковыми уретритами. При обследовании больных хроническим простатитом часто обнаруживают хламидии, уреоплазмы, трихомонады, гарднереллы, грибы рода кандиды и их ассоциации [Chandio S. et al., 1992]. Конечно, неправильно отождествлять выявляемые из секрета предстательной железы, мочи или эякулята микроорганизмы с этиологическим фактором болезни, так как нередко секрет железы контаминирован микробной флорой уретры. Предотвратить его контаминацию бактериями удается с помощью специально сконструированных катетеров. Более точно доказать этиологическую роль бактериальной инфекции в развитии хронического простатита можно, исследуя ткань железы, полученную аспирационной биопсией. В то же время необходимо учитывать, что аспирационная биопсия из-за возможной фокусной колонизации инфекции не всегда приемлема для определения типа микроорганизмов, инфицирующих предстательную железу [Matsuyama T. et al., 1992].

В последние годы наряду с сообщениями о повышении частоты хронических простатитов, при которых секрет и ткань железы не содержат микроорганизмов, все чаще указывают на обнаружение у таких больных в секрете железы антител к *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*), *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*), *Staphylococcus faecalis* (*Staph. faecalis*), *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*), *Clostridium perfringens* (*Cl. perfringens*). В частности, противохламидийные IgA в секрете выявляют одинаково часто как при бактериальных, так и при "обактериальных" простатитах [Shorliffe L. M. D. et al., 1992].

В то же время обнаружение у больных хроническими уретрогенными простатитами выраженной секреторной дисфункции железы с низким уровнем кислой фосфатазы, повышением концентрации ПСА и др., нарушения дренирования предстательных адвентосов (конгестия), иммунных изменений, гормональных сдвигов свидетельствует о важном значении в развитии заболевания и других этиологических факторов. В частности, В. Н. Ткачук и соавт. (1989) считают, что инфекция может играть существенную причинную роль только в сочетании с предрасполагающими факторами (особенности венозной системы и anomalies предстательной железы, возраст-зависимые гормональные, иммунные изменения) и факторами, вызывающими местные гемодинамические нарушения в железе (вследствие переохлаждения, травмы, гиподинамии, дизритмии половой жизни и т. д.). Мы выделяем следующие формы хронического уретрогенного простатита.

2.4.1. Хронический хламидийный простатит

Хронический хламидийный простатит относится к наиболее часто встречающимся формам хронического простатита. Предположение Р.-А. Mardh и S. Colleen о связи простатита с хламидийной инфекцией было основано на обнаружении сывороточных антител к *S. trachomatis* у 1/3 из 78 больных хроническим абактериальным простатитом и их выявлении только у 3 % из 20 здоровых мужчин [Mardh P.-A., Colleen S., 1975]. В дальнейшем применение различных лабораторных методик (микроскопических, иммунофлюоресцентных, культуральных, молекулярно-биологических) дало возможность обнаружить хламидии в соскобах из уретры, секрете, полученном после массажа предстательной железы, или эякуляте у 28,5—42 % больных хроническим простатитом [Антоньев А. А. и др., 1988; Манкиллейсон А. Л., Гомберг 1988; Nilsson S. et al., 1981; Weidner W. et al., 1983; Kuroda K. et al., 1989; Kennelly M. J., Osterling J. E., 1989; Mazzoli S. et al., 1996; Ostaszewska I. et al., 1998]. Ряд исследователей допускают, что хламидии являются причиной около 56 % простатитов [Bruce A. W. et al., 1981; Olier Ch., Sirot J., 1983].

По данным М. О. Гулиева, Е. А. Бавыкиной (1997), среди 100 мужчин, у которых в соскобном материале уретры были выявлены хламидии, 86 % страдали хроническим простатитом. Из 224 наблюдаемых нами мужчин, страдавших хроническим хламидийным уретритом, хронический простатит выявлен у 168 (75 %). В последние годы важная роль хламидий в развитии хронического простатита была подтверждена их обнаружением в секрете железы или ее тканях, полученных трансректальной или трансперинеальной пункцией железы, т. е. в условиях, исключающих контаминацию исследуемого материала хламидиями из уретры [Poletti F. et al., 1985; Koroku M. et al., 1995]. Так, G. Cognadi и соавт. (1996) обнаружили *S. trachomatis* в 9 из 20 образцов ткани предстательной железы, полученных путем трансуретральной резекции или открытой хирургической операции по поводу аденомы простаты, методами ДНК-гибридизации *in situ* и трансмиссионной электронной микроскопии. Нами совместно с Ю. Н. Ковалевым и М. И. Глузминым также были найдены элементарные тельца хламидий в препаратах секрета предстательной железы, взятого трансперинеальной пункцией и обработанного противохламидийными моноклональными антителами (МАТ) "Хламизет" у 4 из 8 больных хламидийными уретритами, сочетающимися с хроническим простатитом. Кроме того, хламидийные антигены в ткани предстательной железы удалось выявить иммуногистохимическими [Shurbaji M. S. et al., 1990] и гибридомными методами [Abdelatif O. M. A. et al., 1991] в 30 и 31 % случаев соответственно. Т. К. Kobayashi и Н. Araki (1998) обнаружили при пероксидазно-антипероксидазном окрашивании *S. trachomatis* в биоптате ткани предстательной железы после лечения.

Эти исследования подтверждают, что *S. trachomatis* могут инвазировать предстательную железу, а хламидийные антигены или ДНК этого возбудителя могут персистировать в ней после лечения, а также что присутствие такого антигена может быть связано с простатитом [Krieger J. N., 1999].

Урогенитальный хламидиоз — наиболее часто встречающееся заболевание, передающееся половым путем (ЗППП). Согласно данным ВОЗ, он

встречается в 1,7 и 7,4 раза чаще, чем гонорея и сифилис соответственно. В 1995 г. в мире было вновь зарегистрировано 50 млн больных урогенитальным хламидиозом [Пресс-релиз ВОЗ, 1995].

Возбудитель УХ — *S. trachomatis* — грамтрицательная бактерия, патогенная исключительно для человека, которая, помимо ЗППП, вызывает босомы. *S. trachomatis* была открыта в 1903 г. Л. Гельберштедтером и С. Провачеком. По времени это почти совпало с первым описанием Л. Вельшем редких форм негонококковых уретритов с инкубационным периодом 10—14 дней, легким, но длительным течением, устойчивостью к проводимой терапии. Позже выявление у больных уретритом, описанным Л. Вельшем, положительной реакции Фрея позволило предположить его связь с этиологическим агентом паховой лимфогранулемы. J. W. Moulder (1963) доказал, что хламидии являются внутриклеточными бактериями, и предложил выделять семейство Chlamydiae, род Chlamydia с двумя видами — *S. psittaci* и *S. trachomatis*. К этому времени в связи с широким распространением и резистентностью к пенициллинотерапии негонококковые уретриты уже были признаны самостоятельными ЗППП. Впервые о выделении хламидий из конъюнктивы новорожденных и шейки матки их матерей было сообщено в 1959 г. [Jones B. R. et al., 1959], а из уретры у мужчин — в 1966 г. [Danlop E. M. C. et al., 1966].

Без лечения хламидии могут оставаться в уретре неопределенно долго и вызывать различные осложнения.

В настоящее время *S. trachomatis* включена в порядок Chlamydiales (представленный 4 семействами), семейство Chlamydiae (состоящее из 2 родов), род Chlamydia. Хламидии поражают как животных, так и человека, причем зоонозные инфекции передаются человеку. По современным представлениям, в род Chlamydia наряду с *S. trachomatis* входят 2 вида — *S. muridarum* (возбудитель заболевания грызунов семейства Muridarum) и *S. suis* (впервые выделена у свиньи). Входящий в семейство Chlamydiae второй род — Chlamydophila (значительно отличающийся от рода Chlamydia по генетическим и фенотипическим признакам) представлен 6 видами: *S. pneumoniae* (вызывает респираторные инфекции у животных и человека), *S. pecorum* (поражает сумчатых, млекопитающих и свиней), *S. psittaci* (хозяевами птамов являются птицы, может поражаться человек), а также *S. abortus*, выделенными недавно из *S. psittaci* (вызывает аборт у жвачных животных и людей), *S. caviae* (вызывает конъюнктивиты и поражения половых органов у морских свинок) и *S. felis* (вызывает риниты и конъюнктивиты у кошек и людей) [Эдельштейн И. А., 1999].

S. trachomatis имеет 2 биовара: вызывающий трахому (14 сероваров) и венерическую лимфогранулему (4 серовара).

Помимо хронического простатита, *S. trachomatis* является самой частой причиной следующих заболеваний:

- негонококковых уретритов у мужчин [Habib T. P., 1996];
- болезни Рейтера [Агабабова Э. Р., 1989; Ковалев Ю. И., Ильин И. И., 1993];

- острого эпидидимита у мужчин в возрасте до 35 лет [Berger R. E. et al., 1978; Stamm W. E., Holmes K. K., 1990];
- хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин [Ильин И. И., Делекторский В. В., 1996];
- трубного бесплодия и большого процента внематочной беременности [Westrom L., 1995];
- перинатальной инфекции конъюнктивы и носоглотки [Cislakova L. et al., 1994];
- развития фоновых и предраковых заболеваний шейки матки.

Жизненный цикл хламидий изучен достаточно хорошо. Он состоит из смены двух метаболически неактивных внеклеточных элементарных телец (ЭТ) и метаболически активных неинфекционных внутриклеточных ретикулярных телец (РТ).

Зрелой формой и носителем видовых признаков хламидий служат ЭТ (рис. 3). Это мельчайшие (диаметр 200—300 нм) сферические клетки с плотным эксцентричным нуклеотидом, окруженные клеточной стенкой и цитоплазматической мембраной. В связи с малой метаболической активностью они почти не чувствительны к антибиотикам. Будучи фагоцитированными чувствительной клеткой, ЭТ в ее цитоплазме образуют микроколонию. Чувствительными клетками для хламидий являются эпителиальные клетки слизистой оболочки, эпителиальные и эпителиоидные клетки различных органов, клетки ретикулоэндотелия, лейкоциты, моноциты, макрофаги. Именно резервированием возбудителей непрофессиональными фагоцитами, в частности лимфоцитами, по предположению В. В. Делекторского и соавт. (1991), обусловлены частые неудачи лечения урогенитального хламидиоза.

Адсорбционная активность возбудителя определяется специфическими поверхностными термолабильными эффекторами, которые структурно свя-



Рис. 3. Элементарные тельца *Chlamydia trachomatis* (диаметр 250 нм) в материале от больного хроническим простатитом. Электронно-плотные элементарные тельца с эксцентрично расположенным более плотным нуклеотидом окружены клеточной стенкой. Видна клетка плоско-го эпителия с микроворсинками.

заны с типоспецифическими хламидийными антигенами и комплементарны клеточным рецепторам, содержащим сиаловую кислоту. Последняя подвергается разрушению, что ведет к адгезии и проникновению хламидий в клетку, выключению ее важнейших защитных механизмов, в том числе специфической активности, направленной против слияния лизосом с фагоцитарной вакуолью. Адгезия ЭТ на мембране клетки-хозяина и проникновение их внутрь — первый этап уникального динамического взаимодействия хламидии с клеткой-хо-

зьяном. В опытах по выращиванию хламидий на культуре клеток было установлено, что они поражают далеко не все клетки, а только те, которые стали восприимчивыми в результате обработки циклогексамидом, ДЕАЕ-декстраном, УФ-облучением или другими агентами, ингибирующими макромолекулярный синтез [Stephens R. S., 1992], т. е. клетки, мембрана которых претерпела определенную деструкцию и утратила механизмы, препятствующие адгезии и интернацилизации ЭТ. Предполагается, что определенную роль в первичном взаимодействии хламидии и клетки-хозяина, облегчающую адгезию, рецепцию и интернацилизацию ЭТ, играет структурная модификация биомембран клеток, проявляющаяся снижением процентного содержания ненасыщенных жирных кислот в фосфолипидах и повышением насыщенных [Герасимова Н. М., 1995].

Фагоцитированные клеткой хозяина ЭТ окружаются полимембранной оболочкой, отделяющей их от цитоплазмы клетки инфицированного организма. В этой вакуоли ЭТ трансформируются через стадию **переходных телец** (ПТ) в РТ. Диаметр РТ примерно в 3 раза больше (400—1000 нм), чем диаметр ЭТ. Они отличаются выраженной метаболической активностью, но не образуют своей энергии, а живут за счет клетки-хозяина. РТ окружены двухслойной мембраной, как и другие грамотрицательные бактерии. Подобно другим бактериям РТ подвергаются делению, причем некоторые из них начинают уменьшаться, уплотняться и трансформироваться опять в ЭТ. В конце концов внутри цитоплазматической вакуоли формируется **микроколония хламидий, состоящая из ЭТ, ПТ и РТ**. Эта микроколония спустя 24—72 ч достигает диаметра 10 мкм и хорошо видна в оптическом микроскопе. Микроколонии хламидий разрывают цитоплазму и оболочку клетки, и несколько сотен вновь образованных ЭТ, ПТ и РТ попадают в межклеточные пространства (рис. 4), что часто сопровождается лизисом клетки-хозяина [Шаткин А. А., Мавров И. И., 1983]. Новые ЭТ вновь фагоцитируются клетками, и инфекционный процесс продолжается.

Все хламидии имеют более 80 % гомологии по последовательности 16S и 23S РНК.

Также все хламидии имеют групповой родоспецифический антиген, характерный для грамотрицательных бактерий и представленный липополиса-

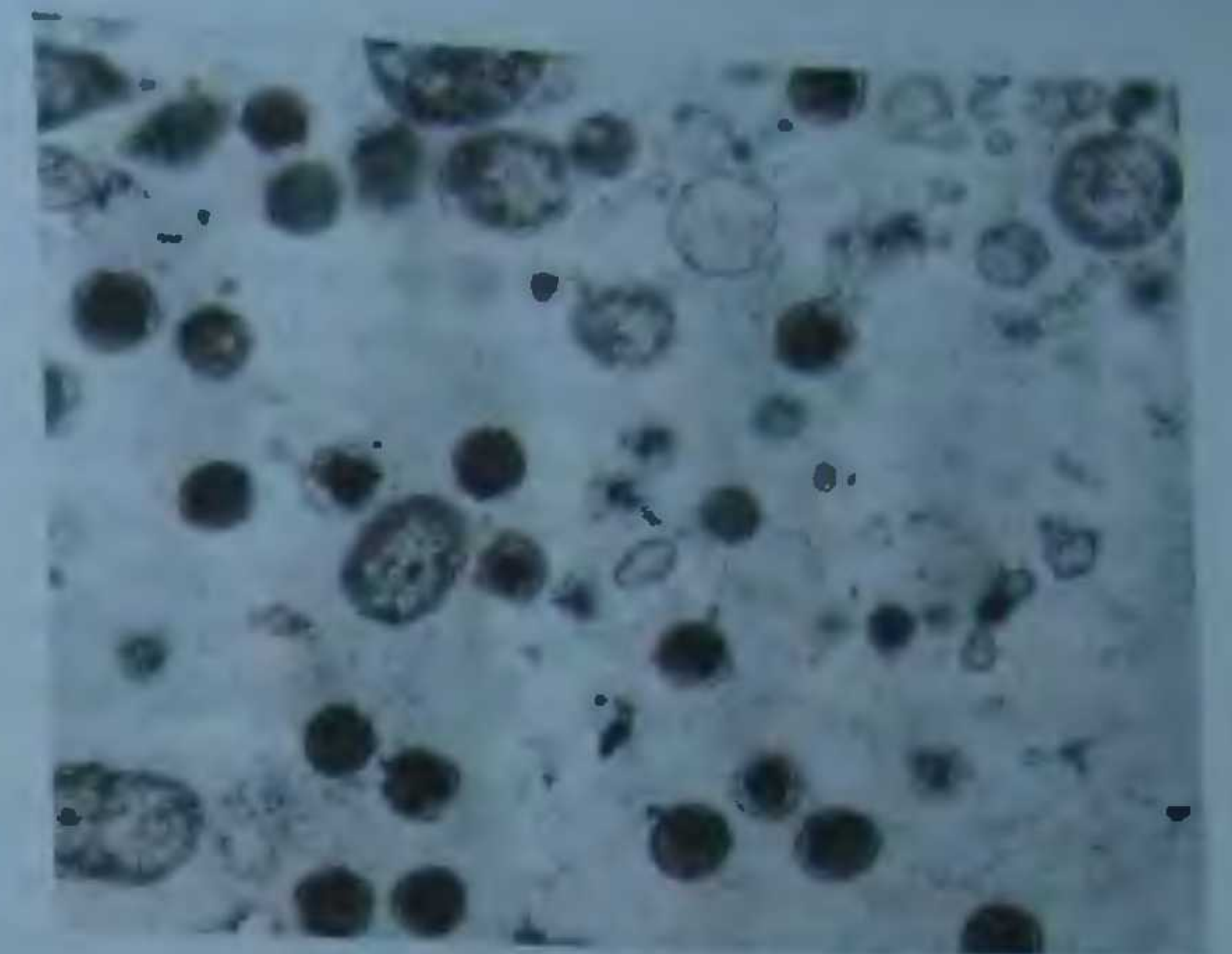


Рис. 4. Внеклеточная "россыпь" хламидий, образовавшаяся после разрушения включения эпителиальной клетки. Видны электронно-плотные элементарные тельца, окруженные клеточной стенкой (диаметр 200—300 нм), ретикулярные тельца (диаметр 800—1000 нм) с электронно-прозрачным нуклеотидом, часть которых находится в процессе деления, и переходные тельца с электронно-плотным нуклеотидом и разреженной периферической зоной нуклеопласта.

харидом (LPS) наружной мембраны клеточной стенки, реактивной частью которого является 2-кето-3-дезоксопентановая кислота, а также различные идио-, подидо- и типоспецифические антигены. Значительно структурное сходство хламидий по предстателенному на их поверхности насыщенному цистенному белку с молекулярной массой 40 кДа (MOMP, или omp1) и насыщенному цистенному белку с молекулярной массой 60 кДа (omp2).

Штаммы *S. trachomatis*, вызывающие ЗППП, относятся к сероварам D-K. Они могут быть охарактеризованы при серологическом исследовании или на основе определения антител, направленных против MOMP — основного белка клеточной стенки и главной мишени гуморального и клеточного иммунного ответа организма на хламидии, антигенная варибельность которого основана на адельном полиморфизме в локусе omp1 [Caldwell H. D., Schachter J., 1982].

Считается, что ведущую роль в патогенезе хламидийной инфекции играют иммунопатологические механизмы, а иммунный ответ на хламидийную инфекцию характеризуется развитием клеточных и гуморальных иммунных реакций, механизм регуляции которых связан с продукцией цитокинов Т-хелперами 1-го типа (Th-1) и 2-го типа (Th-2). При этом Th-1 секретируют ИЛ-2, ИЛ-3, интерферон- γ , ФНО- α , способствующие реализации клеточного иммунного ответа, направленного на элиминацию хламидий, а Th-2 — цитокины: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 — влияют на гуморальный ответ и продукцию секреторных IgA [Romagnani S., 1997]. Считается, что Th-1-циткины отвечают за защиту от внутриклеточных паразитов, тогда как для иммунитета от внеклеточных паразитов необходима комбинация цитокинов Th-1 и Th-2 [Беклемишев Н. Д., 1995]. Таким образом, течение хламидийной инфекции во многом зависит от формирования определенного спектра цитокинов [Ghaem-Maghani S. et al., 1996; Mazzoli S. et al., 1995, 1996].

В частности, хронический УХ характеризуется снижением уровня ИЛ-1 β и ИЛ-1 α в эякуляте [Зиганшин О. Р. и др., 2001], повышением уровня ИЛ-1 α в сыворотке крови [Захарова М. А., 2001], а также увеличением спонтанной продукции ИЛ-1 β мононуклеарами периферической крови (у больных урогенитальным хламидиозом в виде моноинфекции) и снижением его продукции активированными клетками (за счет нарушения ИЛ-1-синтезирующей способности иммунокомпетентных клеток, обусловленного как особенностями антигенного стимула, так и влиянием других цитокинов), снижением спонтанной и индуцированной секреции ИЛ-2, снижением уровня спонтанной секреции интерферона- γ (при удовлетворительной возможности его продукции клетками), значительным повышением продукции ИЛ-10 [Возняков А. Ф. и др., 2000].

У больных хламидийным уретритом обнаруживают противохламидийные сывороточные IgA, IgM, IgG [Ludwig M. et al., 1996]. Помимо гипериммунoglobулинемии в патогенезе урогенитального хламидиоза важная роль принадлежит поликлональной активации В-лимфоцитов и реакции ГЗТ [Баргелова Н. С., 1986], нарушению соотношения регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов в сторону снижения как Т-хелперов, так и Т-супрессоров; снижению переваривающей функции полинуклеаров крови и очагов поражения; отсутствию реактивности фагоцитов *in vitro* в НСТ-тесте со стимуляцией орбитозным групповым аллергеном и чувствительности лимфоцитов к иммунокорригирующим препаратам [Герасимова Н. М., 1995].

Эти и другие изменения, отмеченные многими авторами, свидетельствуют о том, что развитие урогенитального хламидиоза сопровождается нарушением функциональной активности универсальных систем регуляции эндогенной опиатной, циклических нуклеотидов, простагландинов, лейкотриенов), ответственных за защиту организма от инфекции. Это приводит к хронизации процесса, торпидности течения, недостаточной эффективности специфической терапии.

По данным М. Toth и соавт. (1995), даже бессимптомно персистирующие хламидии могут быть источником антигенной стимуляции и развития реакции ГЗТ, ведущим к различным осложнениям.

Исходя из того, что *S. trachomatis* инфицирует лишь небольшое количество эпителиальных клеток, оставляя большинство клеток пораженного организма интактными, можно предположить наличие еще не установленных механизмов, ограничивающих распространение инфекции. В настоящее время известно об ингибирующем действии на хламидии интерферонов α , β , γ ; в частности, установлено, что интерферон χ ингибирует хламидии в макрофагах человека и животных, замедляя их цикл развития на стадии РТ и способствуя переходу инфекции в латентное состояние [Beatty W. L. et al., 1994].

Однако ни гуморальные, ни клеточные иммунные реакции не приводят к развитию резистентности к хламидиям, поэтому нередко наблюдаются повторные заражения и рецидивы хламидийных уретритов.

Сегодня доказана возможность генетической предрасположенности к осложненному и тяжелому течению урогенитальной хламидийной инфекции. Третьерная роль *S. trachomatis* в развитии болезни Рейтера определяется иммунопатогенетическими особенностями организма; у 80–90 % таких больных выявляется антиген HLA-B27. Кроме вероятного значения так называемой антигенной мимикрии возбудителя, имеющего общие антигенные детерминанты с системой HLA, или ситуации, когда некоторые продукты определяемых HLA-антигенов могут функционировать как рецепторы возбудителя на мембранах клеточных поверхностей, вследствие чего микроорганизм не распознается как чужеродный, нельзя не учитывать роли Ig-гена, тесно связанного с системой HLA, определяющего, возможно, при болезни Рейтера низкую интенсивность иммунного ответа на инфекционный фактор, а также того факта, что ген может влиять на продукцию иммуноглобулинов и взаимодействие Т- и В-клеток. Все это изменяет реактивность организма и приводит к патологии иммунного ответа либо по типу гиперчувствительности на экзогенные антигены, либо по типу аутоагрессии. В частности, патогенез болезни Рейтера у детей, по данным О. В. Лысенко (2002), связан с Th2 типом иммунного ответа, что проявляется повышением содержания CD4/CD4+ лимфоцитов, высоким уровнем иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и высоким уровнем секреции ИЛ-4. В таких случаях возбудитель слабо элиминируется из организма и при этом стимулируется развитие латентной инфекции, следствием чего является образование аутоантигенов и формирование аутоиммунного процесса, который определяет характер дальнейшего течения болезни Рейтера и ее симптомов.

В последние годы все чаще сообщается о так называемой персистирующей хламидийной инфекции, проявляющейся изменением не только морфологии возбудителей, но и экспрессии ключевых хламидийных антигенов. Обнаруживаемые при этом в цитоплазме клеток атипичные включения характеризуются [Брагина Е. Е. и др., 1995, 1996; Гомберг М. А. и др., 1996]:

- гигантскими РТ с расширенным периплазматическим пространством;
- делением протопласта РТ и отшнуровкой мелких шаровидных форм в периплазматическом пространстве;
- наличием мелковакуолярных включений, лежащих на периферии клеток, медленно транспортирующихся в перинуклеарную зону;
- огромным количеством мембранных пузырьков неправильной формы внутри РТ.

Такие атипичные формы РТ отмечали также W. Beatly и соавт. (1994) при моделировании персистирующей хламидийной инфекции *in vitro* с помощью низких доз интерферона γ . R. Nanagaga и соавт. (1995) наблюдали их, главным образом, в фибробластах и макрофагах синовиальных оболочек больных при ранней и хронической формах болезни Рейтера. Атипичные РТ были не только устойчивы к противохламидийным антибиотикам, но и с большим трудом определялись даже при иммуноэлектронной микроскопии из-за слабого свечения в ответ на реакцию с МАТ против МOMP и LPS.

Важную роль в иммунопатогенезе персистирующей хламидийной инфекции и поддержании постоянной воспалительной реакции играет формирование у хламидий белка теплового шока (hsp 60) [Wager E. A. et al., 1990]. Предполагается, что *in vivo* персистенция хламидий индуцируется под влиянием цитокинов воспаления и/или регуляторных цитокинов иммунного ответа, а антитела к hsp60 (молекулярная масса 57 кДа) являются не только результатом иммунного ответа на *C. trachomatis*, но и маркером персистенции хламидийной инфекции [Peeling R. W., Brunham R. S., 1996]. Обычно у больных с наличием в клетках персистирующих хламидий, характеризующихся непрерывным синтезом hsp60, снижен клеточный иммунный ответ не только на МOMP и LPS, но и на другие антигены хламидий, в том числе на hsp60. В таких случаях также регистрируются высокие концентрации цитокинов, продуцируемых Th-2-клетками (в частности, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10), что связано с возникновением иммунопатологических реакций за счет переключения Th-1-иммунного ответа на тип Th-2 [Sams W. M., 1996; Mazzoli S., Ospendale S., 1997].

Литературные данные об иммунных нарушениях при персистирующей урогенитальной хламидийной инфекции немногочисленны и дотаточно разноречивы. В частности, R. W. Peeling и R. S. Brunham (1996) отмечают, что высокий уровень гуморального иммунного ответа у них ассоциируется с недостаточным Т-клеточным ответом и устранением толерантности организма к собственным hsp60, что ведет к развитию аутоиммунных реакций. По данным Л. К. Глазковой и О. Е. Акилова (1999), при персистирующей хламидийной инфекции иммунные нарушения достоверно чаще проявляются: а) снижением относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов; б) дисбалансом иммунорегуляторного индекса (как в сторону повышения количества Т-хелперов, так и в сторону по-

вышения количества Т-супрессоров); в) уменьшением количества ЕК; г) гиперпродукцией IgA2 и IgG.

По данным S. Mazzoli и соавт. (1996), у каждого из 28 больных абактериальным простатитом (у 64,2 % из них симптоматика продолжалась не менее 3 лет) в семенной жидкости закономерно выявлялись противохламидийные IgA (причем IgA1 был выявлен у 28,5 %, а IgA2 — у каждого является основным иммунологическим маркером персистирующей хламидийной инфекции).

Хламидии играют важную роль в развитии аутоиммунного бесплодия у мужчин. О высокой (39,3 %) частоте асимптомной урогенитальной хламидийной инфекции у мужчин, состоящих в бесплодном браке, сообщили S. S. Witkin и соавт. (1995). При этом отмечалась корреляция между гуморальным иммунным ответом на *C. trachomatis* (противохламидийные IgA и IgG в семенной жидкости и сыворотке крови) и аутоиммунным ответом организма на собственные сперматозоиды (антисперматозоидные IgG и/или IgA определялись на подвижных сперматозоидах у 16,3 % мужчин). По данным M. Dolivo и соавт. (1995), у таких больных противохламидийные IgG выявлялись не только в семенной жидкости, но и в секрете предстательной железы (в 37 и 38 % случаев соответственно), в то время как жизнеспособные возбудители хламидийной инфекции ни в эякуляте, ни в секрете железы не обнаруживались. Аналогичные данные получены при исследовании синовиальной жидкости больных реактивными артритами и болезнью Рейтера [Svenungsson B., 1995].

К важным особенностям урогенитального хламидиоза, помимо его малосимптомности и высокой частоты осложнений, относится часто встречающаяся ассоциация с другими возбудителями ЗППП, в частности с урогенитальными микоплазмами, гонококками, трихомонадами, гарднереллами, вирусом простого герпеса 2-го иммунотипа, дрожжеподобными организмами рода Candida.

У мужчин с хламидийным уретритом наиболее высока частота выявления *U. urealyticum*, которая варьирует от 24,8 до 52 % [Козлова В. И., Пухнер Л. Ф., 1995]. По данным В. С. Полканова и соавт. (1989), при обследовании женщин с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов, гонорейно-хламидийная инфекция была выявлена у 30 % больных, хламидийно-уреаплазменная — у 19 %, хламидийно-гарднереллезная — у 10 %, хламидийно-кандидозная — у 5 %. Кроме того, у 11 % больных отмечалось сочетание трех инфекций, а у 6 % — сочетание четырех-пяти инфекций.

При исследовании материала, полученного от больных гонорейно-хламидийной инфекцией, было установлено следующее: ассоциация гонококков с хламидиями приводит к гиперпродукции каплевидных образований (гонококковый эндотоксин), что оказывает токсическое воздействие на лейкоциты (возникновение токсической зернистости) очагов поражения. Как следствие нарушения периваривающей функции лейкоцитов возникает эндоцитобиоз гонококка, его L-форм и хламидий, что является причиной рецидивов заболевания.

Для урогенитального хламидиоза характерна также **многоочаговость** с вовлечением в патологический процесс не только мочеполовых органов, но и нередко прямой кишки, глотки, глаз, суставов, сердца, кожи. У новорожденных хламидии могут вызывать пневмонии и бронхиты, офтальмии и евстахииты.

При неуспешном лечении хламидийной инфекции возможно развитие L-форм и штаммов хламидий, резистентных к антибактериальным препаратам. По мнению W. J. Newball (1987), не ясно, являются ли эти структуры L-формами хламидий, способными трансформироваться в инфекционные формы, или их образование связано с лабильностью клеточной стенки РТ за счет уменьшения количества цистеинсодержащих белков и дисульфидных мостиков, поддерживающих ригидность клеточной стенки ЭТ.

Частое сочетание хламидийной инфекции и ВИЧ типа I предполагает повышенную восприимчивость организма к ВИЧ-инфекции у больных хламидиозом [Plot P. et al., 1994].

В последние годы установлен ряд особенностей иммунного ответа организма на хламидии у ВИЧ-инфицированных. В частности, сообщается о повышении титра противохламидийных IgG у больных СПИДом без симптомов, низком уровне противохламидийных IgA во время прогрессирования СПИДа.

Предполагается также, что *S. trachomatis* может облегчить передачу ВИЧ-инфекции при половых (вагинальных и ректальных) контактах. Такая возможность объясняется повышением у больных урогенитальным хламидиозом уровня C₃ компонента комплемента, увеличивающего способность ВИЧ к инвазии в клетку [Chinsberg R. C., Address N. Y., 1992].

2.4.2. Хронический микоплазменный простатит

Возбудители микоплазмозов — микоплазмы (перипневмониеподобные организмы — PPLO) — являются отдельным классом микроорганизмов, отличающимся как от бактерий, так и от вирусов. По классификации I. M. Robilson и E. A. Freundt (1987) они относятся к классу Mollicutes*, семейству Mycoplasmataceae, в состав которого входят два рода: Mycoplasma (около 100 видов) и Ureaplasma (идентифицировано 3 вида). Микоплазмы — группа полиморфных грамотрицательных микроорганизмов, в составе которых имеются наиболее мелкие, свободно живущие на искусственных питательных средах прокариоты. Из известных в настоящее время 15 видов микоплазм, вегетирующих в органах человека, достоверно патогенной является *M. pneumoniae* — возбудитель респираторной инфекции. Три вида микоплазм названы генитальными (*M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*). В последние годы появились данные о некоторой относительности понятия "генитальные микоплазмы человека", так как при уретритах у мужчин были выявлены *M. genitalium* [Tully J. G. et al., 1993], а также *M. fermentans* [Mardh P. A., Westrom L., 1980]. Предполагается, что последняя может играть роль кофактора при развитии СПИДа.

Внутри каждого вида генитальных микоплазм имеются штаммы с антигенными различиями. Так, у *M. hominis* 7 серотипов, у *U. urealyticum* — 16. Пока не установлено четкой зависимости между антигенной характеристикой штаммов и их патогенностью [Щербакова Н. В., Евстигнеева Н. П., 1995]. Они широко распространены среди населения и относятся к ЗППП.

* Родовое название — микоплазмы — часто распространяют на всех представителей класса Mollicutes, в который входят еще 2 порядка — *Acholeplasmatales* и *Anaeroplasmatales* [Раковская И. В., Вульфвич Ю. В., 1995].

Следует учитывать, что многие спорные вопросы, связанные с ролью генитальных микоплазм в развитии уретритов и простатитов, обусловлены отсутствием на сегодняшний день надежных критериев различия между их патогенными и сапрофитными биоформами.

Микоплазмы отличаются от бактерий отсутствием ригидной клеточной стенки (вместо которой имеется лишь пластичная ограничивающая мембирирующаяся частица (120–150 нм), способностью проходить через бактериальные фильтры. От вирусов микоплазмы отличаются способностью расти на бесклеточных питательных средах, способностью метаболизировать ряд субстратов, наличием у них одновременно ДНК и РНК, чувствительностью к некоторым антибиотикам.

Репродуцирующиеся частицы (клетки) микоплазм чаще всего имеют округлую или овальную форму, но встречаются также пылевидные, зернистые, нитевидные, ветвящиеся, звездчатые и шаровидные вакуолизированные образования.

Проявление патогенного действия микоплазм на человека связано с малыми размерами клетки и ее генома, отсутствием клеточной стенки и сходством строения клеточной мембраны с мембранами организма-хозяина [Bredt W. et al., 1982]. Малый размер генома ограничивает синтетические способности микоплазм, что делает их паразитами, вынужденными существовать за счет синтеза веществ эукариотическими клетками.

Отсутствие клеточной стенки и малые размеры микоплазм обеспечивают их тесное прилегание или внедрение в мембрану клеток организма-хозяина (поверхность эпителия, выстилающего мочеполовые и фекальные пути), что делает их более защищенными от воздействия гуморальных и клеточных факторов иммунитета.

Продукты обмена веществ микоплазм (перекиси, нуклеазы, гемолизины и др.) оказывают, в свою очередь, разрушающее действие на клетки организма-хозяина. В экспериментальных исследованиях показано, что микоплазмы и уреоплазмы могут вызывать в клетках цитопатическое действие [Евстигнеева Н. П., Колесникова Г. Г., 1990].

Структурное сходство мембран микоплазм и мембран клеток организма-хозяина, их тесное соседство способствуют обмену антигенами. Это ведет к маскировке антигенов микоплазм, к худшему распознаванию их как чужеродных, к гетерогенизации антигенов клетки-хозяина и к аутоиммунизации [Савичева А. М. и др., 1996].

Имеется достаточно данных, свидетельствующих о роли генитальных микоплазм в развитии негонококкового и постгонорейного уретрита, также доказана их этиологическая роль в возникновении сальпингитов, кольпитов, эндоцервицитов, внутриутробных инфекций, преждевременных родов, выкидышей, мертворождений, бесплодия у мужчин, простатитов.

Клетки *M. hominis* имеют округлую или овальную форму, величину от 100 × 120 до 600 × 1200 нм, покрыты трехслойной асимметричной мембраной толщиной до 10 нм. Их центральная зона представлена сетью тонких агрегированных осмиофильных нитей ("ядерная область"). Там же располагаются мембранные структуры размером 60 × 95 нм, состоящие из сложно упакованных трехслойных мембран с повышенной осмиофильностью. К ним подходят многочисленные нити нуклеотида.

Морфология клеток микоплазм разных видов практически одинакова.

Совершенно одинакова и морфология колоний у разных сапрофитных и патогенных видов. По внешнему виду выделяют микоплазмы, образующие на плотных питательных средах относительно большие колонии, достигающие после 3—5-дневного роста 1,5—2 мм в диаметре, с уплотненным врастающим в среду центром и нежным ажурным краем, который напоминает яичницу-глазунью.

Микоплазменные простатиты. Несмотря на отсутствие сомнений в том, что *M. hominis* может быть причиной эндометритов, сальпингитов, послеродовой и послеродовой лихорадки, этиологическая роль *M. hominis* в развитии негонококковых уретритов у мужчин все еще дискутируется. При этом преобладает взгляд на *M. hominis* у мужчин как на **нормальных представителей сапрофитной флоры**, которые, подобно другим микроорганизмам с условно-патогенными потенциями, при **особых обстоятельствах** могут стать причиной воспаления мочепускающего канала [Каган Г. Я., 1981].

По данным ряда авторов, частота выделения *M. hominis* при негонококковых уретритах у мужчин варьирует от 6,2 до 37 % [Козлюк В. А. и др., 2002; Oriel J. D., 1983; Taylor-Robinson D., McCormack W. N., 1980]. О частности *M. hominis* (наряду с другими факторами экзогенной и эндогенной природы) к развитию хронического простатита свидетельствует их выявление у 10 % больных хроническим абактериальным простатитом. Количество микоплазм, выделенных из секрета предстательной железы таких больных, отвечало критериям их патогенной потенции, т. е. составляло 10^6 КОЕ/мл, что было значительно больше, чем у здоровых носителей (не более 10^3 КОЕ/мл) [Hofstetler A., 1977]. ***M. hominis* были выделены также из биоптата железы.** По данным А. В. Руденко (1985), частота их обнаружения при простатитах достигает 49 %, а при склерозе предстательной железы — 41 %.

Этиологическая роль *M. hominis* в развитии хронического простатита подтверждена экспериментально путем интрауретрального инфицирования этими микроорганизмами (в дозе 10^8 КОЕ/мл) обезьян макак [Джикидзе Э. К. и др., 1987]. Наиболее выраженные изменения выявлены в уретральном тракте обезьян, инфицированных смесью *M. hominis* и уреоплазмы. В этих случаях в строме предстательной железы обнаруживались очаги лимфоцитарной инфильтрации.

Кроме "классических" микоплазм, известных с конца XIX в., обнаружена группа микоплазм, зрелые колонии которых настолько малы (от 5 до 20 мкм), что их можно видеть лишь под микроскопом с сильной лупой. Эти микоплазмы выявил впервые в 1954 г. М. С. Shepard у больных негонококковыми уретритами. Позднее он назвал их Т-формами (от английского слова *tiny* — крошечный). Клетки Т-штаммов микоплазм имеют те же морфологические и биологические особенности, что и "классические" микоплазмы. Однако в отличие от последних Т-штаммы для роста нуждаются в мочеvine, которую они метаболизируют с помощью вырабатываемого ими фермента уреазы. Выделяющийся при этом аммоний заметно ощелачивает среду, что легко определить по изменению цвета индикатора (фенолового красного). Указанная активность Т-штаммов микоплазм дала основание переклассифицировать их в особый род ***U. urealiticum***.

В соответствии с электронно-микроскопическими исследованиями клетки *U. urealiticum* морфологически можно условно разделить на 3 типа:

малые (120—150 нм) с гомогенной цитоплазмой и множеством рибосом; средние (500—750 нм) с рибосомами по периферии; большие, раздутые с леотидом, представленным негомогенной цитоплазмой и выраженным нуква Н. В., 1976].

У мужчин *U. urealiticum* играют более важную роль в развитии патологии уретры и придаточных половых желез, чем *M. hominis*. Женщины же часто являются бессимптомными носителями уреоплазм. Последние чаще выявляются у женщин с повышенной сексуальной активностью, при воспалительных заболеваниях половых органов и у беременных [Taylor-Robinson D., McCormack W. M., 1980]. Однако в 83—87 % случаев они были выявлены у женщин, имевших половой контакт с мужчинами, больными для *Mollicutes* особенностью *U. urealiticum* является их протеазная активность, направленная на IgA человека [Robertson J. A., Stenke G. W., 1982]. Специфическая протеаза обнаружена у всех ее штаммов. Под ее действием IgA расщепляется на фрагменты с молекулярной массой 110 и 50 кДа. Фермент устойчив к действию ЭДТА и чувствителен к трипсину. Известно 16 серотипов *U. urealiticum* [Lin J.-S. L., 1985]. Отдельные серотипы имеют между собой серологические перекресты благодаря наличию в мембране различных сероваров сложного многополостного антигена [Teng L. J. et al., 1994]. При этом от 10 до 40 % выделенных от больных культур представляли собой смесь сероваров [Lin J.-S. L., 1985].

Частота выявления уреоплазм при негонококковых уретритах у мужчин, по данным И. И. Маврова (1987) и В. А. Козлюка и соавт. (2002), приближается к 50 %. Доказательства развития уретритов уреоплазменной природы были получены также при заражении добровольцев и в экспериментах по заражению обезьян [Джикидзе Э. К. и др., 1987].

Уреоплазменные простатиты — довольно частое проявление уреоплазменной инфекции. Однако ряд авторов отрицают роль уреоплазм в их развитии [Shortliffe L. M. D. et al., 1985; Meares E. M., 1992]. *U. urealiticum* выделяли как из секрета предстательной железы, так и из мочи [Teng K. et al., 1994] или из эякулята [Corradi G. et al., 1992]. W. Weidner и соавт. (1983) пришли к выводу, что *U. urealiticum* могут быть связаны с развитием хронического простатита. Они обнаружили большую концентрацию возбудителей (более 10^3 /мл) в секрете предстательной железы, эякуляте и моче, полученной после массажа железы при обследовании 700 больных хроническим простатитом. По данным Н. Brunner и соавт. (1983), десятикратное увеличение концентрации уреоплазм в секрете (при его культуральном исследовании) по сравнению с их концентрацией в моче было выявлено у 82 (13,7 %) из 597 больных абактериальным простатитом. Таковы же "уреоплазмо-ассоциированные простатиты" обнаруживались у 131 (9 %) из 1461 больного хроническим простатитом [Weidner W. et al., 1991]. В подтверждение этиологической роли *U. urealiticum* в развитии простатита, J. T. Isaacs (1993) выделил этот возбудитель из секрета предстательной железы в концентрации, превышающей 10^3 /мл у 11 (8 %) из 131 больного хроническим абактериальным простатитом, а M. Okhawa и соавт. — у 18 (13 %) из 143 больных простатитом, при этом подчеркивая, что назначение им офлоксацина или миноциклина привело к элиминации этих возбудителей и устранению симптомов заболевания в 10 (71 %) случаях. К сожалению и устранению симптомов заболевания в 10 (71 %) случаях.

нии, этиологическая роль *U. urealyticum* в этих случаях не подтверждалась выявлением антигенспецифических антител в секрете железы [Shocliffe L. M. D. et al., 1985].

Считается, что бесплодие у мужчин, вызванное уреэплазмами, может быть обусловлено как воспалительным процессом в предстательной железе, так и влиянием уреэплазм непосредственно на сперматозоиды и их подвижность. Специфические клеточные иммунные реакции на введение антигенов уреэплазм определяются у инфицированных животных в течение 1,5 лет после заражения [Пронин А. В. и др., 1985]. Персистенция уреэплазм у кроликов было обусловлено подавлением специфических иммунных реакций, связанным с активацией супрессорных клеток. В эксперименте по интравуретральному заражению обезьян уреэплазмами (или уреэплазмами в сочетании с микоплазмами) наблюдались клинические и морфологические признаки уретрита с развитием лимфоидной инфильтрации слизистой оболочки уретры и мочевого пузыря. В строме предстательной железы при этом была выражена очаговая лимфоцитарная инфильтрация [Джигидзе Э. К. и др., 1987].

По данным Ю. В. Вульфовой и соавт. (1995), при обследовании 630 больных с урогенитальной патологией было установлено, что в большинстве случаев (91–100 %) они инфицированы *M. hominis* и/или *U. urealyticum*. Доказано, что *M. hominis* и *U. urealyticum* могут персистировать не только в урогенитальном, но и в респираторном тракте, а также в других тканях организма. Не исключена возможность транзитного гематогенного заноса этих возбудителей из очага их персистенции в другие ткани при нарушении естественных барьеров (травма) и различных стрессорных состояниях организма, сопровождающихся иммуносупрессией.

Среди 1985 больных хроническим простатитом *M. hominis* и/или *U. urealyticum* обнаружены в отделяемом уретры (34,8 % случаев) и в эякуляте (37 %). При этом в эякуляте чаще выявлялись *U. urealyticum*, чем *M. hominis*: 79,8 и 29,2 % соответственно [Cottadi C. et al., 1992], причем в 89,8 % случаев их количество достигало 10^6 КОЕ/мл или выше [Cottadi C. et al., 1992]. Авторы подчеркивают, что микоплазменная и уреэплазменная урогенитальная инфекция существенно снижают мужскую фертильность.

M. hominis и *U. urealyticum* часто встречаются в ассоциации с гарднереллами и гонококками. В частности, смешанную микоплазменно-гарднереллезную ассоциацию, выявленную у 13,3 % больных нехламидийными негонекокковыми уретритами, В. А. Козлюк и соавт. (2002) объясняют, с одной стороны, способностью микоплазм и гарднерелл проявлять свою патогенность в условиях подавления защитно-барьерных механизмов урогенитального тракта, а с другой — присущим обоим возбудителям свойством оказывать попередающее действие на эпителиоциты и эффекторные клетки местной защиты [Тэйлор-Робинсон Д., 1998; Jensen J. S. et al., 1998]. По данным В. В. Делекторского и соавт. (1983), генитальные микоплазмы выявлялись у 78 из 117 мужчин со сложной неосложненной гонореей (*U. urealyticum* — у 45, *M. hominis* — у 46, ассоциация *U. urealyticum* и *M. hominis* с гонококками — у 27 больных). Авторы предполагают, что воздействие на гонококк метаболитами уреэплазм, в частности аммиаком, повышает адаптационные возможности гонококка. Гонококки практически недоступны или малодоступны для фагоцитов. Внешнее покрытие образуется не только у гонококков, но и у уреэплазм.

До последнего времени оставался открытым вопрос о возможности фагоцитоза уреэплазм. В. В. Делекторский и соавт. (1987) установили, что эти микроорганизмы фагоцитируются нейтрофилами. Фагоцитоз прекращает четкую структуру, что свидетельствует об эндоситозе.

В литературе последних лет все чаще сообщается о важной роли в развитии урогенитальной патологии у мужчин и женщин *M. genitalium*, клетки обладают терминальной органеллой длиной 210–215 нм и шириной 30–60 нм. С помощью этой структуры микроорганизмы связываются с эритроцитами и другими клетками эукариот. Структурно отличается от других видов микоплазм, но содержит мембранный антиген P₂ с молекулярной массой 140 кДа, уникальный общий антиген с P₁ минимальной структуры и является главным антигеном и иммуногеном микроорганизма. Частота выявления *M. genitalium* с помощью выявления ее ДНК-нуклеотидных последовательностей среди мужчин с язвочками уретры варьирует от 8,1 до 19,4 % [Козлюк В. А. и др., 2002; Chanon A. et al., 1995; Casin I. et al., 1995].

По данным Д. Т. Нортон и соавт. (1988), выявлялись *M. genitalium* у 27 % мужчин с явлениями уретрита, этот вид микоплазм чаще встречается у гомосексуальных и бисексуальных, чем у гетеросексуальных, мужчин. Авторы отметили повышение титров антител к *M. genitalium* у 29 % мужчин с негонекокковыми уретритами и только у 12 % клинически здоровых мужчин. Антитела к этому виду микоплазм также были выявлены у 7 из 8 женщин, страдавших воспалительными заболеваниями тазовых органов, тогда как у клинически здоровых девушек эти антитела не обнаруживались [Thara S., Kenney G. E., 1987]. С помощью ПЦР *M. genitalium* были обнаружены у 3 (15 %) пациенток с острым гонорейным уретритом, у 3 (10 %) больных с хламидийным уретритом, у 4 (13 %) с острым негонекокковым уретритом нехламидийной этиологии, у 10 (27 %) с хроническими и рецидивирующими негонекокковыми уретритами и у 10 (12 %) клинически здоровых лиц [Norton T. et al., 1988].

По-видимому, *M. genitalium* в большей мере причастна к развитию хронических и рецидивирующих негонекокковых уретритов, в том числе и их осложнений, таких как хронический простатит. Об этом косвенно свидетельствует сообщение об обнаружении *M. genitalium* в уретре и синовиальной жидкости у мужчин с синдромом Рейтера [Taylor-Robinson D. et al., 1994].

2.4.3. Хронический трихомонадный простатит

Возбудители трихомониаза (рис. 5) — влагалищные трихомонады (*Trichomonas vaginalis*) — простейшие аэротолерантные анаэробы со своеобразным энергетическим метаболизмом, относятся к семейству *Trichomonadidae*, роду *Trichomonas*, являются единственными патогенными видами трихомонад человека, причем вызываемые ими поражения, как правило, ограничены мочеполовыми органами.

Распространенность трихомониаза высока, хотя и существенно варьиру-



Рис. 5. *Trichomonas vaginalis* в мазке из уретры. Окраска гуанидиновым синим. $\times 100$

путь инфицирования трихомонадами мужчин. Частота выявления трихомонад у больных с симптомами хронического простатита, по данным ряда авторов, сравнима с частотой выявления хламидий [Krieger J., Egan K., 1991] и достигает 85 % [Kuberski T., 1980; Krieger J., 1981]. Этиологическая роль трихомонад в развитии простатита подтверждена многими исследователями [Drummond A. C., 1936; Kawamura N., 1973; Gardner W. Jr. et al., 1986; Kurnatowska A. et al., 1990]. Он чаще выявляется у пациентов с длительно существующими симптомами простатита, у которых лечение антибактериальными препаратами было неэффективным [Kuberski T., 1980].

Трихомонада представляет собой одноклеточный организм обычно грушевидной формы. Размеры их подвержены значительным колебаниям в зависимости от темпа размножения, условий роста, особенностей штамма. Величина их колеблется от 8 до 24 мкм. Kraus (1966) чаще находил мелкие особи (8–11 мкм) при остром заболевании, а крупные (30–45 мкм) — при хроническом. На переднем конце тела трихомонады имеются 4 свободных жгутика, отходящие от блефаробластов, расположенных под внешней оболочкой. Пятый (возвратный) жгутик идет назад приблизительно до трети длины тела, образуя край ундулирующей мембраны, сформированной из перипласта (внешняя оболочка). Небольшое ядро лежит ближе к переднему концу тела. Через все тело трихомонады проходит опорный стержень-аксостиль, выступающий наружу в виде шипика. В электронном микроскопе видны гранулы, образующие конгломераты около ядра, пищеварительные вакуоли, иногда содержащие фагоцитированные бактерии и другие частицы, а также другие органоиды. В частности, важное значение в энергетическом метаболизме влагалищных трихомонад имеют гидрогеносомы (паракостальные или парааксобилярные гранулы) — органоиды с диаметром от 0,2 до 0,4 мкм, окруженные мембраной с линзовидными утолщениями и заполненные гомогенным матриксом. Они являются аналогом митохондрий.

Трихомонады активно подвижны в результате движений жгутиков и ундулирующей мембраны. В определенных условиях они образуют широкие псевдоподии, обеспечивающие амёбовидное передвижение. Высокая пластичность цитоплазмы позволяет трихомонаде настолько изменять свою форму, что она способна внедряться в очень узкие промежутки между клетками. Таким образом, трихомонады могут существовать не только в

ет в различных группах. В частности, распространенность его среди коренного населения Папуа-Новой Гвинеи составляет 10,9 %, а среди белого населения — 0 % [Zigas V., 1977]. Среди мужчин распространенность трихомониаза ниже, чем среди женщин, у которых она с возрастом постепенно увеличивается [Бодэн Ф. Д., Гарнет Д. П., 2001].

Впервые *T. vaginalis* были обнаружены во влагалище у женщины A. F. Donne в 1836 г. В 1927 г. A. Сарек впервые установил половой

жгутиковой (вегетативной) форме, но и в амёбовидной форме, при которой движения жгутиков не видны, а перемещение самого паразита происходит настолько медленно, что он кажется неподвижным. В такой "неподвижной" стадии трихомонады либо совсем лишены жгутиков, либо прижимаются к телу, вследствие чего их нельзя рассмотреть. Трихомонады в амёбовидной форме полностью повторяют рельеф эпителиальной клетки, с которой они соприкасаются, и могут поглощать ее целиком или частично.

Трихомонады поражают лишь плоский эпителий [ВОЗ, 1984]. Основным местом обитания трихомонад у мужчин является уретра, откуда возбудитель проникает в ее железы и лакуны. Экспериментально доказана возможность распространения трихомонад по лимфатическим путям и их попадания в лимфатические узлы.

Патогенез повреждения трихомонадами клеток не ясен, но установлено, что оно происходит только при непосредственном контакте паразита с клеткой хозяина. Токсина трихомонады не образуют.

В мочеполовых органах трихомонады вызывают более или менее выраженное воспаление, но часто их присутствие не сопровождается какими-либо симптомами (асимптомная инфекция). В исследовании, включавшем 447 посетителей клиники ЗППП в США, симптомы заболевания наблюдались у 27 (54 %) больных трихомониазом мужчин [Krieger J. N. et al., 1993]. По мнению Ф. Д. Бодэн и Д. П. Гарнет (2001), эти данные можно считать верхней границей доли больных с клиническими проявлениями трихомониаза.

Иногда в половых органах, особенно у мужчин, паразиты погибают сразу же или через непродолжительное время (транзитное носительство). Причины носительства не установлены. Предполагается роль случайных обстоятельств: механического удаления мочой не успевших фиксироваться к эпителиальным клеткам трихомонад, присутствие химических веществ или продуктов метаболизма, ингибирующих паразитов и т. п.

Антигенность трихомонад обусловлена наличием на их поверхности различных протеинов, таких как протеин P270, адгезин, железосвязывающий и железосодержащий протеины, комплемент. У больных и переболевших трихомониазом образуются различные сывороточные (IgG, IgA и IgM против протеина P270, цистеинпротеаз и т. д.), а у женщин и секреторные антитела (IgA и IgG), но они не способны обеспечить противоионный иммунитет и предотвратить повторное заражение. "Низкий уровень иммунного ответа, характерный для данного заболевания, вероятнее всего, связан с особенностями взаимодействия паразита с организмом-хозяином, так как в данном случае нет ни инвазии тканей, ни выделения токсичных или антигенных продуктов" [ВОЗ, 1984].

Урогенитальный трихомониаз как моноинфекция, по данным И. С. Анчупане (1992), встречается у 10,5 % больных, а в 89,5 % случаев ассоциируется с другими патогенными микроорганизмами.

Смешанная бактериально-трихомонадная, трихомонадно-гонорейная и трихомонадно-кандидозная инфекция, по данным И. Ф. Юнда и соавт. (1988), отмечалась у 309 (80 %) больных. При бактериологическом исследовании выделены α - и β -гемолитические стрептококки, энтерококки (47,2 %), *Staph. epidermidis* (13,3 %), *Staph. saprophyticus* (12,5 %), *Staph. aureus* (2,4 %), *Escherichia coli* (*E. coli*) (4,2 %), *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) (2,3 %), *Klebsiella* (3,4 %), *Enterobacter* (1,8 %), *Pseudomonas* (3,5 %) и др.

При смешанной инфекции трихомонады нередко являются резервуаром сохранения патогенных микроорганизмов. Гонококки, уреаплазмы, хламидии, гарднереллы персистируют внутри трихомонад во время лечения соответствующей микробной инфекции и являются причиной рецидива сопутствующего трихомонозу заболевания.

В последние годы с помощью современных методов диагностики (культуральных, ПЦР и др.) частота выявления трихомонад у мужчин с симптомами уретрита составляет около 10 % [Krieger J. N. et al., 1993].

При трихомонадном уретрите **хронический простатит** диагностируется у 11,5—40 % больных [Жуков В. И., 1983; Schiefer H. G., 1994], а по данным И. Ф. Юнда и соавт. (1988) — у 94 % при использовании иммунопероксидазной техники. *T. vaginalis* были идентифицированы в интраэпителиальных вакуолях в подслизистом слое и строме простаты [Gardner W. A. et al., 1986]. Несмотря на высокое содержание протистоцидно действующего цинка и других антимикробных факторов в секрете железы, трихомонады обладают выраженной склонностью к асцензии и своеобразным простатотропизмом, что дало основание Е. Crowley (1964) считать именно предстательную железу основным местом обитания паразитов у мужчин. Трихомонады нередко обнаруживаются в секрете предстательной железы при хроническом простатите, а также в пальпаторно не измененной, с нормальным содержанием лейкоцитов предстательной железе (трихомонадоносительство). Патогенное значение трихомонад в происхождении хронического простатита подтверждается эффективностью противотрихомонадных препаратов.

Обычно обусловленное трихомонадами поражение предстательной железы имеет хронический, малосимптомный характер, ограничиваясь поражением выводных протоков (катаральный простатит). Нередко трихомонады не вызывают клинических симптомов простатита [Gardner W. A. et al., 1986]. Такое асимптомное носительство трихомонад в предстательной железе Г. А. Воскресенская (1969) обнаружила у 27,8 % обследованных. Несмотря на возможность длительного бессимптомного течения хронического простатита, вызванного трихомонадами, последние сохраняют патогенность и обуславливают инфицирование партнерши при половом акте. В других случаях периодически возникают воспаления уретры, кажущиеся совершенно необъяснимыми.

Описаны и острые трихомонадные простатиты, осложнившиеся абсцессом предстательной железы, что, очевидно, связано со смешанной инфекцией. Трихомонады в ассоциации с другими возбудителями ЗППП мы нередко выявляли и у больных хроническим простатитом.

Учитывая высокую частоту трихомонадной инвазии у больных хроническим простатитом, Ю. С. Куликов и соавт. (1984) настаивают на проведении противотрихомонадной терапии всем больным и их половым партнерам независимо от того, обнаружены трихомонады или нет.

2.4.4. Хронический гонорейный простатит

В доантибактериальную эру *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) была самой частой причиной простатита. Этим осложнением сопровождалось до

90 % гонорейных уретритов [Schiefer H. G., 1994]. *N. gonorrhoeae* была также наиболее частой причиной абсцесса предстательной железы [Sargent J. C., Irwin R., 1931]. В настоящее время хронический гонорейный простатит обнаруживается при торпидном хроническом гонорейном уретрите. По нашим данным, среди 188 больных хроническим гонорейным уретритом частота хронического простатита составила 61,2 %, а его удельный вес в общей структуре хронического простатита достигает 27,5 %. Примерно такая же частота хронического простатита выявлена D. Danielson и L. Molin (1971), которые обследовали больных различными формами неосложненного гонорейного уретрита через 2—3 нед после окончания их лечения: в секрете предстательной железы микроорганизмы, подобные *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*), были выявлены методом прямой микроскопии у 67 % больных, методом иммунофлюоресцентного окрашивания — у 40 %, но ни в одном случае гонококки не определялись в секрете бактериологически, хотя иммунный ответ на гонококковый антиген оказался положительным у 78 % больных с положительным иммунофлюоресцентным окрашиванием секрета на гонококки и только у 27 % — с отрицательным иммунофлюоресцентным окрашиванием. Авторы пришли к заключению, что гонококки могут поражать предстательную железу и при остром гонорейном уретрите, стандартная антибактериальная терапия которого далеко не всегда приводит к элиминации гонококков из придаточных половых желез, включая предстательную железу.

S. Colleen и P.-A. Mardh сообщали об обнаружении гонококков в секрете предстательной железы у мужчин, у которых они не выявлялись при культуральном исследовании отделяемого уретры [Colleen S., Mardh P.-A., 1975]. С начала 80-х годов гонорейный простатит в развитых странах встречается редко [Krieger J., Mc Conalgle L., 1980; Berger R. E. et al., 1989; Lipski B. A., 1989].

Возбудитель гонореи — **гонококк** (рис. 6), открытый в 1879 г. А. Нейсеном, по классификации Берджи входит в род *Neisseria*. Гонококк является грамотрицательным диплококком, по форме сходным с кофейными зернами, сложенными вогнутыми сторонами. Длина его колеблется от 1,25 до 1,6 мкм, поперечник — от 0,7 до 0,8 мкм. Гонококки имеют трехслойную наружную стенку и цитоплазматическую мембрану, цитоплазму с рибосомами и ядерную вакуоль.

Вирулентные виды гонококков содержат поверхностные пили. С их помощью гонококки прочно фиксируются на поверхности эпителиальных клеток хозяина. Пили придают гонококку способность преодолевать электростатический барьер отторжения, всегда существующий между микроорганизмом и клеткой хозяина. Им приписываются не только вирулентные свойства, но и передача генетической информации. Гонококки без пилей не вызывают уретрита у мужчин, а



Рис. 6. *Neisseria gonorrhoeae* в мазке из уретры. Окраска гематоксилином и эозином. ×40

гонококки с их наличием вызывают его классические проявления [Swanson J. et al., 1987], более резистентны к фагоцитозу и к бактерицидному действию нормальной человеческой сыворотки крови.

Гонококки способны переходить из пилированной в непилированную фазу и обратно в зависимости от того, экспрессируются ли гены пилей, что, в свою очередь, регулируется различными типами гонококковых протеинов [Taha M. et al., 1990]. Если гены пилей уничтожаются, микроб не реверсирует в пилированное состояние. Существующие внутривидовые и межвидовые различия пилей обусловлены главным образом различиями в их терминальной карбоксильной части. Гены, ответственные за эти антигенные вариации, расположены вдоль хромосомы гонококка. Антигенные вариации опосредуются внутриклеточными рекомбинациями (вставки, делеции, конверсия копий гена в место экспрессии) или трансформацией генов ДНК пилей [Seifert H. et al., 1988]. Эта вариабельная часть пилей является **иммунодоминантной**, так как именно против нее направлен первичный иммунный ответ организма.

Другие поверхностные структуры гонококков, такие как протеины 1, 2, 3 и липополисахарид (ЛПС), обуславливают индивидуальные особенности различных видов гонококков, идентифицируемые при серотипировании.

Протеин 1 — основной и всегда экспрессирующийся протеин наружной мембраны гонококка. Его мол. масса колеблется от 32 до 37 кДа. Антитела к протеину 1 вырабатываются в сыворотке крови и в секрете половых желез [Hicks C. V. et al., 1987]. Сывороточные антитела обладают как бактерицидным, так и бактериостатическим действием. Каждый вид гонококка вырабатывает соответствующий антигенно стабильный протеин 1, что используется для классификации гонококков. Выделяют два подкласса протеина 1 — протеин 1А и 1В. В анализе коаггутинации, применяемом наиболее часто, используют 6 протеинов 1А-моноклональных антител и 6 протеинов 1В-моноклональных антител. На основании панели реакций этих антител каждый вид может быть классифицирован как серовар [Knapp J. S., 1988]. К настоящему времени распознано 24 серовара протеина 1А и 32 серовара протеина 1В. Гонококки с протеином 1А чаще ассоциируются с диссеминированной гонококковой инфекцией и резистентны к бактерицидному действию нормальной (неинфицированной) человеческой сыворотки. Микроорганизмы с протеином 1В более тесно ассоциируются с резистентностью к антибиотикам [Rice R. J. et al., 1986].

К протеину 2 относится семейство термоллабильных протеинов наружной мембраны гонококков с мол. массой 24—30 кДа. Они имеют большую межвидовую вариабельность. Протеин 2 не всегда экспрессируется, способствует лучшей адгезии гонококков друг с другом [Novotny P., Caronley K., 1978].

Протеин 3 всегда антигенно стабилен [Blake M. S. et al., 1989]. Он слабо иммуногенен, но антитела к нему обладают способностью блокировать бактерицидные антитела, направленные на другие поверхностные антигены (ЛПС, протеин 1). Его роль в патогенезе гонорее не ясна. Протеин 3 тесно связан с протеином 1, но значение этой ассоциации также не определено.

Главный Fe-регулирующий протеин является протеином с мол. массой 37 кД, общим среди всех родов бактерий, забирающих Fe прямо из специфических Fe-связывающих протеинов хозяина: лактоферринов, трансферринов [Morse S. A. et al., 1988]. Этот протеин важен для выживания микроорганизма. У больных с гонококковой инфекцией обнаруживают антитела

к главному Fe-регулирующему протеину, но их роль в патогенезе гонорее не изучена.

Гонококки выделяют протеазу, расщепляющую человеческий IgA. При этом IgA теряют свою активность. Роль протеазы IgA в патогенезе выяснена недостаточно. Антитела к ней редко обнаруживаются у больных гонореей. Стенка гонококка содержит также ЛПС.

Инвазия гонококков сопровождается как гуморальной, так и клеточной иммунными реакциями. Обнаруживаемые в сыворотке крови противогонококковые антитела относятся к IgG, IgM, IgA. Данные о преобладании тех или иных классов иммуноглобулинов в различные периоды и при различных формах гонорее противоречивы. Возможно, эти противоречия обусловлены сложностями антигенного строения наружной мембраны и пилей гонококков. Несмотря на то что у мужчин иммунные реакции выражены слабее, чем у женщин, именно длительность антигенного раздражения определяет выраженность гуморального и клеточного иммунного ответа больных гонореей. При хронической гонорее показатели неспецифической иммунной реактивности более выражены, чем при острой.

Клеточный иммунный ответ при гонорее характеризуется сенсibilизацией лимфоцитов к гонококковому антигену в РБТЛ, РТМЛ и РАЛ. Сенсibilизация лимфоцитов к гонококковому антигену нарастает с увеличением длительности течения инфекции и находится в обратной зависимости от количества Т-клеток и их способности трансформироваться в blastы под воздействием неспецифических митогенов.

Уровень противогонококковых антител нормализуется после успешного лечения гонорее, при этом быстрее снижается концентрация IgM и IgA, медленнее — IgG. Это, по-видимому, обусловлено неодинаковым временем полураспада иммуноглобулинов разных классов. У больных чаще всего выявляют секреторные антитела разных классов в уретральном отделяемом, семенной жидкости, секрете предстательной железы.

Местный иммунный ответ выражается в пролиферации иммунокомпетентных клеток, входящих в состав слизистой оболочки половых органов и продуцирующих преимущественно секреторные IgA наряду с IgG и IgM. Противогонококковые антитела частично могут проникать в секрет соответствующих органов из сыворотки крови. Антитела в отделяемом различных отделов половых органов, по-видимому, могут действовать путем обволакивания или агглютинации гонококков, ограничивая тем самым их размножение или препятствуя проникновению через поверхность слизистых оболочек [ВОЗ, 1980].

Несмотря на высокий титр специфических антител в сыворотке крови и выраженную сенсibilизацию лимфоцитов гонококками, значительная часть переболевших гонореей заражается ею повторно. Кроме реинфекции, возможна суперинфекция при сохранении гонококков в организме.

Мы обнаружили хронический простатит у 72,2 % больных хроническим гонорейным уретритом, однако гонококки в секрете предстательной железы у больных хроническим гонорейным простатитом выделяются редко, особенно если больные ранее получали достаточные дозы антибиотиков.

терий в отношении патогенных уретритов, — это отсутствие в их составе кислородной, производимой в процессе выживания хламидий и уреаплазм, так же как и наличие, производимой в процессе выживания хламидий и уреаплазм, выделенных наиболее частыми патогенными агентами патогенных уретритов. Очевидно, что большинство случаев о бактериальных уретритах основаны на неправильной оценке роли обнаруженных микроорганизмов. Выделение в мазках из уретры (мазок бактерий на окислительность (и их принадлежность рода, поскольку в культуре чаще всего изолируют не колонии возбудителей, а лишь сопутствующую флору — индикаторной среды) является лишь так же, как и при уретритах, свидетельством "бактериальности". Конечно, это не означает, что уретриты, вызванные стафилококками, стрептококками и другими факультативными бактериями, вообще не существуют. Они, несомненно, встречаются, хотя и далеко не так часто, как предполагалось ранее, и обычно возникают вследствие нисходящей уретральной инфекции, вторичной инфекции и т. п. [Bowie W. R., 1984].

Бактерии только тогда можно без сомнения считать причиной воспаления предстательной железы, когда они:

- не относятся к обычным обитателям мочевого тракта,
- обладают патогенными свойствами,
- их присутствие в секрете, как правило, сопровождается воспалительной реакцией.

Симптомы бактериальных уретритов венерического происхождения у мужчин либо не принимаются во внимание [ВОЗ, 1984], либо допускаются как большая редкость [Bowie W. R., 1984]. Клинический спектр бактериальных инфекций, передающихся половым путем, в последние годы расширился лишь за счет *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*), стрептококков группы В и некоторых возбудителей кишечных инфекций.

Возбудитель *G. vaginalis*, ранее называвшийся *Lactobacillus vaginalis* и *Streptococcus vaginalis*, впервые обнаружен S. Leopold (1953) у мужчин с вагинальным уретритом, а в 1955 г. Н. Е. Gardner и С. Д. Duke сообщили, что ими выявлен новый возбудитель вагинитов, относящийся к группе *Lactobacillus*. В 1984 г. на международной конференции в Стокгольме был принят термин "бактериальный вагиноз".

Бактериальный вагиноз характеризуется изменениями экосистемы влагалища, выражающимися в замещении доминирующих в микрофлоре влагалища микроорганизмов рода *Lactobacillus* ассоциацией различных бактерий, в том числе *G. vaginalis*, анаэробов (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus* spp.) и *M. hominis*. Причины таких нарушений неизвестны, хотя определенное значение может иметь уменьшение количества лактобактерий, вырабатывающих перекись водорода (локальную токсическое действие на *G. vaginalis* и многие другие бактерии). Выявление одного или нескольких видов этих микроорганизмов во влагалище (инотла их обнаруживают во влагалище в небольшом количестве и при отсутствии признаков вагиноза) может происходить из пищеварительного тракта. *G. vaginalis* обычно не вызывает симптомов вагиноза, но они обнаруживаются и быстро размножаются при этом заболевании, кроме того, они обладают выраженной способностью к адгезии к эпителиальным клеткам как *in vivo*, так и *in vitro*. В настоящее время считается, что для развития бактериального вагиноза необходимо наличие конкурентного

факта одного или нескольких анаэробных микроорганизмов [Lefert J. C., 1993]. Существует прямая зависимость носительства *G. vaginalis* в половых органах от характера половой жизни: тип микроорганизма не выделен у мита и почти часто — у пациентов венерического вагиноза.

G. vaginalis — грамположительные палочки (0,3 × 0,2 мкм) без капсулы, неподвижные палочки, растущие только на окислительных средах в атмосфере CO_2 . Они являются облигатно-аэробными штаммы. *G. vaginalis* продуцирует ацидоферментацию является мелочная и муравьиная кислоты. *G. vaginalis* часто встречается при воспалении мочеполовых органов у женщин, реже обнаруживается у мужчин, хотя по данным Д. Тейлор-Робинсона (1998) выявляется не менее чем у 94–96% мужчин — половых партнеров женщины, страдающих бактериальным вагинозом. *G. vaginalis* колонизирует уретральную эпителию мужчин, которые могут затем инфицировать или реинфицировать женщин [Villegas Castrejon H. et al., 1995]. Половой путь передачи также подтвержден заражением добровольцев чистой культурой *G. vaginalis*. Однако вирулентность микроорганизма невелика, и это ограничивает его заразительность. Попадая во влагалище и уретру женщины и мужчины, *G. vaginalis* проникает в цитоплазму эпителиальных клеток и прикрепляется к их поверхности, образуя клеткам характерный "прикрепленный" вид. Именно эти клетки называются "ключевыми". Такие же множественные эпителиальные клетки с бактериями, прикрепленными к ним и расположенными внутри цитоплазмы, были обнаружены в семенной жидкости [Villegas Castrejon H. et al., 1995]. Несмотря на то что микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом, редко персистируют в мужской уретре, у мужчин — половых партнеров женщин с бактериальным вагинозом — находят микроорганизм *G. vaginalis*, рода *Mobiluncus* (рис. 7), *M. hominis*.

Организмы рода *Mobiluncus* — грамположительные палочки, строгие анаэробы. В световом микроскопе обнаруживают 3 типа клеток: первый и второй типы представлены крупными палочками размером 0,25–4,5 мкм в виде "полумесяца" (с заостренными концами). По данным И. К. Тулайновой (1989), чаще встречаются палочки с более насыщенным окрашиванием в центре и бесцветными концами. Микроорганизмы другого типа равномерно окрашиваются на всем протяжении. Третий тип — маленькие палочки (размер от 1 до 3 мкм) в виде полумесяца. Окрашивание по периферии клеток создает впечатление, будто они состоят из двух половинок. Организмы рода *Mobiluncus* также могут оседать на эпителии с образованием клеток, подобных "ключевым", и склеиваться вокруг него и в межклеточном пространстве. Они выявлены у 36,8% мужчин — половых партнеров женщины, стра-

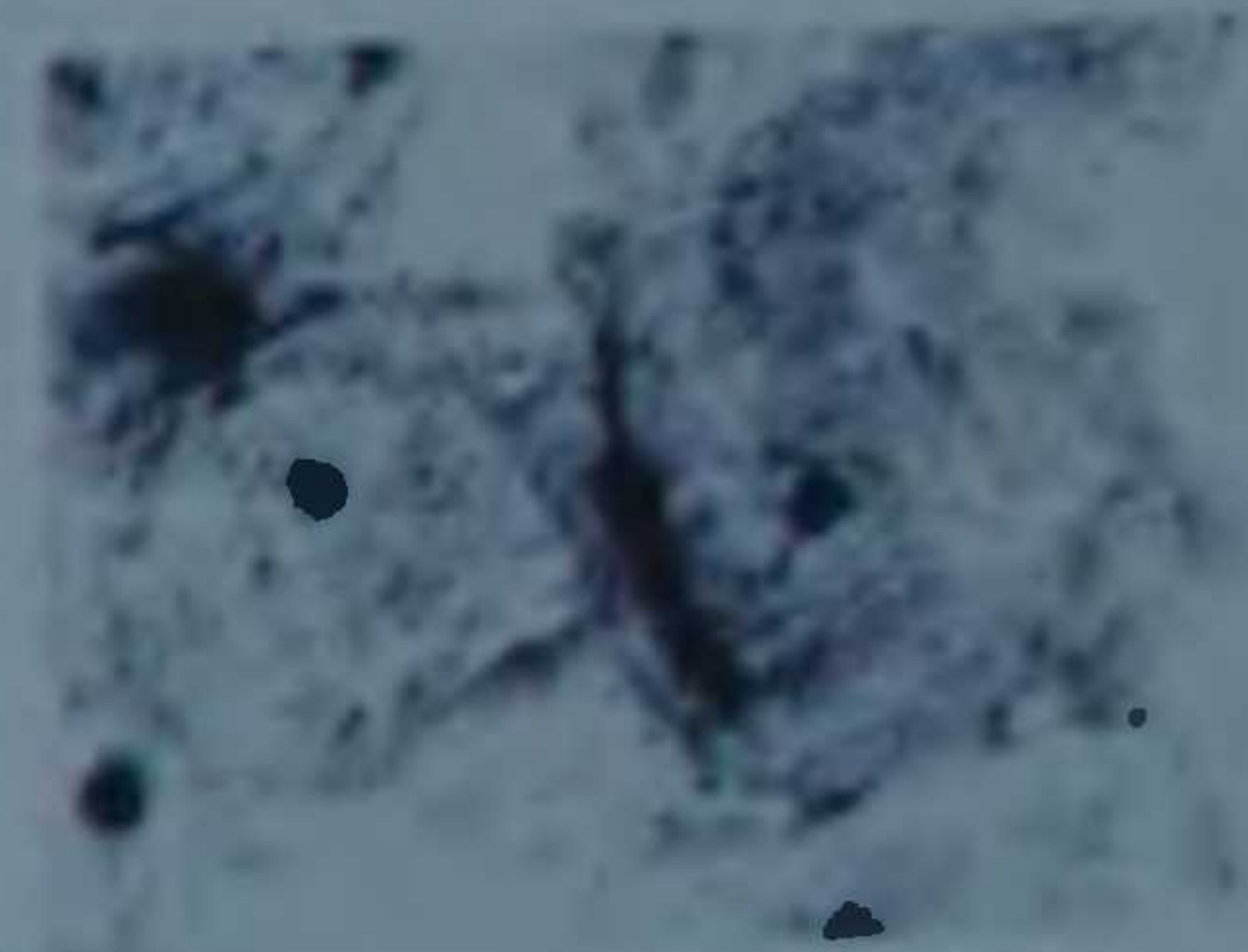


Рис. 7. *Gardnerella vaginalis* и *Mobiluncus* в "ключевых" клетках. Окраска гематооксином и эозином. ×100.

давших заболеванием урогенитального тракта, вызванных вагинальной гарднереллой [Тулаинова И. К., 1989]. *G. vaginalis* были обнаружены у 88,8 % мужчин — половых партнеров женщин, больных бактериальным вагинозом [Шецирули Л. Т., Хотонашвили Л. Д., 1989], причем не только у мужчин с симптомами уретрита, но и у внешне здоровых. Taylor-Robinson и соавт. (1985) выявили *G. vaginalis* у 4 из 22 мужчин, больных уретритом, и у 2 из 22 мужчин без симптомов уретрита. Уретрит, при котором выделяются *G. vaginalis*, обычно протекает малосимптомно и имеет тенденцию к самопроизвольному клиническому излечению [Теохаров Б. А., 1968]. Тем не менее течение этих уретритов изредка осложняется простатитом, куперитом, эпидидимитом [Кривошеев Б. Н. и др., 1991]. Пока не ясно, связано ли в таких случаях развитие хронического простатита непосредственно с *G. vaginalis* или сопутствующими гарднереллезу инфекционными агентами. В частности, у некоторых больных из уретры были выделены анаэробные бактерии родов *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* и др., но их роль в патологии уретритов у мужчин не раскрыта [Тулаинова И. К., 1989]. По данным К. Я. Терешина и Т. Г. Бережной (1996), среди пациентов кабинета мужского бесплодия частота гарднереллезного простатита составляла 13,3 %, а гарднереллезно-трихомонадного — 46,6 %.

Патогенез бактериальных уретритов нуждается в дальнейшем изучении. Слизистая оболочка уретры здоровых мужчин резистентна ко многим слабо- или условно-патогенным микроорганизмам, в том числе и к *G. vaginalis*. Возможно, возникновению патологического процесса, обусловленного *G. vaginalis*, способствуют перенесенные в прошлом воспаления уретры, нарушение нормальных механизмов защиты слизистой оболочки и повторный контакт с источником инфекции, обеспечивающий попадание на слизистую оболочку большого числа возбудителей.

При хронических простатитах, как и при негонококковых уретритах, в культурах вырастают чрезвычайно многообразные микроорганизмы. J. Uldrich (1957), троекратно исследовав секрет предстательной железы у 188 больных хроническим простатитом, у 87 выделит монокультуру [в том числе *Staph. epidermidis* — 50, *Staph. aureus haemol.* — 14, *Pneumococcus* — 7, α -*Streptococcus* — 5, *E. coli* — 3, *P. vulgaris* — 2, *Corynebact. pseudodiphther.* — 2, *Streptococcus faecalis* (*Str. faecalis*) — 1, *Aerobacter aerogenes* — 1, *Str. haemol.* — 1, *Staph. pyogenes* — 1] и у 98 больных — микробные ассоциации (в том числе *Staph. albus* — 69, *Streptococcus* — 43, *Corynebact. pseudodiphther.* — 36, *Staph. aureus haemol.* — 30, *Pneumococcus* — 23, *Str. faecalis* — 12, *E. coli* — 6, *E. coli haemol.* — 2, *Staph. pyogenes* — 4, γ -*Streptococcus* — 4, β -*Streptococcus* — 3, *Pseudomonas aeruginosa* — 1, *Str. zymogenes* — 1).

Е. М. Meares (1987) при культуральном исследовании секрета предстательной железы 15 больных хроническим бактериальным простатитом установил, что примерно 82 % из них были инфицированы одним возбудителем, остальные — двумя и более. У 10 больных были выделены *E. coli*, у 2 — *Enterococcus*, у 2 — *Klebsiella*, у 2 — *P. mirabilis*, у 1 больного — *Pseudomonas*, у 1 — *Enterobacter aerogenes* и у 1 — *P. morganii*. Автор считает, что роль грамположительных микроорганизмов в качестве возбудителей простатита спорна, а коагулазоотрицательных стафилококков, микрококков, стрептококков не группы D, дифтероидов сомнительна, так как эти микроорганизмы в отличие от грамотрицательных бактерий и энтерокок-

ков не размножаются в предстательной железе и не вызывают рецидивов инфекции мочевого тракта.

М. Ф. Трапезникова и соавт. (1995) при микробиологическом исследовании секрета предстательной железы 30 больных хроническим бактериальным простатитом выделили 49 культур 7 видов микроорганизмов (их у 12 больных микроорганизмы были найдены в монокультуре, причем особенно часто встречались *Staph. epidermidis* (6 культур, у 50 % больных), *Str. faecalis* (у 16,7 % больных); у 25 % больных были выделены грамотрицательные энтеробактерии: 2 культуры *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) и 1 культура *E. coli*. Ассоциативная микрофлора была представлена преимущественно грамположительными кокками в двухкомпонентных ассоциациях, причем явно преобладали стрептококки с преимущественным выделением энтерококков; наиболее распространенной ассоциацией были *Str. faecalis* и *Staph. epidermidis*.

В то же время обнаруживаемые при абактериальных простатитах грамположительные бактерии — *Streptococcus* не группы D, *Staph. epidermidis*, *micrococci*, *Staph. saprophyticus* и *Diphtheroides*, по данным Е. М. Meares (1992), не являются причинными агентами простатита, вследствие невозможности их повторного культурального выявления в секрете предстательной железы, а также неспособности вызывать иммунный ответ в секрете и рецидивы инфекций мочевого тракта у нелеченых больных.

О. Н. Костюковская и Е. А. Гладкая (1992) в секрете предстательной железы 48,7 % больных хроническим простатитом идентифицировали недифтерийные бактерии рода *Corynebacterium*. Наиболее важное значение при этом имело выделение так называемых микрокоринеформ (на кровяном агаре — точечные негемолитические колонии диаметром 0,5—1 мм, представляющие собой плеоморфные грамположительные палочки): *Corynebact. pseudogenitalium* — в 47,5 %, *Corynebact. genitalium* — в 22,5 % случаев. 30 % изучавшихся штаммов не были дифференцированы до вида. При этом 37,5 % микрокоринеформных бактерий обладали биохимическими свойствами, соответствующими коринебактериям группы JK, которые были впервые выделены в отдельную группу в 1976 г. Их отличительная особенность — высокая степень резистентности к антибиотикам. Предполагают, что полирезистентные штаммы представляют собой мутанты коринебактерий кожной флоры, прошедшие через селективный отбор антибиотикотерапии. Помимо простатита, они являются причиной септицемий, эндокардитов, поражений мягких тканей и кожи. Большинство инфекций, вызванных бактериями группы JK, это госпитальные инфекции у больных с иммунодефицитом [Wichmann S. et al., 1985].

В секрете предстательной железы больных простатитом микрокоринеформы высевались в 44,9 % случаев. Они выделялись, как правило, в ассоциации с другими микроорганизмами, но их массивность обсеменения (в среднем 10^6 КОЕ/мл) дает авторам основание полагать, что эти микроорганизмы являются условно-патогенными, способными наряду с другими потенциальными патогенами вызывать воспалительные процессы половых органов.

Вне зависимости от путей внедрения в предстательную железу различные бактерии могут обусловить клинически либо одинаковое, либо разное течение воспалительного процесса. По мнению W. Jadassohn

(1950) и др., особенно тяжело протекают простатиты, вызванные смешанной инфекцией *Staph. aureus* и *E. coli*.

Кишечная палочка, по-видимому, чаще попадает в предстательную железу гематогенно или лимфогенно из кишечника. Возможны уретральные асцендирующий путь, а также нисходящая урогенная инфекция. Колиуретрит почти регулярно осложняется простатитом, а колипростатит в свою очередь протекает с закономерным поражением задней уретры. По данным Е. М. Meares (1992), *E. coli* (наряду с *E. faecalis* и *Staph. aureus*) является частой причиной острых и хронических бактериальных простатитов, хотя, по Н. Brunner и соавт. (1983), последние выявляются всего у 5 % больных простатитом.

При общих инфекционных заболеваниях занос бактерий в предстательную железу происходит преимущественно гематогенным путем. Описаны острые и хронические простатиты, обусловленные возбудителями брюшного тифа, бруцеллеза, листериоза и др.

Туберкулезные микобактерии в предстательную железу проникают как гематогенным, так и нисходящим урогенным путем. Вместе с тем известны туберкулезные уретриты, возникшие первично вследствие полового контакта [Harkness A. H., 1950], которые могут быть источником простатита.

Редкий случай метастазирования *Klebsiella pneumoniae* в предстательную железу у 58-летнего алкоголика, страдавшего эндофтальмитом и сахарным диабетом, описали S. Ebisuno и M. Miyai (1994). В таких случаях поражение мочеполовых органов обычно бывает преходящим и маскируется общим тяжелым состоянием больных.

Хронический простатит, обусловленный *Actinomyces israelii* встречается крайне редко [de Souza E. et al., 1985]. Однако его место в общей структуре бактериальных простатитов может расти как за счет **орогенитальных контактов** (орофарингеальный и легочный актиномикоз развиваются в результате колонизации актиномицетами кариозных зубов и крипт миндалин), так и за счет широкого использования **внутриматочных противозачаточных средств** [Гремиллион Д. Г., Голбрайт М., 1988; Sykes G. S., Shally G., 1981].

2.4.6. Хронический вирусный простатит

Генитальный герпес — одна из самых распространенных форм герпетической инфекции. Вирус герпеса проникает в организм через кожу и слизистые оболочки и начинает размножаться в месте внедрения. Затем он достигает регионарных лимфатических узлов, попадает в кровь, нервные волокна и внутренние органы. Рецидив герпетической инфекции связывают с его сохранением в нервных ганглиях (спинномозговых или черепно-мозговых), где он находится в латентном состоянии. Его активация происходит под действием различных факторов: гормональных, травматических, психогенных, химических и др. [Пухнер А. Ф., Козлова В. И., 1995]. Постоянство вирусносительства в организме обеспечивается длительной взаимосвязью герпетической инфекции с форменными элементами крови — эритроцитами и лейкоцитами. Лейкоциты, например, не только фиксируют вирус герпеса: он размножается в них, причем даже у людей, имеющих антитела к этому вирусу.

Наиболее типичным представителем вирусов семейства герпеса является

ся вирус простого герпеса (ВПГ), особенно вирус простого герпеса типа 1 (ВПГ-1). По морфологическим, антигенным и физико-химическим свойствам к нему близко примыкает ВПГ-2. Одни авторы относят ВПГ-2 к "гестью и локализацией клинических проявлений герпеса [Баринский И. Ф. и др., 1986].

ВПГ является сложной структурой, окруженной капсидом икосаэдральной формы, включающим в себя 162 капсомера. Внутренняя стенка состоит из белка, вокруг которого обнаруживается линейная двунитчатая ДНК с массой 80—150 кДа. Капсид окружен липопротеидной оболочкой с шипиками на поверхности. Между капсидом и липопротеидной оболочкой расположен слой, размер которого значительно варьирует у разных вирусов герпеса [Баринский И. Ф. и др., 1986; Oxman M. N., 1992].

Герпетический уретрит впервые описан А. Klotz в 1914 г. Позднее многие авторы сообщали о его клинических особенностях и половом пути инфицирования.

В настоящее время аноурогенитальный герпес, в том числе и герпетический уретрит, относятся к ЗППП, вызванными ВПГ-1 и ВПГ-2.

Внедрившийся в уретру или кожу половых органов возбудитель после инкубации 1—2 дня (иногда 4—5 дней) вызывает клинические проявления в виде уретрита или поражений кожи. Заболевание сопровождается появлением в сыворотке крови антител, которые обнаруживаются у 10 % взрослых больных [Leinikki P., Salo O. P., 1973].

Решающее значение во взаимоотношениях вируса и хозяина принадлежит состоянию реактивности организма. С этим связано многообразие клинических проявлений герпетической инфекции: от локальных до генерализованных, от вирусносительства до хронических рецидивирующих форм. В иммунной защите участвуют специфические и неспецифические факторы. Ведущая роль принадлежит клеточному звену иммунитета. На защитные функции организма влияет также способность клеток образовывать интерферон [Oxman M. N., 1992].

Клиническая картина уретрита характеризуется внезапным началом со скудным слизистым отделяемым (в большинстве случаев в виде "утренней капли"), незначительными субъективными ощущениями (легкое покалывание или жжение при мочеиспускании), коротким течением (1—2 нед) и частыми рецидивами с интервалами от нескольких недель до нескольких лет. При присоединении вторичной бактериальной инфекции отделяемое становится гнойным, более обильным, а продолжительность болезни затягивается до 3 нед и более. Герпетические высыпания, как правило, локализуются в ладьевидной ямке и выглядят как множественные мелкие эрозии, которые иногда сливаются в более крупный очаг с полициклическими краями. Реже видны группы мелких пузырьков на фоне очаговой гиперемии. Зачастую герпетические пузырьки одновременно высыпают вокруг наружного отверстия уретры или на половом члене.

Хронический простатит при герпетическом уретрите и генитальном герпесе, проявляющийся в катаральной форме с частыми упорными обострениями, О. Б. Капралов (1988) обнаружил у 21,8 % больных. При этом вирус простого герпеса был выявлен в эпителиальных клетках секрета предстательной железы с помощью реакции прямой иммунофлюоресценции только во время обострений процесса [Капралов О. Б., 1988]. Вирус про-

стого герпеса был также выделен из секрета железы у 4 из 12 больных хроническим простатитом [Deardourff S. L. et al., 1974], а также у больного простатодинией [Doble A. et al., 1991].

Недавно нам удалось обнаружить специфические последовательности для ВПГ-8 в секрете железы больного 27 лет с бессимптомным хроническим фолликулярным уретропростатитом. Исследование проводили с помощью ПЦР с праймером KS 330₂₃₃. Поводом к такому обследованию послужило выявление этого типа вируса у его жены 26 лет, которая в течение 3 лет страдала атипичной формой идиопатического типа саркомы Капоши. У этой больной также с помощью ПЦР ВПЧ-8 был выявлен как в тканях опухоли, располагавшейся в области глотки, так и в мононуклеарных клетках периферической крови.

Причиной простатита может быть цитомегаловирус [Но М., 1990]. В частности, сообщалось о цитомегаловирусном простатите у гомосексуалиста, больного СПИДом [Benson P. J., Smith C. S., 1992]. Имеются также данные об обнаружении с помощью иммуногистохимического исследования цитомегаловируса в биоптате предстательной железы больного с множественной миеломой [McKay T. C. et al., 1994].

2.4.7. Хронический микотический простатит

Микотическая инфекция предстательной железы известна давно, но встречается сравнительно редко в связи с фунгистатическим действием секрета железы [Shiefer H. G., 1994]. Иногда воспалением железы (эпидидимитом, циститом) осложняется микотический уретрит, возникающий после экзогенного заражения* [Holmes K. K., 1984]. В возникновении этих осложнений вероятно роль вторичной бактериальной инфекции, причем штаммы дрожжей, возбудителей кандидозного уретрита, выделенные у больных кандидозным уретритом, часто обладают повышенной патогенностью [Szarmach H. et al., 1981]. Воспаление предстательной железы может развиваться также вследствие дисбактериоза и нисходящей уроинфекции. Мы описали кандидозный простатит после лечения метронидазолом трихомониоза. Имеется сообщение о гематогенно обусловленном микотическом простатите при легочном бластомикозе [Schwartz J., 1981], при кокцидиозе [Price M. J. et al., 1982; Kautze J. R. et al., 1988], при гистоплазмозе [Zighebaum J. et al., 1992], при аспергиллезе и криптококкозе [Wise G. Y., 1992]. Сообщается о криптококковом простатите у ВИЧ-инфицированных [Adams J. R. et al., 1992].

Хронический грибковый простатит развивается:

- при проникновении возбудителя в железу в результате уретрогенной

* Почти 75 % женщин в течение репродуктивного периода имели эпизоды вагинального кандидоза [Hurley K., de Louvois J., 1979]. Контагиозность мочевого кандидоза подобна таковой при венерических заболеваниях, причем почти 80 % женщин, контактировавших с мужчинами, инфицированными грибами *Candida*, оказались носителями возбудителя того же штамма [Holmes K. K., 1984]. Около 90 % инфицируются *Candida albicans*, 5 % *Candida glabrata*, остальные 5 % — другими видами [Haurley R., de Louvois J., 1979]. Сексуальная передача от мужчин и переход инфекции из области заднего прохода могут быть поводом для первичного инфицирования влагалища или реинфекции после лечения женщин. Поэтому для предотвращения реинфекции необходимо лечение половых партнеров [ВОЗ, 1984].

контаминации или с инфицированной мочой (грибы рода *Candida* и *Trichosporon*);

- гематогенным путем (бластомикоз, гистоплазмоз, кокцидиоз, аспергиллез, криптококкоз, кандидоз и зигомикоз). Самыми частыми возбудителями среди этой группы являются грибы рода *Candida* [Sobel J. D., 1996]. Они были идентифицированы как при малосимптомном хроническом простатите, так и при остром паренхиматозном кандидозном простатите, протекающий с лихорадкой, дизурией и выраженным болевым синдромом, встречается редко [Sobel J. D., 1996]. Кандидозной доли железы, описан R. Golz и W. Mendling (1991) у 59-летнего больного с метастатическим бронхогенным раком без явления кандидозного сепсиса. Инвазия *Candida albicans* (*C. albicans*) предстательной железы была обнаружена при ее гистологическом исследовании R. Indudhara и соавт. (1992). У многих мужчин с кандидозом предстательной железы выявляются и другие мочеполовые инфекции. У 35 % пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями мочеполовой сферы выявлен хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит. У большинства из них инфекция была смешанной: у 63 % она сочеталась с хламидиозом, у 85 % — с трихомониазом, у 38 % — с микоплазмозом, у 29 % — обнаружена персистирующая вирусная инфекция [Репина М. А., Сафронова М. М., 1995].

Слизистая оболочка уретры здорового мужчины малочувствительна к грибам рода *Candida*. Возникновению уретрита способствуют травмы, поражения слизистой оболочки уретры, некоторые общие заболевания (сахарный диабет и др.), снижение иммунологической реактивности организма, прием антибиотиков, глюкокортикоидов, цитостатиков [Sobel J. D., 1996]. При экспериментальном заражении грибами рода *Candida* уретрит удавалось вызвать после скарификации слизистой оболочки. Получившие возможность проявить патогенные свойства клетки гриба прикрепляются к клеткам эпителия, в первую очередь к тем, которые богаты гликогеном (например, в ладьевидной ямке). Затем грибы за счет действия ферментных систем осуществляют инвазию, паразитируют в цитоплазме и ядрах эпителиальных клеток, разрушая их и вызывая воспалительную реакцию [Делекторский В. В. и др., 1980].

При микотической инфекции в формировании протективного иммунитета участвуют как антигенспецифические, так и неспецифические факторы общей иммунной системы и иммунной системы слизистых оболочек. Характер течения и прогноз заболевания при прочих разных условиях определяются активностью эффекторных механизмов иммунной системы, среди которых при микозах решающая роль принадлежит фагоцитарной системе и Т-лимфоцитам больного. Активация этих механизмов иммунной системы обеспечивается как клетками и продуктами жизнедеятельности возбудителей, так и разнообразными эндогенными иммунорегуляторными факторами (хемоаттрактанты, медиаторы воспаления, белки системы комплемента, цитокины, антитела, опосредуемые интегринными и молекулами ГКГ-I и ГКГ-II и др.) [Кашкин К. П., 1995].

Итак, существование хронического простатита, возникающего вследствие проникновения возбудителей уретрита каналикулярным путем в простату предстательной железы, не вызывает сомнений. На практике это при-

водит к тому, что клинические или лабораторные признаки хронического простатита у больного гонорейным или микоплазменным уретритом рассматриваются как осложнение гонореи, уреаплазмоза, трихомониаза или другой инфекции уретры. Например, хронический простатит у больных хламидийными уретритами безоговорочно признается хламидийным [Мварда И. И., 1985], хотя хламидии в секрете предстательной железы обнаруживаются далеко не всегда.

При обследовании нами 4250 мужчин (средний возраст 23,8 года), страдавших уретритами различной этиологии, хронический простатит был выявлен у 59,5 % больных хроническим трихомонадным уретритом, у 44,1 % — хронически текущими абактериальными уретритами, у 55,6 % — хроническими постгонорейными уретритами и т. д. Эти цифры были сопоставимы с выявляемой нами частотой хронического простатита у 74,1 % больных хроническим хламидийным уретритом и у 72,2 % хроническим гонорейным уретритом.

Таким образом, создается впечатление, что биологические особенности возбудителей инфекций уретры, передающихся половым путем, не оказывают существенного влияния на частоту возникновения хронического простатита, хотя четко отражаются на частоте и клинической картине других пораженных мочеполовых органов и отдаленных метастатических осложнений уретрита. К тому же известно, что хронический простатит нередко наблюдается и вне связи с уретральной инфекцией, причем частота его среди мужчин 40—50 лет достигает 30—40 % [Горшков В., Кузьмин Г., 1983; Sollevi S., Mandi P.-A., 1984].

Наше исследование также подтверждает высокую частоту выявления объективных и лабораторных признаков хронического простатита у практически здоровых мужчин, находящихся в одинаковых климатических, бытовых и производственных условиях. Мы обследовали 128 физически здоровых мужчин в возрасте 17—24 лет (средний возраст 19,6 года) без уретрита и других урологических заболеваний в анамнезе, без жалоб на дизурию, боли или сексуальные нарушения. Асимптомная форма хронического простатита была выявлена у 26 (20,3 %) обследованных. Установлены достоверные различия в частоте выявления простатита в группе мужчин в возрасте до 20 лет (средний возраст 18,6 года) и в группе от 21 года до 24 лет (средний возраст 21,7 года) соответственно 13,8 и 35 % ($p < 0,01$).

Обычно при бактериологическом исследовании секрета предстательной железы, полученного трансперинеальной пункцией, т. е. в условиях, исключающих контаминацию уретральной флорой, возбудители уретральной инфекции, передающиеся половым путем, не обнаруживаются или же обнаруживаются базиллярные бактерии (стафилококки, стрептококки, энтерококки), относящиеся к нормальному обитателям мочеполовых путей и кишечника и не имеют никаких признаков патогенности. Интересно, что наличие бактерий в секрете не всегда коррелирует с объективными признаками воспаления — повышением количества лейкоцитов в секрете предстательной железы [Калпук М. И., 1984]. Таким образом, нередко диагноз хронического бактериального простатита, поставленный на основании выделения из секрета экспрессом из предстательной железы различных бактерий, не является обоснованным [Кан Д. В., 1984].

Очень низкая эффективность антибактериальных препаратов при хроническом простатите резко отличает это заболевание от других бактериаль-

ных инфекций. Поэтому обычный подход к хроническому простатиту как к продолжению инфекции во многом неадекватен и не может быть удовлетворительным объяснением.

Мы считаем, что на первом по частоте месте имеет канализационный путь инфицирования простаты. В то же время уретрит и лимфогенный путь распространения инфекции из уретры через лимфатические сплетения Рауэра, анастомозирующие с лимфатическими сплетениями железы.

В. Н. Ткачук и соавт. (1989) считают, что возникновение хронического простатита связано с гематогенным заносом инфекции в предстательную железу вследствие уретролимфогенной рефлексии, рефлексорным нарушением гемодинамики и микроциркуляции в данной железе из-за рефлексорного рефлекса. Однако суть проблемы состоит в наличии ответной реакции органа-мишени на внедрившиеся уретральные микроорганизмы.

Представляет интерес результаты предпринятого нами обследования с целью выявления хламидий (9) и микоплазм (5) больных хроническим простатитом, простатитом и уретритом в возрасте от 19 лет до 61 года (средний возраст 34,4 года). Хламидии в секретах из уретры были обнаружены примерно с равной частотой как у лиц, у которых простатит впервые был диагностирован после острой многократно перенесенной уретральной инфекции, так и у больных, которые заболевание предстательной железы связывали с перенесенными, ангины, кишечными инфекциями (4) и с 36,8 % соответственно.

Сказанное объясняет, почему инциденты ВОЗ считают доказанной или сомнительной связь уретральной инфекции с хроническим простатитом и почему они не относят его к осложнениям гонорейного или микоплазменного уретрита [Доклад Научной группы ВОЗ, 1984].

По нашему мнению, отягощать процесс развития хронического простатита уретральной инфекцией, обусловленной передающимися половым путем патогенными микроорганизмами, нельзя, даже если придерживаться концепции В. Н. Ткачука и соавт. (1989) о возможности патогенного инфекционного поражения предстательной железы у здоровых мужчин. Прежде всего следует иметь в виду высокую частоту выявления патогенных возбудителей поражения предстательной железы у здоровых мужчин. Прежде всего следует иметь в виду высокую частоту выявления патогенных возбудителей поражения предстательной железы у здоровых мужчин. Прежде всего следует иметь в виду высокую частоту выявления патогенных возбудителей поражения предстательной железы у здоровых мужчин. Прежде всего следует иметь в виду высокую частоту выявления патогенных возбудителей поражения предстательной железы у здоровых мужчин.

Патогенные микроорганизмы из уретры транслоцируются или иным путем могут легко проникать в железу с наружной протоканальной зоной и вызвать не инфекционный воспалительный или абактериальный простатит и вызвать не инфекционный воспалительный или абактериальный простатит и вызвать не инфекционный воспалительный или абактериальный простатит.

Мы в своей практике нередко отметили, что инфицирование уретры патогенной микрофлорой железу может вызвать острый хронический простатит, который к дольшему времени переходит в хронический простатит. Этот процесс развивается у лиц, перенесших острую предстательную железу. Этот процесс развивается у лиц, перенесших острую предстательную железу.

полноценное комплексное лечение как уретры, так и железы. Если проникновение патогенных микроорганизмов в железу в таких случаях происходит по лимфатическим сосудам, то симптомы простатита возникают очень быстро — через 1–2 дня после инфицирования. В таких случаях первично-хронический простатит развивается на фоне подавления противомикробных защитных механизмов как в уретре (подавление функциональной активности нейтрофилов уретры, отсутствие или низкий уровень конкурентной сапрофитной микрофлоры и др.), так и в предстательной железе (низкий уровень цинка, нормальных иммуноглобулинов и др.).

Таким образом, вопреки мнению ряда ученых, отвергающих значение уретральной инфекции в патогенезе хронического простатита, мы считаем вполне вероятным, что трансуретральное инфицирование микроорганизмами, передающимися половым путем, может поддерживать хроническое воспаление предстательной железы, первоначально обусловленное неинфекционными факторами (задержка оттока секрета железы, связанная с различными факторами, в том числе с сексуальной дизритмией; непроходимость протоков железы и рефлюкс мочи в железу; андрогенная недостаточность; вегетоневротические изменения; иммунологические, гормональные и вегетативные нарушения). Эти неинфекционные факторы нередко встречаются в закрытых мужских коллективах с ограниченной возможностью нормальной и регулярной половой жизни. Именно такие условия имели место в группе обследованных нами молодых мужчин, у 20,3 % из которых был выявлен латентный инфекционный хронический простатит.

Особенности и частота первичного хронического поражения интактной предстательной железы возбудителями уретральных инфекций у лиц с имевшимся первичным или вторичным иммунодефицитом подлежит дальнейшему изучению.

Не исключается также и случайное сочетание уретрита различной этиологии с таким неинфекционным поражением предстательной железы, в котором возбудители уретрита не принимают никакого участия.

2.5. Патогенез хронического уретрогенного простатита

Простатиты в большинстве случаев возникают как осложнение уретрита. Но это не значит, что их возбудителем служит обязательно тот микроорганизм, который первоначально обусловил воспаление мочеиспускательного канала. Давно известно, что при простатитах у больных гонореей относительно редко выявляют гонококки. И чем больше времени прошло от момента заражения, тем реже находят гонококки в предстательной железе. По мнению И. М. Порудоминского (1952), "гонококки в секрете простаты редко обнаруживаются, так как они быстро погибают, подвергаясь лизису в гнойном содержимом расширенных железистых ходов простаты". Предполагалось, что развитие простатитов при гонорее в значительной части случаев обусловлено вторичным инфицированием предстательной железы банальными бактериями: измененная под воздействием гонококков и их токсинов железа затем легко инвазируется условно-патогенными микроорганизмами, в первую очередь стафилококками, которые и поддерживают ее хроническое воспаление.

Однако не только гонококки облегчают вторичное инфицирование до-

бавочных половых желез. Все возбудители венерических уретритов (хламидии, уреаплазмы, трихомонады, гарднереллы) обладают такими же свойст-

По-видимому, речь идет не о специфическом действии того или иного микроорганизма, а о том, что всякое воспаление снижает местную резистентность слизистой оболочки к обитающим на ней комменсалам. Число проникших извне в мочеполовые органы патогенных возбудителей постепенно уменьшается, они могут даже совсем исчезнуть, а воспалительный процесс будет в ряде случаев даже продолжаться, поддерживаемый вторичной инфекцией и другими причинами. Место первоначальных возбудителей зава при массивной инвазии банальные обитатели слизистой оболочки мочеиспускательного канала. Именно этим, вероятно, следует объяснять отношение однообразия флоры хронических простатитов вне зависимости от первопричины заболевания.

При простатитах, осложнивших течение трихомонадных уретритов, мы находили урогенитальные трихомонады в секрете железы только у 11,3–36,2 % больных различных групп. Б. А. Теохаров (1968) и др. обнаруживали их в секрете еще реже. Это нельзя объяснить лишь трудностями выявления трихомонад. Напротив, некоторые авторы утверждают, что в секрете трихомонады можно найти легче и в большем количестве, чем в уретральном отделяемом. Дело в том, что размножившиеся в огромном количестве сапрофитные бактерии вытесняют первоначально вызвавших заболевание трихомонад, как, впрочем, и других возбудителей.

Проявлению патогенности банальных обитателей здорового мочеиспускательного канала до известной степени препятствует кислотная защита ее слизистой оболочки. Бактерицидными свойствами обладает и секрет предстательной железы. Р. W. Fair и соавт. (1976) идентифицировали в секрете простатический антибактериальный фактор (ПАФ), являющийся солью цинка. Они установили, что у больных хроническим бактериальным простатитом снижена или отсутствует активность ПАФ, а уровень цинка в секрете значительно ниже, чем должен быть в норме (50 и 450 нг/мл соответственно). Однако его содержание в сыворотке крови при хроническом бактериальном простатите не отличается от нормы. Низкий уровень этого микроэлемента в секрете железы у таких больных не увеличивается после перорального приема препаратов цинка, но нормализуется после излечения простатита [Meares E. M., 1989].

Блокировка патогенных микроорганизмов осуществляется не только за счет содержащегося в секрете железы и сперме цинк-пептидного компонента, обладающего выраженной антибактериальной активностью по отношению к большинству кокков и бацилл (за исключением фекального стрептококка) [Чамберс Р. М., 1988], но и за счет протеаз (в первую очередь лизоцима), секреторных иммуноглобулинов и ряда других противомикробных факторов [Coleen S., Mardh P.-A., 1984]. При хроническом простатите не только падает содержание в секрете железы цинка, лимонной кислоты, молочной кислоты, но и снижаются интенсивность окислительных процессов, дыхательный коэффициент, окислительно-восстановительный потенциал, что приводит к нарушению биохимических процессов в этом органе и изменению свойств его секрета, ведущих, в свою очередь, к нарушению секреторной и барьерной функций. Повреждение лизосом

сопровождается высвобождением большого количества протеаз, катепсинов, ферментов гликолиза, источником которых являются лизосомы макрофагов и эпителиальных клеток предстательной железы. Активация протеолиза и гликолиза ведет к освобождению большого количества жирных органических кислот цикла Кребса, молочной кислоты, полипептидов, отдельных аминокислот, а также приводит к повышению концентрации водородных ионов [Ткачук В. Н. и др., 1989]. В секрете железы повышается концентрация IgG, IgA и IgM и ПСА, снижается уровень кислой фосфатазы [Shortliffe L. M. D. et al., 1992], реакция секрета становится щелочной [Chandiok S. et al., 1992], а это облегчает вторичное инфицирование железы патогенными бактериями из нижних отделов мочевыводящих путей.

М. И. Глузминым (1991) на базе клиники дерматовенерологии и кафедры биохимии Челябинского мединститута для оценки свободнорадикальных процессов перекисного окисления липидов в секрете предстательной железы проводилось изучение антиокислительной активности (АОА) секрета предстательной железы и сыворотки крови. При этом АОА секрета у больных хроническим простатитом была почти в 2 раза ниже, чем у здоровых мужчин. Эти данные согласуются с результатами других авторов, установивших у таких больных снижение содержания водорастворимых биоантиокислителей (цинк, лимонная кислота) в секрете железы [Coleen S., Mardh P.-A., 1984]. АОА секрета простаты со значением меньшим, чем нижняя граница нормы, у здоровых мужчин отмечалась в 31,25 % случаев [Ильин И. И., 1991; Глузмин М. И., 1991]. С такой же частотой (30 %) у внешне здоровых лиц (не предъявлявших урологических жалоб и не страдавших воспалительными заболеваниями уретры) выявлялся хронический простатит [Бонев А. Н., Ходжиолов А. И., 1981].

Известно, что лейкоцитоз секрета предстательной железы является отражением происходящих в ней воспалительных процессов, а активация нейтрофильных лейкоцитов в очаге воспаления приводит к продукции свободных радикалов кислорода, инициирующих липопероксидацию и обуславливающих тканевую альтерацию. Была выявлена обратная корреляция между содержанием лейкоцитов и АОА секрета предстательной железы [Ильин И. И., 1991; Глузмин М. И., 1991]. Эта взаимосвязь свидетельствует о роли инфильтрации железы лейкоцитами в местной инициации перекисного окисления липидов и расходе биоантиокислителей. Очевидно, лейкоцитарная инфильтрация простаты наряду с истощением ее антиокислительных ресурсов может поддерживать процессы липопероксидации, способствуя тем самым хроническому течению заболевания.

Одним из дополнительных механизмов поддержания низкого уровня биоантиокислителей является нарушение гормонального фона у больных хроническим простатитом. Так, при нормальном значении АОА секрета у больных во всех случаях феномен кристаллизации как признак изменения гормонального фона не имел клинически значимых отклонений, в то время как у 69 % больных со снижением АОА секрета простаты феномен кристаллизации был нарушен [Глузмин М. И., 1991].

У больных хроническим простатитом АОА сыворотки была на 30 % выше, чем у здоровых мужчин. Очевидно, это можно рассматривать как своеобразную компенсацию на системном уровне местного распада биоантиоксидантов при хроническом воспалении предстательной железы.

Чаще всего (более чем в 90 % случаев) инфекция проникает в железу через уретру или семявыносящие протоки.

При этом микроорганизмы попадают в периферические (каудальные), находящиеся под влиянием андрогенов отделы железы, связанные с задней уретрой и семявыносящими протоками. При таком пути проникновения инфекции возможно **первично-хроническое развитие простатита.**

Другие пути инфицирования предстательной железы редки и более характерны для мужчин старше 50 лет.

Инфицирование **лимфогенным** путем обычно происходит редко, при воспалительных процессах в органах, соседних с предстательной железой (проктит, тромбоз геморроидальных вен и др.), а **гематогенным** путем — при тонзиллите, гайморите, кариозных зубах, пиодермии, холецистите и др. В таких случаях патогенные микроорганизмы попадают в центральную (краниальную) зону железы, находящуюся под влиянием эстрогенов. Однако при этом пути проникновения инфекции обычно развивается острый, гнойный простатит [Тиктинский О. Л., 1990].

Иногда у мужчин с инфицированной мочой бактериальный простатит возникает после трансуретральной резекции железы [Meares E. M., 1992]. Кроме того, рефлюкс даже стерильной мочи в железу может стать причиной небактериального химического простатита [Kirby R. S. et al., 1982].

В последние годы появились работы, авторы которых утверждают, что уретральная инфекция обычно не приводит к первично возникающему хроническому простатиту, а скорее осложняет предшествующее хроническое воспаление предстательной железы. Так, например, В. Н. Ткачук и соавт. (1989) пишут: "Первичного инфекционного простатита как такового не существует, а может быть только вторичный инфекционный простатит как осложнение ряда морфологических изменений или нарушение функции предстательной железы".

Среди патогенетических факторов, предрасполагающих к развитию хронического простатита, О. Л. Тиктинский (1990) выделяет, во-первых, **врожденные факторы**, обусловленные анатомическими и физиологическими особенностями организма, и, во-вторых, **приобретенные**, связанные с другими заболеваниями и нарушениями.

Остановившись на **анатомических и физиологических** особенностях организма, предрасполагающих к хроническому простатиту, автор указывает, что "отток из простаты ее секрета от природы затруднен, так как каждая из железок-ацинусов простаты заканчивается достаточно длинным, извитым выводящим протоком, покрытым изнутри криптообразной слизистой оболочкой". Поступление секрета предстательной железы происходит во время оргазма или эмоционально-сексуального возбуждения и зависит от уровня тестостерона и других половых гормонов в крови, состояния вегетативной нервной системы, тонуса гладкой мускулатуры. Неполное опорожнение выводящих протоков ацинусов ведет к задержке и застою секрета, что является

условием возникновения воспалительного процесса. Поступление секрета в уретру в еще большей мере затрудняется при начавшемся воспалении в железе, когда просветы ее протоков закрываются лейкоцитами, клетками слущенного эпителия, слизью, бактериями (иногда образующими пробки).

Другая анатомическая особенность — **слабость жомов выводных протоков ацинусов**, открывающихся на задней стенке задней части уретры, — способствует тому, что микроорганизмы из задней части уретры могут легко проникать в предстательную железу, а через отверстия семявыбрасывающих протоков — в семенные пузырьки. Такой механизм развития простатита возможен при неосторожных лечебных манипуляциях, в частности при лечении острого уретрита промываниями уретры [Тиктинский О. Л., Калинина С. Н., 1994].

Врожденной особенностью железы является также ее **плотная фиброзная капсула**, благодаря которой даже при начавшемся воспалении в железе увеличивается внутрипростатическое давление, в этих условиях доставка лекарств в железу по сдавленным артериолам весьма затрудняется.

К предрасполагающим врожденным факторам относится **обилие анастомозов — соединений между венами таза и предстательной железой**, тогда как вены таза являются сексуальным "барометром" человека. Любое сексуальное возбуждение, особенно не закончившееся половым актом, приводит к застою крови в венах таза. По анастомозам венозная кровь легко проникает в предстательную железу, что ведет к застою (конгестивному) простатиту, а при наличии инфекции в организме может развиваться и неспецифический инфекционный простатит.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что такой внезапный стаз ведет к альтерации тканей предстательной железы [Акулович А. И., 1984].

Следующим фактором, по данным О. Л. Тиктинского (1990), является **возможность взаимного инфицирования соседних добавочных половых желез**: отверстия выводных протоков предстательной железы и семявыбрасывающих протоков расположены рядом, и инфекция может распространиться на железу и семенные пузырьки, а по семявыносящему протоку ретроградно в яички и их придатки. Благодаря тесным анатомическим и функциональным связям предстательной железы с семенными пузырьками и шейкой мочевого пузыря обычным является переход воспалительных, а также склеротических изменений и на эти органы.

К развитию хронического простатита предрасполагают также **неоднородные анатомические особенности вен малого таза**. В частности, рефлюкс крови и повышение гидростатического давления в левой семенниковой вене приводят к ухудшению оттока крови из яичка и предстательной железы, а также к расширению вен семенного канатика [Переверзев А. С. и др., 1984]. В связи с этим ряд авторов отмечают высокую частоту левосторонней патологии органов мошонки [Лопаткин Н. А. и др., 1984], более частое (в 4 раза) поражение левой доли железы при хроническом простатите [Ковалев Ю. Н. и др., 1995]. Эти особенности оказывают влияние и на течение хронического простатита. Так, заболевание с преимущественно левосторонним поражением железы более торпидно по отношению к проводимой терапией [Зиганшин О. Р., 1997].

Важное значение в развитии хронического простатита придается **генетически обусловленной эстрогенизации и гипоандрогении** [Тиктинский О. Л.,

1990]. На фоне гормональных нарушений может развиваться как конгестивный, так и инфекционный простатит. Не случайно экспериментальную модель бактериального простатита удалось создать только на эстрогенном фоне [Свенсон С. Е., 1988].

Таким образом, по мнению О. Л. Тиктинского и С. Н. Калининой (1994), "мужчина от рождения обречен на возможность заболеть простатитом, а уж если заболел, то страдает им упорно и длительно".

К приобретенным патогенетическим факторам, приводящим к хроническому простатиту, О. Л. Тиктинский (1990) относит стриктуры и другие задержания уретры, затрудняющие мочеиспускание и приводящие к повышению внутриуретрального давления и забрасыванию инфицированной мочи в предстательную железу. Такие последствия часто возникают при инфильтративном воспалении уретры, наличии уретральных аденитов (литтреитов, морганитов). Иными словами, предрасполагающим фактором к развитию хронического простатита может быть ранее перенесенный или несвоевременно леченный уретрит. К хроническому застою секрета и возникновению хронического воспаления приводят также рубцовые изменения в железе, особенно в выводных протоках ацинусов. Этиологические факторы застойного простатита могут предрасполагать к возникновению инфекционного процесса в предстательной железе при расширении геморроидальных вен, хроническом колите, проктите и некоторых других заболеваниях прямой кишки.

И. Ф. Юнда (1984) подразделял патогенетические факторы развития хронического простатита следующим образом:

- факторы, обуславливающие развитие застойных явлений в предстательной железе;
- потенциальные очаги инфекции;
- андрогенная недостаточность, приводящая к дистрофическим изменениям ткани предстательной железы;
- нейровегетативные нарушения;
- иммунодефицит.

К факторам, предрасполагающим к развитию стертых и скрыто протекающих форм хронического простатита, относят образование конкрементов в паренхиме предстательной железы [Горпинченко И. И. и др., 1992]. Механизм их формирования обычно связывают с находящимися в железистых ацинусах амилоидными тельцами, которые импрегнируются в основном солями кальция, становятся плотными и рентгеноконтрастными. Согласно теории Huggins и соавт. (1944), к бурному камнеобразованию в железе ведет резкое повышение в ее секрете фосфата кальция (концентрация которого в секрете у здоровых мужчин намного выше, чем в других биологических жидкостях, но состояние динамического равновесия поддерживается конкурирующе высокой концентрацией цитрата) за счет снижения уровня лимонной кислоты. Существуют также мнения о том, что камни в предстательной железе формируются в результате вялотекущей хронической инфекции ацинусов и секреторных протоков, вызванной рефлюксом мочи и преципитацией мочевых солей; в результате гиперкальциурии при мочекаменной болезни, а также в условиях застоя секрета предстательной железы [Замсков В. И., Амосов А. В., 1984]. И. И. Горпинченко и соавт. (1992) камни предстательной железы были обнаружены у 40 (13,7 %) больных хроническим простатитом в возрасте от 21 до 71 года. Камни обычно

не бывают инфицированными, не вызывают каких-либо симптомов и не оказывают вреда, пока остаются в пределах железы. Лишь иногда, первично или вторично инфицированные, они могут быть источником рецидивирования хронического простатита [Еукуп S. et al., 1974].

Таким образом, задержка оттока секрета из предстательной железы при половом воздержании, заболевания уретры, затрудняющие мочеиспускание и приводящие к рефлюксу мочи в железу, могут вызвать воспалительные реакции, вызывающие нарушение бактерицидных свойств простатического секрета, облегчая тем самым внедрение инфекционных агентов. По данным В. Н. Ткачука и соавт. (1989), важнейшим пусковым механизмом хронического простатита независимо от характера этиологических факторов является повреждение ткани предстательной железы вследствие нарушений ее гемодинамики. Особая роль при этом придается застою крови в венах малого таза [Акулович А. И. и др., 1984]. У больных хроническим простатитом наряду с нарушением венозного оттока обнаруживаются изменения в системе гемокоагуляции [Ткачук В. Н. и др., 1989].

Так, по данным С. А. Суворова (2002), при хроническом простатите установлено снижение величины времени свертывания нестабилизированной крови и силиконового времени свертывания цельной крови, что свидетельствует о повышенном образовании протромбиназы по внутреннему механизму. Кроме того у этих больных выявлено уменьшение индекса диапазона контактной активации, отражающее наличие скрытой гиперкоагуляции, констатируется удлинение протромбинового времени на фоне существенных сдвигов уровня фибриногена и величины тромбинового времени, по всей вероятности, направленное на снижение повышенной свертываемости крови и обусловленное изменением ферментативной активности V, X, VII или II фактора протромбинового комплекса. У больных хроническим простатитом установлено снижение антикоагулянтного потенциала, проявляющееся уменьшением активности антитромбина III. При этом уровень свободного гепарина и величина протромбинового времени оставались в пределах нормы. Однако в условиях дефицита антитромбина III гепарин не в состоянии обеспечить необходимую антикоагулянтную активность крови. Автор делает заключение о том, что положительные тесты на растворимые фибринмономерные комплексы, укорочение величины силиконового времени свертывания цельной крови, дефицит антитромбина III и угнетение фибринолиза отражают развитие при хроническом простатите латентной формы ДВС-синдрома.

Наконец, у обследованных больных установлена статистически достоверное увеличение вязкости крови при скоростях сдвига 200; 150; 100; 50 и 20 с^{-1} и индекса агрегации эритроцитов. Индекс деформируемости эритроцитов и степень кислородного обеспечения тканей уменьшались.

Отмеченные изменения показателей гемостаза и реологических свойств крови коррелировали с тяжестью патологического процесса в мочеполовом тракте [Суворов С. А., 2002]. Таким образом, воспалительный процесс в предстательной железе является не только полиэтиологическим, но и полипатогенетическим. При этом некоторые факторы могут носить одновременно и этиологический, и патогенетический (нервно-вегетативные, конгестивные и т. д.) характер. Так, например, резко нарушается микроциркуляция в предстательной железе при росте ее аденоматозных узлов. Поэтому у больных аденомой предстательной железы также часто выявляется

хронический простатит. Хронический везикулит, который обычно встречается при этом, рассматривается как результат сдавливания устьев выводных протоков "хирургической капсулой" аденомы (оттесненной к периферии и сдавленной предстательной железой) или рефлюкса в семенные пузырьки инфицированной мочи [Горюнов В. Г., Кузьмин Г. Е., 1983]. Он может поддерживать упорное течение хронического простатита даже после трансуретральной резекции аденоматозных узлов.

О важной роли хронического стресса в развитии простатита у крыс (подвергшихся стандартизованному стрессу) свидетельствует обнаружение у них гистологических изменений в предстательной железе, подобных таковым у больных хроническим абактериальным простатитом [Gatenbeck L. et al., 1987]. Эти данные в дальнейшем были подтверждены H.S. Miller (1988) при изучении группы больных хроническим простатитом, у которых выраженный терапевтический эффект был получен методами, применяемыми для лечения стресса. Для обозначения этой категории больных автор предложил термин "стресс-простатит".

В развитии хронического простатита важная роль принадлежит нарушению иммунной защиты организма. Во всяком случае, поражение эпителия предстательной железы у морских свинок путем инокуляции им *S. psittaci* удалось вызвать только после предварительного введения иммунодепрессантов [Свенсон С. Е., 1988].

Способность железы реагировать на воспаление местным иммунным ответом в виде отложения иммуноглобулинов была впервые продемонстрирована W. В. Chodirker и Т. В. Tomasi в 1963 г. В дальнейшем как местный, так и системный иммунный ответ на микробные агенты при бактериальном и абактериальном хроническом простатите был подтвержден многими исследователями [Ухаль М. И., 1984; Doble A., Taylor-Robinson D., 1994; Tsunokawa T. et al., 1991; и др.].

У больных хроническим уретритом и простатитом формируется вторичный иммунодефицит, который проявляется угнетением Т-системы иммунитета и дисфункцией фагоцитирующих клеток.

При исследовании клеточного звена иммунитета было установлено снижение у больных хроническим простатитом общего количества Т-лимфоцитов периферической крови с нарушением их функциональной активности [Чернышов В. П. и др., 1983] и тенденцией к более вялому течению хронического простатита [Держинская И. И., 1984]. Э. С. Балуйанц (1991) у больных хроническим простатитом обнаружил снижение не только общего количества Т-лимфоцитов, но и субпопуляций Т-хелперов и Т-супрессоров периферической крови, в наибольшей степени — при фолликулярном и паренхиматозном простатитах. Согласно данным В. В. Чеботарева (1991), у больных хроническим простатитом снижается абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов, абсолютное количество хелперов-индукторов, повышается абсолютное количество Т-супрессоров-киллеров; снижается соотношение хелперно-индукторных (супрессорно-киллерных Т-лимфоцитов).

Что касается гуморального звена иммунитета, то при хроническом простатите снижается содержание В-лимфоцитов крови [Савинов В. А., Таубкин И. С., 1984], причем их функциональная активность повышается параллельно снижению общего количества Т-лимфоцитов и их функциональной активности [Дранник Г. Н. и др., 1984]. Уровень же антигенспецифической активности [Дранник Г. Н. и др., 1984].

сифических IgA и IgG достоверно увеличивается лишь в секрете предстательной железы, а не в сыворотке крови*, причем их повышенный уровень в секрете предстательной железы у неслучайных антибактериальными препаратами больных сохраняется в течение всего периода болезни. Если же эти больные получили специфическое лечение, то уровень IgA в секрете железы у них остается повышенным около 2 лет, а IgG — 6 мес и только после этого начинает снижаться [Meares E. M., 1986].

По-видимому, реакция бактериоспецифических антител в секрете предстательной железы у больных хроническим простатитом зависит от характера микроорганизмов, обуславливающих воспалительный процесс в железе. Так, по данным Н. Китов (1992), она закономерно отсутствовала у больных хроническим бактериальным простатитом, вызванным триположительными кокками, хотя всегда выявлялась даже у больных острым бактериальным простатитом, обусловленным грамотрицательной микрофлорой. В последние годы получены данные о практически одинаковой частоте выделения антихламидийных IgA в секрете железы как при бактериальных, так и при "абактериальных" простатитах (соответственно 20 и 15 %) [Shortliffe L. M. et al., 1992], что в достаточной степени свидетельствует об условности подобного деления хронических простатитов.

Что касается такого компонента общей резистентности организма, как нейтрофильные гранулоциты периферической крови, то их количество у больных хроническим простатитом существенно не нарушается [Балузниц Э. С., 1991].

При электронно-микроскопическом исследовании фагоцитов крови больных хламидийной и туберкулезно-хламидийной инфекцией выявлена неблагоприятная разновидность незавершенной реакции, сопровождающаяся внутриклеточным размножением возбудителей и образованием клеток — "микробных мишеней". В полиморфно-ядерных лейкоцитах у таких больных отмечали снижение количества цитоплазматических гранул и вакуолизированную цитоплазму [Делекторский В. В. и др., 1983].

У больных хроническим простатитом снижаются показатели спонтанного НСТ-теста [Чеботарев В. В., 1991] и число спонтанных НСТ-положительных нейтрофилов [Балузниц Э. С., 1991]. У них также выявлены снижение функциональной активности нейтрофилов эякулята, угнетение фагоцитом, снижение способности нейтрофилов отвечать изменением кислородзависимого метаболизма на воздействие латексом, повышение спонтанной НСТ-восстановленной лизосомальной активности, причем наиболее выраженные изменения функциональной активности нейтрофилов были выявлены у больных хроническим простатовезикулитом [Зиганшин О. Р., 1997]. При хроническом простатовезикулите и хроническом простатите с преимущественным поражением левой доли предстательной железы эти нарушения были выражены более значительно, чем при правостороннем поражении железы. По мнению автора, столь своеобразная дисфункция

* Данные о содержании сывороточных иммуноглобулинов у больных хроническим простатитом весьма разноречивы: сообщается об увеличении уровня IgG и IgM [Дранишник Г. И. и др., 1986], нормальном уровне IgA со снижением IgG и повышением IgE [Чеботарев В. В., 1991], снижении содержания IgA, IgM и IgG у всех больных [Якубович А. И. и др., 1996], снижении уровня IgG с увеличением IgA и IgM [Белкина Т. М., 1991]. Противоречивы и данные об уровне ШИК в периферической крови этих больных. В частности, Т. М. Белкина (1991) и В. В. Калюда (1990) указывают на их значительное повышение, тогда как В. Н. Далецкий и соавт. (1989) не отмечают отклонения в их содержании от нормы.

нейтрофилов, характеризующаяся угнетением процессов поглощения, снижением способности отвечать усилением кислородзависимого метаболизма дополнительной стимуляцией и исходно высокой готовностью клетки к бактерицидному эффекту, что проявляется в увеличении числа лизосом, для многих хронических персистирующих инфекций и является итогом длительного раздражения грануляционного ростка.

Некоторые авторы также отмечают при хроническом простатите выраженные нарушения местного иммунитета, в частности, угнетение функций андральных нейтрофильных гранулоцитов [Волжанов А. Ф. и др., 1991].

При длительном течении воспалительного процесса в предстательной железе иногда могут создаваться столь неблагоприятные условия для жизнедеятельности микроорганизмов, что они исчезают из секрета, становясь асептическим. Вероятно, в этом принимает участие повышенная концентрация противомикробных антител в секрете, необходимая для бактериологического излечения. Однако воспалительный процесс не всегда затихает с исчезновением бактерий. Возможно, этим объясняется частое отсутствие эффекта при лечении хронического простатита только антибактериальными препаратами.

Хронический воспалительный процесс в предстательной железе может поддерживаться длительным нарушением кровообращения и застойной гиперемией в области малого таза, что влечет за собой венозный застой в железе, серозное пропитывание и последующую инфильтрацию ткани железы круглоклеточными элементами, нарушением тонуса мышечного аппарата железы. К этому же приводят разрастание в ней соединительной ткани, затруднение оттока секрета и вредное воздействие токсичных продуктов его распада на железистую ткань и нервные элементы органа.

Таким образом, нередко в течении инфекционного простатита может наступить такой момент, когда под влиянием химиотерапии или при воздействии защитных сил организма возбудители исчезнут. Но воспалительный процесс в предстательной железе еще будет продолжаться долго, поддерживаемый тем патогенетическим механизмом, той системой взаимообусловленных последствий, причиной которых был уже исчезнувший инфекционный агент. Но поскольку воспаление предстательной железы как бы "переживает" инфекцию и иной раз сохраняется неопределенно долго, то и обусловленные им функциональные нарушения продолжают соответствовать этому. Тогда становится понятно, почему при остром простатите возбудители обнаруживаются, как правило, легко, а при затихающем, хронических простатитах это удается сравнительно редко.

Не исключено, что в патогенезе хронического простатита могут играть существенную роль явления аутоагрессии. Реальность их участия в патогенезе заболевания доказывают обнаружение циркулирующих сывороточных аутоантител к ткани предстательной железы и отложение иммунных комплексов в ее воспаленной ткани. В частности, Ю. Н. Ковалев (1987) у 72,5 % больных хроническим простатитом отметил высокий титр антипростатических антител в сыворотке крови, а в биоптате воспаленной предстательной железы у 75 % больных — отложение иммунных комплексов, в состав которых входили IgM, Fab-фрагмент IgG и C₃ компонент компонента. R. U. Anderson и S. H. Ma (1985) сообщили о повышении титра антител

(более 1:32) к предстательной железе в сыворотке крови у 24 (71 %) больных абактериальным простатитом, тогда как у здоровых мужчин такое повышение титра было зафиксировано только в 1 (7 %) случае. В. П. Чернышов (1984) обнаруживал аутоиммунные процессы при хроническом простатите приблизительно у половины обследованных больных, отмечая, что при гиперчувствительности замедленного типа болезнь протекает особенно тяжело.

Ряду авторов удалось воспроизвести и изучить аутоиммунный простатит у экспериментальных животных. В частности, А. Casas Ingaramo и соавт. (1991) выделили специфические аутореактивные клетки с цитотоксической активностью против антигенов предстательной железы у крыс с экспериментально воспроизведенным простатовезикулитом. D. W. Keeth и соавт. (1994), вызвав воспаление предстательной железы у различных линий мышей инъекцией сингенного антигена железы, установили, что оно хотя бы отчасти иммуноопосредовано. Гистологические проявления экспериментального простатита характеризовались, как и у людей, лимфоцитарной инфильтрацией стромы и перигландулярных участков железы. В связи с тем что эти изменения напоминают проявления небактериального простатита у людей, авторы сделали вывод о его аутоиммунном характере.

При изучении иммунных механизмов спонтанного развития аутоиммунного простатита у тимэктомированных мышей линии (C57BL/6NxA/Y) F1 (В6А) было установлено, что иммунологическая толерантность к антигенам железы у них обеспечивается тканеспецифическими супрессорными Т-клетками, активация которых происходит в периферических лимфоидных органах [Taguci O. et al., 1994]. По мнению авторов, эта популяция клеток способна обеспечивать толерантность к аутоантигенам предстательной железы не только у подопытных мышей, но и у человека.

Роль аутоиммунного фактора в развитии экспериментального простатита у крыс, иммунизированных экстрактом из крысиных предстательных желез, была подтверждена также V. E. Rivego и соавт. (1995) на основании регистрации реакции ГЗТ (на 10—15-й день после иммунизации) и высокого уровня сывороточных аутоантител к ткани железы (через 45 дней после иммунизации).

Таким образом, воспаление предстательной железы, по-видимому, в части случаев сопровождается и поддерживается аутоагрессией — повреждением собственных тканей железы в результате иммунологической реакции аутоантиген—аутоантитело. Об этом же, по мнению W. Blumenfeld и соавт. (1992), косвенно свидетельствует значительное преобладание в воспалительных очагах предстательной железы Т-лимфоцитов над В-лимфоцитами. Также косвенным подтверждением аутоиммунного генеза хронического простатита могут служить сообщения о случаях его успешного комплексного лечения с применением иммуносупрессоров (метотрексат, кортикостероидные гормоны) и иммуномодулятора левамизола [Ильин И. И., 1994; Родоман В. Е. и др., 1983].

Образование аутоантител к предстательной железе можно рассматривать либо как ответ на всасывание застойного секрета из закупоренных долек железы, либо как следствие трансформации белков предстательной железы в чужеродный белок под влиянием микроорганизмов. Возможно, развитию аутоагрессии способствуют также возникновение иммунодефицита и фиксация иммуноглобулинов на лейкоцитах секрета предстательной железы [Ухаль М. И., 1984].

Е. М. Meares (1992) не исключает, что развитие аутоиммунного абактериального простатита обусловлено внутрипростатическим мочевым рефлексом Tamm-Horsfall-протеина. Этот протеин является обычным компонентом мочи и играет иммуногенную роль в развитии интерстициального цистита, при котором отложения Tamm-Horsfall-протеина выявляются в ткани мочевого пузыря, а в сыворотке крови обнаруживаются антитела против него [Neal D. E. et al., 1991].

С учетом вышеизложенного нам кажется целесообразным различать в хроническом воспалении предстательной железы две последовательные стадии: начальную **инфекционную** стадию, длящуюся всего 1—2 мес, которая протекает как инфекционный процесс со всеми присущими ему особенностями, и вторую стадию, условно обозначаемую **постинфекционной**, при которой инфекционный агент постепенно отходит на второй план и микроорганизмы часто исчезают под влиянием бактерицидных факторов секрета и механизмов иммунной защиты.

Выделение "неинфекционной" фазы течения хронического простатита и преобладание в клинической практике числа больных с неинфекционным (абактериальным) хроническим простатитом, как отмечают В. Н. Ткачук и соавт. (1989), обусловлено высвобождением большого количества лизосомальных ферментов (способных уничтожить как отдельные бактерии, так и иммунные комплексы) уже на первой фазе альтеративного воспаления.

Во второй стадии основное место в патогенезе занимают анатомические изменения, ведущие к нарушению микроциркуляции, препятствующие нормальному оттоку секрета, способствующие его застою в ацинусах и распаду, нейротрофическим расстройствам, а также явлениям аллергии и аутоиммунного воспаления. Именно эти вторичные факторы поддерживают воспаление в постинфекционном периоде независимо от того, сохранились ли микроорганизмы, которые послужили толчком к развитию хронического простатита.

В течении постинфекционного периода можно выделить 3 фазы: активного воспаления, латентную и ремиссии. Эти фазы следуют одна за другой не закономерно, а могут чередоваться в разной последовательности, например за фазой ремиссии или латентного воспаления может вновь возникнуть фаза острого воспаления, сопровождающаяся усилением или рецидивом боли и дизурических расстройств, увеличением количества лейкоцитов в секрете, ростом титра противохламидийных антител и т. д.

Проведенные нами с М. И. Глузминым (1991) исследования позволяют считать, что развитию первично-хронического уретрогенного простатита предшествуют некоторые морфологические или функциональные изменения свойств предстательной железы вследствие венозного застоя, сексуальных дизритмий, задержки оттока секрета, активации процесса свободнорадикального окисления, которые способствуют развитию дистрофических процессов (в том числе асептического воспаления). Следствием этого является снижение собственного антиокислительного потенциала биологического субстрата из-за расхода биоантиоксидантов, влияющее на развитие астенозооспермии и вызывающее нарушение копулятивной функции.

Последующее внедрение микроорганизмов в измененную предстательную железу из уретры способствует трансформации дистрофических процессов в инфекционное воспаление. С этим обычно совпадает и манифестация симптомов хронического простатита.

Если защитные реакции макроорганизма не привели к аутосанации очага (на фоне вторичного иммунодефицита и снижения бактерицидных свойств предстательной железы), то в дальнейшем заболевание протекает в форме инфекционного воспалительного процесса, а внедрившиеся в предстательную железу микроорганизмы следует рассматривать как фактор, поддерживающий воспаление.

Длительное течение инфекционного процесса приводит к включению иммунологического механизма защиты, как местного, так и на системном уровне, а в последующем — к развитию аутоиммунных процессов. После этого значение инфекционных агентов уходит на второй план, и заболевание приобретает свойства вторичного асептического или аутоиммунного воспаления.

Если же в дебюте заболевания не произошло инфицирования предстательной железы или антимикробный барьер организма справился с внедрившейся инфекцией, патологический процесс будет продолжаться в форме первичного асептического воспаления — идиопатического простатита.

По какому бы пути ни пошло развитие воспаления в предстательной железе, уретральное инфицирование или реинфекция, а также изменение реактивности организма (вследствие переохлаждения или иных факторов) будут приводить к рецидиву или обострению заболевания и манифестации его клинических признаков.

Глава 3

ПАТОМОРФОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ПРОСТАТИТОВ

Содержание

3.1. Патоморфология	71
3.2. Классификация простатитов	83

3.1. Патоморфология

3.1.1. Простатиты, обусловленные бактериями

Хроническое воспаление предстательной железы, вызванное бактериальной инфекцией, в отличие от острого*, проявляется разнообразными патоморфологическими изменениями [Bennett B. D. et al., 1993]. Выделяют воспаление краниальной и каудальной частей [Adjman M., 1974], центральной и периферической зон железы [Blacklock J., 1974].

В зависимости от гистологической картины различают катаральные, фолликулярные, интерстициальные (или паренхиматозные), абсцедирующие хронические простатиты [Пытель А. Я., Лопаткин Н. А., 1970, и др.]. В клинико-морфологических исследованиях выделяют три формы простатитов: катаральные, фолликулярные, интерстициальные (паренхиматозные) [Корик Г. Г., 1975].

У больных хроническими уретрогенными простатитами чаще всего выявляют так называемый катаральный простатит, характеризующийся изолированным поражением эпителия выводных протоков и лишь незначительной части железистых клеток (рис. 8), что не влияет на характер поверхности, консистенцию и величину предстательной железы. Такую форму И. Ф. Юнда (1987) обозначает как поверхностный простатит.

При распространении воспалительного процесса на ацинусы происходят более глубокие изменения в железистых дольках. В результате закупорки суженных инфильтратом устьев выводных протоков продуктами воспаления нарушается отток секрета, в самих ацинусах могут образовываться псевдоабсцессы. Эпителиальные клетки кистообразно расширяющихся

* Острый простатит характеризуется интенсивным воспалением части или всей железы, широкими полосами полиморфно-ядерных лейкоцитов в пределах ацинусов и вокруг них, внутрипротоковой клеточной десквамацией и детритом [Bennett B. D. et al., 1990].

Катаральное воспаление может завершиться полным восстановлением структуры железы.

При фолликулярном и паренхиматозном простатите развивается более или менее выраженный склероз, сопровождающийся атрофией или полным исчезновением в этих местах железистой гладкомышечной ткани, эластических волокон.

В то же время все исследования подтверждают, что морфология и исход хронического простатита не зависят от вида возбудителя.

Воспалительный инфильтрат при хроническом простатите, в отличие от острого простатита, часто сопровождающегося ассоциацией клеток острого и хронического воспаления, в большинстве очагов состоит из лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, плазматических клеток, но без полиморфно-ядерных лейкоцитов [Bennett V. D. et al., 1990]. В то же время Т. Matsumoto и соавт. (1992) сообщили о том, что в воспалительном инфильтрате при хроническом простатите, несмотря на преобладание лимфоцитов, в значительном количестве присутствуют и сегментоядерные лейкоциты. В. D. Bennett и соавт. (1990) отмечают наличие многофокусного мононуклеарно-клеточного инфильтрата в стромальной соединительной ткани вокруг железы или протока. По данным ряда авторов, эти клетки присутствуют в железистом эпителии и иногда в перегородках [Bennett V. D. et al., 1990].

В ткани предстательной железы при экспериментально индуцированном аутоиммунном простатите у крыс выявляется ассоциация лимфоцитов с тучными клетками (при увеличении степени их дегрануляции) [Rivero V. E. et al., 1995]. В. Н. Ткачук и соавт. (1989) описывают следующие патоморфологические особенности, выделяя периоды течения хронического простатита.

Первый период течения хронического простатита отличается явлениями альтерации и инфильтрации стромы лейкоцитами и сегментоядерными лейкоцитами, которые располагаются преимущественно вокруг сосудов веннозного типа. В интерстициальной ткани вокруг ацинусов встречаются гистиоциты и плазматические клетки. Возможны разрыхление стромы за счет экссудации, расширение ацинусов, переполнение их секретом. В просвете ацинусов много лейкоцитов, клеток слущенного эпителия, видны отдельные лецитиновые зерна. Отек стромы приводит к сужению выводных протоков ацинусов, их просвет также заполнен лейкоцитами и слущенными эпителиальными клетками.

Во втором периоде течения хронического простатита под влиянием продуктов воспаления и явлений ишемии, приводящих к нарушению микроциркуляции, преобладают пролиферативные процессы с метаплазией макрофагов в фибробласты и фиброциты и активацией их коллагенообразующей функции. Отмечаются уплотнение и утолщение коллагеновых волокон межклеточной ткани, их гиалиноз, дистрофия гладкомышечных волокон. Лимфоцитарная инфильтрация стромы в этот период выражена в меньшей степени — в основном вокруг концевых отделов желез и выводных протоков. В сосудах стромы — явления васкулита, их стенки утолщены, разрыхлены, в некоторых местах гомогенизированы. Эндотелиальные и адвентициальные клетки гиперплазированы. Сосуды сужены. В области выводных

протоков ацинусов — рубцовые изменения и деформация, приводящие к нарушению их проходимости. Наряду с этим некоторые ацинусы кистозно расширены и содержат большое количество секрета. При нарушении оттока секрета они могут превращаться в микроабсцессы.

Гистологические изменения, обусловленные вторым периодом течения хронического простатита, также характеризуются извращением архитектуры долек [Epstein J. I., 1989], истончением и разрывом эпителия, потерей эпителиальной секреторной активности, гиперхромазией, полиморфизмом ядер эпителиальных клеток, повышением цитоплазматической базофилии. Эти "диспластические" изменения могут быть ошибочно интерпретированы как рак предстательной железы. Вместе с тем в участках ткани предстательной железы при хроническом простатите удалось выявить повышение пролиферативной активности эпителиальных клеток, обнаружить очаги сквамозной метаплазии и даже атипичные эпителиальные клетки [Leisten-schneider W., Nagel R., 1979]. Связь хронического простатита с раком предстательной железы требует дальнейших исследований.

Заключительным периодом развития хронического простатита является склероз предстательной железы [Ткачук В. Н. и др., 1989]. При этом пораженный орган замещается соединительной тканью, что изменяет анатомические соотношения окружающих органов: укорачивается и сужается простатическая часть уретры; стенозируется шейка мочевого пузыря; инфильтрация и продуктивный фиброз мочеполювого треугольника вызывают динамические и механические нарушения пузырно-мочеточникового соустья; сдавливаются семявыносящие протоки [Карпенко В. С., 1984].

Установлена зависимость гистологических проявлений склероза предстательной железы от возраста больных. У больных в возрасте от 51 года до 76 лет обнаруживались атрофические изменения паренхимы иногда с фиброзной трансформацией, а в некоторых случаях — цирроз предстательной железы [Карпенко В. С., Романенко А. М., 1980]. Эти авторы выделили 5 наиболее распространенных патоморфологических форм склероза предстательной железы:

- с очаговой гиперплазией паренхимы;
- с атрофией паренхимы;
- с нодозной аденоматозной гиперплазией;
- с атрофией паренхимы;
- цирроз предстательной железы.

Ряд исследователей также установили связь хронического простатита с возрастом и наличием признаков гиперплазии железы. В таких случаях хроническое воспаление особенно выражено на границе гиперпластических узлов и соседних атрофических долек [Bartkowski D. P., Lanesky J. R., 1988].

Хронический уретрогенный простатит сопровождается патологоанатомическими изменениями в задней уретре, в частности в ее простатическом отделе, куда открываются выводные протоки предстательной железы. Здесь обычно наблюдаются разрыхление переходного эпителия с усиленной десквамацией, затрагивающей поверхностный и промежуточный слои, а также отек и инфильтрация эпителиального пласта клетками воспалительного экссудата. Десквамация может приводить к образованию эрозии слизистой оболочки, а на ее участке, лишенном эпителия, разрастается грануляционная ткань [Корик Г. Г., 1975].

При хроническом уретрогенном простатите мы также наблюдали вовлечение в патологический процесс задней уретры и **семенного бугорка**, который при этом может быть гиперемирован и увеличен или атрофичен и бледен. По данным гистологического исследования материалов вскрытия, хронический задний уретрит с поражением семенного бугорка был выявлен у 77 % больных хроническим простатитом, хронический колликулит — в 89 % случаев [Корик Г. Г., 1975].

Гистологические исследования слизистой оболочки мочеиспускательного канала свидетельствуют о временной связи между хроническим уретритом и хроническим простатитом, а также о том, что колликулит при хроническом простатите является постоянным фактором, поддерживающим воспалительный процесс в задней уретре.

Особому рассмотрению подлежит вопрос о хроническом простатите у больных **хламидийным уретритом**. Утверждают, что хламидии не могут персистировать в предстательной железе, поскольку имеют тропизм к цилиндрическому эпителию (уретра, конъюнктивы глаза, прямая кишка), а не к железистому эпителию, из которого состоит железа [Colleen S., Mardh P. A., 1984]. Впрочем, следует иметь в виду, что мелкие выводные протоки ее выстланы многослойным цилиндрическим эпителием, напоминающим эпителий уретры, а крупные протоки — переходным эпителием; концевые отделы многих долек-ацинусов в складках покрыты однослойным цилиндрическим эпителием. Эти морфологические изменения свидетельствуют о том, что инфицирование и поражение хламидиями по крайней мере некоторых отделов предстательной железы весьма вероятны и, следовательно, при определенных условиях могут быть причиной катарального (поверхностного) воспаления предстательной железы.

Несмотря на бактерицидные свойства секрета, в последнее время неоспоримо доказана возможность присутствия хламидий в секрете предстательной железы.

Ряд авторов идентифицировали хламидии и их антигены с помощью методов иммуногистохимии и гибридомной техники в тканях предстательной железы с гистологическими признаками хронического простатита. Эти гистологические изменения характеризовались смешанным мононуклеарно-клеточным инфильтратом вокруг протоков и долек железы, частичным искажением ткани воспаленных желез, наличием нейтрофилов и гистиоцитов [Shurbaji M. S. et al., 1988; Abdelatif O. M. et al., 1991; Shurbaji M. S., 1991]. Иногда при этом выявлялись признаки фолликулярного простатита, в том числе и со значительной эпителиальной атипией [Winkler B., Stum C. P., 1987].

Так, например, F. Poletti и соавт. (1985) у больных хламидийным уретритом с сопутствующим абактериальным простатитом засеивали трансректальные биоптаты предстательной железы на клеточные культуры и у 10 из 30 обследованных изолировали хламидии. A. Kadar и соавт. (1995), выполняя электронно-микроскопическое исследование 11 биотипов железы с гистологическими признаками хронического простатита, обнаружили в 3 случаях *S. trachomatis*. О важной роли хламидий в развитии хронического простатита свидетельствует корреляция уровня противохламидийных IgA секрета предстательной железы с выраженностью патологии секрета [Kogoku M. et al., 1995].

Перечисленные данные могут, безусловно, свидетельствовать о возможности хламидийной этиологии хронического простатита, даже несмотря на безуспешность попыток вызвать простатит у самцов белых мартышек путем введения культур хламидий в ткань предстательной железы, тогда как развитием фуникулита, орхипидидимита и уретрита [Moller B. R., Mordh P. A., 1982]. Неудача этих экспериментов, по-видимому, объясняется бактерицидным действием на хламидии секрета патологически неизменной предстательной железы. Позже для экспериментального воспроизведения мощью культуры *S. psittaci* было использовано введение иммуносупрессантов [Серняк П. С. и др., 1984].

Широкое распространение **генитальных микоплазм** человека, включающих *M. hominis* и *U. urealyticum*, и их частое выявление у практически здоровых людей являются причиной противоречий во взглядах исследователей на роль этих микроорганизмов в этиологии и патогенезе хронического простатита. Одни авторы считают генитальные микоплазмы абсолютно патогенными для человека, другие относят их к комменсалам урогенитального тракта, способным лишь при определенных условиях вызывать индукцию воспалительного процесса в мочеполовых органах. Возможно, этим обусловлено частое обнаружение генитальных микоплазм у больных с уретропростатитами в ассоциации с *S. trachomatis* и другими возбудителями ЗППП.

В настоящее время преобладает взгляд на *M. hominis* как на нормальных представителей сапрофитной флоры уретры у мужчин, которая, подобно другим микроорганизмам с условно-патогенной потенцией, при иных обстоятельствах может стать причиной воспаления мочеиспускательного канала и других органов у мужчин [Каган Г. Я., 1981; Ильин И. И., 1991]. Роль *M. hominis* в развитии хронического простатита доказана их выделением из биоптатов предстательной железы или обнаружением в ее секрете у 10 % (из 4000) таких больных, причем количество микоплазм в секрете больных было значительно выше, чем у здоровых (10^6 и 10^3 КОЕ/мл соответственно) [Hofstetter A., 1977]. Частота выявления *M. hominis* при хронических простатитах, по данным некоторых авторов, достигает 49 % [Руденко А. В., 1985].

Более важная роль в патологии уретры у мужчин отводится *U. urealyticum* [Делекторский В. В., 1987]. Развитие уреаплазменных простатитов с выявлением возбудителей в секрете было отмечено у 20 % больных хроническим простатитом [Brunner H. et al., 1983]. Другие авторы выявили уреаплазмы в секрете железы и в моче соответственно у 43,7 и 57 % больных хроническим простатитом [Лисин В. В. и др., 1988; Ogiel J. D., 1983]. Морфологические изменения в железе при этом проявлялись образованием лимфатических фолликулов.

Этиологическая роль микоплазм и уреаплазм в развитии простатита также была подтверждена в экспериментах на животных. В частности, у обезьян-макак удалось вызвать простатит введением в уретру микробной смеси, содержащей микоплазмы и уреаплазмы [Джикидзе Э. К. и др., 1987]. При этом в строме предстательной железы обнаруживались лимфоцитарной инфильтрации.

Роль генитальных микоплазм в развитии хронического простатита тре-

бует дальнейшего изучения. Особый интерес вызывает взаимоотношение между генитальными микоплазмами и ВИЧ-инфекцией.

Что касается хронических простатитов, обусловленных гонококками, гарднереллами, кишечными палочками и другими условно-патогенными бактериями, то их роль в развитии простатита известна, а морфологические особенности не позволяют отличить их от хламидийных и микоплазменных простатитов.

Среди других возбудителей бактериальных простатитов особое место занимает *Actinomyces israelii*. При актиномикозе предстательной железы патологический процесс макроскопически напоминает таковой при гранулематозном простатите или при раке предстательной железы. В паренхиме железы формируются множественные гнойные полости, окруженные волонистой соединительной тканью; в просвете полости могут обнаруживаться друзы актиномицетов. Иногда гнойники прорываются в уретру или через промежность наружу с образованием свищей с гнойным отделяемым [de Souza E. et al., 1985].

Помимо описанных выше типичных форм хронического простатита, существуют особые формы, к которым относят: грибковый простатит; вирусный простатит; специфические воспалительные процессы в предстательной железе, обусловленные паразитами и простейшими; гранулематозные воспалительные изменения предстательной железы.

3.1.2. Простатиты, обусловленные паразитами и простейшими

Документированные случаи простатитов, обусловленных паразитами, помимо *Schistosoma haematobium* (широко распространенной в странах Африки и Среднего Востока), чрезвычайно редки. Чаще встречается мочеполовой шистосомоз с поражением семенных пузырьков и мочевого пузыря, но предстательная железа при этом поражается редко. Гистологические изменения в железе обусловлены взрослыми гельминтами и их яйцами. Во время активной стадии болезни воспалительный ответ может быть представлен диффузным гранулематозным воспалением с эозинофильным и нейтрофильным компонентом или иметь форму отдельных гранул, формирующихся вокруг центрального яйца. В неактивной стадии в плотной соединительной ткани предстательной железы обнаруживают кальцифицированные яйца, при этом явления воспаления минимальны или отсутствуют [Kovi J., 1989].

Простатиты, вызванные простейшими — *Trichomonas vaginalis*, известны давно. Доказательством этиологической роли *T. vaginalis* при хроническом простатите является их идентификация с помощью иммунопероксидазной техники в интраэпителиальных вакуолях в подслизистом слое и строме предстательной железы [Gardner W. A. et al., 1986]. Обнаружение же влагалищных трихомонад в секрете предстательной железы, полученном после ее массажа, недостаточно для подтверждения их роли в развитии хронического простатита из-за возможности контаминации секрета трихомонадами из уретры. Однако по мнению N. Kawamura (1994) доказательством существования трихомонадного простатита при этом могут служить:

- отсутствие *T. vaginalis* в 1 порции мочи у того же больного;

- более частое их обнаружение в моче у больных хроническим простатитом, по сравнению с больными негонококковыми уретритами;
- спонтанное исчезновение *T. vaginalis* из мочи у больных уретритами и их персистенция при хроническом простатите. N. Kawamura (1994) наблюдал персистенцию *T. vaginalis* в мочеполовых органах 44 мужчин (находившихся в заключении и не имевших в этот период половых контактов с женщинами) в среднем в течение 300 дней (максимальный срок 1311 дней).

В соответствии с экспериментальными данными N. Kawamura (1979) инокуляция *T. vaginalis* в предстательную железу крыс приводила к развитию абсцесса этого органа и снижению в нем концентрации фруктозы, обусловленному ее интенсивным потреблением влагалищными трихомонадами. По мнению автора, жизнеспособность возбудителей и их интенсивное размножение в предстательной железе объясняется высокой концентрацией в ней фруктозы.

Случай амебного простатита не был подтвержден обнаружением паразита в пораженном органе [Goff D. A., Davidson R. A., 1984].

3.1.3. Грибковый простатит

Самыми частыми грибковыми агентами, инфицирующими мочевой тракт, являются грибы рода *Candida*, поэтому они считаются и наиболее частой причиной хронического грибкового простатита [Sobel J. D., 1996]. Грибы рода *Candida* проникают в предстательную железу уретрогенным путем и реже из инфицированной мочи. Факторами, предрасполагающими к развитию кандидозного простатита, являются сахарный диабет, предшествовавшая антибиотикотерапия, постоянный катетер, анатомические аномалии мочеполовых органов и т. д. Хронический кандидозный простатит чаще всего имеет характер катарального воспаления. В прошлом, когда еще не было эффективных противокандидозных средств, описывались случаи кандидозных абсцессов предстательной железы с септическими осложнениями кандидозного простатита. Однако простатиты у больных кандидозным уретритом не всегда обусловлены непосредственно грибами рода *Candida*. У некоторых больных в секрете воспаленной предстательной железы не находят никаких микроорганизмов или обнаруживают только банальные бактерии, хотя в отделяемом уретры постоянно содержатся грибы рода *Candida*. Кандидозный простатит также не всегда является осложнением кандидозного уретрита. В ряде случаев он развивается в результате дисбактериоза и активации сапрофитирующих грибов рода *Candida* у больных хроническими уретрогенными простатитами другой этиологии, например трихомонадными. Мы наблюдали вторичный кандидоз уретры и предстательной железы после лечения флагоном трихомонадной инвазии у мужчин.

Возбудители глубоких микозов — бластомикоза, гистоплазмоза, кокцидиоидоза, аспергиллеза, криптококкоза, — проникают в предстательную железу гематогенным путем. Поражение железы при этом часто носит хронический асимптомный характер и диагностируется на вскрытии [Sobel J. D., 1996].

Из возбудителей глубоких микозов предстательную железу чаще всего

поражают *Blastomyces dermatitidis** [Schwartz J., 1982]. При системных blastomикозах вовлечение в патологический процесс мочеполового тракта происходит в 20—30 % случаев [Eickenberg H. U., 1975], но лишь незначительное количество этих больных обращаются по поводу связанных с ним симптомов. При неравномерно увеличенной и размягченной предстательной железе грибы могут быть выделены из ее секрета, полученного после массажа железы. Воспаление предстательной железы, обусловленное blastомикозами, может быть гнойным, гранулематозным или смешанным. Возбудители могут обнаруживаться в протоке и вокруг протоков и долек железы, где им сопутствует различной степени воспаление (выплоть до формирования абсцесса). В тяжелых случаях железистая капсула может быть инфильтрирована легко распознаваемыми микроорганизмами. Старые элементы состоят из гранул с некрозом. В этих случаях *B. dermatitidis* можно увидеть в гигантских клетках, гистиоцитах или находящимися свободно в ткани. Гистологический диагноз устанавливают при наличии сферических тонкостенных широких у основания почкующихся дрожжей от 8 до 15 мкм в диаметре. Дрожжи четко очерчены и имеют непрозрачную стенку с двойными очертаниями. При окраске гематоксилином и эозином их цитоплазма базофильна и обычно отделяется от неокрашенной клеточной стенки свободным пространством. Вид возбудителя настолько характерен, что обычно не требует специальной окраски, хотя для окрашивания могут использоваться методика PAS, серебряный метенамин Гомори и фунгус Гридди [Bennett V. D. et al., 1993].

Coccidioides immitis ассоциируется с экстропульмональной диссеминацией менее чем у 1 % больных с дрожжевыми поражениями [Kuntze J. R. et al., 1988]. Факторами риска дрожжевой диссеминации при этом являются иммуносупрессия и возраст моложе 5 и старше 50 лет. Больные с прижизненно выявленным кокцидиоидным простатитом имеют симптомы обструкции устья мочевого пузыря, "чувствительной простаты" или гематурии [Kuntze J. R. et al., 1988]. Тканевая реакция на возбудитель бывает как гнойной, так и гранулематозной, что можно наблюдать в любом препарате. Стадия гриба частично определяет воспалительную реакцию. Локализованная гнойная реакция встречается при наличии множественных эндоспор, что отмечается при быстро диссеминирующем заболевании. По мере созревания эндоспор в сферуле гнойная реакция замещается гранулематозной. Сферулы могут встречаться в гистиоцитах и гигантских клетках гранулемы. Когда эти сферулы разрушаются, полиморфно-ядерные лейкоциты инфильтрируют гранулему. Гистологический диагноз устанавливают на основании типичных (от 20 до 200 мкм в диаметре) тонкостенных сферул; окраска PAS окрашивает эндоспоры, но не стенку клетки сферулы [Bennett V. D. et al., 1993].

Криптококковые простатиты обычно являются частью заболевания, захватывающего ЦНС и почки [Wise C. J., 1992]. В редких случаях предстательная железа является единственным пораженным органом [Fuse H. et al., 1995]. Тканевый ответ на *Cryptococcus neoformans* может быть различным. С одной стороны, это хроническое воспаление, с другой — выраженный гранулематозный ответ и нагноение. В некоторых случаях возбудители

* Заболевание чаще встречается в Северной Америке.

присутствуют в таком количестве, что придают ткани слизистый вид. Гистологический диагноз криптококкового простатита устанавливают при обнаружении относительно полиморфных дрожжей от 2 до 20 мкм в диаметре. При этом мукополисахаридная капсула окрашивается муцикармином Майера в красный цвет. В связи с разными размерами, а также с тем, что неинкапсулированные формы могут быть рельефными, криптококки должны быть исключены при диагностике любого другого грибкового простатита. В сложных случаях гистологический диагноз устанавливают с использованием реакции иммунофлюоресценции, так как в некоторых случаях простатит может быть вызван не только *Candida species*, но и *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus flavus*, *Paracoccidioides brasiliensis* [Schwartz J., 1982; Bateowski D. R., Lansky J. R., 1988; Wise C. J., 1992].

3.1.4. Вирусный простатит

Вирусные простатиты (герпетические, цитомегаловирусные и др.) встречаются чрезвычайно редко и поэтому не занимают существенного места в общей структуре простатитов [Meares E. M., 1989]. Хроническая воспалительная реакция в предстательной железе при этом не отличалась от реакции других органов на вирусную инфекцию [Bennett V. D. et al., 1993]. Частота хронических простатитов у ВИЧ-инфицированных выше, причем они могут не сопровождаться воспалительным ответом [Benson P. J., Smith C. S., 1992].

3.1.5. Гранулематозный простатит

Гранулематозные воспалительные изменения предстательной железы характеризуются ее замещением фиброзной тканью с образованием множества гранул из гистиоцитов, лимфоцитов, плазматических клеток, многоядерных гигантских клеток и больших мононуклеаров. В остальной части железы преобладает воспалительный экссудат. В гранулемах часто встречаются некроз и фокальное воспаление.

Гранулематозные воспалительные изменения в предстательной железе могут приводить к формированию неравномерной, плотной, частично фиксированной железы, что иногда напоминает явления, связанные с раком предстательной железы.

В соответствии с современной классификацией гранулематозного простатита, основанной на комбинации этиологических и гистологических критериев [Tuego J. C. et al., 1988], выделяют: инфекционный, идеопатический, послеоперационный (или аллергический) гранулематозный простатит.

Инфекционный гранулематозный простатит развивается главным образом при воздействии *Mycobacterium tuberculosis* и связан с диссеминацией туберкулезной инфекции. Гистологическая картина при нем подобна туберкулезному поражению других органов. Туберкулезная гранулема состоит из эпителиоидных клеток, гистиоцитов, гигантских клеток, окруженных лимфоцитами и фибробластами. Часто определяется центральный казеозный некроз. Больные обращаются к врачу с obstructивными симптомами

и увеличенной предстательной железой. Ключ к диагнозу дает часто выявляемая кислая пнурия. Иногда мочеоловые симптомы появляются спустя много лет после первичного диагноза туберкулеза [Kovi J., 1989].

Идентичная гистологическая картина наблюдается в предстательной железе у больных, получавших внутрипузырные инстилляции БЦЖ по поводу рака мочевого пузыря. Микроорганизмы, введенные в мочевой пузырь, вызывают поражение железы практически у всех больных. Как и при туберкулезе, патологический процесс в предстательной железе варьирует от узелковых скоплений гистиоцитов до казеозной гранулемы. Микроорганизмы легко идентифицируются красителями и могут быть культивированы из мочевого тракта [Miyashita H. et al., 1992]. В связи с тем что БЦЖ-индуцированный гранулематозный простатит не может быть дифференцирован от рака предстательной железы с помощью УЗИ (гипоэхогенные участки, монофокусность, склонность к локализации в периферической зоне), это исследование предлагается производить до начала БЦЖ-иммунизации и рассмотреть как точку отсчета для контроля за последующей динамикой процесса [Miyashita H. et al., 1992].

Малакоплакия — необычный тип гранулематозного простатита, возникающий главным образом вследствие грамотрицательной инфекции мочевого тракта, обычно *E. coli*. Заболевание характеризуется большим количеством отдельных макрофагов (клетки фон Хансемана) с редкими лимфоцитами и плазматическими клетками. В цитоплазме макрофагов встречаются тельца Михаэляса—Гутмана (пластинчатые круглые включения, окрашивающиеся на кальций и железо) [Meares E. M., 1992].

К другим специфическим причинам гранулематозного простатита относятся разнообразные грибы (см. выше) и бруцеллез.

Наиболее частой формой гранулематозного простатита является **неспецифическая идиопатическая форма**, которая составляет от 50 до 75 % всех его случаев. Клинические проявления этой формы — учащенное мочеиспускание, дизурия, вызванные инфекцией мочевого тракта или доброкачественной гиперплазией

предстательной железы, связанной с гранулематозным простатитом [Matsumoto T. et al., 1992], — подобны другим формам гранулематозного простатита. Гистологически в железе выявляется хронический воспалительный инфильтрат из гистиоцитов и эпителиоидных клеток с лимфоцитами, плазматическими клетками (рис. 11), иногда с гигантскими клетками. Могут формироваться отдельные гранулемы или воспаления может выглядеть как

полоса клеток, "инфильтрирующих" строму железы. В таком случае гистологическая картина может напоминать аденокарциному. Иммуногистохимическое окрашивание на лизоцим помогает отличить гистиоциты от злокачественных эпителиальных клеток [Presti V., Weidner N., 1991]. Гранулематозных мест интенсивного воспаления в ней не обнаруживаются. В роз [Tuero J. C. et al., 1988].

Гранулематозный простатит также встречается у лиц, перенесших операцию на железе. В таких случаях гранулемы могут напоминать классические фибринозные некрозы часто звездчатой или линейной формы, окружены палисадом эпителиоидных гистиоцитов, лимфоцитов иногда с гигантскими клетками и различным количеством эозинофилов. Среди таких элементов могут встречаться обычные формы неказеозных гранул. В редких случаях обнаруживаются эритроциты и отмечаются явления некротического васкулита. Некоторые случаи с наличием васкулита и большого количества эозинофилов гистологически не отличимы от "аллергического простатита". Для установления правильного диагноза необходима информация о недавно перенесенном хирургическом вмешательстве на предстательной железе [Epstein J. I., Hutchins G. M., 1984].

Эозинофильные гранулематозные простатиты встречаются в двух формах, каждая из которых может быть связана с аллергией в анамнезе. При первой из них, подобной неспецифическому идиопатическому гранулематозному простатиту, но без большого числа эозинофилов, явления васкулита отсутствуют и прогноз всегда хороший. При второй форме, которая гистологически подобна описанной выше постоперационной форме, имеются гранулемы с центральным фибриноидным некрозом, интенсивным эозинофильным инфильтратом и нередко некротическим васкулитом. Возможно обнаружение системного васкулита. В ассоциации с астмой это заболевание было описано как проявление лекарственной аллергии и у больных с системными васкулитами, такими, как гранулематоз Вегенера, узелковый периартериит и синдром Черджа—Строс (Churg—Strauss). Прогноз менее благоприятен при сопутствующем системном васкулите [Tuero J. C. et al., 1988].

3.2. Классификация простатитов

Различные возбудители могут вызвать совершенно одинаковые по клинической картине и течению поражения предстательной железы. И наоборот, один и тот же микроорганизм вызывает у разных больных различные формы простатитов. Столь же по клинической картине, течению и исходу воспаления железы. Поэтому клиническая классификация простатитов, как правило, не связана с их этиологией и патогенезом.

В зависимости от клинической картины и течения простатиты принято разделять на острые и хронические. Обычно выделяют катаральные, фолликулярные и паренхиматозные формы **острых простатитов** [Порудоминский И. М., 1955; Косвара S., 1961]. К этому еще добавляют перипростатит и так называемый неспецифический гранулематозный простатит [Rangoni



Рис. 11. Очаг неспецифического продуктивного гранулематозного воспаления вокруг разрушенного выводного протока. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

А. G., 1967]. Впрочем, такая классификация имеет больше гистологическое, нежели клиническое, значение. Поэтому С. Blumensaat (1961) считал необходимым различать лишь две клинические формы: острый катаральный и острый гнойный простатит (диффузный, абсцедирующий и флегмонозный). Другие авторы также считают целесообразным выделить только две основные формы острого простатита — абсцедирующую и неабсцедирующую, поскольку с этим связан различный характер лечения.

При хроническом простатите также с учетом гистологической и клинической картины традиционно выделяют катаральную, фолликулярную и паренхиматозную формы. Однако еще Б. Н. Хольцов (1909) обращал внимание на отсутствие корреляции между патологоанатомическими изменениями и клинической картиной хронического простатита. Он подчеркивал, что в различных участках пораженной железы могут одновременно встречаться разные патологические процессы. Более того, с течением времени одни изменения могут постепенно трансформироваться в другие. Именно трансформацией морфологических и патогенетических изменений обосновано выделение В. Н. Ткачуком и соавт. (1989) трех стадий хронического простатита.

В I стадии (альтеративных изменений) в железе преобладают процессы экссудации, эмиграции, выраженной артериальной и венозной гиперемии с повреждением микроциркуляторного русла, отеком и повреждением интерстициальной и паренхиматозной ткани. По мнению авторов, эта стадия продолжается 1—3 года и отличается богатством клинических проявлений.

Во II стадии (пролиферативных изменений) активность воспалительных альтеративных процессов уменьшается и преобладают процессы пролиферации соединительной ткани. Для нее особенно характерен тромбоз венозной системы предстательной железы, поддерживающий нарушения микроциркуляции. Изменения архитектоники железы приводят к выраженным нарушениям ее функции — гормональных и др. Интенсивность клинических проявлений простатита во 2 стадии ниже по сравнению с I стадией.

III стадия (склероз) является исходом хронического простатита и имеет воспалительное и ишемическое происхождение. При этом ткань железы в значительной мере замещается рубцовой соединительной тканью, и, кроме того, обнаруживаются единичные очаги нефункционирующей паренхимы с минимальными признаками воспаления. Клинически она проявляется главным образом микционной недостаточностью вплоть до прекращения мочеиспускания, нарушения функции почек и верхних отделов мочевых путей.

Предлагавшееся некоторыми авторами разделение хронических простатитов на фиброидные, склероатрофические, псевдокистозные, простатиты с образованием камней и псевдодивертикулярные [Rangoni A. G., 1967], по сути дела, являлось не клинической и даже не патологоанатомической классификацией, а перечнем возможных исходов хронического воспаления железы.

С. Blumensaat (1961) полагал, что клинически более правильно выделять катаральную и гнойную формы хронического простатита, но он подчеркивал, что не только отнесение того или иного случая к гнойной или катаральной форме, но и выявление хронического воспаления железы достигается далеко не всегда.

Впрочем, большинство лечащих врачей в практической работе клинически классифицируют хронические простатиты на катаральные, фолликулярные и паренхиматозные формы, понимая всю условность и ограниченность этого подразделения.

В этиопатогенетической классификации заболеваний предстательной железы также нет сколько-нибудь общепризнанных схем.

А. Hogge (1924) в зависимости от этиологии подразделял простатиты на гонорейные и негонорейные, к которым относил травматические, неоплазматические, диатезные, асептические и туберкулезные.

П. А. Карзанов (1947) среди неспецифических простатитов различал простатиты при постгонорейных и бактериальных уретритах, простатиты при диабете, гриппе, малярии, а также трихомонадным, асептическим, травматическим, конгестивным, туберкулезным и сифилитическим простатитом.

Более детальную классификацию предлагает W. Jadasohn (1956), который выделяет три основные группы простатитов: а) осложняющие лихорадочные заболевания; б) осложняющие уретральную инфекцию; в) являющиеся клинически первичной инфекцией. В этих трех группах автор насчитывает 21 этиологическую форму, в том числе третичный сифилис предстательной железы, эозинофильное воспаление, хронический фиброзный гигантоклеточный простатит и "седьмую венерическую болезнь" — хронический рецидивирующий простатит у мужей, чьи жены страдают трихомониазом.

В классификации, предложенной W. Jadasohn, несмотря на ее сложность, не соблюдается единый принцип. Например, эозинофильный простатит не является этиологически обособленной формой, так как он наблюдается и при аллергических заболеваниях, и при непосредственном внедрении паразитов в ткань железы; фиброзный гигантоклеточный простатит — это патологоанатомическая, а не этиопатогенетическая разновидность поражения предстательной железы.

М. Енфеджиев (1955) с учетом путей проникновения инфекции подразделяет острые простатиты на урогенные, гематогенные и лимфогенные, а хронические простатиты — на уретрогенные и явившиеся следствием фокальной инфекции.

В монографии С. Blumensaat (1961) приведены следующие основные пути инфицирования и формы воспаления предстательной железы.

Воспаления предстательной железы (по С. Blumensaat)

Неспецифические

I. Местное инфицирование

а) Уроканаликулярное:

- восходящее при уретритах;
- нисходящее при циститах.

б) Генитоканаликулярное:

- при сперматоциститах;
- при эпидидимитах и деферентитах.

II. Метастатические инфицирование

а) гематогенно-бактериальное:

- после гриппа, скарлатины, ангины, фурункулы, среднего отита, паротита, сепсиса, остеомиелита, энтерита, аппендицита, пневмонии, инфекционных очагов в области мочеполовых органов, желчного пузыря и т. д.

б) гематогенно-очагово-токсическо-парааллергическое:

- особенно при очагах в миндалинах и зубах трикулины.

в) Лимфогенное:

- при перипростатических абсцессах, анальных фистулах, геморрое, проктите, воспалении малого таза, пролежнях в области крестца и ягодиц.

Специфические

а) Гонорейные

- б) Туберкулезные
- в) Трихомонадные
- г) Простатиты других видов (сифилис, бильгарциоз, шистосом, тиф и паратиф)

Хотя С. Blumensaat избегает упоминания в классификации об этиологии в обширной группе неспецифических воспалений предстательной железы, тем не менее к специфическим поражениям он одним из первых отнес трихомонадные простатиты. В то же время он ничего не говорит о доказанной в настоящее время хламидийной, уреоплазменной, микотоксической и некоторых других поражениях предстательной железы. Автор подчеркивает, что специфические и неспецифические простатиты не имеют четких патологоанатомических отличий, но различаются почти исключительно с клинической, патогенетической, терапевтической и социально-гигиенической точки зрения. Это положение далеко не бесспорно, как и само подразделение на специфические и неспецифические простатиты.

И. Ф. Юнда (1987) в классификации хронического простатита по этиологическим признакам выделяет инфекционный (64,9%), неинфекционный (20,9%), смешанной этиологии (9,8%) и редкие неклассифицируемые формы (4,4%) — аллергический простатит и др. При этом инфекционный простатит (простатоз) автор подразделяет на гормонально-дистрофический, аллергический и вегетососудистый (застойный).

Классификации, предложенные О. Л. Тиктинским (1990), разработаны с учетом этиологии и патогенеза, а также клинико-анатомических особенностей течения простатитов.

Этиотропные и патогенетические классификации О. Л. Тиктинского (1990)

I. По этиотропным факторам:

1. Инфекционные простатиты:

- бактериальные;
- вирусные;
- вызванные микоплазмами;
- хламидийные;
- кандидамикозные;
- гонорейные;
- трихомонадные;
- туберкулезные;
- смешанные.

2. Застойные и конгестивные простатиты:

- обусловленные застоем секрета предстательной железы и эякулята (дизритмия половой жизни, половая абстиненция, воздержание и др.);
- возникшие вследствие венозного застоя в органах таза и мошонки.

II. По патогенетическим факторам:

1. Гематогенные простатиты:

- при общих инфекционных заболеваниях;
- возникшие при инфицировании из очагов инфекции у больных хроническими тонзиллитами, гайморитами, фронтитами, перидонтитами, пневмониями, холециститами и холангитами, гнойными заболеваниями кожи и др.

2. Простатиты, возникшие при инфицировании предстательной железы по соприкосновению:

- уриногенным восходящим путем (у больных уретритами со стриктурой уретры);
- уриногенным нисходящим путем (при воспалительно-гнойных заболеваниях почек);
- восходящим каналикулярным путем (при эпидидимитах, фуникулитах, деферентитах).

- 3. Простатиты, развивающиеся при инфицировании лимфогенным путем или заболеваниях соседних органов (проктиты, тромбозы вен геморроидальных вен и др.).
- 4. Аллергические.
- 5. Обменный.
- 6. Механический.
- 7. Химический.

III. Клинико-анатомическая классификация

1. Острые простатиты (катаральный, фолликулярный, паренхиматозный).
2. Абсцесс предстательной железы.
3. Острая гиперемия предстательной железы.
4. Хронический простатит.
5. Гранулематозный простатит.
6. Застойный или конгестивный простатит.
7. Атония предстательной железы (невроз, простаторея).
8. Атипичная форма хронического простатита.
9. Склероз предстательной железы.

Е. М. Meares (1992) на основании бактериологического исследования различных порций мочи предложил следующую классификацию простатитов, разделив их на частые, редкие и сомнительные типы.

Классификация Е. М. Meares (1992)

1. Частые типы

- острый бактериальный простатит;
- хронический бактериальный простатит;
- хронический бактериальный простатит с инфицированными камнями;
- небактериальный простатит;
- простатодиния.

2. Редкие типы

- гонококковый простатит;
- туберкулезный простатит;
- паразитарный простатит;
- грибковый простатит;
- неспецифический гранулематозный простатит;
- незозинофильный простатит;
- эозинофильный простатит.

3. Сомнительные и недоказанные типы

- уреоплазменный (микоплазменный);
- простатиты, вызванные *S. trachomatis*;
- вирусные простатиты.

Характеризуя наиболее частые клинические формы простатита (табл. 1), Е. М. Meares (1992), в частности, отмечал, что хроническим бактериальным простатитом является заболевание, развивающееся из острого бактериального простатита или возникающее как первично-хронический процесс. Диагноз устанавливают на основании симптомов и признаков простатита, а также микроскопического выявления в секрете предстательной железы повышенного числа лейкоцитов и культурального обнаружения патогенных бактерий (чаще *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staph. aureus*), в титре $\geq 10^4$ КОЕ/мл, причем число последних в секрете должно не менее чем в 10 раз превышать их уровень в I (уретральной), II (пузырной) и III (после

Таблица 1. Клинические признаки частых простатических синдромов по E. M. Meares (1992)

Синдром	Анамнез подтвержденной инфекцией мочевых путей	Патология предстательной железы при ректальном исследовании	Избыток лейкоцитов в секрете предстательной железы	Положительный посев секрета	Обычные причинные факторы	Ответ на антимикробную терапию	Изменения скорости мочеиспускания
Острый бактериальный простатит	Да	Да	Да	Да	Coli-form. bact.	Да	Да
Хронический бактериальный простатит	Да	±	Да	Да	Coli-form. bact.	Да	±
Небактериальный простатит	Нет	±	Да	Нет	Нет Chlamydia Ureaplasma	Обычно нет	Часто
Простатодиния	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да

получения секрета) порциях мочи. В качестве возможных путей бактериальной инфекции автор отмечает:

- восходящий уретрогенный путь;
- рефлюкс инфицированной мочи в протоки предстательной железы;
- инвазию кишечными бактериями как прямым путем, так и по лимфатическим сосудам;
- гематогенную инфекцию.

Подчеркивается, что наиболее характерной особенностью хронического простатита, обусловленной слабой способностью антибактериальных препаратов накапливаться в секреторной системе железы, является его причинная роль в рецидивирующей бактериурии у мужчин.

Уретрогенные хронические простатиты, по E. M. Meares и T. A. Stamey (1968), устанавливаются в том случае, если II (пузырная) порция мочи стерильна или почти стерильна, а в I (10 мл) и III (10 мл после массажа простаты) порциях число микроорганизмов не менее чем в 10 раз выше.

Диагноз абактериального простатита устанавливают у больных с симптомами и признаками простатита, отсутствием в анамнезе инфекций мочевых путей, наличием повышенного количества лейкоцитов в секрете предстательной железы и отсутствием в ней бактерий при культуральном исследовании. Эта форма простатита обычно развивается у сексуально активных мужчин, однако, по мнению Дж. Е. Стамма и М. Турка (1995), его инфекционная этиология остается невыясненной, а хламидийная и уреоплазменная — недостаточно убедительна.

Больных, у которых обнаруживают симптомы и признаки простатита, но нет данных, указывающих на воспаление предстательной железы (нормальное число лейкоцитов), а результаты культурального исследования секрета и мочи отрицательные, относят к числу лиц с простатодинией.

Согласно данным Н. Випплет и соавт. (1983), среди 600 больных, обратившихся в клинику по поводу лечения простатитов в Германии, частота хронических бактериальных простатитов составила 5 %, абактериальных —

65 %, простатодинии — 30 %. Однако, по сообщению W. Weidner и соавт. (1991), среди 1461 больного простатитом на долю абактериальных простатитов приходилось не менее 90 %. Следует особо отметить, что с такой высокой частотой (82 %) выявлялись только уретрогенные простатиты [Юнда И. Ф., 1987].

Мы не можем согласиться с подобной классификацией.

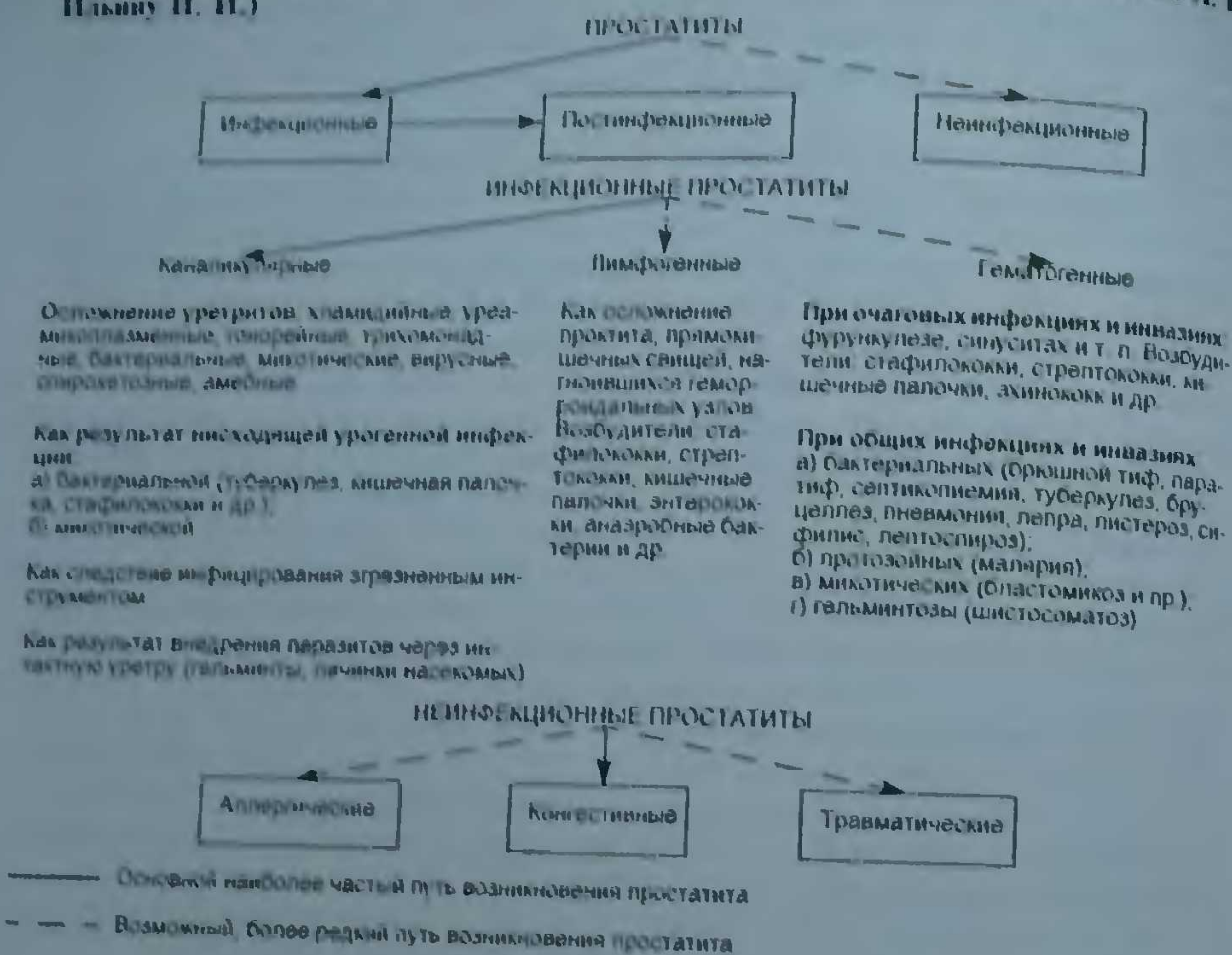
Из концепции, изложенной выше, следует, что к "бактериальным" простатитам относятся случаи воспаления предстательной железы, сопровождающиеся симптомами и признаками простатита, с наличием гноя в секрете железы и числом бактерий в нем, более чем в 10 раз превышающим их содержание в I (уретральной) и/или II (пузырной) или III (после получения секрета) порциях мочи. Таким образом, если у больных число бактерий в секрете железы окажется меньшим, их следует рассматривать как больных "абактериальными" простатитами. Неадекватность такого деления хронических простатитов стала очевидной в последнее время, особенно после сообщений о том, что у больных с "абактериальным" простатитом (даже с отрицательным результатом культурального исследования секрета железы) в секрете или в клетках железы (при их получении методами, исключавшими контаминацию уретральным содержимым) с помощью ПЦР, иммунофлюоресценции, иммуногистохимических методов исследования выявляются хламидии и уреоплазмы [Polletti F. et al., 1985; Abdelatif O. M. D. et al., 1991; Maguta N., 1992; Koroku M. A. et al., 1995; Kadar A. et al., 1995], а также после сообщения об одинаковой частоте выявления при "бактериальных" и "абактериальных" простатитах в секрете железы противохламидийных IgA [Shortliffe L. M. D. et al., 1992].

Об уретрогенном инфицировании таких больных свидетельствуют результаты уретроскопических исследований.

Мы выявили хронический уретрогенный простатит у 92 % больных хроническим простатитом и впервые выдвинули концепцию двухфазности процесса его течения. Развитию первично-хронического простатита предшествуют морфологические и функциональные изменения, способствующие дистрофическим процессам в предстательной железе. В начальной (инфекционной) фазе простатит протекает как инфекционный со всеми присущими ему особенностями, в том числе с наличием бактерий и соответствующих антимикробных иммуноглобулинов в секрете, а во второй (постинфекционной) фазе инфекционный агент постепенно отходит на второй план и микроорганизмы часто исчезают под влиянием бактерицидных факторов секрета и механизмов иммунной защиты, но соответствующие антитела к ним могут оставаться.

Широко используемый за рубежом диагноз простатодиния устанавливается, как указывалось выше, больным с симптомами и признаками простатита, но при отсутствии данных, указывающих на наличие воспаления в предстательной железе (нормальное число лейкоцитов в секрете железы, отрицательный результат его культурального исследования). В связи с этим необходимо отметить, что однократный бактериоскопический анализ секрета еще не означает, что в железе нет патологических изменений: необходимо повторные исследования с интервалом 4—5 дней. Воспалительный процесс может ограничиваться немногими из 30—50 трубчато-альвеолярных железок, составляющих этот орган. В связи с тем что патологически измененный секрет становится значительно вязким, а отдельные выводные

Схема 1. Этиопатогенетическая классификация простатитов (по Молочкову В. А. и Ильину Н. Н.)



протоки могут сдавливаться инфильтратом в строме, в первую очередь при массаже будет выделяться секрет из непораженных долек железы, создавая ложное впечатление благополучия. Например, М. И. Каплун (1984) у 23,5% больных хроническим простатитом наблюдал низкое содержание лейкоцитов в секрете предстательной железы в связи с очаговостью патоморфологических изменений. Кроме того, симптомы, сходные с описываемыми при простатадинии (боль с иррадиацией в половые органы, промежность, поясницу, и др.), также характерны для больных с колликулитом, диагноз которого обычно устанавливают при уретроскопии.

Выше мы приводим свою классификацию простатитов (схема 1), учитывая собственные наблюдения и современные литературные данные, касающиеся этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний предстательной железы. В ней мы пытались отразить и преимущественный путь возникновения простатитов, и их этиологию. Отдельные формы простатитов сгруппированы по общности патогенеза. В каждой из таких групп вначале перечисляются более частые этиологические разновидности. Конечно, этой классификации присущи некоторые условности. Так, туберкулез, бруцеллезная и пневмококковая инфекции бывают не только гематогенными, но иногда и каналикулярными (уретрогенная или урогенная); аллергические поражения могут быть связаны с аллергией к живым возбудителям: бактериям, простейшим; неинфекционные простатиты нередко осложняются вторичной инфекцией и т. д.

Глава 4

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ТЕЧЕНИЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ ПРОСТАТИТОВ

Содержание

4.1. Общие данные	91
4.2. Клиническая картина хронического простатита	92
4.3. Течение хронического простатита	98
4.4. Исход хронического простатита	99
4.5. Дифференциальный диагноз	100

4.1. Общие данные

Хронический простатит любой этиологии может сразу же возникнуть в виде относительно вялого, длительно текущего воспаления (**первично-хроническая форма**) или же быть следствием постепенного уменьшения интенсивности воспалительного процесса после острого поражения предстательной железы (**вторично-хронический простатит**). В настоящее время первично-хронические простатиты встречаются значительно чаще, чем вторично-хронические, так как благодаря применению антибактериальных средств острые воспаления предстательной железы, особенно гнойные формы, стали большой редкостью. Подавляющее большинство воспалений предстательной железы развивается с самого начала как хронический процесс.

В отличие от острых простатитов при хронических поражениях отсутствует сколько-нибудь выраженная связь между патологоанатомическими изменениями, клинической картиной и течением заболевания. Нередко ограниченный или разлитой паренхиматозный простатит обнаруживают только при случайном обследовании или даже на вскрытии, в то время как катаральное или фолликулярное воспаление сопровождается многообразными интенсивными субъективными расстройствами.

В большинстве случаев отсутствует корреляция между этиологией и клинической картиной хронического простатита. Это объясняется возможностью одинаковых морфологических изменений в предстательной железе при воспалениях, вызванных различными микроорганизмами. Кроме того, при хроническом воспалении наряду с первоначальным агентом заболевания в патологическом процессе постепенно все большую роль начинают

играть условно-патогенные микроорганизмы, являющиеся обычными обитателями мочеполовых органов.

Воспаление предстательной железы практически никогда не протекает изолированно. Уже тот факт, что значительное большинство простатитов являются осложнением уретрита, указывает на частоту одновременного воспаления задней уретры, которое всегда сопутствует хроническому простатиту. Пути инфицирования предстательной железы, тесная анатомическая и функциональная связь ее с мочевыводящими путями, половыми железами и другими органами малого таза — все это объясняет, почему воспалительный процесс в предстательной железе почти неизбежно сопровождается воспалительными поражениями и в других органах мочеполовой системы. Только при гематогенном проникновении инфекции из отдаленного очага возможно (да и то только в начале) изолированное воспаление предстательной железы, но вскоре к нему вторично присоединяется поражение других половых желез. Поэтому многие авторы считают необходимым говорить не просто о простатите, а, например, о простатовезикулите.

Само собой разумеется, что степень соучастия соседних органов может быть различной: от острого воспаления до малосимптомных, клинически почти ничем не проявляющихся процессов. Так, М. И. Каплун (1984) у всех больных хроническим неспецифическим простатитом на везикулограммах обнаружил изменения, свидетельствующие о наличии хронического воспалительного процесса в семенных пузырьках.

Возможностью одновременного поражения соседних органов частично можно объяснить и разнообразие субъективных ощущений и функциональных расстройств у больных хроническими простатитами. Правда, необходимо учитывать, что нервный аппарат предстательной железы отличается большой сложностью и насыщенностью. Она получает нервные волокна от nn. hypogastricus (симпатические волокна) и от nn. erigentes, n. pudendus (парасимпатические волокна), n. pelvicius. Эти же нервы снабжают и другие тазовые органы. Благодаря такому тесному переплетению и универсальности нервной сети хроническое воспаление предстательной железы может вызвать раздражение и различные расстройства в соседних органах. Именно этим, по мнению F. May (1962), определяются порой многочисленность и разнообразие нарушений, вызываемых воспалением столь маленького органа, как предстательная железа. Кроме того, это обстоятельство определяет сходство симптомов хронического простатита и поражений других органов малого таза. Наконец, возникающие не так уж редко у больных хроническими простатитами различные невротические расстройства могут еще более осложнить клиническую картину, обуславливая иногда самые неожиданные жалобы нервно-психического и соматического характера.

4.2. Клиническая картина хронического простатита

Из сказанного выше вытекает возможность различных по характеру и интенсивности субъективных ощущений и функциональных расстройств у больных хроническим простатитом. Субъективные явления мало характерны и зависят не только от давности, интенсивности и распространенности процесса в предстательной железе, но и в не меньшей степени от состоя-

ния нервной системы больного. Весьма часто хронический простатит не сопровождается никакими расстройствами, протекает субъективно асимптомно и выявляется лишь случайно при урологическом обследовании. Н. L. Kretschmer и соавт. (1937) находили больных с "тихой простатой" при связи с ростом неспецифических уретритов и торпидных форм осложненной гонорейи удельный вес лиц с малосимптомными и субъективно асимптомными формами простатитов несомненно стал еще выше. Отдельные авторы даже утверждают, что хронический простатит сам по себе обычно не дает субъективных и объективных симптомов, а все жалобы этих больных может считаться достаточно обоснованной. Однако хронический простатит из-за многообразия клинических симптомов и степени их выраженности следует отнести к трудно диагностируемым заболеваниям.

Субъективные расстройства. Если они имеются, то не представляют собой ничего характерного. Обычно больные жалуются на зуд или жжение в мочеиспускательном канале, выделения из уретры, нити и хлопья в моче. Все эти симптомы свойственны уретриту. Правда, при хроническом простатите выделения из уретры чаще появляются не утром, а днем под влиянием аутомассажа железы при ходьбе или физическом напряжении. Иногда отмечаются разнообразные парестезии в области промежности и в прямой кишке (ощущение давления, тяжести, переполнения), причем у некоторых больных эти явления становятся сильнее при длительном сидении, при езде в автомашине и т. п. Часть больных жалуются на боль различной интенсивности в области промежности или в прямой кишке, которая порой усиливается при дефекации, а иногда иррадирует вдоль полового члена, в мошонку, крестец, поясницу, бедро. В редких случаях боль принимает характер периодически повторяющихся мучительных невралгических приступов.

Функциональные расстройства у больных хроническими простатитами Б. Н. Хольцов (1909) разделил на три основные группы: расстройства со стороны мочевого аппарата (частые и болезненные позывы к мочеиспусканию, постоянные или только по ночам; частичная задержка мочи и т. д.); расстройства половой функции (боль в уретре и прямой кишке при эякуляции, слабая эрекция, преждевременная эякуляция, утрата оргазма и т. п.) и расстройства нервной системы и психики, проявляющиеся главным образом в форме вторичного невротического синдрома. Автор особо подчеркнул, что именно невротические расстройства в большинстве случаев определяют и объясняют возникновение всех других функциональных нарушений в различных органах, которые поэтому не имеют характерных только для хронического простатита особенностей.

Действительно, расстройства мочеиспускания могут быть обусловлены задним уретритом, воспалением шейки мочевого пузыря, могут наблюдаться при аденоме предстательной железы, когда под влиянием тепла и покоя происходит гиперемия органа, и т. п. Разнообразные боли и парестезии в области прямой кишки значительно чаще связаны не с простатитом, а с аноректальным варикозным симптомокомплексом, спастическим колитом, трещинами, фистулами и другими причинами.

Нарушения половой функции у больных хроническим простатитом объясняются повышенной, патологической возбудимостью нервных рецепто-

ров в результате воспалительной гиперемии предстательной железы. Длительное рефлекторное состояние возбуждения спинномозговых центров эрекции и эякуляции постепенно приводит к их функциональному истощению и связанному с этим нарушению половой деятельности.

По мнению И. Ф. Юнда (1974), копулятивные фазы претерпевают изменения при хроническом простатите, по-видимому, из-за понижения рецепторной чувствительности половых органов, главным образом интродукторной зоны, что приводит к снижению как восходящей, так и нисходящей половых реакций.

Кроме того, ослабление эрекции может быть вызвано длительной интоксикацией нервных рецепторов бактериальными токсинами и гнойными продуктами воспаления предстательной железы, а также нарушениями ее секреторной деятельности в результате болезни.

Среди отдельных фаз копуляции у больных хроническим простатитом наибольшие изменения, по данным И. Ф. Юнда (1974), претерпевают адекватная эрекция (36,2 %) и эякуляция (30,1 %). Другие фазы копуляции нарушаются реже: изменение оргазма отмечено у 9,9 % больных, либидо — у 13,7 %. По данным автора, спонтанная и адекватная эрекция, а также эякуляция в большей степени нарушаются при катаральном простатите, тогда как нарушение либидо и одновременно нескольких фаз копуляции встречается примерно с одинаковой частотой при разных формах простатита.

Однако разнообразные расстройства половой функции у лиц без урологических заболеваний также нередки. В то же время даже при тяжелых формах воспаления предстательной железы, сопровождающихся частичным разрушением ее паренхимы, нередко не отмечается никаких половых расстройств. Следовательно, половые нарушения не могут считаться сколько-нибудь патогномичными для хронического простатита. Зато они часто возникают при невротических реакциях, обусловленных разнообразными причинами, и как результат эстрогенизации гормонального фона и наличия тестикулярной недостаточности.

Невротические расстройства у больных хроническими простатитами встречаются относительно часто. Главными причинами их, вероятно, являются постоянная фиксация внимания больных на своем состоянии, частая связь его с гонореей или другим уретритом и вытекающие из этого моральные переживания; опасение осложнений, ведущих к нарушению половой функции, и другие моменты, создающие психотравмирующую ситуацию. Несомненно, что в формировании невроза имеет значение также длительное раздражение в результате воспаления огромного числа нервных окончаний, заложенных в предстательной железе.

Развивающимся невротическим состоянием можно объяснить имеющиеся у части больных хроническим простатитом различные общие нарушения: бессонницу, повышенную утомляемость, понижение работоспособности, гастрит, расстройства сердечной деятельности, невралгические боли, исчезающие после излечения простатита.

Перечисленные симптомы порознь или в сочетании встречаются у больных хроническим простатитом не столь уж часто. Так, по нашим данным, $53,1 \pm 1,2$ % больных хроническим трихомонадным простатитом считали себя здоровыми, и простатит у них был впервые диагностирован после микроскопии секрета, у $26,1 \pm 2,0$ % больных были незначительные

парестезии в промежности, иррадирующая боль в яичках, крестце и т. п., причем только наводящие вопросы побудили многих из них предъявить эти жалобы. Лишь у $3,8 \pm 1,2$ % больных отмечены выраженный болевой синдром или значительные дизурические нарушения, а у $7,9 \pm 1,7$ % больных преобладали явления вторичного неврастенического синдрома (раздражительность, плохой сон и т. п.).

Объективные данные. Исследование через прямую кишку свидетельствует о том, что у больных хроническим простатитом железа нередко оккупательный процесс ограничивается выводными протоками и частично слизистой оболочкой соответствующих железистых долек (катаральный фолликулах, растянутых гнойным секретом (фолликулярный простатит), при ощупывании можно не выявить никаких изменений формы и консистенции железы, если патологические очаги невелики и располагаются не по периферии органа, а в прилегающей к уретре части железы. Это же касается и паренхиматозных форм поражения. Е. М. Meares (1989) подчеркивает, что предстательная железа при ректальном обследовании может казаться нормальной, но на вскрытии выявляется глубокая патология.

По нашим наблюдениям, у 55,6 % больных хроническим трихомонадным простатитом поражение протекало по типу первично-хронического катарального воспаления, при этом пальпаторное исследование через прямую кишку никаких изменений не выявило, и только в секрете обнаруживалось повышенное содержание лейкоцитов; у 16,2 % простатит был фолликулярным и у 28,2 % — паренхиматозным. Среди 166 обследованных нами больных хроническим хламидийным простатитом катаральный простатит обнаружен у 25,2 %, фолликулярный — у 21,2 %, паренхиматозный — у 33,6 %.

Таким образом, только около половины больных хроническим простатитом при ректальном исследовании имели изменения, касающиеся величины, формы, характера поверхности, консистенции и границ органа. Предстательная железа может быть увеличена целиком, но такое увеличение мало показательное, так как может быть кажущимся, обусловленным индивидуальными особенностями или результатом исследования при переполненном мочевом пузыре. Более убедительно свидетельствует о поражении асимметрия предстательной железы за счет увеличения части или доли ее. Однако в части случаев асимметрия является следствием рубцовых изменений после закончившегося воспалительного процесса в предстательной железе.

Ю. Н. Ковалев и соавт. (1994), обследовавшие 300 больных хроническим простатитом, обнаружили воспалительные изменения обеих долей предстательной железы в 42 % случаев, изолированное поражение левой доли — в 44,7 %, правой — в 13,3 % случаев. При преимущественном поражении левой доли случаи паренхиматозного простатита обнаруживались более чем в 4 раза чаще по сравнению с больными, воспалительный процесс у которых протекал в обеих долях, и более чем в 2 раза чаще, чем при поражении правой доли предстательной железы. Авторы отмечают также, что хронические простатиты с преимущественно левосторонним пораже-

нием железы более торпидны по отношению к проводимой комплексной терапии.

Поверхность органа при хроническом простатите, как правило, гладкая. Изредка она становится бугристой, особенно при грануляционном простатите. Консистенция железы изменяется в различной степени: иногда отмечается незначительная пастозность ее, что, впрочем, весьма субъективно; в других случаях среди тестовато-эластической железистой ткани определяются кистозные полости либо более или менее плотные ограниченные инфильтраты и узлы. Последние никогда не достигают той каменистой плотности, которая характерна для рака предстательной железы, и встречаются лишь изредка при так называемом гранулематозном простатите. Наконец, при длительно текущем заболевании может прослеживаться атоничная, дряблая либо, напротив, плотная склерозированная маленькая железа.

При пальпации пораженные участки железы или целиком вся предстательная железа могут быть весьма болезненными. Иногда же болезненность незначительна или совсем отсутствует. Этот признак не имеет существенного значения, так как и в норме чувствительность железы к ощупыванию и массажу индивидуально весьма различается. Даже асимметрия чувствительности не может считаться характерной для хронического простатита, так как и у здоровых субъектов левая доля простаты обычно гораздо чувствительнее правой.

Моча при макроскопическом исследовании у большинства больных хроническим простатитом прозрачная с наличием гнойных коротких нитей в последнем стакане при двух- или трехстаканной пробе. Эти нити, представляющие собой "слепки" выводных протоков предстательной железы, иногда появляются только после предварительного массажа. Изменения в моче чаще связаны с сопутствующим задним уретритом. Моча при хроническом простатите бывает мутной вследствие тотальной пиурии при воспалении мочевого пузыря или вышележащих отделов мочевыводящих путей. Помутнение мочи может быть также связано с бактериурией или фосфатурией. Последняя нередко наблюдается при хроническом простатите и зависит, по мнению некоторых авторов, от ощелачивания мочи гнойным секретом железы, а по мнению других — от нарушения обмена веществ, вызванного гипофункцией предстательной железы [Порудоминский И. М., 1955].

Секрет предстательной железы при хроническом воспалении действительно, как правило, становится щелочным [Meares E. M., 1992]. Объем выделяющегося при массаже секрета может быть как увеличенным по сравнению с нормой (при пастозной увеличенной железе), так и резко уменьшенным (при плотной склерозированной железе). Порой при хроническом простатите несколько капель секрета выделяется только после сидячей горячей ванны. У некоторых больных секрет не удается получить, несмотря на тщательно выполненный массаж. Это может быть связано либо с гипофункцией предстательной железы в результате воспаления, либо с тем, что секрет затекает в мочевой пузырь, а не выделяется наружу.

Если при массаже экспримат содержит не только секрет предстательной железы, но и сперму, то у больных хроническим простатитом он зачастую бывает лишен специфического запаха или запах значительно ослаблен, так как при хроническом воспалении железы в секрете уменьшается количество спермина, придающего семени своеобразный запах.

У части больных хроническим простатитом отмечается самопроизвольное истечение наружу секрета предстательной железы (сперматорея). Обычно секрет выделяется во время дефекации (дефекационная сперматорея) или в конце мочеиспускания (микционная сперматорея). Иногда происходят постоянное скудное отделение секрета по каплям или периодическими излияниями его (ложные эякуляции), связанные с физическим или эмоциональным перенапряжением. По-видимому, дефекационная сперматорея обусловлена нарушением тонуса гладкой мускулатуры выводных протоков предстательной железы (парез в результате хронического воспаления). Микционная сперматорея может быть объяснена терминальным сокращением сфинктера пузыря и мышц промежности. В то время как одни авторы [Хольцов Б. Н. и др., 1909] считают, что сперматорея может наблюдаться у больных без простатита, например в результате гиперсекреции, вызванной раздражением симпатических волокон, другие [Blumensaat C., 1961], напротив, утверждают, что сперматорея встречается исключительно при простатитах.

Причиной сперматореи у больных хроническими простатитами иногда может быть нарушение тонуса мышц, окружающих устья семявыбрасывающих протоков.

Микроскопическое исследование секрета предстательной железы при хронических простатитах выявляет ряд патологических сдвигов. Прежде всего увеличивается число лейкоцитов, покрывающих иногда сплошь все поле зрения и во всяком случае превышающих нормальное количество 10 лейкоцитов. При этом лейкоциты обычно располагаются в виде скоплений большей или меньшей величины, а не рассеяны равномерно по препарату. При определении числа клеточных элементов в счетной камере у больных нелеченным хроническим простатитом оно нередко достигает 1—10 млн в 1 мл, в то время как в нормальном секрете количество лейкоцитов не превышает 300 000 в 1 мл. Часть лейкоцитов находится в состоянии жировой дегенерации: их цитоплазма кажется сплошь состоящей из резко преломляющих свет мелких жировых капелек. Эти капельки представляют собой нейтральный жир, причем его накопление в лейкоцитах свидетельствует о застаивании продуктов воспаления в расширенных долях предстательной железы.

Число липоидных (лецитиновых) зерен в секрете железы, как правило, уменьшается пропорционально интенсивности воспалительного процесса.

Эти два основных признака (увеличение числа лейкоцитов и снижение количества липоидных зерен) являются, по мнению значительного большинства исследователей, главными объективными доказательствами хронического воспаления предстательной железы [Хольцов Б. Н., 1909; Порудоминский И. М., 1955; Blumensaat C., 1961, и др.].

Другие патологические находки, включая выявление патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, еще не свидетельствуют о наличии воспалительного процесса в железе. Например, грамположительные кокки, как указывалось в главе 2, могут находиться в предстательной железе, не вызывая ее воспаления, могут примешиваться к секрету при его прохожде-

нии через инфицированную уретру и т. д. Эритроциты чаще всего попадают в секрет либо при неумелом, слишком травматичном массаже, либо из кровоточащих грануляций в задней уретре, либо из воспаленного семенного бугорка.

Конечно, нормальное содержание лейкоцитов в секрете при однократном исследовании железы не отвергает возможности хронического воспаления, так как для анализа случайно может быть взято содержимое непораженной долики предстательной железы. Более того, выводные протоки пораженных долек нередко могут быть сдвинуты воспалительным инфильтратом, препятствующим их свободному опорожнению, в то время как из непораженных долек секрет при массаже вытекает в первую очередь. Поэтому при хроническом простатите необходимо выполнять многократное исследование секрета, стараясь массировать преимущественно инфильтрированные участки железы.

4.3. Течение хронического простатита

Начавшись первично или в результате постепенного затихания острого процесса, хроническое воспаление предстательной железы без лечения продолжается неопределенно долго. Но течение хронического простатита не бывает монотонным с одинаковой интенсивностью клинических проявлений. Как правило, этому заболеванию свойственны периодические обострения с заметным усилением субъективных и объективных расстройств, сменяющимся вновь периодом относительного затишья. В некоторых случаях выраженность обострений настолько велика, что они по клиническим и патологоанатомическим особенностям напоминают острый простатит. Обычно обострения хронического простатита (который правильнее было бы называть хронически рецидивирующим) протекают несколько мягче и продолжительнее, нежели первичное острое воспаление. Иногда, правда, крайне редко — лишь при отсутствии надлежащего лечения, такое обострение при своем развитии может напоминать картину абсцесса предстательной железы, перипроstatита, простатического сепсиса и т. п.

Обострения могут возникать при повышении вирулентности дремлющей в железе латентной инфекции под влиянием ослабления защитных реакций организма (интеркуррентные заболевания, интоксикации, переохлаждение и др.), а также вследствие тех обстоятельств, которые благоприятствуют возникновению воспалительного процесса в этом органе (см. главу 2). Не исключается возможность возникновения обострений (рецидивов) хронического простатита при повторном внедрении в железу патогенных микроорганизмов трансканаликулярно (например, при повторном заражении хламидийной инфекцией, гонореей, трихомониазом и т. д.) или метастатическим путем при неизлеченном отдаленном инфекционном очаге. С большой долей вероятности можно предположить, что наиболее часто повторное проникновение инфекции в предстательную железу происходит из анатомически и функционально связанных с ней соседних органов (семенных пузырьков, задней уретры), но тем или иным причинам оказавшихся не санитированными от поселившихся в них возбудителей.

Спокойное течение с постоянством функциональных расстройств нехарактерно для хронического простатита. Так, С. Blummensaar (1961) утвер-

ждает, что не существует хронического простатита как длительного непрерывного воспалительного состояния. Обычно жалобы, сходные с теми, которые бывают у больных хроническим простатитом в период обострения, у больных с колликулитом.

Итак, хронический простатит как длительный рецидивирующий воспалительный процесс в предстательной железе может периодически обуславливать возникновение или обострение различных болевых ощущений, парестезий и расстройств мочеиспускания и половой функции. Он также может вызывать и поддерживать различные невротические расстройства, характеризирующиеся многообразными функциональными нарушениями. Однако хронический простатит представляет собой не только очаг хронического воспаления, раздражающий многочисленные интерорецепторы, заинфекции, из которого микроорганизмы или их токсины могут гематогенным путем попадать в любой отдаленный орган, даже если поражение предстательной железы клинически себя ничем не проявляет.

Хронический простатит может быть "фокусом" [Eberl R., 1964], т. е. исходным очагом метастатических (бактериальных, микотических и вирусных) и токсических повреждений суставов, глаз, кожи, слизистых оболочек, нервной системы и других органов и тканей, длительного субфебрилитета и т. п. В таких случаях лечение возникших осложнений без санации исходного очага, т. е. воспаленной предстательной железы, как правило, оказывается мало успешным. Кроме того, хроническое воспаление предстательной железы может, по-видимому, привести к развитию инфекционной аллергии. Так, при хроническом трихомонадном простатите, как правило, бывает положительной кожно-аллергическая проба с трихомонадным антигеном. Поэтому не исключен сочетанный инфекционно-аллергический патогенез отдельных осложнений простатита.

4.4. Исход хронического простатита

Исход хронического простатита зависит от этиологии и формы заболевания, состояния макроорганизма и характера лечения. При раннем начале лечения с применением комплексных методов во многих случаях хронического простатита, особенно при катаральной форме его, достигается полное и стойкое клиническое выздоровление и восстановление всех функций этого органа. При более позднем начале терапии, особенно в случаях с выраженной инфильтрацией паренхимы железы, с помощью продолжительных и настойчивых лечебных мероприятий можно добиться гибели микроорганизмов, вызвавших первоначальное воспаление предстательной железы. Но излечение при этом не является полным, так как инфильтрат имеет выраженную тенденцию к организации, в результате чего наступают частичная гибель паренхимы органа и замещение ее рубцовой тканью. У одних больных это мало отражается на функции предстательной железы, у других сохраняются те или иные нарушения. В частности, иногда образуется стойкая обтурация семявыбрасывающих протоков с аспермией или олигозооспермией.

Нередко клиническое выздоровление при хроническом простатите бы-

вает нестойким. Это может быть связано с сохранившимися патогенными микроорганизмами в обумкованных очагах, окруженных мощным валом воспалительного инфильтрата, препятствующим проникновению антибиотиков в достаточных концентрациях в эти очаги. В других случаях обострение хронического простатита может быть обусловлено реинфекцией из соседних органов (семенные пузырьки, придатки яичек, задняя уретра). Наконец, изменившаяся воспалительным процессом предстательная железа представляет удобную почву для внедрения и размножения условно-патогенных и ранее сапрофитных микроорганизмов, которые могут как поддерживать хроническое воспаление, так и вызывать острое воспаление вплоть до образования абсцесса, который особенно легко возникает при сочетании хронического простатита с диабетом.

Таким образом, исходом хронического простатита в зависимости от ряда факторов могут быть:

- полное и стойкое клиническое и бактериологическое выздоровление;
- этиологическое излечение с наличием остаточных изменений, обусловленных гибелью паренхимы предстательной железы и образованием рубцовой ткани в железе и соседних органах вплоть до исхода в атрофию или склероз железы;
- переход в более или менее длительное латентное состояние с последующим обострением воспалительного процесса.

4.5. Дифференциальный диагноз

Многообразие клинических проявлений хронического простатита весьма затрудняет его распознавание, так как подобные симптомы могут встречаться при других заболеваниях, зачастую совершенно не связанных с поражением предстательной железы. По данным J. Schmeistein (1964), только у 1/3 больных, направленных в урологическую клинику с ранее установленным диагнозом "хронический простатит", имелось на самом деле воспаление предстательной железы; у остальных 30 % был аногенитальный симптомокомплекс и у 30–40 % — вегетативный урогенитальный синдром. Следовательно, не жалобы больного, а только объективные данные и особенно результаты повторного исследования секрета предстательной железы должны приниматься во внимание при постановке диагноза. Конечно, анамнез при учете прочих обстоятельств может способствовать правильной диагностике, но лишь с учетом того, что хронический простатит чаще возникает у лиц молодого возраста как осложнение уретрита и что он течет с ремиссиями и обострениями. У мужчин старше 45 лет в первую очередь необходимо исключить аденому и рак предстательной железы. Дифференциальный диагноз между ними и хроническим простатитом не всегда оказывается легким, так как и аденома, и рак могут осложниться вторичным воспалением предстательной железы.

Рак предстательной железы в ранних стадиях обычно протекает бессимптомно или сопровождается расстройствами мочеиспускания и различными болевыми ощущениями, которые, впрочем, могут быть и у больных хроническим простатитом. Чаще всего при раке больные отмечают затруднения мочеиспускания вплоть до кратковременной или полной задержки, боль при дефекации, общую слабость. Может появиться

гематурия. За короткое время могут возникнуть костные метастазы (в большинстве случаев в кости таза и пояснично-крестцовый отдел позвоночника), позднее развиваются почечная недостаточность, раковая кахексия. При ректальном исследовании в предстательной железе (чаще на задней поверхности боковых долей) прощупываются хрящевой плотности, ограниченные, несимметричные узлы, а в более далеко зашедших случаях — разлитой плотный бугристый инфильтрат, иногда распространяющийся на соседние органы (семенные пузырьки и др.), характерно раннее ограничение подвижности железы. Ее пальпация при раке почти безболезненна.

Наибольшую настороженность в отношении рака предстательной железы у всех мужчин в возрасте старше 40 лет должно вызывать появление признаков механической закупорки мочеиспускания при отсутствии признаков воспалительного процесса в предстательной железе [Сагаловский А. И., Валсон Д. Д., 1996].

Диагноз подтверждают рядом вспомогательных исследований: трансректальной сонографией, компьютерной томографией, ядерной магнитно-резонансной томографией [Варшавский С. В. и др., 1994], цитологическим исследованием секрета железы, определением концентрации ПСА, кислой фосфатазы сыворотки крови и т. д., среди которых решающим является трансректальная биопсия.

Особые затруднения в дифференциальном диагнозе рака и простатита представляет редкая форма хронического простатита — так называемый **гранулематозный простатит** [Presti B., Weidner N., 1991]. При этом заболевании из-за воспалительной облитерации выводных протоков предстательной железы вокруг задержавшихся в них простатических тел образуются очаги воспаления с туберкулоидной структурой (эпителиоидные и гигантские клетки), которые впоследствии ведут к разрушению паренхимы железы и замещению ее рубцовой тканью. Дифференциальный диагноз особенно сложен в случаях, когда гранулематозный простатит проявляется пальпаторными изменениями, сходными с наблюдающимися при раке предстательной железы, и лихорадкой.

Аденома предстательной железы, как и рак, развивается у лиц пожилого и старческого возраста. При ректальном исследовании выявляется увеличение железы, которая сохраняет упругую железистую консистенцию и четкие контуры. Поверхность железы гладкая, пальпация ее малоболезненна. Аденома предстательной железы может сопровождаться различными расстройствами, которые, однако, бывают и при хроническом простатите. Чаще всего обращает на себя внимание постепенно прогрессирующее нарушение мочеиспускания: от учащения ночных мочеиспусканий, уменьшения струи мочи и ее силы, затруднения начала мочеиспускания до отделения мочи в виде отдельных капель в конце его, ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря, задержки мочеиспускания. Увеличение количества остаточной мочи приводит к никтурии, недержанию мочи, ощущение тяжести внизу живота. Могут появиться признаки острой или хронической задержки мочи.

Диагноз аденомы предстательной железы, особенно в начальных стадиях, может вызвать затруднения, особенно в случае присоединения вторичной инфекции железы. Тогда распознаванию помогают дополнительные исследования: цистоскопия, УЗИ предстательной железы и т. д.

Некоторые признаки, отличающие хронический простатит от рака и аденомы предстательной железы, приведены в табл. 2.

Камни предстательной железы нередко сопровождаются вторичным хроническим воспалением. При этом в секрете железы могут быть изменения, свойственные хроническому простатиту. Однако и неинфицированные камни железы вызывают расстройства мочеиспускания, боль и другие симптомы, встречающиеся при простатитах. При исследовании через прямую кишку определяется плотная бугристая железа, пальпация которой весьма болезненна. Иногда обнаруживается своеобразная крепитация из-за трения конкрементов друг о друга. Диагноз подтверждают рентгеновским исследованием, УЗИ и др. [Braekman J. C. et al., 1992, и др.].

Склероз сфинктера мочевого пузыря развивается изредка у мужчин старше 40 лет и может быть следствием ранее перенесенного воспаления предстательной железы [Blummensaat C., 1961]. Больные жалуются на учащенное, порой болезненное мочеиспускание. При исследовании прямым металлическим бужем можно обнаружить отчетливое поперечное препятствие, которое при уретроскопии видно как выпячивание внутренней запирательной мышцы.

Аноректальный варикозный симптомокомплекс — одна из наиболее частых причин неправильной диагностики хронических простатитов. Распознавание его не всегда легко, так как варикозные узлы при внутреннем геморрое, как правило, не обнаруживаются ни при пальпации, ни при ректоскопии, поскольку от сдавливания исследующим пальцем или ректоскопом они уплощаются и становятся неразличимы. Специалист может их выявить только с помощью проктоскопа с боковым отверстием. Больных беспокоит боль в заднем проходе и промежности, иррадиирующая в крестец, паховую область, в область симфиза. Боль иногда усиливается после длительного сидения или дефекации. Нередко ремиссии чередуются с обострениями. Предстательная железа чаще не изменена и секрет ее нормален, но иногда отмечаются легкая пастозность и болезненность при давлении. Возможны также и различные половые нарушения, что объясняется большим числом анастомозов между венами прямой кишки и мочеполовым венозным сплетением [Куренной Н. В., 1968].

Аногенитальный варикозный симптомокомплекс поэтому иногда бывает причиной застойных явлений в предстательной железе, задней уретре, семенном бугорке. Нередко он также сопровождается трещинами заднего прохода, причем свежие трещины вызывают резкую болезненность при дефекации, тенезмы, задержку стула. Пальцевое исследование зачастую невозможно из-за спазма сфинктера. Но и длительно существующие неосложненные трещины приводят к неопределенным болевым ощущениям в промежности, в крестце, в области заднего прохода, что заставляет дифференцировать их от хронического простатита. В связи с тем что трещины располагаются обычно у задней спайки, на них иногда не обращают внимания при пальцевом исследовании предстательной железы.

Застойный, или конгестивный, простатит Познера не связан с воспалением уретры. Он чаще развивается у мужчин среднего и старшего возраста с нарушением ритма половой жизни или у молодых людей, не живущих половой жизнью (и не мастурбирующих). Конгестию также могут вызвать прерванные половые сношения, половые перверсии, длительное воздержание, неполная эякуляция при так называемом привычном половом акте,

Таблица 2. Дифференциальная диагностика рака, аденомы и хронического воспаления предстательной железы

Признак	Хронический простатит	Рак предстательной железы	Аденома предстательной железы
Возраст, годы	Обычно 40—60	В большинстве случаев старше 45	Как правило, старше 50
Анамнез	В прошлом часто уретрит, реже острый простатит неуретрогенного происхождения	Иногда быстрое развитие полной задержки мочи; могут быть сильные костные боли; потеря массы тела	Обычно постепенное учащение мочеиспускания и медленно нарастающая задержка мочи
Пальпация предстательной железы	Зачастую изменений нет. Железа неравномерно увеличена и в ней прощупываются плотноватые или, напротив, размягченные болезненные инфильтраты или отграниченные узлы	Отдельные хрящевой плотности узлы или бугристая плотная инфильтрация всей железы, отграниченная или переходящая на окружающие ткани. Железа неподвижна, пальпация ее безболезненна	Вся железа увеличена, центральная бороздка сглажена. Поверхность железы гладкая, консистенция плотнo-эластическая. Пальпация безболезненна
Секрет предстательной железы	Лейкоциты в скоплениях, число их превышает 10 в поле зрения. Количество липоидных зерен уменьшено. Иногда выявляются патогенные микроорганизмы. Количество секрета чаще уменьшено, реакция его щелочная	Иногда видны скопления злокачественных клеток в виде слепков протоков. Атипическим клеткам свойственны гиперхроматизм, полиморфизм очертаний и размеров клеток, вариабельность величины и форм ядер, митотические фигуры. При вторичной инфекции повышается количество лейкоцитов	Количество секрета заметно увеличено. Число лейкоцитов и липоидных зерен при отсутствии вторичной инфекции соответствует норме. Реакция секрета нейтральная или слабощелочная. При вторичной инфекции состав идентичен секрету при хроническом простатите
Цистоскопия	Обычно нормальная картина, реже явления тригонита	При инфильтрации стенки мочевого пузыря видны бледно-розовые, бугристые массы, кольцом окружающие шейку пузыря. Часто отек и гиперемия слизистой оболочки	Характерная деформация шейки мочевого пузыря. Аденома вдаётся в полость пузыря в виде ярко-красных, слегка бугристых образований
Биопсия	Хроническое воспаление	Злокачественная пролиферация эпителиальных клеток	Доброкачественное разрастание железистых клеток краинального отдела предстательной железы
Эффект терапии	Временное или стойкое улучшение при применении антибиотиков, массажей	Временный или продолжительный эффект при назначении эстрогенов	Консервативное лечение не эффективно

лишенном эмоциональной окраски [Тиктинский О. Л., 1990]. Симптомы заболевания сходны с жалобами, предъявляемыми больными хроническим простатитом: ноющая боль в промежности с иррадиацией в крестец, внутреннюю поверхность бедер, лобок. Интенсивность боли особенно увеличивается при длительном воздержании или после пролонгированного полового акта. Моченспускание учащено в первую половину дня, при этом отмечается незначительная странгурия [Тиктинский О. Л., 1990]. Однако если накануне ночью было половое сношение с психологическим оргазмом, то больной с утра мочится нормально, без странгурии и не учащено. Из сексуальных симптомов выделяют снижение либидо, "бедность" оргазма с неприятными ощущениями, снижение эрекции. Эти жалобы также могут быть обусловлены колликулитом. Нередко в клинической картине преобладают вегетативные сдвиги, в частности, больные могут жаловаться на потливость мошонки.

Диагноз устанавливают на основании нормального количества лейкоцитов в секрете железы, отсутствия патогенной микрофлоры в III порции мочи (хотя у этих больных вследствие гипоандрогении отмечается нарушение кристаллизации секрета железы), тазовой флебографии, УЗИ (в период полового воздержания и после эякуляции, когда можно наблюдать эхографическое уменьшение железы).

С целью дифференциальной диагностики патологических процессов в предстательной железе воспалительного и застойного характера К. П. Йоцус (1984) предложил исследование с помощью агаромикроэлектрофореза белковых фракций секрета железы и крови. При этом сывороточно-простатический коэффициент (соотношение содержания белков сыворотки крови и секрета железы) у здоровых в среднем составляет 1,97, при хроническом простатите — 1,17 и ниже, при застойной простате — 2,5 и выше.

Для диагностики лимфостаза А. Н. Акулович (1982) использовал внутрикожное введение 0,1 мл 0,4 % раствора индигокармина в область внутренней поверхности верхней трети бедер. Рассасывание пятен в норме происходит за 5—6 ч, увеличение сроков рассасывания свидетельствует о плохой резорбтивной способности лимфатических и венозных капилляров, что косвенно указывает на наличие застойных явлений в половом венозном сплетении.

Простатодиния рассматривается как приобретенное функциональное нарушение неясного происхождения [Blacklock N. J., 1986]. Нередко заболеванию предшествует нервный стресс, однако до сих пор не установлено, является ли он причиной или следствием простатодинии. Не исключено также, что выявляемый у таких больных интрапростатический мочево-рефлюкс во время акта мочеиспускания может привести к развитию "химического" простатита [Meares E. M., 1989]. При этом инфекционные причины простатодинии исключаются. Обычно страдают мужчины молодого или среднего возраста. Симптомы заболевания напоминают таковые при хроническом простатите. Однако наличие примерно у 25 % больных с диагнозом "простатодиния" повышенного числа лейкоцитов в секрете железы, по данным Е. М. Меарес (1986), свидетельствует о том, что различия между этим заболеванием и хроническим простатитом не столь четки. Обычно больные простатодинией жалуются на боль в промежности, внизу живота, над лобком, а также на боль при эякуляции. Большинство больных указывают на чувство тревоги и депрессию, нередко ассоциирующиеся

с дисфункцией кишечника. Обычно при неврологическом обследовании патологии не обнаруживается, но видеоуродинамические тесты нередко выявляют у большинства из них "спастическую" дисфункцию шейки мочевого пузыря и простатического отдела задней уретры [Meares E. M., 1986].

Вялая струя мочи обычно связана с неполным расслаблением шейки мочевого пузыря и спастическим сужением уретры на уровне ее наружного сфинктера (несмотря на нормальные показатели электромиографии). N. J. Blacklock (1986) обнаружил у больных простатодинией низкое давление, низкую скорость мочеиспускания при мочевого пузыря низкой цистометрии, что обусловлено спастическим синдромом сфинктеров шейки мочевого пузыря и уретры. В таких случаях внутрь назначают α -адреноблокатор празозин в постепенно повышающихся дозах, начиная с 1 мг в день (лежа в постели) в течение 7 дней, затем по 2 мг 2 раза в день до дозы 10 мг в день [Meares E. M., 1992]. У некоторых больных простатодинией обнаруживают миалгию тазового дна [Segura J. W. et al., 1979] иногда в сочетании со спазмом сфинктеров шейки мочевого пузыря и уретры [Meares E. M., 1986]. Обычно у таких больных отмечается выраженный эффект от диатермии, физических упражнений и приема транквилизатора реланиума (диазепама) по 5 мг 3—4 раза в день [Meares E. M., 1986, 1987].

С целью дифференциальной диагностики между хроническим простатитом, с одной стороны, и простатодинией, конгестивным простатитом и вазоректальным аноректальным симптомокомплексом — с другой, нами предложен метод исследования антиоксидантной активности секрета предстательной железы (у здоровых доноров она варьирует от 74,48 до 88,76 %). По нашим данным, диагноз хронического простатита устанавливают при снижении этого показателя ниже нижней границы нормы.

Среди других заболеваний предстательной железы, дающих повод к дифференциальной диагностике с хроническим простатитом, необходимо упомянуть о туберкулезе предстательной железы и о так называемом аллергическом простатите.

Туберкулез предстательной железы возникает у мужчин в возрасте 20—40 лет и обычно сопутствует туберкулезу почки, яичка, придатка.

Микобактерии туберкулеза при почечном туберкулезе попадают в железу и семенные пузырьки (поражение семенных пузырьков обычно сопутствует туберкулезу предстательной железы) каналикулярным путем через семявыбрасывающие протоки. Первичное туберкулезное поражение семенных пузырьков возможно гематогенным путем, что может быть при бактериемии, чаще у детей. После этого процесс распространяется на предстательную железу. Следствием распространения инфекции из предстательной железы и семенных пузырьков является туберкулез уретры, чаще всего задней ее части. Хроническое течение туберкулеза предстательной железы характеризуется специфическими поражениями эпителия железок и выводных протоков, а в последующем и образованием туберкулезных бугорков в паренхиме, которые имеют тенденцию к слиянию (гранулематозный простатит).

У большинства больных начальные изменения туберкулеза предстательной железы протекают бессимптомно или малосимптомно, ограничиваясь незначительной болью в промежности и прямой кишке. Дизурия появляется при вовлечении в процесс средней доли железы, интимно связанной с мочеиспускательным каналом и мочевым пузырем [Лопаткин Н. А., 1978].

При творожистом некрозе бугорков в предстательной железе возникают каверны, заполненные казеозными массами, гноем и микобактериями. При прорыве их в уретру из нее выделяется гной при дефекации, появляется учащенное и болезненное мочеиспускание; реже гной проникает в клетчатку таза и прорывается в прямую кишку. В таких случаях нарушается общее состояние, отмечаются слабость, потливость, субфебрильная температура, похудание и др.

Диагноз базируется на пальпаторных данных (мелкоузелковая бугристость поверхности железы, крупные плотные узлы, участки флюктуации, западения), обнаружении в суточной моче, секрете предстательной железы, эякуляте, биоптате железы микобактерий туберкулеза [Schiefer H. G., 1994], а также специфических гистологических изменений в ткани железы: грануляции с наличием типичных гигантских клеток Лангханса, казеозного некроза [Ткачук В. Н. и др., 1989]. В моче — кислая реакция и асептическая пиурия. При урографии на ранней стадии заболевания часто обнаруживают скопление контрастного вещества в области семенного бугорка и затеки его в ткань предстательной железы, а при развитии заболевания — каверны звездчатой и неправильной формы в уретре. Уретроскопическое исследование иногда выявляет группы миллиарных бугорков желтого цвета, грануляции, мелкие изъязвления с признаками сриктуры уретры.

Туберкулезные и нетуберкулезные микобактерии (*M. avium-intracellulare*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*) могут быть источником воспаления простаты у ВИЧ-инфицированных [Mikolich D. J., Mates S. M., 1992].

Аллергический простатит в отличие от уретропростатита инфекционной этиологии развивается спустя несколько часов после антигенного воздействия на организм и проявляется различными симптомами — от дизурии до задержки мочеиспускания или даже олигурии, но чаще затрудненным мочеиспусканием [Лопаткин Н. А. и др., 1990]. Авторы считают, что такие изменения уродинамики обусловлены функциональными нарушениями в шейке мочевого пузыря и задней уретре, связанными с аллергическим отеком ткани предстательной железы и механическим сдавлением уретры. При этом величина соотношения между титрами микроорганизмов в эякуляте и I порции мочи составляет от 1 до 10, тогда как при бактериальном простатите — от 10 до 1000. Титр микроорганизмов в эякуляте при бактериальном уретрите — $1/10^4$ КОЕ/мл [Meares E. M., 1968]. При аллергической форме простатита выделяется главным образом кокковая грамположительная флора (стафилококки), а при бактериальном — как грамположительная, так и грамотрицательная [Лопаткин Н. А. и др., 1990]. Кроме того, при аллергическом простатите в эякуляте в 33,3 % случаев выявляется эозинофилия. У этих больных резко (в 3 раза по сравнению с нормой) угнетена активность γ -глутаминтрансферазы в эякуляте; у больных абактериальным простатитом с аллергическим компонентом этот показатель также был снижен, тогда как при хроническом бактериальном простатите это снижение оказалось незначительным. У больных аллергическим простатитом также выявляется высокая (в 3 раза по сравнению с контролем и группой больных бактериальным простатитом) концентрация IgE в эякуляте, что отражает местную реакцию организма на воздействие аллергена [Лопаткин Н. А. и др., 1990].

При дифференциальной диагностике заболеваний предстательной железы нельзя недооценивать возможности ассоциации хронического простата

с раком или аденомой предстательной железы. Например, по данным D. W. Kohlen и C. W. Drach (1979), при аденомэктомии, выполненной 162 больным, воспалительные изменения железы обнаружены в 98 % случаев. С целью выявления такой ассоциации иногда приходится использовать весь арсенал диагностических средств: от пальпаторного ректального исследования железы, микроскопического и культурального исследования отделяемого уретры и секрета железы до ядерной магнитно-резонансной томографии, которую рекомендуется применять в случае недостаточной уверенности в результатах гистологического исследования биоптата железы [Варшавский С. В. и др., 1994].

Информативность трансректальной сонографии предстательной железы, по данным литературы, весьма высока при выявлении камней, микроабсцессов железы, воспаления семенных пузырьков [Braeckman J. G. et al., 1991], но недостаточна для надежного исключения хронического простатита [Ludwig M. et al., 1994; Fentzel-Beume V., 1994]. Более адекватным для этой цели является использование цветного доплеровского ультразвукового исследования, когда по изменению кровотока в тканях предстательной железы можно определить очаги воспалительного процесса [Rislin M. D. et al., 1991]. Важно отметить, что даже хорошее оборудование дает гарантию точного диагноза только в руках опытного специалиста [Fentzel-Beume V., 1994].

Глава 5

ОСЛОЖНЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ПРОСТАТИТОВ*

Содержание

5.1. Местные (урогенитальные) осложнения простатита	108
5.2. Иммунные осложнения	110
5.3. Неврогенные осложнения	112
5.4. Хронический уретрогенный простатит и мужское бесплодие	114

5.1. Местные (урогенитальные) осложнения простатита

Абсцесс предстательной железы является редким осложнением эпизодов обострения хронического простатита. Его возникновение обусловлено теми же патогенными бактериями, которые вызвали уретрогенный простатит. Изредка источником абсцесса предстательной железы является урогенная инвазия из почек, а при гематогенном абсцессе железы — флора, которая привела к развитию основного гнойного заболевания (гидраденит, фурункулы, остеомиелит, тонзиллит и др.); в таких случаях этиологическим фактором заболевания бывают грамотрицательные бактерии.

Предрасполагающими факторами развития абсцесса предстательной железы являются: подавление иммунного статуса и снижение иммунологической реактивности в результате переохлаждения, сопутствующих заболеваний, венозного застоя в тазу (после употребления алкоголя, дизритмии половой жизни и др.).

При развитии абсцесса на фоне имеющихся симптомов обострения хронического простатита усиливается боль с односторонней локализацией, так как абсцесс предстательной железы чаще является односторонним. На фоне нарастающей боли в промежности с иррадиацией в крестец, внутреннюю поверхность бедер и прямую кишку, лихорадки, пареза кишечника могут развиваться странгурия, задержка мочи и газов, боль в животе. При отграничении гнойного процесса грануляциями больной чувствует облегчение (уменьшение всасывания токсинов приводит к падению температуры тела до субфебрильной, уменьшению боли), но очаг инфекции в тазу у него сохраняется. Облегчение наступает и после про-

рыва гноя в заднюю уретру, мочевого пузыря или прямую кишку. При этом могут формироваться уретропредстательные и простаторектальные свищи. При прорыве гноя в окружающую железу жировую клетчатку возникает парапростатическая флегмона. Она развивается у больных, ослабленных сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, злокачественные новообразования и др.). В клинической картине при этом преобладают симптомы интоксикации и бактериемии. В редких случаях парапростатическая флегмона проявляется внезапно, молниеносно приводя к бактериемическому шоку, панфлегмоне таза, т. е. гнойному воспалению всех его клетчаточных пространств. Такое неблагоприятное развитие заболевания может привести к смерти больного. При благоприятном течении гнойник "направляется" в висцеральное пространство прямой кишки и проявляется парапроктитом.

В диагностике абсцесса предстательной железы важное значение придается ее пальпации, при этом ранним признаком начинающегося воспалительного процесса может стать асимметрия увеличенной и болезненной железы. Легкая пружинистость при надавливании на одну из боковых долей железы (баллотирование) определяется при глубоко лежащей отграниченной полости. Иногда палец исследователя определяет пульсацию, передающуюся с сосудов таза через долю предстательной железы, содержащую в толще небольшую, иногда неопределяемую гнойную полость (ректальный пульс Гюйона). При уже отграниченном гнойном очаге пальпируется флюктуирующая полость.

В крови — лейкоцитоз со сдвигом в лейкоцитарной формуле, увеличение СОЭ. Изменения в моче выявляются при прорыве гнойника в заднюю часть уретры или мочевого пузыря.

При урографии выявляются удлинение и истончение простатической порции уретры и девиация ее в сторону, противоположную абсцессу. Эластография позволяет уточнить конфигурацию и размеры абсцесса. На ультразвуковых сканограммах видны односторонность и двусторонность абсцедирования, отмечающиеся в 9,8 % случаев [Тиктинский О. Л., 1990].

Восходящая инфекция мочевых путей при хроническом уретрогенном простатите встречается нечасто. Обычно она обусловлена вторичной бактериальной инфекцией (стафилококки, стрептококки, энтеробактерии). Цистит чаще носит характер тригонита, являясь продолжением воспаления задней уретры. Возникновение его сопровождается учащенным и болезненным мочеиспусканием, особенно к концу его. При соответствующем лечении острые явления стихают в течение нескольких дней. В редких случаях воспаление становится хроническим. Исключительно редко в воспалительный процесс вовлекаются паренхима почек и слизистая оболочка почечных лоханок (пиелонефрит).

Атония предстательной железы также может быть следствием перенесенного хронического простатита. Она проявляется простатореей и симптомами "дефекционной простаты". Выявляемые при уретроскопии заужения устья протоков, открывающиеся на задней стенке задней части уретры, также свидетельствуют об атонии аддукторов и их выводящих протоков. Пальпаторно железа дряблая, инфильтративные изменения не определяются, болезненности нет.

Атрофия предстательной железы сопровождается жалобами, идентичными таковым у больных хроническим простатитом. При пальпации железа

* Раздел написан совместно с Е. Е. Брагной, А. А. Кубановой, Р. М. Абдумаликовым, Г. А. Дикришвили, О. А. Ахмедовой.

меньше обычной, поверхность ее слегка уплотнена, иногда имеет заметные дефекты в виде неровностей и углублений. При выраженной атрофии может отмечаться полное отсутствие железы или ее обнаруживают в виде нескольких плотных узелков. Уретра значительно укорочена. При введении тубуса уретроскопа отсутствует сопротивление в перепончатой части уретры, "тубус как бы проваливается в мочевой пузырь". Рентгенография подтверждает диагноз заболевания.

Склероз предстательной железы может явиться завершающим этапом хронического простатита. Частые обострения воспалительного процесса ведут к постепенному замещению соединительной тканью паренхимы железы. Кистозное и рубцовое перерождение предстательной железы приводит к уменьшению органа. Рубцовый процесс простатического отдела уретры ведет к сужению его просвета. Заболевание характеризуется дисурией, затрудненным удлинением, болезненным и прерывистым мочеиспусканием, ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря, вялой струей мочи. Болезнь чаще всего встречается у пожилых мужчин и характеризуется атрофическими изменениями паренхимы и ее кистозной трансформацией. Пальпаторно предстательная железа уменьшена в размерах, равномерно уплотнена, границы ее четкие, срединная бороздка выражена, слизистая оболочка прямой кишки над ней поджита, пальпация железы умеренно болезненна. Простатическая секреция почти прекращается. Отмечается сужение простатической части уретры. В диагностике важное значение отводится рентгенологическим, ультразвукографическим, цистоскопическим и урофлоуметрическим исследованиям.

5.2. Иммуные осложнения

Воспалительный процесс в предстательной железе может служить не только очагом персистирующей инфекции и последующих местных осложнений, но и источником аутоиммунитета.

При этом клинические симптомы хронического уретрогенного простатита могут сопровождаться лихорадкой с явлениями интоксикации, артритом, фасциитом, бурситом, конъюнктивитом, пиритиарным баланитом, ранней мышечной атрофией, являющимися непосредственной реакцией организма на иммунное воспаление в предстательной железе.

В исследованиях с использованием иммунофлуоресцентных методов диагностики было установлено отложение в тканях предстательной железы белых хроническим уретрогенным простатитом IgA и IgM, фибриногена, C₃ компонента комплемента [Vijje O. et al., 1983; Doble A., 1991]. Кроме того, в тканях предстательной железы как при хроническом бактериальном, так и при абактериальном простатите была выявлена экспрессия HLA DR, большого количества Т-лимфоцитов с преобладанием субпопуляций CD8⁺ над CD4⁺, повышенного количества антигенпрезентирующих клеток и тканевых макрофагов, отсутствие В-лимфоцитов [Doble A., Taylor-Robinson D., 1994]. Эти данные свидетельствуют о том, что воспалительная реакция при хроническом простатите носит характер иммунной клеточной реакции, причем презентация антигена зрелыми тканевыми макрофагами при ней идет в соответствии с IV типом иммунного поражения тканей [Doble A., Taylor-Robinson D., 1994]. При этом авторы отмечают, что они

не смогли определить природу "экзогенного антигена, поражающего предстательную железу".

Вместе с тем перечисленные выше осложнения хронического простатита вполне укладываются в клиническую картину болезни Рейтера. Болезнь Рейтера является инфекционным заболеванием, самым частым возбудителем которого — *S. typhimurium* — передается в основном половым путем, что подтверждается на микроскопическом и иммунологическом обнаружении (аднексита и цервикита у женщин), а также эпидемиологическими и социологическими данными.

Особо важное значение в патогенезе болезни Рейтера у мужчин имеет воспалительный процесс в предстательной железе, который, как правило, тельной железы содержит большое количество ферментов и запасающихся веществ, которые вследствие иммунологических реакций могут высвобождаться из пораженного органа и приводить к усилению воспалительных процессов, типичных для болезни Рейтера.

Если адекватная этиотропная терапия не проводится и возбудитель болезни не ликвидирован, персистирующая инфекция становится причиной постоянного антигенного раздражения, способствующего возникновению аутоиммунного ответа против собственных антигенов тканей, измененных в ходе воспалительного процесса. Доказательствами перехода болезни Рейтера из инфекционно-токсической стадии в стадию иммунного воспаления служат:

- выявленное с помощью иммунологических реакций преобладание у больных сенситизацией уже не к инфекционным, а к тканевым антигенам;
- значительное по сравнению с инфекционно-токсической стадией нарастание содержания ЦИК и циркулирующих противотканевых иммуноглобулинов, недостаточность Т-клеточного супрессорного действия на В-клетки как причины возникновения аутоиммунной реакции;
- выявление фиксированных иммунных комплексов в биоптатах, полученных от больных в этой стадии;
- отсутствие терапевтического эффекта от антистадийных антибиотиков.

Таким образом, симптомы, имеющие место во II стадии болезни Рейтера, обусловлены, как правило, уже явлениями иммунного воспаления.

Полученные нами с Ю. Н. Ковалевым (1987) данные о выявлении антигенов к гомологичным антигенам предстательной железы, основной бо-

* Как указывают A. Doble и D. Taylor-Robinson (1994), в связи с выявлением важной роли клеточных иммунных реакций в патогенезе хронического абактериального простатита перспективным является изучение роли в нем белка теплового шока (шар 60) слизистой. Особенный интерес также представляют в связи с уже установленной взаимосвязью между иммунным ответом на зрелые 60 кДа и такими тяжелыми осложнениями как хроническая инфекция, как воспалительные заболевания органов малого таза у женщин, хроническая бесплодность, трубное бесплодие [Nadar E. A. et al., 1994]. Создание МАТ к тканевым 60 кДа протеину должно помочь не только в идентификации этого антигена в ткани, но и в иммунологическом очищении антигена для его использования в определенных антигенах и соответствующих Т-лимфоцитов in vitro.

лочка сустава, сосудистой оболочки глаза, а также кожи в разных иммунологических реакциях указывают на возможность цитотоксического повреждения клеток комплексами антиген-антитело (реакция II типа). Повышенный уровень ЦИК, противотканевые циркулирующие иммуноглобулины, фиксированные иммунные комплексы и C₃ компонент комплемента на биопсированных тканях, обнаруженные у больных болезнью Рейтера, свидетельствуют об иммунокомплексном тканевом поражении III типа. Кроме того, признаки чувствительности замедленного типа к тканевым антигенам, выявленные в РТМЛ, а также присутствие периваскулярной мононуклеарной инфильтрации в органах при гистологическом исследовании у больных второй стадией болезни Рейтера показывают возможность наличия реакций IV типа, что обусловлено повреждающим действием лимфокинов и ферментов, выделяемых сенсибилизированными лимфоцитами и макрофагами. Отражение этого процесса имеет место и в периферической крови, где в первой стадии уровень Т-лимфоцитов выше, чем во второй, что, вероятно, связано с миграцией Т-клеток в очаг местного воспаления.

Полученные данные позволяют подтвердить гипотезу об аутоиммунном характере второй стадии болезни Рейтера, являющейся системным неорганоспецифическим поражением с иммунокомплексным (III типа и, возможно, II и IV типа) повреждением тканей.

Подробнее о болезни Рейтера см. главу 9.

5.3. Неврогенные осложнения

Хроническое воспаление предстательной железы как органа, чрезвычайно обильно снабженного нервно-рецепторными элементами и имеющего множество нервных анастомозов с соседними органами, не может в той или иной степени не отразиться на функции этих органов. В. П. Ильинский (1925) подчеркивал, что предстательная железа оказывает разнонаправленное влияние на функции организма ("второе сердце мужчины") и при ее заболеваниях порой возникают различные болезненные состояния как всего организма, так и отдельных систем.

Поэтому рефлекторно обусловленные функциональные нарушения мочеиспускания, половой функции, разнообразные парестезии и боль не следует считать осложнениями в точном смысле этого слова. Они скорее относятся к обычным симптомам простатита (см. главу 4). Их перечень нужно, пожалуй, дополнить длительным рефлекторным спазмом ("блокадой") шейки мочевого пузыря. Это относительно редкое осложнение простатита иногда имеет следствием восходящую инфекцию (цистопиелит, пиелонефрит) или застойные явления с образованием гидроуретрита и гидронефроза.

Однако к настоящим осложнениям неврогенного (точнее, психогенного) характера принадлежат нередко развивающиеся у больных хроническим простатитом невротические расстройства. Они были замечены многими исследователями еще на заре развития учения о простатитах. Например, Дробный в 1907 г. назвал свою работу "Хронический простатит как этиологический фактор неврастений". Б. Н. Хольцов (1909) писал, что встревоженные длительностью заболевания и неудовлетворительными результатами лечения больные хроническим простатитом фиксируют внима-

ние на своем недуге, уходят в болезнь, преувеличивают имеющиеся у них расстройства. В результате у них развивается неврастения, выражающаяся не только местными (нарушения мочеиспускания, расстройства половой деятельности, парестезии и боли), но и общими нервными расстройствами (уныние, глубокая меланхолия).

По данным М. Junk-Overbeck и соавт. (1988) и М. Deinhart (1993), отмечавшиеся у таких больных боли в нижних конечностях на фоне общей астенизации были проявлением аффективной депрессии.

Больные хроническим простатитом характеризуются как эмоционально нестабильные, депрессивные, агрессивные, импульсивные индивидуумы, часто имеющие проблемы во взаимоотношениях с партнерами, тревожные, интраверсивные. При этом фактор депрессии играет основную роль [Junk-Overbeck M. et al., 1988; Deinhart M., 1993].

Как указывают L. Keltikangas-Jarvinen и соавт. (1989), многие больные хроническим простатитом страдали импотенцией, сообщали врачу о наличии у них би- и гомосексуальных контактов, латентной гомосексуальности и других сексуальных проблем, которые либо существовали до, либо появились во время болезни.

Из всех симптомов хронического простатита наиболее тягостное впечатление на таких больных производят простаторея и сперматорея, в которых они видят прямое доказательство утраты половой способности. Особенно часто, по мнению И. Ф. Юнда и соавт. (1988), половые расстройства отмечаются у больных хроническим трихомонадным простатитом. Течение полового расстройства у таких больных было волнообразным; на первых этапах развития патологии чаще отмечались усиление полового влечения и ускорение эякуляции вследствие перераздражения воспалительным процессом заднего отдела уретры и семенного бугорка. В дальнейшем присоединялось нарушение эрекционной функции и либидо, длительно текущие воспалительные процессы в железе, как правило, сопровождалась снижением ее функциональной активности, что индуцировало снижение эндокринной функции яичек. Это протекало по типу корреляционного гипотонализма с изменением периферического и гипофизарного звеньев репродуктивной системы и могло быть одной из причин снижения либидо и половой активности. Торпидное течение трихомониаза, частые рецидивы, гениталгии обуславливали фиксацию внимания пациента на состоянии половых органов и их функции, общую астенизацию, провоцировали проявление акцентуированных черт личности, усложняя структуру полового расстройства. Половые расстройства при мочеполовом трихомониазе протекали в рамках интерорецептивно-психической, смешанной половой дисфункции.

Развивающийся невроз нередко выступает на первый план в клинической картине хронического простатита, а собственные симптомы воспаленной предстательной железы зачастую уже не привлекают внимания таких больных. У них появляются обычные для вторичного неврастенического синдрома общие вегетативные расстройства: быстрая утомляемость, пониженная работоспособность, сердечно-сосудистые нарушения, желудочно-кишечные дискинезии и т. п. С целью количественной оценки субъективных проявлений болезни и контроля реакции больного на проводимую терапию В. П. Ковалык и С. Н. Юрасов (2001) предлагают тестирование больных хроническим простатитом по модифицированной ими междуна-

родной системе I-PSS (International Prostate Syndroms System) [Nickel J. C., Sorensen R., 1996]. Эта система применялась при тестировании пациентов, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы. При легкой степени заболевания сумма набранных пациентом баллов (на основании ответов на вопросник) не должна превышать 7, при средней — 8—19; при серьезной — 20—35; при тяжелой — более 35 баллов. Обследованные авторами больные по сумме набранных баллов распределялись следующим образом: легкая степень — 9 (45 %) больных, средняя — 9 (45 %), серьезная — 2 (10 %), тяжелая — 0 [Ковалык В. П., Юрасов С. Н., 2001].

Одним из факторов развития вторичного неврастенического синдрома при хроническом простатите может быть стресс.

Н. С. Miller (1988) рассматривал стресс (интенсивные нагрузки на работе, приводящие к астенизации; тревога и т. д.) как этиологический фактор хронического простатита и лечил больных со "стресс-простатитом" методами антистрессовой терапии.

Несмотря на признание большинством исследователей важной роли невротического фактора в развитии хронического простатита, попытки дифференцировать хронический бактериальный простатит от хронического абактериального с помощью психодинамических и психометрических методик обследования успеха не имели [Brahler E., 1994]. Также не нашла подтверждения гипотеза о большей выраженности психоневротических расстройств у больных простатодинией по сравнению с больными хроническим простатитом и простатодинией имеют примерно одинаково высокую частоту невротических и общих психосоматических жалоб по сравнению со здоровыми [Brahler E., Weidner W., 1986]. В этих же исследованиях было показано, что прием антибиотиков может привести к исчезновению клинических признаков хронического простатита, но не гарантирует прекращения психосоматических жалоб. С учетом этого E. Brahler и W. Weidner (1989) рекомендуют в комплекс лечения больных хроническим простатитом **включать психосоматические и соматопсихические средства**, которые должны привести к снижению тревожности и помочь больному справиться с симптомами заболевания, так как, согласно гипотезе M. Junk-Overbeck и соавт. (1988), эмоциональная депрессия и персистенция симптомов хронического простатита усиливают друг друга.

При лечении хронического простатита следует применять весь арсенал средств, предотвращающих ятрогенную фиксацию внимания больного на отдельных симптомах болезни.

5.4. Хронический уретрогенный простатит и мужское бесплодие

Частота бесплодных браков в общей популяции достигает 19 %, примерно в половине из них бесплодие обусловлено мужским фактором.

Мужское бесплодие — полиэтиологичное заболевание. До сих пор не существует общепринятой единой классификации, учитывающей все его причины и симптомы. Причины бесплодия могут быть разделены на несколько групп по анатомическому признаку.

- Аномалии сперматозоидов тестикулярного происхождения (дефекты созревания гонад, генетические, врожденные аномалии, такие, как

варикоцеле) или посттестикулярные (приобретенные или врожденные) препятствия для выведения сперматозоидов.

- Аномалии семенной плазмы, связанные с инфекционными процессами, ауто- или изоиммунизацией.
- Аномалии эякуляции.
- Так называемое идиопатическое бесплодие, вызванное неизвестными причинами, что требует применения новых и более сложных методов исследования.

Выяснение патофизиологических механизмов и причин бесплодия в каждом конкретном случае важно для выбора специфической терапии и возможности прогнозировать наступление беременности и ее исход.

Вопрос о связи хронического простатита и нарушений фертильности не имеет в настоящее время однозначного ответа. В связи с тем что предстательная железа продуцирует около 30 % семенной жидкости, обеспечивающей жизнеспособность сперматозоидов, их транспорт и оплодотворяющую способность, логично предположить, что изменение секреторной активности железы должно приводить к изменениям фертильности. Воспалительные заболевания железы, приводящие к лейкоцитозу и возникновению аутоиммунных процессов, также являются существенными факторами, определяющими состояние репродуктивной системы мужчин.

Для оценки мужской фертильности наиболее информативным и общепринятым первичным тестом является изучение параметров эякулята. Согласно инструкции ВОЗ (1992), для оценки оплодотворяющей способности эякулята используют макроскопические, микроскопические, биохимические и функциональные критерии.

К макроскопическим критериям относят время разжижения, вязкость, цвет, запах, объем эякулята.

Секреторная функция предстательной железы обеспечивает разжижение спермоплазмы за счет ферментов железы. В норме непосредственно после эякуляции образуется гель за счет секрета семенных пузырьков для предотвращения быстрой потери сперматозоидов из влагалища. Через 10—30 мин после эякуляции происходит разжижение геля, что необходимо для обеспечения нормальной подвижности сперматозоидов.

В лабораторных условиях разжижение проводят при 37 °С. Значительное увеличение времени разжижения или отсутствие разжижения свидетельствует о воспалительных заболеваниях предстательной железы или семенных пузырьков и может, по-видимому, служить причиной идиопатической азооспермии. После разжижения определяют вязкость эякулята с помощью вискозиметра или калиброванных пипеток, однако при обычном лабораторном исследовании эту процедуру упрощают и проводят с помощью стеклянной палочки: в норме длина тянущейся нити не должна быть более 2 см.

Степень мутности свежеполученного эякулята определяется количеством сперматозоидов. Цвет нормального эякулята — от молочно-белого до серовато-желтого. Он меняется в зависимости от времени воздержания и возраста. Зелено-желтый цвет обычно обусловлен наличием большого количества лейкоцитов при воспалительных заболеваниях желез уrogenитального тракта. Такое состояние описывается как **пиоспермия** и требует дальнейшего микроскопического изучения.

Примесь эритроцитов крови изменяет цвет эякулята от красноватого до коричнево-бурого (гемоспермия или гематоспермия). **Гемоспермия** может

быть ложной — при механическом повреждении или при воспалительных процессах заднего отдела уретры. При истинной гемоспермии происхождение эритроцитов определяется воспалительными заболеваниями желез, неспецифическими простатитом и локальными фибринолитическими процессами. Однако в первую очередь при гемоспермии необходимо исключить наличие рака предстательной железы.

Запах эякулята в норме обозначают как "запах цветов каштана". Он обусловлен секретом железы; при ее атрофии запах отсутствует.

Нормальный объем эякулята после 3—5 дней полового воздержания должен составлять 2—6 мл. Объем менее 2 мл (гипоспермия) может быть обусловлен несколькими причинами: хроническими заболеваниями железы или семенных пузырьков [Schitten C., 1982], ретроградной эякуляцией, врожденным отсутствием железы или семенных пузырьков, дефицитом гонадотропинов либо окклюзией семявыносящих протоков. Гиперспермия — увеличение объема, превышающее 6 мл (до 10 мл); скорее всего, это не имеет патологического значения.

Кислотность среды играет большую роль в обеспечении нормальной подвижности и развитии оплодотворяющей способности сперматозоидов; pH семенной жидкости измеряют непосредственно после разжижения, в норме этот показатель должен быть равен 7,2—7,8. R. Utty (1985) считает, что повышение pH свыше 8,0 свидетельствует об острых воспалительных заболеваниях предстательной железы и семенных пузырьков, в то время как при хронических заболеваниях и окклюзии семявыносящего протока pH снижается до 7,0 и менее. Согласно данным других авторов [Куклина М. А., Миронова И. И., 1988], повышение pH до 9,0—10,0 свидетельствует о воспалительных заболеваниях предстательной железы, снижение до 6,0—6,5 — о воспалительных процессах семенных пузырьков и окклюзии семявыносящего протока.

При микроскопическом изучении эякулята определяют концентрацию и количество сперматозоидов, степень подвижности, морфологические качества сперматозоидов, наличие и классификацию клеток, имеющих в эякуляте помимо сперматозоидов, жизнеспособность сперматозоидов. Подсчет количества клеток и определение подвижности обычно проводят в счетной камере Горяева при малом увеличении ($\times 100$), морфологические исследования — на прижизненном препарате ($\times 400$) либо на окрашенных мазках. Для определения жизнеспособности применяют эозиновый тест.

Согласно инструкции ВОЗ (1992), эякулят нормальных фертильных мужчин должен иметь следующие параметры.

- Концентрация сперматозоидов — 20 млн/мл и более. При уменьшении количества сперматозоидов говорят об олигозооспермии (олигозооспермии I степени (10—19 млн сперматозоидов в 1 мл) и олигозооспермии II степени (менее 10 млн/мл). Концентрация сперматозоидов более 250 млн/мл определяется как полиспермия. Азооспермия — полное отсутствие сперматозоидов в эякуляте.
- Подвижность — при подсчете подвижности определяют количество сперматозоидов:
 - а) с активной прогрессивной подвижностью, т. е. с продвижением по прямой;
 - б) со слабой прогрессивной подвижностью;

- с) с ротационной подвижностью;
- д) неподвижные.

В норме соотношение подвижных и неподвижных сперматозоидов должно быть следующим: а — 25 % и более, а + б — 50 % и более; с + д — 50 % и менее. Уменьшение подвижности сперматозоидов определяется как астенозооспермия (астенозооспермия).

- Количество морфологически нормальных сперматозоидов — 30 % и более. Тератозооспермия (тератозооспермия) — увеличение количества аномальных сперматозоидов более 70 %.
- Количество живых сперматозоидов — 75 % и более. Некрозооспермия (некрозооспермия) — увеличение количества мертвых клеток более 25 %.
- Количество круглых клеток нелейкоцитарной природы должно составлять 2 % от общего количества клеток препарата. У мужчин с хорошими показателями сперматогенеза это в основном сперматиды. Большое количество сперматоцитов свидетельствует о мейотических блоках, вызванных генетическими причинами или мутагенными факторами, действием токсичных веществ или лекарственных препаратов.

Наиболее частым симптомом хронических бактериальных простатитов является олигоастенозооспермия. H. Giampalou и соавт. (1984) обнаружили ухудшение параметров спермы у 65 % пациентов с клиническими симптомами хронического простатита. Сообщения о нарушении подвижности, морфологии и количества сперматозоидов у 9 из 14 больных хроническими абактериальными простатитами представлены P. Rigani и соавт. (1990). О наличии олигозооспермии при хроническом простатите писали Л. Г. Барбанов (1989), R. Stanislavov и соавт. (1990) и др.

Напротив, методом ректального ультразвукового исследования установлено, что большинство мужчин с идиопатической низкой подвижностью сперматозоидов страдают бессимптомными хроническими простатитом [Purvis K., Christiansen E., 1993].

Количество лейкоцитов в нормальном эякуляте не должно превышать $1 \cdot 10^6$. Увеличение их числа называется лейкоцитоспермией (лейкоцитоспермией). Среди лейкоцитов спермы преобладают гранулоциты (50—60 %), макрофаги (20—30 %), Т-лимфоциты (2—5 %). Среди бесплодных пациентов лейкоцитоспермия обнаружена в 10—20 % случаев.

Присутствие в эякуляте лейкоцитов является важным показателем воспалительных заболеваний половых желез. Однако четкая закономерность между присутствием лейкоцитов и выраженностью симптомов или степенью изменения предстательной железы, выявляемой методом ректального УЗИ, прослеживается не всегда [Christiansen E., Purvis K., 1991].

Возможно, это связано со стадией заболевания. Так, E. Wright и соавт. (1994) пришли к выводу, что острый простатит индуцирует лейкоцитоспермию, которая при хроническом или абактериальном простатите проявляется эпизодически, ее спонтанное разрешение наблюдали E. Yanushpolsky и соавт. (1995), причем по данным E. Christiansen (1993) "частота исчезновения из эякулята пероксидазно-положительных гранулоцитов не зависит от терапии антибиотиками". Что касается мужчин с нормально функционирующим генитальным трактом, то, как пишут K. Purvis и соавт. (1996), у них временные саморазрешающиеся воспалительные явления в эякуляте достаточно обычны.

Значение лейкоцитоспермии эякулята все еще остается недостаточно ясным. Некоторые авторы не наблюдали поврежденных сперматозоидов в присутствии лейкоцитов. Так, G. Colpi и соавт. (1988) не нашли изменений параметров спермы у больных с лейкоцитоспермией и воспалением предстательной железы. Однако лейкоциты существенно влияли на жизнеспособность сперматозоидов.

Известны доказательства того, что лейкоциты неблагоприятно влияют на функции спермы и могут играть роль потенциального кофактора при развитии мужского бесплодия.

- Количество лейкоцитов в семенной плазме бесплодных пациентов выше, чем у фертильных. Лейкоцитоспермия определяется при бессимптомной инфекции урогенитального тракта. Противоречия в высказываниях различных авторов о роли инфекций урогенитального тракта в возникновении мужского бесплодия, по-видимому, могут объясняться ограничениями области применения различных тест-систем и разночтением результатов анализов.
- Имеются сообщения об уменьшении количества сперматозоидов и их подвижности при лейкоцитоспермии. Z. Leib и соавт. (1994) изучали 2 группы пациентов: контрольную группу добровольцев — 101 человек и группу пациентов с хроническим абактериальным простатитом — 86 человек. Статистически достоверно показано различие параметров подвижности, морфологических характеристик, маркеров предстательной железы и содержания лейкоцитов. Кроме того, установлена корреляция между продолжительностью заболевания и морфологическими дефектами сперматозоидов. После лечения антибиотиками содержание лейкоцитов и морфологические характеристики спермы нормализовались, хотя авторы не отметили изменений в количестве успешных беременностей после лечения [Lewis-Jones D. et al., 1996].
- Наличие лейкоцитов ухудшает показатели функциональных тестов (тест пенетрации ооцитов хомячка и др.) и служит прогностическим фактором при неудачах оплодотворения *in vitro* [Wolff H., 1995].

Лейкоцитоспермия часто бывает бессимптомной, поэтому трудно определить ее происхождение, но частое обнаружение при ней низкого количества лимонной кислоты позволяет думать о бессимптомном простатите.

Механизмы, изменяющие функции сперматозоидов при лейкоцитоспермии *in vitro*, также остаются невыясненными.

Исследования последних лет позволяют предположить, что в этом процессе могут играть роль кислородные радикалы (ROS, reactive oxygen species), представляющие собой продукты метаболитов кислорода — анион супероксида (O_2^-), перекись водорода H_2O_2 и гидроксильный радикал OH^- . F. Mazzilli и соавт. (1994) показали, что содержание анионов супероксида O_2^- значительно выше по сравнению с нормальными фертильными мужчинами при варикоцеле, при положительных бактериологических культурах спермы, при идиопатическом бесплодии, но не у пациентов с крипторхизмом после вазэктомии. Наблюдалась прямая корреляция содержания O_2^- с уровнем лейкоцитов и неподвижных сперматозоидов [Shekartz M. et al., 1995].

Кислородные радикалы у человека продуцируются не только лейкоцитами, но также морфологически либо функционально аномальными спер-

матозоидами. A. Agarwal и соавт. (1994) показали, что в группе пациентов с идиопатическим бесплодием без признаков лейкоцитоспермии количество кислородных радикалов выше, чем у нормальных фертильных пациентов, что коррелировало с низкой подвижностью и аномальной морфологией сперматозоидов.

Следует отметить, что присутствующие в семени нейтрофилы представляют собой значительно более важный источник ROS, чем сперматозоиды [Aitken R. et al., 1994].

Основным повреждающим фактором для сперматозоидов является перекись водорода. Низкие концентрации перекиси водорода не влияют на жизнеспособность сперматозоидов, но вызывают уменьшение подвижности главным образом за счет угнетения внутриклеточной АТФ и последующего уменьшения фосфорилирования кинематических белков жгутика. Высокие концентрации перекиси водорода реагируют с фосфолипидами клеточных мембран, индуцируя перекисное окисление жирных кислот и другие продукты деградации, приводящие к гибели клеток.

В опытах *in vitro* установлено, что нейтрофилы в концентрации 0,6 млн/мл (в 3 раза меньше нормальных показателей по инструкции ВОЗ) вызывают 35 % уменьшение подвижности сперматозоидов и продуцируют ROS в 100 раз больше, чем в образцах спермы от бесплодных мужчин [Kovalski N. et al., 1992]. Отсутствие ярко выраженного повреждающего эффекта *in vivo* объясняется наличием в сперматозоидах и спермоплазме защитной системы, регулирующей концентрацию ROS, которая включает в себя такие ферменты, как супероксид дисмутаза, каталаза, глутатион-пероксидаза, а также ряд антиоксидантов (альбумин, глутатион, пируват, витамины E и C). Защитные способности семенной плазмы имеют значительные индивидуальные колебания [Kovalski N. et al., 1992]. В семенной плазме бесплодных мужчин уровень антиоксидантов значительно ниже, чем у фертильных мужчин [Lewis S. et al., 1995].

При бесплодии, связанном с повышенным уровнем кислородных радикалов в сперме, отмечается терапевтический эффект антиоксидантов, влияющих на уровень ROS. Так, после орального приема витамина E и повышения его уровня в крови функциональный тест прикрепления к zona pellucida неоплодотворенной яйцеклетки человека становился положительным [Kessopoulou E. et al., 1995]. Способность антиоксидантов восстанавливать нормальную подвижность сперматозоидов также отмечали H. Baker и соавт. (1996). Положительную корреляцию с процентом нормальных сперматозоидов наблюдали при измерении в спермоплазме количества аскорбиновой кислоты, отрицательную — при хемилюминесценции, являющейся количественным тестом определения гранулоцитов [Thiele J. et al., 1995].

В то же время ROS необходимы для нормального процесса оплодотворения. Многие авторы отмечают, что ROS играют основную роль в процессах гиперактивации сперматозоидов, ведущей к капацитации и развитию акросомной реакции. У бесплодных больных с нормальными показателями спермограммы и спонтанной гиперактивацией значительно снижены показатели защитной антиоксидантной системы [Lamirande E., Gagnon S., 1995]. Добавление антиоксидантов предотвращает гиперактивацию.

Противоположные данные получены P. Chan и соавт. (1994), которые считают, что действие пероксидазоположительных лейкоцитов на сперму,

напротив, ведет к уменьшению гиперактивационной подвижности, не повреждая мембраны головки и жгутика сперматозоида. Расхождение результатов, по-видимому, объясняется различными условиями проведения эксперимента (временем экспозиции сперматозоидов с лейкоцитами, их концентрацией). Однако ясно, что для нормального функционирования сперматозоидов необходимо соблюдение тонкого равновесия между продукцией ROS и системой, обеспечивающей их разрушение. Избыток лейкоцитов, производящих ROS, нарушает эту сбалансированную в норме систему, приводя к иммобилизации сперматозоидов и нарушению их оплодотворяющей способности.

Как указывалось ранее (глава 2), при хроническом простатите в секрете простаты не только уменьшается уровень водорастворимых биоокислителей (цинк, лимонная кислота), но и значительно снижается интенсивность окислительных процессов с повышением концентрации водородных ионов и снижением почти в 2 раза АОА секрета железы [Ткачук В. Н. и др., 1989; Глузмин М. И., 1991; Colleen S., March P.-A., 1984].

Пока неизвестно, каким образом отдельные компоненты секрета железы влияют на состояние сперматозоидов в норме. Имеются разрозненные сведения о связи отдельных компонентов секрета с определенными функциональными параметрами сперматозоидов. Так, G. Ahlgen и соавт. (1995) наблюдали нарушения секреторной функции предстательной железы (уменьшение концентрации цинка, ПСА, ПКФ) у больных с олигоастенозооспермией и нормальным уровнем половых гормонов — тестостерона, лютеинизирующего гормона и др. A. Caprilo и соавт. (1994) выявили снижение концентрации маркеров железы (цинка, ПСА, ПКФ) у больных с идиопатической астенозооспермией.

Функция продуктов секрета предстательной железы связана не только с транспортом сперматозоидов. Установлено, что от 2 до 67 % простатического цинка связано со сперматозоидами посредством лигандных белков с высокой молекулярной массой. Снижение количества связанного с хроматином цинка приводит к уменьшению стабильности хроматина, что может быть причиной неудач оплодотворения и развития плода [Kjellberg S. et al., 1992].

Неблагоприятное влияние на сперматозоиды оказывает слизь, появляющаяся в значительном количестве в секрете предстательной железы и семенных пузырьков при хроническом простатите; не подвергаясь разрушению, слизь создает препятствие для подвижности сперматозоидов [Ковалев Ю. Н., 1971].

В последние годы появляется все больше данных о роли аутоиммунных процессов в развитии мужского бесплодия. Аутоиммунные процессы служат причиной примерно 10 % случаев возникновения субфертильности мужчин [Sedor J., Nilsch I., 1994]. Развитие аутоиммунных процессов обусловлено некоторыми особенностями иммунологических процессов генитального тракта мужчин.

Как известно, сперматозоиды продуцируются сперматогенным эпителием только при достижении половой зрелости, т. е. значительно позднее того времени, когда у новорожденных формируется толерантность к аутоантигенам. Следовательно, спермоспецифические антигены являются иммуногенами у взрослых мужчин. Тот факт, что у большинства мужчин не образуются аутоантитела к сперматозоидам, объясняется наличием гематоте-

стикулярного барьера. Однако гематотестикулярный барьер, обусловленный наличием плотных контактов между клетками Сертоли (суспендоцитарными) внутри- и экстрагенитальных компонентов генитального тракта [Witkin S. S. et al., 1996]. Аккумуляция CD8+ супрессорных/цитотоксических Т-лимфоцитов в мужском генитальном тракте позволила M. El-Demeiry и K. James (1988) предположить, что эти клетки функционируют как активные ингибиторы иммунного ответа к сперматозоидам. По-видимому, супрессия аутоиммунных процессов может осуществляться несколькими путями. В частности, сперматозоиды могут индуцировать продукцию противовоспалительных цитокинов [Witkin S. S. et al., 1996]. Ингибирование иммунного ответа снимается при травмах, воспалительных заболеваниях инфекционного и неинфекционного происхождения локальной инфекции, когда нарушается целостность гематотестикулярного барьера.

Как установлено, в человеческой сперме концентрируются Т-лимфоциты, обладающие Т-клеточным рецепторным гетеродимерным комплексом, представленным γ - и δ -цепями ($\gamma\delta$ Т-клетки) [Munoz G. et al., 1992]. Если в циркулирующей крови их доля по отношению ко всем Т-лимфоцитам не превышает 10 %, то в сперме она достигает 33–50 %. Концентрация $\gamma\delta$ Т-клеток в сперме существенно повышается при наличии антиспермальных аутоантител, а также при урогенитальном хламидиозе. Механизм $\gamma\delta$ Т-клеточной иммуносупрессии может быть обусловлен синтезом этими клетками противовоспалительных цитокинов [Hsieh B. et al., 1996]. $\gamma\delta$ Т-клетки могут стимулироваться активацией антителопродуцирующих В-лимфоцитов, причем активированные $\gamma\delta$ Т-клетки активно подавляют выработку В-клетками IgG [Hacker G. et al., 1995].

В ответ на иммунную активацию и высвобождение провоспалительных цитокинов транскрибируются гены, кодирующие белок теплового шока (hsp) / Hall T. J., 1994/. Белки теплового шока представляют собой высококонсервативные белки, обнаруженные в клетках как прокариот, так и эукариот. Их функция до конца не выяснена, однако известно, что синтез белков теплового шока увеличивается не только в ответ на повышение температуры, но также и при других стрессовых факторах.

В условиях, угрожающих выживанию клетки, hsp предотвращают деградацию внутриклеточного белка и нарушение полипептидной последовательности генома клетки. Особый интерес к белкам теплового шока связан с их высокой консервативностью и иммуногенностью.

Биосинтез hsp также индуцируется на ранней стадии микробной инфекции за счет внеклеточной фосфорилазы A2 [Jupvich D. A. et al., 1996]. При этом инициация транскрипции гена hsp подавляет транскрипцию генов макрофагов, кодирующих ИЛ-1 и ФНО- α [Hall T. J. et al., 1994; Snyder Y. M. et al., 1992]. Таким образом, активация синтеза hsp является важным фактором подавления провоспалительного иммунного ответа.

Итак, способность $\gamma\delta$ Т-клеток инициировать экспрессию гена hsp [Nagasawa H. et al., 1994] и в свою очередь активироваться hsp [O'Brien R. L. et al., 1992] сочетается с обнаружением ассоциации между высокой концентрацией $\gamma\delta$ Т-клеток в сперме и активацией иммунитета в половом тракте [Munoz G. et al., 1992].

Как известно, простатиты могут быть обусловлены большим количеством урогенитальных патогенных микроорганизмов. В то же время некото-

рые из них, главным образом *C. trachomatis* и *U. urealyticum*, выявляются у пациентов с идиопатическим бесплодием значительно чаще, чем в контрольной группе [Mozli H. et al., 1996]. Так K. Yoshida и соавт. (1994) в образцах спермы 94 бесплодных асимптоматических мужчин установили наличие воспалительного процесса генитального тракта определением эластазы полиморфно-ядерных нейтрофилов в семенной плазме. У 8 из них методом ПЦР обнаружен геном *C. trachomatis*. При этом антиген не определялся методом ИФА ("Chlamydiazyme").

В настоящее время установлено, что одним из основных этиологических агентов хронического простатита является *C. trachomatis*. Антитела класса IgA к *C. trachomatis* определяются в секрете предстательной железы и в спермоплазме [Mazzoli S. et al., 1996], при этом активация Т-хелперов в мужском генитальном тракте может вести к образованию антиспермальных аутоантител и иммунологическому бесплодию [Munoz M., Witkin S. S., 1995]. Примерно в 25 % случаев идиопатическое бесплодие у мужчин с наличием бессимптомной инфекции *C. trachomatis* и отсутствием в анамнезе хламидийной инфекции коррелирует с наличием антиспермальных антител [Witkin S. S. et al., 1995].

Хламидийная инфекция индуцирует выработку воспалительных цитокинов, таких, как γ -интерферон, интерлейкины (IL-6, IL-2), которые могут не только элиминировать хламидийную инфекцию *in vitro*, но и приводить к формированию персистенции [Beatty W. L. et al., 1993]. При этом нормальный продуктивный жизненный цикл хламидий, состоящий из регулярной смены инфекционных метаболически неактивных ЭТ и внутриклеточных метаболически активных неинфекционных РТ, ингибируется на внутриклеточной фазе с образованием аномальных РТ. Наличие таких аномальных форм недавно было продемонстрировано *in vivo* [Брагина Е. Е. и др., 1995].

Как упоминалось ранее, переключение с Th-1 на Th-2 тип иммунного ответа, возникающее при персистирующей хламидийной инфекции, может привести к возникновению иммунопатологических реакций в генитальном тракте [Sims W. M., 1996] с появлением в семенной жидкости у больных хроническим простатитом высокой концентрации цитокинов Th-2 иммунного ответа IL-6, IL-10, а также специфических секреторных IgA [Mazzoli S., Ospedale S. M., 1997].

Иммуногистохимическими исследованиями было показано изменение антигенного состава аномальных персистирующих форм хламидий — отсутствие основного видоспецифического антигена наружной мембраны хламидий (MOMP) и увеличение экспрессии белка теплового шока с молекулярной массой 60 кД (hsp60) [Beatty W. L. et al., 1994]. При длительных или повторяющихся экспозициях бактериального hsp60, которые, по-видимому, осуществляются при персистирующей бессимптомной хламидийной инфекции, может включаться иммунитет к консервативным иммуногенным участкам человеческого hsp60 [Witkin S. S. et al., 1994] и провоцироваться аутоиммунный ответ к собственным белкам организма-хозяина. Установлена связь между присутствием hsp60, антиспермальных аутоантител и бессимптомной инфекцией *C. trachomatis* [Munoz M. et al., 1996]. Кроме того, у мужчин с аутоиммунными нарушениями сперматогенеза обнаружены реакции клеточного иммунитета к консервативным эпитопам хламидийных и человеческих hsp60 [Witkin S. S. et al., 1996].

На основании приведенных данных S. S. Witkin и соавт. (1996) предполагают следующий механизм иммунной регуляции в мужском половом тракте.

У мужчин без аутоиммунных нарушений в сперме и при отсутствии инфекции полового тракта контакт между сперматозоидами, Т-клетками и макрофагами не приводит к провоспалительному иммунному ответу и, в частности, к продукции интерферона- γ . Как следствие этого на поверхности макрофагов не индуцируются молекулы антигенов HLA. При этом, несмотря на продукцию сперматозоидами противовоспалительных цитокинов, иммунитет полового тракта снижается.

У мужчин с наличием аутоантител к сперматозоидам или с наличием инфекции полового тракта активация CD4+ Т-клеток индуцирует высвобождение интерферона- γ . Это приводит к активации поглощения сперматозоидов макрофагами, транспортировке антигенов сперматозоидов на поверхность макрофагов в ассоциации с вновь экспрессированными молекулами HLA класса 2. Активированные таким образом макрофаги высвобождают провоспалительные цитокины, в том числе ИЛ-1 и ФНО- α . Это ведет к преодолению преобладающей иммунной супрессии и активации В-лимфоцитов для производства антител к сперматозоидам и микробным агентам.

В дальнейшем синтез провоспалительных цитокинов инициирует транскрипцию hsp, а антителопродуцирующие активированные В-клетки стимулируют пролиферацию $\gamma\delta$ Т-клеток; hsp также стимулирует активацию $\gamma\delta$ Т-клеток, которые затем подавляют дальнейшую продукцию антител, а транскрипция гена hsp ингибирует дальнейшую транскрипцию генов воспалительных цитокинов [Witkin S. S. et al., 1996].

Итак, воспалительные заболевания желез мочевого тракта и в первую очередь хронический уретрогенный простатит — одна из наиболее частых причин бесплодия. Тщательное выявление и успешное лечение даже бессимптомно протекающих хронических простатитов, простатовезикулитов и т. д. — путь к восстановлению утраченной фертильности [Giamarelou H. et al., 1984].

Глава 6

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ ПРОСТАТИТОВ

Содержание

6.1. Топическая диагностика	125
6.2. Этиологическая диагностика	148

Хронический уретрогенный простатит — воспалительное заболевание предстательной железы, при котором в патологический процесс вовлекаются не только передняя и задняя части уретры, но также очень часто и семенной пузырь.

Лишь в единичных случаях при хроническом простатите уретра остается интактной. Результаты уретроскопических исследований, проведенных О. Р. Зиганшиным (1997), свидетельствуют о том, что такие случаи имели место всего у 5 из 122 больных хроническим простатитом. Что касается хронического уретрита, как правило, сопутствующего хроническому простатиту, то, по данным Э. С. Балузина (1991), среди мужчин, страдавших хроническим хламидийным уретритом, при уретроскопии мягкой инфильтрат задней части уретры был обнаружен в 75 % случаев, переходный инфильтрат задней части уретры — в 6,2 %, твердый инфильтрат задней части уретры — в 3,3 %, колликулит — в 21,3 %, мягкий инфильтрат передней части уретры — в 59,3 %, переходный инфильтрат передней части уретры — в 17,5 %, твердый инфильтрат передней части уретры — в 9 %, морганит, периморганит, литреит — в 60,4 %, грануляции передней части уретры — в 28,8 %, стриктуры передней части уретры, бульбозного и мембранозного отделов — в 10,7 %. При этом хронический тотальный хламидийный уретрит в 24,4 % случаев был ассоциирован с хроническим простатитом, тогда как свежий — только в 3,3 % случаев.

Согласно нашим данным, из 224 мужчин с хроническим хламидийным уретритом хронический простатит был обнаружен у 166 (74,1 %). В 92 % случаев он ассоциировался с воспалением семенного пузырька, а в 35 % — с одно- или двусторонним везикулитом.

Таким образом, важнейшей задачей врача при клиническом обследовании больного хроническим уретрогенным простатитом является установление степени распространенности и агрессивности патологического процесса (топическая диагностика).

6.1. Топическая диагностика

6.1.1. Осмотр и пальпация наружных половых органов

У больных хроническим уретрогенным простатитом в первую очередь осматривают половой член и определяют состояние наружного отверстия уретры (гиперемия, отечность, склеивание губок), наличие аномалий развития (гипоспадия, облитерирующая пролиферация микроорганов, удвоение уретры и др.), количество, цвет и характер отделяемого. Необходимо внимательно обследовать кожу головки и тела полового члена, особенно венечную бороздку, узелку, крайнюю плоть и срединный шов на задней поверхности, где открываются парауретральные ходы и могут наблюдаться различные воспалительные изменения. При надавливании на эти участки из парауретральных ходов при их воспалении может появиться гнойное или слизистое отделяемое. Нередко парауретральные ходы в области губок наружного отверстия уретры сочетаются с гипоспадией. Обращает внимание на область заднего прохода, так как при некоторых формах уретральных инфекций может поражаться прямая кишка, что внешне проявляется гиперемией, скоплением гноя и слизи в складках заднепроходного отверстия.

При клинических признаках проктита одновременно с осмотром делают мазки для исследования на гонококки, хламидии, уреаплазмы, микоплазмы, гарднереллы и вирус простого герпеса, а также посевы на гонококки и по возможности на хламидии, уреаплазмы, микоплазмы. Если возникает подозрение на инфицирование при ректальном половом контакте у гомосексуалистов, дополнительно к перечисленным исследованиям назначают анализы на возбудителей кишечных инфекций, а также исследование с помощью ректального зеркала.

Пальпацией определяют инфильтраты и узелковые уплотнения в коже крайней плоти полового члена и кавернозном теле уретры. Прощупывают всю нижнюю поверхность полового члена от промежностной части до головки. При этом могут быть выявлены болезненные фолликулярные абсцессы (перифолликулиты и периуретриты), каверниты в виде ограниченных и разлитых инфильтратов, конкременты, пластическая индурация, дивертикулы в форме шарообразных выпячиваний на нижней стенке, набухающих при мочеиспускании, и др. Затем пальпируют лимфатические сосуды на спинке полового члена и паховые лимфатические узлы. Воспаленные лимфатические сосуды имеют вид плотного тяжа, идущего по средней линии в коже спинки полового члена. Такая картина наблюдается при негонекокковом течении гонорейного уретрита, крайне редко — при негонекокковых уретритах и сопровождается слегка болезненным припуханием лимфатических узлов. Своеобразное увеличение и уплотнение их (сифилитический склероденит) отмечают при эндоуретральном расположении первичной сифиломы. Слегка увеличенные паховые лимфатические узлы мягкой консистенции нередко наблюдаются при генитальном герпесе.

При осмотре органов мошонки определяют состояние кожного покрова (гиперемия, отечность, отсутствие нормальной складчатости, наличие инфильтратов и др.), форму, величину, консистенцию, подвижность яичек и их придатков, наличие выпота в оболочке яичка. Асимметрия мошонки, гиперемия и отечность кожи наблюдаются при остром воспалении яичка

или его придатка, а безболезненное растяжение кожи с исчезновением складчатости и без гиперемии — при водянке оболочек яичка и сперматоцеле больших размеров. Диафаноскопия — симптом просвечивания — в таких случаях позволяет уточнить диагноз, а пальпация органов мошонки — обнаружить инфильтраты, рубцы и спайки, образующиеся в результате имеющегося в настоящее время или перенесенного воспаления яичка и его придатка. Прощупывая семенной канатик, устанавливают, хорошо ли выделяются его отдельные части (семявыносящий проток, сосуды, оболочка). Нет ли в нем инфильтратов, скопления жидкости, не расширены ли венозные сосуды.

Яички в норме прощупываются в виде слегка чувствительных к давлению гладких образований упругоэластической консистенции, свободно смещающихся в пределах мошонки. Консистенция придатка несколько мягче, и он более чувствителен. Наиболее плотным является семявыносящий проток, вследствие чего его легко определяют как гладкий шнур толщиной 3—5 мм, лежащий наиболее дорсально среди остальных элементов семенного канатика. Определяют форму, величину, консистенцию и подвижность яичек, наличие уплотнений или участков размягчения, выпота в оболочке, четкость границы между придатком и яичком, плотность, размеры и характер поверхности инфильтратов (гладкая, бугристая).

6.1.2. Получение и исследование материала из уретры. Состав нормальной флоры мочеиспускательного канала

После осмотра и пальпации полового члена и органов мошонки получают материал для лабораторных исследований. С этой целью используют проволочные бактериологические петли и спиртовку для их обеззараживания, юретки ложечные ушные или глазные для получения соскобов или маленькие ложки Фолькмана, желобоватые зонды, стеклянные глазные палочки, пипетки или специальные стеклянные трубки с резиновыми баллончиками для получения смывов из уретры, чистые предметные и покровные стекла. Стандартные платиновые бактериологические петли слишком дороги и неудобны. Мы изготавливаем петли из нихромовой проволоки сечением 0,5—0,8 мм, которые вставляем в специальную ручку или закрепляем в кусочке органического стекла. Проволочную петлю нужно делать так, чтобы при заборе материала не травмировать слизистую оболочку уретры. Атрауматичны предложенные А. П. Милтиньшем пластмассовые палочки разового использования, а также разовые стерильные тампоны, прилагаемые различными фирмами к диагностическим наборам моноклональных противохламидийных антител.

Перед получением материала ватным тампоном, смоченным теплой водой или изотоническим раствором хлорида натрия, обмывают головку полового члена и удаляют свободно стекающие выделения. Затем краем шлифованного предметного стекла или расплющенной стороной стеклянной глазной палочки (бактериологической петлей, желобоватым зондом и т. д.) берут отделяемое из уретры и делают тонкий равномерный мазок на чистом обезжиренном предметном стекле. При скудном отделяемом больному предлагают до исследования не мочиться 4—8 ч и слегка помассировать уретру, чтобы выдавить скопившийся в глубине секрет. В таких случаях

можно также с помощью пипетки вылавливать гнойные нити из мочи и делать мазки из них. В лабораторию одновременно направляют два мазка сителем, а также соскобы со слизистой оболочки уретры для исследования на хламидии. Смывы пипеткой или трубкой с баллончиком делают с целью получить материал для анализа на трихомонады.

Бактериологические петли, кроме того, необходимы для посевов материала из уретры. Поскольку ее дистальная часть, особенно ладьевидная, заселена большим количеством сапрофитных микроорганизмов, для получения материала из более глубоко расположенных отделов уретры можно вначале ввести в нее стерильную ушную воронку, через которую удобно собирать отделяемое бактериологической петлей, не прикасаясь к стенкам *pars glandis*.

Состав микробной флоры уретры в норме необходимо знать для того, чтобы правильно оценить результаты бактериологических и микроскопических исследований уретрального отделяемого. Н. М. Овчинников (1952) утверждал, что микробная флора здоровой уретры содержит от 10 до 26 видов бактерий, большинство из которых считаются характерными для слизистой оболочки уретры здоровых мужчин. М. S. Cohen и соавт. (1984) указывают, что в норме в уретре мужчин содержится сравнительно немного видов микроорганизмов, в первую очередь *Staph. epidermidis* и *Corynebacterium*.

Основная масса сапрофитных аэробных бактерий обитает в области ладьевидной ямки. Н. F. Helmholz (1950) обнаружил, что бактериальное обсеменение уменьшается по мере продвижения в глубь мочеиспускательного канала: на первом сантиметре уретры у 81 % мужчин содержится 50 бактерий и более, на втором сантиметре такое число бактерий определяется только у 37 % мужчин; начиная с пятого сантиметра высевают лишь единичные бактерии. Задняя часть уретры, как и предстательная железа, обычно стерильна.

Бактериальная флора уретры здоровых мужчин имеет смешанный характер: нередко в посевах вырастают два-три вида сапрофитных микроорганизмов и более. Основным видом уретральных сапрофитов является *Staph. epidermidis*. Сведения авторов о частоте обнаружения других видов бактерий и нормальном микробном пейзаже довольно противоречивы. К тому же следует учитывать возможность нахождения патогенных возбудителей на невоспаленной слизистой оболочке уретры у части здоровых сексуально активных мужчин (асимптомная инфекция или носительство).

Практически все авторы особенно часто и в наибольшем количестве высеивали из уретры здоровых мужчин белый негемолитический коагулазонегативный стафилококк — *Staph. epidermidis*. E. M. Meares (1992) считал, что этот вид стафилококка, обычно локализующийся в передней части уретры, не являясь патогенным, участвует в антимикробной защите слизистой оболочки, выделяя вещества, подавляющие рост патогенных микроорганизмов. S. S. Kraus и N. Ellison (1974) даже объясняют бактериальным антагонизмом (интерференция) некоторые случаи незаражения мужчин гонореей: штаммы *Staph. epidermidis*, выделенные из уретры 2 мужчин, основательно ингибировали *in vitro* 74 изученных штамма гонококков. М. S. Cohen и соавт. (1984) указывают на важную роль нормальной флоры уретры в защите против инфицирования патогенными микроорганизмами.

Определение нормального состава микробной флоры уретры затрудняется рядом обстоятельств.

- Во-первых, происходят возрастные изменения состава бактериальной флоры и колебания его на протяжении некоторого отрезка времени, зависящие, по-видимому, от циклических изменений естественной резистентности организма, сексуальной активности, а также от приема антибактериальных препаратов. На состав бактериального пейзажа уретры влияют состояние крайней плоти и препуциального мешка, гигиенические навыки и пр.
- Во-вторых, трудно отобрать контрольную группу, так как отсутствие уретрита в анамнезе и внешних признаков воспаления не исключает наличия бессимптомно протекающей инфекции уретры. Носительство патогенных микроорганизмов (хламидии, гонококки и др.), вероятно, в той или иной степени нарушает состав нормальной флоры уретры.

Можно считать, что нормальный бактериальный пейзаж уретры взрослого человека составляют сапрофиты: непатогенные стафилококки, дифтероиды, стрептококки, некоторые недифференцированные грамположительные диплококки и палочки, а также апатогенные анаэробы: *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium* и др. [Шмидт У. и др., 1988]. Появление на слизистой оболочке невоспаленной уретры патогенных бактерий связано с нарушением сложившегося биоценоза вследствие интеркуррентных заболеваний, интоксикаций, переохлаждения и прочих состояний, ведущих к снижению сопротивляемости организма, с приемом антибиотиков, гормонов и других препаратов, способствующих развитию дисбактериоза и подавлению защитных функций слизистой оболочки.

Таким образом, обнаружение в посевах сапрофитных аэробных бактерий и апатогенных анаэробов, как правило, не является свидетельством их этиологической роли и основанием для установления диагноза "бактериальный уретрит".

6.1.3. Исследование мочи больных уретритами

После того как взяты мазки, больной выпускает мочу в два стакана. Осмотр свежесобранной мочи является важной частью топической диагностики. Помутнение, нити гноя и хлопья, обнаруживаемые только в первом стакане, обычно свидетельствуют об изолированном поражении передней части уретры (**передний уретрит**). При тотальной пиурии необходимо установить ее источник: предстательная железа, семенные пузырьки, мочевого пузыря и др. Если моча мутная, а выделения из уретры отсутствуют или скудные, это может быть связано, как и помутнение только второй порции мочи, с нарушениями солевого обмена, из которых наибольшее значение при НГУ имеет фосфатурия (временная и периодическая). Так называемая частичная фосфатурия приводит к помутнению второй порции мочи вследствие попадания в нее щелочного секрета предстательной железы или семенных пузырьков. Ложная фосфатурия, возникающая при инфекционных процессах в мочеполовых путях, иногда осложняет течение уретрита и вызывает ощущение зуда и щекотания в уретре.

Помутнение, обусловленное солями, устраняют, добавляя к моче разведенную хлористоводородную или уксусную кислоту и слегка подогревая ее. Более точное представление о содержании солей в моче, дает схема Ульмана: при постепенном подогревании мочи в пробирке она становится прозрачной, если помутнение вызвано кислыми мочекислыми солями (уратурия); помутнение становится более густым, если обусловлено углекислой известью (карбонатурия), фосфатами (фосфатурия) или гноем (пиурия). Помутнение, обусловленное слизью (муцинурия), сперматозоидами (сперматурия) или бактериями (бактериурия), остается без изменения даже при добавлении уксусной кислоты. Если после прибавления уксусной кислоты без подогревания пробирки помутнение исчезает и при этом образуется газ, это значит, что имеет место карбонатурия; просветление мочи без газообразования свидетельствует о фосфатурии; при пиурии просветления не происходит.

I порцию свежесобранной мочи отправляют в лабораторию для проведения общего анализа, исследования на трихомонады и изучения клеточного состава мочи (при увеличении в 400 раз) при изучении осадка первой порции мочи, собранной по меньшей мере через 4 ч после предыдущего мочеиспускания, свидетельствует о наличии уретрита [Доклад Научной группы ВОЗ, 1984]. Микроскопия осадка позволяет выявить микроорганизмы при бактериурии и кристаллы солей. Присутствие эритроцитов в моче является показанием к проведению эндоскопии и изучению состояния свертывающей системы крови.

Чаще всего применяют **двухстаканную пробу Томпсона**, соблюдая два условия. Во-первых, больной должен мочиться последовательно в два стакана, не прерывая струи мочи. Во-вторых, количество мочи, выпускаемой в первый стакан, должно быть тем больше, чем больше гноя в передней части уретры. При малосимптомных и хронических уретритах с небольшим количеством отделяемого первый стакан нельзя наполнять более чем на четверть (около 40—50 мл), иначе патологические включения будут слишком сильно разбавлены и не вызовут помутнения мочи.

Помутнение II порции мочи при пробе Томпсона означает, что гной в нее попал либо из заднего отдела уретры, либо из предстательной железы и семенных пузырьков. Для того чтобы решить этот вопрос, больному после мочеиспускания промывают задний отдел уретры, наполняют промывной жидкостью мочевого пузыря и предлагают помочиться. Если во второй порции содержится меньше лейкоцитов, чем в промывной жидкости, это значит, что они поступают из половых желез. Исследование можно проводить иначе: больной последовательно выпускает мочу в два стакана, оставив часть мочи в мочевом пузыре. После массажа предстательной железы он выпускает мочу в третий стакан; эту порцию направляют на микроскопическое исследование.

Проба Томпсона может быть использована для топической диагностики только при относительно большом количестве отделяемого. При скудном отделяемом даже небольшое количество мочи смывает в первый стакан содержимое и передней, и задней части уретры, вследствие чего поражение задней ее части может остаться незамеченным. В связи с этим при малосимптомном уретрите лучше проводить **трехстаканную пробу Ядассона**, которая особенно показательна при прозрачной моче. Вначале содержимое переднего отдела уретры смывают теплым изотоническим раствором хлорида натрия через резиновый катетер, введенный до наружного сфинктера (I порция), затем больной последовательно выпускает мочу в два стакана. В первом (II порция) будут присутствовать патоло-

гические примеси из задней части уретры, а во втором (III порция) — пузырная моча. Наличие нитей гноя, хлопьев или пнирии только в третьей порции свидетельствует об изолированном поражении предстательной железы и/или семенных пузырьков: сильное сокращение в конце мочеиспускания мочевого пузыря и связанной с ним мышечной стромы предстательной железы влечет за собой выдавливание секрета из ее протоков.

Для оценки состояния задней части уретры и половых желез предложены другие многостаканные пробы — Тылеса, Льюиса, Кольмана. Однако они слишком сложны и не могут заменить уретроскопию и непосредственное исследование секрета предстательной железы и семенных пузырьков.

6.1.4. Исследование добавочных половых желез и их секрета

При острых уретритах и острых воспалениях добавочных половых желез допустима только осторожная пальпация их через прямую кишку, чтобы определить изменения величины, формы и консистенции этих органов. Однако при торпидных, затянувшихся и хронических уретритах, подозрении на поражение предстательной железы, семенных пузырьков и бульбоуретральных желез необходимо с помощью массажа получить их секрет для исследования, так как при пальпации далеко не всегда удается выявить патологию.

Предстательную железу пальпируют в коленно-локтевом положении больного с несколько прогнутой спиной. Он может также стоять лицом к столу с выпрямленными в коленях и слегка разведенными ногами и согнутым под прямым углом туловищем с опорой на локти. Больных, которые по каким-либо причинам (полиартрит и др.) не могут принять ни одно из этих положений, обследуют в положении на боку с согнутыми в коленях и приведенными к животу ногами. Однако эта поза неудобна, потому что из-за неизбежного отклонения центральной бороздки от горизонтальной линии будет создаваться ложное впечатление об асимметричности органа. Исследование лучше проводить вскоре после мочеиспускания, поскольку при наполненном мочевом пузыре оттесненная в просвет прямой кишки предстательная железа может показаться увеличенной.

Указательный палец правой руки в резиновой перчатке или в напальчнике с защитным кружком из медицинской клеенки смазывают вазелином или другим нераздражающим жироподобным веществом (удобна густая эмульсия из нейтрального мыла, которая затем легко смывается водой). Выпрямленный палец медленно вводят в прямую кишку, где на расстоянии 4—5 см от заднепроходного отверстия нащупывают нижний полюс предстательной железы. Осторожно скользя пальцем по ее поверхности, оценивают четкость границ, величину, форму, выраженность центральной бороздки, симметричность левой и правой долей, вид поверхности и консистенцию предстательной железы. Обращают внимание на наличие инфильтратов, узлов, флюктуирующих очагов, западений, конкрементов, а также на локализацию и выраженность болевых ощущений.

Неизмененную предстательную железу сравнивают по величине и форме с небольшим каштаном, обращенным закругленной верхушкой вниз. Обычно палец свободно достает до верхней границы неувеличенной пред-

стательной железы. Иногда она имеет отчетливую полулунную выемку; по мнению И. Ф. Юнды (1974), такая серповидная железа бывает при андрогенной недостаточности. Впрочем, серповидная форма предстательной железы может быть обусловлена наличием крупной центральной ямки у ее основания (возможное увеличение Utriculus masculinus). Эта аномалия водит к инфицированию семенных пузырьков.

Прощупываемая через переднюю стенку прямой кишки поверхность предстательной железы гладкая, слегка выпуклая или плоская. Центральная бороздка разделяет железу на две одинаковые доли, четко отграниченные от окружающих тканей. Даже у здорового человека осторожное давление на предстательную железу вызывает неприятные ощущения, иррадиирующие в половой член. При варикозном симптомокомплексе, трещинах заднепроходного отверстия, проктитах боли локализованы вне границ предстательной железы.

Вследствие различий величины, формы и консистенции предстательной железы для правильной оценки ее состояния следует сравнивать эти и другие особенности левой и правой долей, а также учитывать результаты исследования секрета. Изменения, обнаруженные при пальпации, удобно документировать графически в истории болезни.

Для получения секрета предстательной железы выполняют ее **диагностический массаж**. Разумеется, эта процедура противопоказана при остром воспалении предстательной железы и других добавочных половых желез, при остром уретрите, орхите, уроартрите. Диагностический массаж выполняют после мочеиспускания, а при наличии выделений из уретры — после ее предварительного промывания изотоническим раствором хлорида натрия, которое особенно необходимо в тех случаях, когда предполагается бактериологическое исследование секрета.

Массируют сначала одну, затем другую долю предстательной железы движениями пальца от периферии к центральной бороздке по ходу выводных протоков, стараясь не задевать семенные пузырьки (рис. 12). Заканчивают массаж надавливанием на область центральной борозды сверху вниз. Продолжительность массажа не должна превышать 1 мин. Выделяющийся из уретры секрет собирают в стерильную пробирку или на чистое предметное стекло для исследования. Иногда секрет предстательной железы из уретры не вытекает. В таких случаях больному рекомендуют сразу встать на ноги [Тиктинский О. Л., 1984]. Если все же секрет получить не удалось, значит, он попал не в уретру, а в мочевой пузырь. Тогда исследуют центрифугат промывной жидкости, выпущенной из мочевого пузыря после массажа предстательной железы. Несмотря на промывание уретры, неизбежно происходит контаминация (загрязнение) секрета предстательной железы уретральной флорой. Более точные результаты дают посевы секрета, полученного при трансперинеальной пункции предстательной железы.

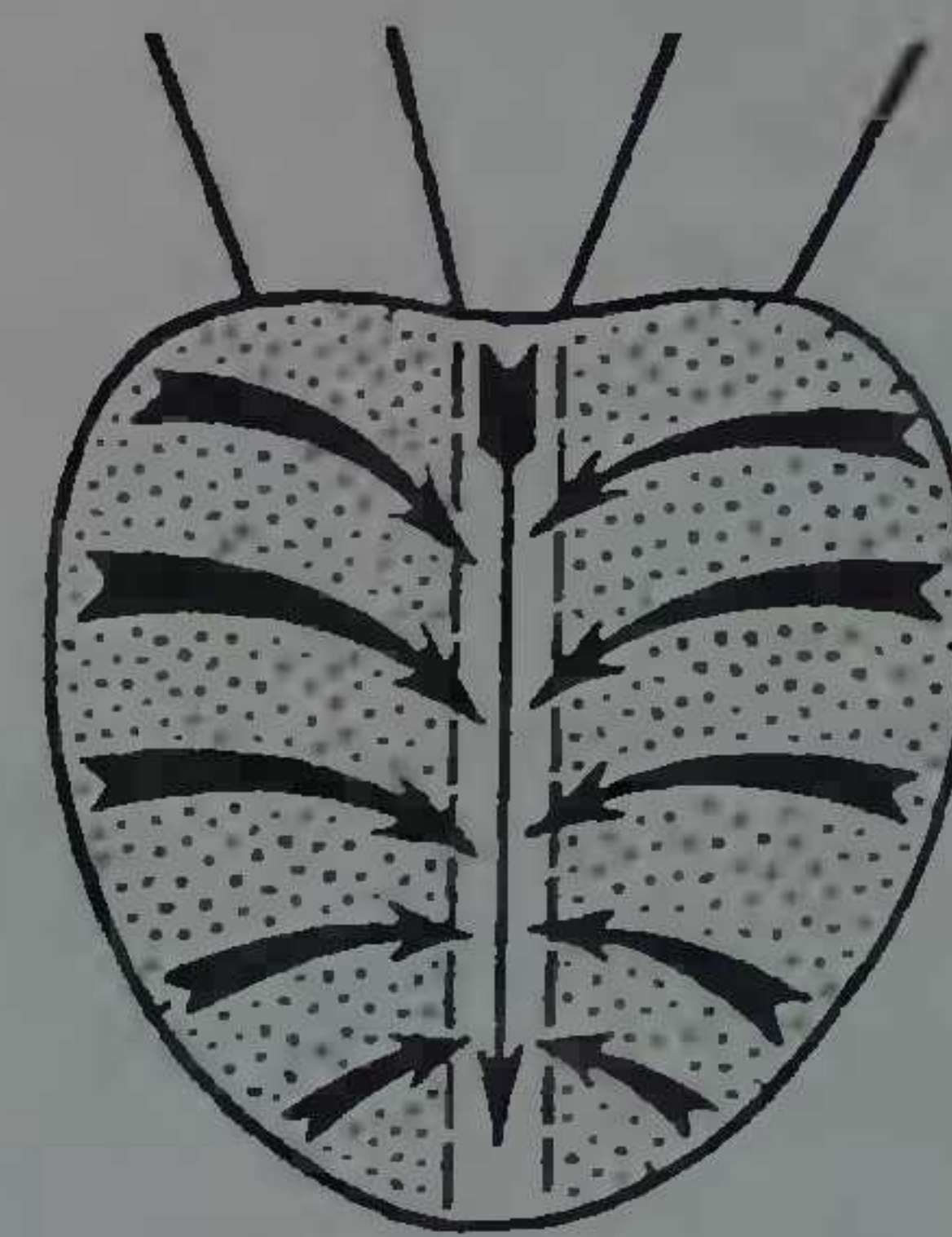


Рис. 12. Массаж предстательной железы (схема).

Отрицательные результаты однократного исследования секрета еще не означают, что в предстательной железе нет патологических изменений.

Воспалительный процесс может ограничиться немногими из 30—50 трубчато-альвеолярных железок, составляющих этот орган. Поскольку патологически измененный секрет становится значительно более вязким, а отдельные выводные протоки могут сдавливаться инфильтратом, находящимся в строме, при массаже в первую очередь будет выделяться секрет из непораженных железок, в результате чего создается ложное впечатление о благополучии. Например, М. И. Каплун (1984) у 23,5 % больных хроническим простатитом наблюдал низкое содержание лейкоцитов в секрете предстательной железы в связи с очаговостью патоморфологических изменений. Поэтому исследование секрета необходимо проводить многократно.

Состав секрета объективно отражает состояние предстательной железы, и исследование секрета позволяет выявить патологические изменения в железе в тех случаях, когда при пальпации никаких отклонений от нормы не обнаруживают.

Кроме повторных микроскопических и бактериологических исследований, в некоторых случаях проводят биохимические анализы, так как нормальный состав секрета свидетельствует о полноценной функции предстательной железы.

При микроскопическом исследовании нативных препаратов в висячей или раздавленной капле в темном или затемненном с помощью диафрагмы и опущенного конденсора Аббе поле зрения видно большое количество мелких (1—2 мкм) округлых или угловатых частиц, плохо преломляющих свет. Это так называемые липоидные, или лецитиновые, зерна (тельца), которые являются продуктом нормальной секреции железистого эпителия предстательной железы. При нормальном состоянии предстательной железы липоидные зерна густо покрывают все поле зрения: в 1 мл секрета у мужчин в возрасте до 30—40 лет содержится 5—10 млн зерен и более. Именно липоидные зерна в основном обуславливают опалесценцию секрета предстательной железы. Уменьшение их содержания свидетельствует о снижении функции предстательной железы и коррелирует с распространенностью ее поражения.

Значительно меньше в секрете слоистых (амилоидных) телец, которые раствором Люголя окрашиваются в фиолетовый или синий цвет, подобно крахмалу. Величина амилоидных телец — от нескольких микрон до булавочной головки и более. В крупных тельцах хорошо видно их слоистое строение. Наличие амилоидных телец в секрете служит показателем хорошей функции предстательной железы.

По результатам микроскопии секрета предстательной железы диагноз простатита устанавливается при количестве полиморфно-ядерных лейкоцитов >10 в поле зрения светового микроскопа (увеличение в 280 раз) [Madsen P. O. et al., 1994], хотя по данным Е. М. Meares (1990), о наличии простатита свидетельствует повышение количества лейкоцитов до 15 в поле зрения. Наиболее объективно можно судить о воспалении в предстательной железе при подсчете лейкоцитов секрета простаты в счетной камере.

Нормальным содержанием лейкоцитов в нем принято считать до 300 клеток в 1 мкл ($300 \cdot 10^6$ /л). При отсутствии лейкоцитов в секрете простаты целесообразно проведение провокации пирогеналом (продигозаном), массажем простаты, диадинамическими токами.

С целью диагностики хронического простатита Е. М. Meares и Т. А. Stamey (1986) предложена четырехстаканная проба, основанная на сравнительной бактериологической оценке пробы, основанная на объеме порций мочи, полученных до и после массажа предстательной железы, а также ее секрета. Диагноз простатита устанавливают при десятикратном превышении концентрации микробов в III порции мочи по сравнению с I порцией.

О диагнозе простатита могут свидетельствовать следующие концентрации микроорганизмов (КОЕ/мл) [по W. Weidner, 1984]:

- первая порция мочи (10—15 мл) $<10^3$;
- вторая порция мочи (10—15 мл) $<10^3$;
- капля секрета железы $\geq 10^4$;
- третья порция мочи (после массажа) (10—15 мл) $\geq 10^3$.

В секрете, который получают после массажа, присутствуют единичные (или в небольшом количестве) клетки из поверхностного, промежуточного или базального слоя эпителия выводных протоков предстательной железы. Клетки поверхностного слоя довольно крупные, многоугольные, с очень маленьким пикнотическим ядром и гомогенным хроматином. Клетки промежуточного слоя значительно меньше, имеют кубическую или круглую форму, содержат более крупное ядро и хроматин выраженной структуры. Клетки базального слоя еще меньше, круглой формы, с довольно крупным ядром. Если секрет получен при аспирационной биопсии, то клетки железистого эпителия в нем одинаковой величины, овальной формы, с равномерно окрашивающейся цитоплазмой и округлым ядром в центре.

Состав секрета предстательной железы см. в главе 1.

Ценным диагностическим тестом, указывающим на воспаление предстательной железы, служит феномен кристаллизации ее секрета. Эта проба была предложена Б. А. Вартапетовым и А. Н. Демченко в 1970 г. и основана на зависимости физико-химических свойств секрета предстательной железы и связанной с ними формы выпадающих кристаллов хлорида натрия от функционального состояния предстательной железы и андрогенной насыщенности организма.

Нами установлено, что нарушения кристаллизации наблюдались у большинства больных хроническим простатитом (даже без половых расстройств), причем степень и частота этих нарушений были прямо связаны с интенсивностью и длительностью воспалительного процесса в предстательной железе.

Методика. Каплю секрета предстательной железы наносят на обезжиренное чистое предметное стекло и высушивают при комнатной температуре. Затем на нее наслаивают такой же величины каплю изотонического раствора хлорида натрия, высушивают на воздухе при комнатной температуре и микроскопируют. При нормальной кристаллизации виден своеобразный рисунок, напоминающий лист папоротника (рис. 13). При поражении предстательной железы отмечаются различные отклонения от этой картины (рис. 14).



Рис. 13. Кристаллизация секрета предстательной железы (норма). $\times 200$.

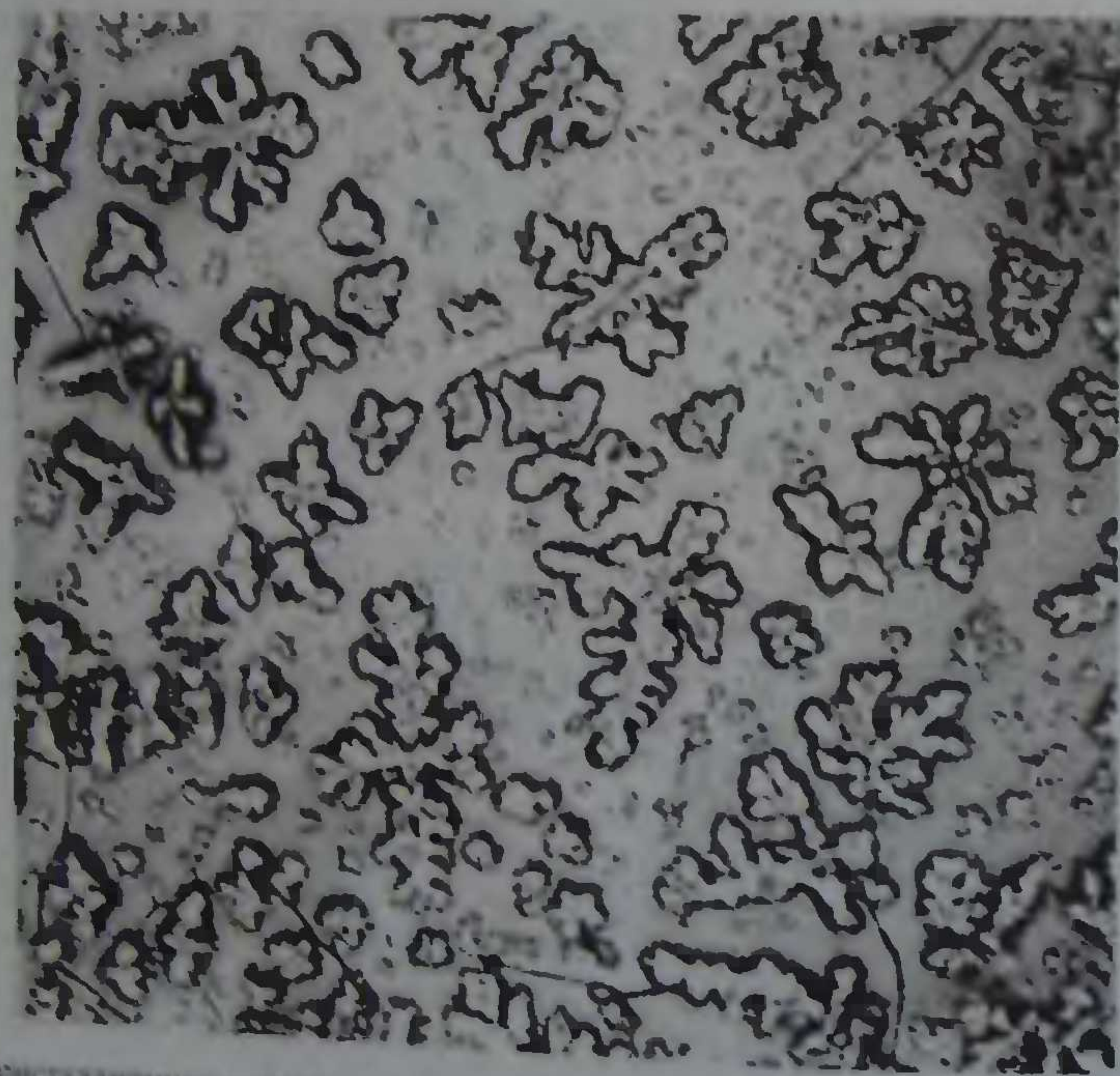


Рис. 14. Кристаллизация секрета предстательной железы. Глубокие нарушения кристаллизации секрета при хроническом простатите. $\times 200$.

В дальнейшем изучение морфологии биожилок стало принципиальным толчком к изучению структуры секрета предстательной железы при хроническом простатите.

В связи с этим наиболее интересные данные были получены В. Н. Шаболюхиной и С. Н. Шаболюхиной (2001), изучавшими нативный секрет предстательной железы и его смесь с 10 % раствором альбумина крови человека (в соотношении 4:1). При этом было установлено, что в норме фация секрета предстательной железы выглядит аморфно-глыбчатой с единичными короткими, беспорядочно расположенными трещинами в периферической зоне. В смеси же с альбумином нормальная секрет предстательной железы образует фацию, имеющую отчетливую радиальную симметрию за счет трещин, доходящих до ее центра.

При хроническом простатите основная площадь фации оказалась выполненной неравномерными, преимущественно мелкими глыбчатыми образованиями. Фация имела аморфную периферическую зону с немногочисленными широкими трещинами. При добавлении альбумина в этой зоне выявлялись множественные структуры типа языков Арнольда, являющиеся показателями воспалительного процесса.

В фации предстательной железы эритроциты формируют тонкую периферическую кайму, выполненную мелкозернистыми образованиями, ширина которой находится в прямой зависимости от количества примеси крови.

При исследовании секрета предстательной железы в поляризованном свете в норме его фация была изотропной. Однако при попадании в него различных примесей (моча и др.) в ней появлялись анизотропные структуры.

Исследование простатического сока в аналитической ячейке при поляризационной микроскопии давало более скудную информацию, по сравнению со структурами фаций. При этом в норме определялись скопления шаровидных образований различной величины, с умеренной степенью анизотропии и значительно реже встречались незавершенные сферолиты с высокой степенью анизотропии. При хроническом простатите морфотипы секрета предстательной железы имели дефектные формы, а характерные для нормального секрета шаровидные структуры практически отсутствовали.

По предположению Н. М. Скидан и соавт. (1998), образование анизотропных текстур в секрете предстательной железы при хроническом простатите обусловлено выбрасыванием в него аминокислот, липидных и белковых комплексов, а также других элементов в результате повреждения тканей предстательной железы и деструкции клеточных мембран, а параметры этих текстур могут отражать глубину поражения тканей предстательной железы и служить критериями диагностики и эффективности терапии. С целью подтверждения последнего предположения авторы исследовали структурообразование в секрете предстательной железы у больных хроническим МБИ-15. Для исследования влияния pH среды на формирование (тип, количество, текстура) лецитиновых зерен было проведено изучение систем лецитин—водный раствор pH от 5,0 до 7,7. При этом ведущими структурными признаками

являлись: лецитиновые зерна, двулучепреломляющие кристаллы, жидкокристаллические капли и сферолиты. Как указывают авторы, крупные лецитиновые зерна с яркими смешанными жидкокристаллическими текстурами при неосложненном урогенитальном хламидиозе до лечения встречались в 82 % случаев, а после лечения — во всех случаях; кроме того, при неосложненном урогенитальном хламидиозе происходил сдвиг в сторону уменьшения количества крупных лецитиновых зерен и замещение их мелкими, равномерно распределенными, типичными для нормы. При хроническом хламидийном простатите до и после лечения в 30 % случаев лецитиновые зерна отсутствовали, но также отмечался сдвиг в сторону уменьшения структуры.

Двулучепреломляющие кристаллы (по мнению авторов — это липидные комплексы, обогащенные неэтерифицированным холестерином) достоверно чаще и в больших количествах наблюдались при хроническом хламидийном простатите (6,1,1 и 25 %). Причем после лечения отмечалось как увеличение их количества в обеих группах, так и уменьшение их размеров.

Жидкокристаллические капли термотропных эфиров холестерина, не наблюдавшиеся в норме и при неосложненном урогенитальном хламидиозе, при хроническом хламидийном простатите обнаруживались в 15—17 % случаях как до, так и после его лечения. По мнению авторов, они могут служить специфическими маркерами воспалительного процесса, который сохраняется в течение длительного времени.

То же относится к сферолитам, встречающимся при хроническом хламидийном простатите в 28 % случаев, при этом формирование их авторы связывают с кристаллизацией из капель эфиров холестерина.

С целью раннего выявления хронического простатита нами также используется определение **антиоксидантной активности (АОА) секрета предстательной железы**, которая у здоровых доноров колеблется от 74,48 до 88,76 %. В группе обследованных нами здоровых доноров распределение АОА ниже нижней границы нормы встречалось у 5 (31,25 %) из 16 человек, а в группе больных — у 19 (79,17 %) из 24 ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание низкая АОА секрета предстательной железы в норме ($K_{\text{вариации}} = 16,5 \%$), что наряду со значительным снижением этого показателя при хроническом простатите свидетельствует о возможности исследования АОА секрета железы как диагностического критерия при хроническом простатите в сомнительных случаях, в частности при дифференциальном диагнозе с простатодинией.

Семенные пузырьки исследуют в коленно-локтевом положении больного, как и предстательную железу, над которой они расположены. Невоспаленные семенные пузырьки часто не прощупываются. Кроме того, иногда не удается ввести указательный палец на необходимую глубину даже в тех случаях, когда наполненный мочевой пузырь несколько оттесняет высоко расположенные семенные пузырьки книзу и создает относительную опору, облегчающую обнаружение их в рыхлой околопузырной клетчатке. Б. А. Теохаров (1968) рекомендует проводить бимануальную пальпацию при опорожненном мочевом пузыре: таким образом ему удалось у 67 % здоровых мужчин прощупать один или оба семенных пузырька в виде удлиненных образований тестоватой консистенции, расположенных выше и латеральнее предстательной железы. Он подчеркивает, что нормальные пузырьки легче найти, если они заполнены содержимым (при отсутствии у

больного семяизвержения в течение нескольких дней), а брюшная стенка тонкая. По этой методике семенные пузырьки пальпируют бимануально пальцами левой руки, прижимающими переднюю брюшную стенку в соответствующей подвздошной области.

Чаще применяют метод Пиккера: больной, стоящий на возвышении (стул, табуретка) с полусогнутыми в коленях ногами и наклоненным вперед туловищем, как бы садится на корточках на указательный палец правой руки врача, опирающегося локтем о свое правое колено, а левой рукой надавливающего на низ живота больного. Г. Г. Корик (1975) несколько видоизменил этот метод: больной встает на колени на кушетку, слегка наклоняет туловище вперед и "садится" на палец врача, введенный в прямую кишку.

При катаральных воспалениях семенного пузырька данные, полученные при пальпации, соответствуют норме, и диагноз может быть установлен лишь на основании результатов микроскопического исследования секрета. При других формах поражения прощупываются мягкие или плотные, компактные или флюктуирующие припухлости различной формы в области семенных пузырьков, слегка чувствительные или весьма болезненные.

Для того чтобы получить в чистом виде содержимое семенных пузырьков для исследования, предварительно массируют предстательную железу при наполненном мочевом пузыре. После мочеиспускания, во время которого из уретры вымывается выдавленный в нее секрет предстательной железы и отделяемое самой уретры, изотоническим раствором хлорида натрия промывают уретру и мочевой пузырь, оставив в нем 150—200 мл жидкости. Затем поочередно массируют семенные пузырьки по 1—1,5 мин каждый, стараясь не затрагивать предстательную железу. Массаж начинают с поглаживания прилегающей к предстательной железе дистальной части семенного пузырька (шейки), где расположен семявыносящий проток, постепенно усиливая давление пальца. Только после этого переходят к массажу верхней части (тела и дна) пузырька вращательными движениями кончика пальца кверху и кнаружи. Заканчивают массаж выполнением двух-трех давящих движений сверху вниз к предстательной железе. Нельзя начинать массаж с верхней, проксимальной части, так как густой, вязкий секрет семенного пузырька может закупорить семявыносящий проток.

Необходимость в отдельном исследовании семенных пузырьков возникает в том случае, если при пальпации изменений в них не обнаружено, тогда как в секрете установлено повышенное содержание лейкоцитов (свыше 10 в поле зрения при увеличении в 280 раз). Для того чтобы уточнить локализацию поражения, вначале массируют один семенной пузырек и получают его содержимое для исследования. Затем после мочеиспускания повторно промывают уретру, заполняют изотоническим раствором хлорида натрия мочевой пузырь, делают массаж второго семенного пузырька и направляют на исследование его секрет, растекаясь по всей объеме содержимого в семенном пузырьке его секрет, растекаясь по всей поверхности уретры, может не достичь наружного отверстия или же выделиться наружу в незначительном количестве. В таких случаях, чтобы получить секрет и особенно если необходимо провести бактериологическое исследование, Г. Г. Корик (1975) предложил предварительно устанавливать в

тыре тубуса длиной 145 мм для мужской уретры и два тубуса длиной 107 мм для женской уретры. Тубус представляет собой полую металлическую трубку, диаметр которой по шкале Шарьера указан на опорном диске (фланце), прикрепленном к внешнему, дистальному, концу трубки (№ 21, 23, 25 и 27). Противоположный конец тубуса срезан под углом 45° для увеличения обозреваемой площади. Поскольку толщина стенок тубуса небольшая, ее слегка сточенный висцеральный конец заострен. В связи с этим к каждому тубусу прилагается obturator соответствующего размера, без которого вводить тубус в уретру или продвигать его вглубь категорически запрещается из-за угрозы ранения слизистой оболочки. Тубусы и obturatory стерилизуют кипячением, ламподержатели и лампочки протирают этиловым спиртом, а ватодержатели с туго намотанной на них гигроскопической ватой автоклавируют. Если стандартных зондов Плейфера нет или их мало, можно использовать тонкие деревянные палочки длиной 20—25 см или алюминиевую проволоку сечением около 2 мм, сделав на одном из концов засечки для лучшей фиксации ваты.

В тех случаях, когда автоклавирувание по каким-либо причинам затруднено, можно на прокипяченные ватодержатели чисто вымытыми и протертыми спиртом или 1% раствором хлоргексидина (гибитан) руками намотать стерильную гигроскопическую вату. Наконец, можно конец зонда с накрученной ватой опустить для стерилизации в смесь Никифорова на 30—40 мин, а затем просушить на воздухе. Простерилизованные ватодержатели во время работы удобно поместить в стерильный стеклянный или металлический цилиндр (стакан), закрепленный на кронштейне эндоскопического кресла или на штативе рядом с ним, чтобы врач мог легко доставать их правой рукой в процессе проведения уретроскопии.

Методика уретроскопии. Больной должен помочиться, снять одежду и лечь на эндоскопическое кресло на спину, разведя и приподняв ноги, согнутые в коленях. Медицинская сестра располагается справа от кресла у столика со стерильным материалом и инструментами. Врач встает между ног больного и подбирает тубус наибольшего размера, который свободно проходит через наружное отверстие — самое узкое место уретры. При использовании тубуса слишком малого диаметра ухудшаются условия осмотра, слишком большого — изменяется естественная окраска слизистой оболочки вследствие сдавления подэпителиальных сосудов, при этом возникает анемизация (побледнение) отдельных участков или, наоборот, застойная гиперемия. Если наружное отверстие не пропускает даже тубус № 21, необходимо за неделю до уретроскопии сделать меатомию или расширить его прямыми бужами.

Уретроскопию обычно проводят без обезболивания. Лишь чрезмерно эмоциональным лицам, а также при выраженном спазме наружного сфинктера в уретру вводят 10—15 мл анестезирующего раствора и предлагают больному, зажав пальцами головку полового члена или наложив специальную клемму, в течение 5—10 мин удерживать его в уретре. У нас никогда не возникало необходимости прибегать к общему обезболиванию — сомбревиновому наркозу, предложенному некоторыми авторами. С целью уменьшения напряжения мышц промежности и устранения сопротивления наружного сфинктера при прохождении тубуса через перепончатую часть канала больному рекомендуют глубоко дышать открытым ртом, отвлекают его внимание разговором, массируют мышцы промежности и др.

Врач захватывает половой член больного в области венечной борозды средним и безымянным пальцами левой руки, дезинфицирует кожу головки и, слегка вытягивая его вертикально, раздвигает наружное отверстие уретры указательным и большим пальцами. Средним и указательным пальцами правой руки врач берет тубус за фланец, а большим пальцем крепко прижимает к нему вставленный obturator. Медицинская сестра смазывает оливообразный конец obturatory и тубус стерильным глицерином. Без усилия, направляя уретроскоп отвесно и как бы натягивая на него половой

член, врач вводит тубус до упора. Если в уретре нет грубых анатомических изменений, уретроскоп свободно доходит до наружного сфинктера.

Затем, продолжая крепко прижимать ручку obturatory к тубусу, строго по средней линии медленно начинают наклонять его вниз по дуге, центральной концом уретроскопа, до тех пор, пока не будет выпрямлена подлонная кривизна уретры. В этот момент врачу, удерживающему уретроскоп почти в горизонтальном положении, следует сесть на стул и осторожно проталкивать тубус вперед, преодолевая сопротивление наружного сфинктера, после чего уретроскоп окажется в простатической части уретры. Поскольку рефлекторно сжимающиеся мышцы промежности стремятся вытолкнуть уретроскоп из задней уретры, нужно очень точно фиксировать инструмент в достигнутом положении, придерживая половой член между средним и безымянным пальцами, а большим и указательным пальцами левой руки крепко захватить фланец тубуса.

После этого правой рукой вынимают obturator, а левой продолжают фиксировать на месте тубус уретроскопа. Ватными тампонами удаляют всегда имеющуюся на стенках уретры слизь, отделяемое, остатки мочи и смазывающего вещества. Затем вставляют осветительную систему с лупой так, чтобы в отверстие на рукоятке уретроскопа вошел штифт фланца тубуса, который закрепляют в этом положении винтом. Правой рукой устанавливают окуляр лупы, дающей увеличение почти в 3 раза, в положение, обеспечивающее наилучшую резкость.

Только после этого начинается собственно эндоскопия — осмотр мочеиспускательного канала. Медленно вытягивая левой рукой уретроскоп, осматривают уретру, начиная с ретроколликулярной части и постепенно переходя к расположенным дистальнее участкам. Особое внимание требуется в момент выхода из простатической части в перепончатую часть, так как судорожно сокращающийся наружный сфинктер стремится вытолкнуть тубус в луковичную часть уретры. После того как уретроскоп попадает в переднюю часть уретры, врач встает и продолжает осмотр стоя. По мере необходимости ватными тампонами осушают стенки уретры, временно отсоединяя осветительную систему с рукояткой. Если возникает уретроррагия и лампочка оказывается испачканной кровью, ее протирают спиртом. Иногда моча заливает все поле зрения, препятствуя осмотру. Это бывает в тех случаях, когда уретроскоп введен слишком глубоко — в *pars intramuralis*. В таких случаях тубус удаляют, дают возможность больному помочиться. Затем повторяют эндоскопию, не забывая при этом, что после преодоления наружного сфинктера до входа в мочевой пузырь остается только около 3 см.

Если уретроскоп не удастся ввести в заднюю часть уретры из-за какого-то препятствия, его необходимо тщательно осмотреть и решить, стоит ли попытаться ввести проксимальнее тубус меньшего диаметра или лучше применить уретрографию, осмотрев только участок, лежащий дистальнее препятствия. Однако если возможно, следует проводить тотальную уретроскопию, не ограничиваясь осмотром передней уретры, так как при хронических уретритах патологический процесс в большинстве случаев захватывает и заднюю часть мочеиспускательного канала, в том числе семенной бугорок и устья семявыбрасывающих протоков.

При уретроскопии тубусу прибора придают такое положение, чтобы

просвет уретры всегда находился в центре поля зрения, формируя так называемую **центральную фигуру**. В разных отделах она имеет неодинаковую форму. Это позволяет судить о том, где в данный момент находится уретроскоп. При описании в истории болезни уретроскопической картины необходимо отметить:

- состояние центральной фигуры,
- окраску слизистой оболочки,
- прозрачность и блеск эпителия уретры,
- состояние желез и лакун уретры,
- размеры, форму и состояние семенного бугорка и устьев семявыбрасывающих протоков.

Окраска непораженной слизистой оболочки уретры (рис. 15) у разных лиц неодинаковая — от ярко-розовой до слабо-красной, но у одного и того же человека она тем ярче, чем глубже расположен осматриваемый участок, так как подэпителиальная сосудистая сеть лучше выражена в проксимальных отделах уретры. Нормальная слизистая оболочка влажная, гладкая, блестящая и прозрачная. Через нее просвечивают идущие продольно подэпителиальные кровеносные капилляры в виде красных радикальных полосок на белесоватом фоне. Однако в простатической части уретры, где сосудистая сеть весьма густая, вся слизистая оболочка кажется насыщенно красной или темно-розовой, тогда как семенной бугорок выглядит более светлым. Вследствие этого, а также из-за некоторой разрыхленности эпителия около семенного бугорка после сексуальных раздражений слизистая оболочка на этом участке может слегка кровоточить при уретроскопии, окрашивая ватный тампон в розовый цвет.

Железы и лакуны в непораженной уретре видны плохо. Их легче заметить, если поставить тубус эксцентрично, чтобы его конец расправил складки слизистой оболочки. Тогда можно увидеть немногочисленные выходные отверстия желез мочеиспускательного канала в виде точек, чуть более темных, чем окружающий фон, и мелкие щелевидные лакуны Морганьи. Выводные протоки бульбоуретральных желез обычно незаметны.

При уретритах могут изменяться окраска, прозрачность, блеск и рельеф слизистой оболочки и деформироваться центральная фигура вследствие разрыхления, метаплазии и разнообразных разрастаний эпителия, расширения или, наоборот, сдавления сосудов, круглоклеточных инфильтраций либо вследствие возникновения очагов рубцевания в подэпителиальной ткани, поражений уретральных желез, лакун и семенного бугорка. Уретроскопическая картина довольно точно соответствует результатам морфологических (гистологических) исследований.

Уретроскопическая картина уретры в норме. Нижний край внутреннего сфинктера имеет форму тонкого гладкого полумесяца, обращенного вогнутой поверхностью вверх, серовато-красного цвета, с отчетливыми веточками кровеносных сосудов. Слизистая оболочка простатической части уретры собрана в продольные складки насыщенно-красного цвета. Семенной бугорок занимает $\frac{2}{3}$ просвета тубуса № 23. Окраска его светлее окружающей слизистой оболочки уретры. На переднем скате бугорка расположена мужская маточка, по бокам и несколько вниз от него можно заметить маленькие участки семявыбрасывающих протоков. Перепончатая часть уретры по форме напоминает звездочку, покрыта серо-красной гладкой слизистой оболочкой с просвечивающими циркулярными кровеносными

сосудами. Наружный сфинктер серповидной формы, резко очерчен, серовато-белого цвета.

Центральная фигура передней части уретры имеет форму щели, в луко-ласти входа в ладьевидную ямку и в кавернозно-поперечной. Слизистая оболочка имеет влажную, гладкую, блестящую поверхность, собрана в продольные и поперечные складки, обычно красная (интенсивность окраски подвержена колебаниям). Через прозрачный эпителий просвечивают кровеносные сосуды. Крипты Морганьи видны в виде точечных углублений в слизистой оболочке, железы Литтре не видны.

Распознавание патологических изменений в уретре облегчается в связи с тем, что они, как правило, имеют очаговый характер. Сравнение пораженных участков с нормальными позволяет выявить очаги пролиферации, лейкокератоза, аргироза слизистой оболочки, воспаление желез мочеиспускательного канала и крипт Морганьи, мягкую, переходную или твердую инфильтрацию подэпителиальной ткани. Так, гиперплазия и трансформация цилиндрического эпителия уретры в многослойный плоский характеризуются возникновением серебристо-белых участков; точкообразное набухание слизистой оболочки на передней стенке уретры, окруженное зоной гиперемии, иногда с гнойной пробочкой в центре, свидетельствует о **литтритте**, покрасневшее щелевидное углубление в отечной и воспаленной слизистой оболочке — о **морганите**. **Мягкий инфильтрат**, при котором в патологоанатомической картине преобладают сосудисто-экссудативные реакции, обращает на себя внимание прежде всего из-за резкой гиперемии, отечности и кровоточивости покрывающего его эпителия, исчезновения сосудистого рисунка в результате утраты им прозрачности, изменения рельефа слизистой оболочки вследствие набухания, неравномерности и грубости складок, иногда полностью маскирующих центральную фигуру. При **твердых инфильтратах** круглые клетки в подэпителиальной ткани начинают замещаться соединительнотканью элементами, а эпителиальный покров утолщается за счет пролиферации и метаплазии. В этих случаях при эндоскопии выявляют ригидность уретры, оказывающей сопротивление продвижению тубуса, отсутствие блеска и прозрачности слизистой оболочки, которая становится матовой и серовато-бледной, грубую складчатость или даже полное исчезновение складок, деформацию и зияние центральной фигуры. Между наиболее выраженными, далеко зашедшими стадиями твердого инфильтрата, представляющими собой рубцовое сужение — стриктуру, и мягким инфильтратом уретры существуют различные **переходные формы**.

Грануляционный уретрит чаще поражает заднюю часть уретры и характеризуется гиперемией, разрыхлением, кровоточивостью слизистой оболочки. На ее поверхности видны рассеянные разрыхления разной величины.

При **десквамативном уретрите** слизистая оболочка уретры покрыта крупными островками бежеватого цвета (за счет эпителия).

Колликулит — воспаление семенного бугорка (*colliculitis superficialis*) — характеризуется значительным увеличением семенного бугорка (едва помещается в просвет тубуса № 23—25), отеком, гиперемией (ярко-красного цвета). Слизистая оболочка над ним разрыхлена и легко кровоточит. Устья семявыбрасывающих протоков не видны. При интерстициальном колликулите (*colliculitis interstitialis*) бугорок также увеличен, но его консистенция

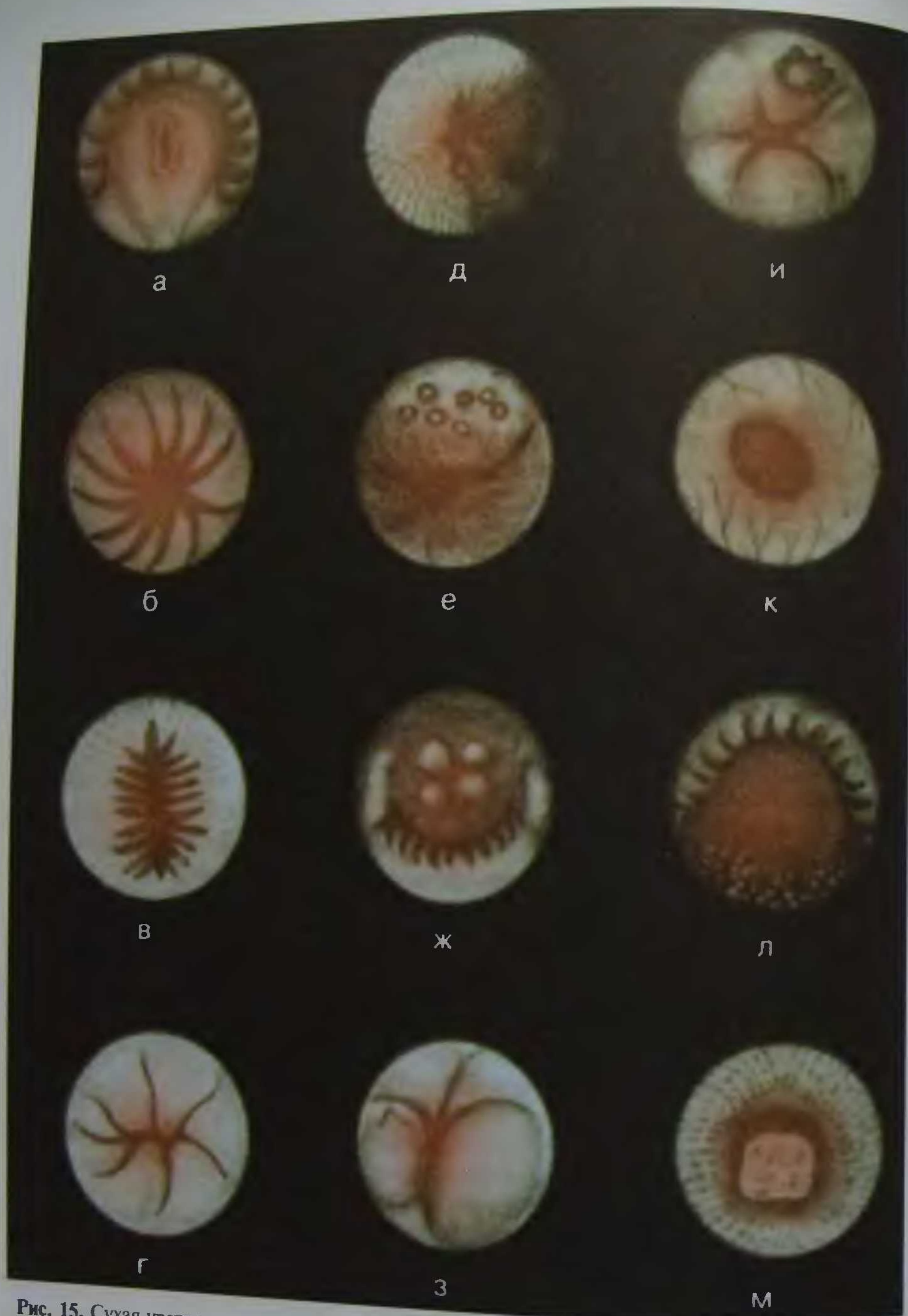


Рис. 15. Сухая уретроскопия.

а — простатическая уретра, нормальное состояние; виден семенной бугорок с шелевидной *utriculus masculinus*; б — перепончатая часть уретры, нормальное состояние; центральная фигура в виде точки, от которой радиально отходят красные и белые полосы (сосудистый рисунок в виде полосчатости); в — луковичная часть уретры, нормальное состояние; центральная фигура образована массивными вертикальными складка-

более плотная, поверхность шероховатая, цвет — бледнее окружающего фона. Видны отверстия мужской маточки и семявыносящих протоков. Иногда на переднем скате бугорка появляются мелкие (с конопляное зерно) образования, напоминающие пузырьки (*colliculitis cystosa*) или полипозные разрастания (*colliculitis papulosa*). При атрофическом колликулите (*colliculitis atrofica*) бугорок значительно уменьшен (задняя стенка $\frac{1}{3}$ тубу-

са). О важности уретроскопической диагностики свидетельствуют данные Н. П. Шамшина и Т. А. Кисловой (1977), которые, проводя переднюю уретроскопию, выявили очаговые изменения у каждого из 299 больных хроническим уретритом (у 80 % были обнаружены выраженные явления мягкого инфильтрата, у 12,2 % они носили умеренно выраженный характер, у 7 % были отмечены явления переходного инфильтрата). О. Р. Зиганшин (1997) при проведении тотальной уретроскопии 122 больным хроническим простатитом различные патологические изменения стенок уретры обнаружил в 117 случаях. При этом следует особо подчеркнуть, что речь идет именно о сухой уретроскопии, а не ирригационной уретроцистоскопии, которая, по данным D. N. Krieger и соавт. (1988), при диагностике уретрита "...не приносит пользы и должна проводиться только в случае подозрения на стриктуру уретры или другую структурную патологию, основанную на анализе, функциональном обследовании и исследовании тока мочи". В связи с этим следует особо подчеркнуть, что используемая с 1906 г. за рубежом, а также в нашей стране ирригационная уретроскопия менее приспособлена для оценки характера патологических изменений в уретре, поскольку вследствие давления струи пропускаемой воды сильно меняется интенсивность окраски слизистой оболочки уретры — она становится неестественно бледной, что затрудняет изучение ее особенностей цвета, степени блеска, выявление колликулита. В связи с этим становится понятным, почему А. В. Бобрик (2000) при обследовании 138 больных хроническим уретрогенным простатитом методом ирригационной уретроскопии с помощью фиброскопа Olympus CYF-2 (Япония) выявил колликулит всего в 10,9 % случаев.

Только правильная трактовка эндоскопических данных обеспечивает выбор наиболее эффективных методов лечения.

ми с выраженным сосудистым рисунком; г — висячая часть уретры, нормальное состояние, центральная фигура в виде замкнутой поперечной щели; д — мягкий инфильтрат висячей уретры справа, остальная слизистая оболочка нормальная; е — мягкий инфильтрат висячей уретры, образующий в верхнем сегменте висячей уретры, так называемый кистозный эритематозный уретрит; ж — мягкую нависающую складку без сосудистого рисунка, видны устья воспаленных желез Литтре; з — переходный инфильтрат висячей уретры, слизистая оболочка бледнее, чем в норме, сосудистый рисунок утрачен, центральная фигура асимметричная, формирует 4 крупные складки; и — твердый инфильтрат висячей уретры, слизистая оболочка бледная, центральная фигура зияет, открытый морганит; к — стриктура уретры; л — простатическая часть уретры, колликулит, граулиационный уретрит; м — висячая уретра, инородное тело (камень уретры).

6.1.6. Рентгеноурологическое исследование и ультразвуковое сканирование

У больных хроническими и осложненными НГУ рентгенографию применяют обычно тогда, когда уретроскопия не может дать нужной информации о состоянии уретры в застриктурном отделе или она вообще неосуществима из-за обширных врожденных либо приобретенных рубцовых сужений в передней части уретры. Практически речь идет лишь о **ретроградной уретро- и простатографии**, при которой больному в мочеиспускательный канал шприцем Жанэ с надетым на него резиновым наконечником Тарновского или коротким резиновым катетером вводят рентгеноконтрастный раствор (20 % раствор сергозина или 12—15 % раствор йодида натрия). Наконечник шприца плотно прижимают к наружному отверстию уретры и рентгеноконтрастный раствор под давлением вводят в мочевой пузырь через уретру больному, лежащему на столе рентгеновского аппарата. Снимок производят в тот момент, когда контрастный раствор преодолевает сопротивление наружного сфинктера и попадает в заднюю часть уретры. При поражении заднего отдела уретры и предстательной железы показана **нисходящая уретрография**, при которой снимок выполняют во время выпуска контрастной жидкости, введенной предварительно в мочевой пузырь [Лопаткин Н. А., 1978]. Уретрография противопоказана при острых воспалительных заболеваниях уретры, яичка и наличии добавочных половых желез.

Уретрография позволяет определить локализацию, протяженность и форму стриктур уретры, особенно множественных, и состояние застриктурного пространства, наличие опухолей, свищей, дивертикулов и других аномалий развития уретры, патологию заднего отдела уретры и предстательной железы. Очень ценные сведения дают уретро- и простатография при подозрении на туберкулез мочеполовых органов (каверны в предстательной железе), при дивертикулярном простатите, остаточных полостях после кавернита и др. В случаях тяжелых осложнений НГУ в виде деструктивного везикулита может понадобиться везикулография (пункционная, трансректальная, ретроградная или антеградная), осуществить которую можно лишь в специализированном урологическом стационаре.

Ультразвуковое сканирование (эхография, сонография) внедрено в урологическую практику сравнительно недавно. Этот доступный и безопасный метод, основанный на свойстве тканей различной морфологической структуры по-разному отражать излучаемые датчиком ультразвуковые волны, позволяет получить изображение структуры и оценить топографию предстательной железы. Применяют надлобковую, поперечную трансабдоминальную (ТАУЗИ), поперечную и продольную трансректальную (ТРУЗИ) методики эхографии.

В целом, результаты изучения структуры и измерения размеров предстательной железы при обоих методиках соответствуют друг другу. В то же время **трансабдоминальную** методику исследования проводят для оценки формы и размеров предстательной железы, а также изучения ее соотношения с другими органами малого таза (мочевым пузырем, семенными пузырьками, нижними отделами мочеточников), хотя она не позволяет детально исследовать структуру железы [Цыб А. Ф. и др., 1994]. **Трансректальное УЗИ** имеет в этом отношении большую информатив-

ность, так как позволяет более точно оценить форму и размеры предстательной железы, выявить нарушения ее экоструктуры и очаговые изменения. Предстательная железа здорового мужчины при этом имеет вид правильной треугольной формы с преимущественно однородной мелкогранулярной экоструктурой и четко прослеживающейся во всех отделах надкраниальной частью предстательной железы толщиной 1—2 мм. ные семенные пузырьки [Игнашин Н. С. и др., 1987; Цыб А. Ф. и др., 1994]. В настоящее время считается, что диагностическое исследование предстательной железы должно начинаться с трансабдоминального и обязательно сопровождаться трансректальным сканированием [Щетинин В. В. и др., 2000].

Акустические признаки хронического простатита во многом зависят от его формы. Так, при конгестивном простатите на УЗИ отмечается увеличение железы в объеме и снижение ее эхогенности (гипоэхогенная структура). При длительно текущем хроническом простатите эхогенность органа значительно повышается.

G. J. Griffiths и соавт. (1984) при трансректальном УЗИ выделяют 3 основных признака хронического простатита:

- венчик низкой эхогенности в периуретральной зоне предстательной железы;
- наличие множественных низкоэхогенных участков, придающих железе гетерогенную экоструктуру;
- наличие участков с отсутствием эхосигнала по соседству с железой (за счет расширенных перипростатических вен).

A. Doble и S. S. C. Carter (1989), сравнив результаты сонографических и соответствующих гистологических данных, отмечают, что высокоэхогенные участки при хроническом простатите ассоциируются с амилоидными тельцами, а низкоэхогенные представляют собой участки воспаления. Авторы также указывают, что эхогенная картина воспаленной предстательной железы меняется при ее динамическом исследовании: новые участки повышенной эхогенности появились у 40 % больных, тогда как подобные участки исчезали у 47 %. У 30 % больных со временем также исчезали низкоэхогенные участки. В целом же при длительном наблюдении за такими больными появление новых эхосигналов отмечалось чаще, чем исчезновение ранее существовавших. Эти данные свидетельствуют о том, что повторные сонографические исследования могут повышать точность ультразвуковой диагностики хронического простатита.

Вместе с тем следует учитывать, что обнаруживаемые при УЗИ участки пониженной и/или повышенной эхогенности в тканях простаты не могут считаться критериями, достаточными для установления диагноза хронического простатита. Однородная структура, характерная для ультразвуковой картины нормальной предстательной железы, может определяться на УЗИ и при наличии воспалительного процесса в ее ткани [Ludwig M. et al., 1994; Frentzel-Beume V., 1994]. С другой стороны, даже очень сильное отклонение параметров в ту или иную сторону может быть обусловлено анатомической особенностью органа или его возрастной инволюцией. Поэтому диагноз хронического простатита может быть установлен только на основании совокупности клинических проявлений, данных лабораторных

исследований и обязательно с учетом данных о структуре паренхимы предстательной железы, выявленных на эхограмме [Щетинин В. В. и др., 2000].

Более информативным для диагностики хронического простатита является цветное доплеровское ультразвуковое исследование, позволяющее по изменению кровотока в тканях предстательной железы определить очаги хронического воспаления. По данным М. D. Rifkin и соавт. (1991), при хроническом простатите повышение кровотока отмечается вблизи уретры; очень редко фокусное усиление кровотока бывает в периферической зоне железы. Интенсивность кровотока в зоне воспаления при доплерографии легко визуализируется, так как повышается до 1,8 раза [Прохоренков В. И. и др., 1999].

Информативность трансректальной сонографии также повышается при ее использовании в сочетании с рентгеновской компьютерной томографией органов малого таза. При расхождении клинических симптомов заболевания с результатами пункционной биопсии предстательной железы (в частности, при дифференциальной диагностике рака железы), когда требуется повторная биопсия, применяют компьютерную томографию или ядерную магнитно-резонансную томографию железы.

Таким образом, топическая диагностика больных хроническим уретрогенным простатитом должна основываться на распознавании характера патологических изменений в передней и задней уретре (очаговая инфильтрация, воспаление эндоуретральных желез и лакун Морганьи, семенного бугорка), обусловленных соответствующими патогенными микроорганизмами (хламидиями и др.), а также степени поражения предстательной железы, семенных пузырьков бульбоуретральных желез и т.д.

6.2. Этиологическая диагностика

Выявление возбудителя, непосредственно послужившего первопричиной воспаления предстательной железы, во многих случаях достигается с большим трудом либо не удается вовсе. Это может быть связано как с инфекционными факторами хронического воспаления железы, так и с тем, что первоначально вызвавшие поражение железы микроорганизмы в силу тех или иных обстоятельств исчезают, а воспалительный процесс поддерживается другими причинами, о которых говорилось в главе 3.

Правда, при остром простатите или при обострении хронического простатита с формированием абсцесса относительно легко удается изолировать патогенные микроорганизмы в посевах, полученных путем трансперинеальной пункции гноя. Но и в этих случаях не исключена возможность выделения не того микроорганизма, который первично вызвал поражение предстательной железы, а бактерий, вторично присоединившихся к воспалению и обусловивших гнойное расплавление ткани этого органа.

При хроническом простатите, даже если он возник как осложнение уретрита с точно установленной этиологией — хламидийного, уреоплазменного, трихомонадного, кандидозного и т. п., зачастую нет возможности добыть прямые доказательства того, что он обязан своим существованием тем же возбудителям, а не вторичной инфекции. Во всяком случае, при исследовании секрета воспаленной предстательной железы, например, го-

нококки или хламидии обнаруживаются лишь у части больных гонорейным или хламидийным уретритом.

Для бактериологического исследования секрет предстательной железы обычно берут после предварительного промывания мочеиспускательного канала последовательно каким-либо слабым антисептическим и стерильным физиологическим растворами и протирают наружного отверстия спиртом либо раствором сулемы 1:1000. Но и при этом нет уверенности в том, что рост в посевах не будет обязан единичным бактериям, сохранившимся в железах и лакунах уретры и загрязнившим секрет предстательной железы при его прохождении через мочеиспускательный канал. Даже забор секретов желез с помощью стерильных канюль, катетеров и других приспособлений, вводимых в простатическую часть уретры, не гарантирует от опасности. Конечно, наиболее надежно предохраняет от случайной примеси уретральных сапрофитов получение секрета путем чреспромежностного прокола предстательной железы. Впрочем, этот метод слишком сложен, чтобы его можно было рекомендовать для практической работы, не говоря уже о возможности нежелательных осложнений. Интересно, что немногие авторы, применявшие трансперинеальную и трансректальную аспирационную пункцию для бактериологического исследования секрета предстательной железы, в большинстве случаев находили его стерильным; реже вырастали условно-патогенные возбудители.

Е. М. Meares (1992) утверждает, что обнаружение в секрете предстательной железы гнойных клеток при отсутствии патогенных бактерий говорит против инфекционной этиологии простатита. Однако это не совсем так. Во-первых, далеко не все микроорганизмы, например вирусы, можно обнаружить обычными методами исследования. Во-вторых, патогенные микроорганизмы могут находиться в инфильтрате и не содержаться в секрете. И, наконец, при латентной инфекции число этих возбудителей бывает настолько мало, что их удастся выявить только после многократных исследований или после искусственного обострения процесса (провокации). Мы наблюдали появление в секрете трихомонад, гонококков, грибов *Candida* у больных простатитами после внутриочаговых инъекций гидрокортизона, хотя раньше у них этих возбудителей обнаружить не удавалось. Для провоцирования латентно протекающей инфекции предстательной железы рекомендуется также проводить 1—2 сеанса ректальной диатермии.

Е. М. Meares и Т. А. Stamey (1968) предложили сравнительное культуральное исследование 3 порций мочи* и секрета предстательной железы, полученного после ее массажа**. Диагноз хронического простатита бактериальной этиологии устанавливают, если две первые порции мочи (I — 10 мл, II — пузырная моча) стерильны, в секрете предстательной железы определяется рост микроорганизмов в количестве, равном или большем 10 КОЕ/мл, а в III порции мочи, полученной сразу после массажа, и в секрете железы наблюдается рост той же микрофлоры, но в количестве, которое в 10 раз больше по сравнению с обсемененностью I порции мочи.

Если II (пузырная) порция мочи стерильна или почти стерильна, значительное инфицирование предстательной железы подтверждается значи-

* Двух порций до массажа и одной — после массажа.

** Собирают на стекло.

тельно (не менее чем в 10 раз) большим числом микроорганизмов в первых 10 мл мочи (I порция), чем в секрете железы, либо в 10 мл мочи, выделенной сразу после массажа железы (III порция).

При высокой бактериурии в пузырной (II порция) моче Е. М. Меаг и Т. А. Статей (1968) перед сбором трехстаканной пробы мочи предлагают назначать в течение 2—3 дней antimикробные препараты, проявляющие свою активность в моче, а не в предстательной железе (например, пенициллин G внутрь по 500 мг 4 раза в сутки). При наличии хронического бактериального простатита количество бактерий в простатической порции в 10 раз превышает их число в I и II порциях.

Однако эта методика является довольно сложной. Кроме того, количественное определение бактериального обсеменения мочеполовых органов не всегда отвечает на вопрос об истинных возбудителях заболевания. Поэтому во всех случаях следует проводить идентификацию выделенных организмов. Но тогда вновь встает проблема доказательства их этиологической роли, особенно если они принадлежат к обычным обитателям слизистых оболочек мочеполовых органов.

Учитывая изложенное, в практической работе для этиологической диагностики хронических простатитов можно пользоваться следующими критериями.

- Нахождение в секрете повышенного лейкоцитоза и патогенных микроорганизмов, не принадлежащих к банальным сапрофитам уретры (например, хламидий, уреоплазм, гонококков, трихомонад, гарднерелл), служит свидетельством их причинной роли в воспалении предстательной железы.
- Простатиты, осложнившие свежие, нелеченные уретриты, можно практически относить к той же этиологии, что и воспаление уретры, даже когда в секрете предстательной железы не обнаруживаются соответствующие возбудители. Клинический опыт показывает эффективность этиотропной терапии в таких случаях.
- При длительно текущих уретритах неустановленной этиологии необходимо многократное микроскопирование секрета предстательной железы, полученного после предварительного промывания уретры. Постоянное наличие в секрете большого числа бактерий будет косвенным доказательством их патогенного значения, особенно если они будут хотя бы частично располагаться внутри лейкоцитов. Как правило, только микроорганизмы, принимающие участие в воспалении, подвергаются фагоцитозу. Правда, при этом нельзя сказать, являются ли обнаруживаемые бактерии первопричиной или соучастником воспаления. Но зато будет уверенность, что эти бактерии не происходят из уретры, так как единичные оставшиеся после промывания мочепускающего канала бактерии можно найти лишь в посевах, но не при непосредственной микроскопии экспримата. При установлении этиологии простатита необходимо также учитывать, что моноинфекция урогенитального тракта встречается редко. Как правило, у пациента обнаруживается две, три инфекции и более, что обычно приводит к синергизму и увеличению вирулентности возбудителей.
- При хронических простатитах неясного происхождения следует применять все методы провокации латентной инфекции (повторные

массажи, диатермию, внутримышечные инъекции вакцин, чужеродного белка, пирогената), проводя повторные микроскопические и культуральные исследования до и после провокации.

Для бактериоскопического исследования каплю секрета предстательной железы рекомендуется нанести на чистое предметное стерильное стекло и подсушить ее на воздухе, оберегая от пылевого загрязнения (лучше суши М. Никифорова в течение 30 мин. Чтобы мазок хорошо окрасился по Граму или по Пфейферу, его предварительно увлажняют несколькими каплями дистиллированной воды и оставляют на 5—10 мин, а затем на 15—30 с обливают 1 % раствором уксусной кислоты. Кислоту потом сливают, мазок промывают и окрашивают.

6.2.1. Хламидийная инфекция

Выявление хламидий — облигатных внутриклеточных паразитов — всегда представляло серьезную проблему в связи с их внутриклеточной локализацией в клетках слизистых оболочек, а также труднодоступностью для иммунной системы.

Современные методы выявления хламидийной инфекции делятся на две группы:

- методы непосредственного обнаружения возбудителей (их морфологических структур или антигенов) в биологических субстратах (соскобы со слизистых оболочек и др.) или выделение их в клеточных культурах,
- методы выявления антител к хламидиям в сыворотке крови больных.

Ни один из существующих методов непосредственного обнаружения хламидий в биологических субстратах не гарантирует безусловного 100 % выявления хламидий у конкретного больного. К тому же употребление больным незадолго до исследования антибактериальных препаратов заметно снижает успех лабораторной диагностики, поэтому больные по крайней мере за 2 нед до исследования не должны принимать противомикробные антибактериальные препараты и за 1 мес — антибиотики тетрациклинового ряда.

Важным методом, который позволяет получать наибольшее количество достоверных результатов, является посев биологических субстратов (секрет предстательной железы, эякулят, моча и др.) на клеточные культуры Мас-Соу, HeLa или L-929, предварительно облученные γ -лучами или обработанные иммуносупрессивными препаратами для повышения их чувствительности к хламидиям. Чувствительность метода оценивается в 85,7 %, а специфичность — в 100 % [Loeffetholz M. J. et al., 1992]. По данным J. Schachter и M. Grossman (1981), этот метод выявляет хламидии у 70—80 % инфицированных людей.

В то же время следует учитывать, что в одном пассаже культуры клеток хламидии при персистирующей хламидийной инфекции, как правило, не выявляются вследствие неинфекционности и непродуктивности персистирующих включений [Брагина Е. Е и др., 1998; Koehler L. et al., 1994]. При многократном перевивании в связи со снятием влияния факторов персистенции может наступить реверсия микроорганизмов с образованием

типичных ЭТ и РТ. Поэтому не случайно, что в лабораториях, использовавших повторные пассажи материала от лиц с негативными результатами предыдущего посева, удается дополнительно идентифицировать хламидии в 10—20 % случаев [Sweet R. S., Gibbs R. S., 1995].

Существенной при выявлении хламидий в культуре клеток является возможность установления их чувствительности и резистентности к антибактериальным препаратам.

Вместе с тем посева на клеточные культуры весьма сложны, трудоемки, требуют относительно длительного времени (от 3 до 7 дней), строгого соблюдения температурного режима при транспортировке и хранении образцов, дорогостоящи. Этим методом могут быть выявлены только жизнеспособные организмы. Ограничением применения культурального метода является возможная неадекватность клинического материала. За счет малого числа клеток чувствительность культурального метода при анализе образцов, взятых из уретры мужчин, может быть ниже (50—70 %), чем при использовании эндоцервикальных образцов. В связи с тем что измененные и нежизнеспособные хламидии могут не давать роста в культуре, но выявляться в одновременно проводящихся гибридных тестах, культуральный метод выявления хламидий больше не рассматривается в качестве "золотого стандарта". В настоящее время "золотым стандартом" может считаться сочетание культурального и генного методов, т. е. в случае отрицательных результатов культурального исследования на хламидии для его подтверждения проводят исследование с помощью полимеразной цепной реакции или лигазной цепной реакции.

Более точные и достоверные результаты даже при вялотекущем и асимптомном урогенитальном хламидиозе дает использование молекулярных зондов и техники амплификации ДНК. Существующие в настоящее время варианты этих методов позволяют использовать такие образцы, как отделяемое уретры, секрет предстательной железы, эякулят, моча, и получать результаты в течение 24 ч. Кроме того, они не требуют специальных условий хранения материала, а также относительно дешевы в сравнении с культуральным методом.

Из целого ряда методов амплификации нуклеиновых кислот для диагностики хламидийных инфекций урогенитального тракта в последнее время используются только три: полимеразная цепная реакция (ПЦР), лигазная цепная реакция (ЛЦР) и транскрипционная амплификация (ТА). Разрабатываются также методы с применением Q_{β} -репликазы, копирующей рНК-матрицу (Gene Trak), и метод усиления сигнала с использованием расплетенной ДНК (Chiron Corp.) [Quinn T. C., 1996].

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Основные принципы амплификации методом ПЦР были обоснованы К. В. Mullis в 1983 г. Применение метода связано с возможностью получения практически неограниченного количества специфической ДНК. В последнее время ПЦР стала стандартным методом амплификации ДНК во многих молекулярно-биологических лабораториях.

ПЦР-диагностика хламидий основана на обнаружении таких характерных особенностей генома хламидий, как фрагменты хромосом — 16S рРНК, родоспецифический ген белка наружной мембраны хламидий (MOMP) и фрагментов криптической плазмиды *S. trachomatis* [Жданов А. В. и др., 1996; Скрипкин Ю. К. и др., 1996].

Суть метода состоит в том, что в геноме возбудителя выбирают участок с уникальной и стойкой последовательностью нуклеотидов, которая встречается у других микроорганизмов. Затем синтезируют олигонуклеотидные праймеры («затравки»), комплементарные последовательностям нуклеотидов с правого до левого конца выбранного для амплификации сегмента генома. Эти праймеры будут теми барьерами, «от» и «до» которых будет двигаться фрагмент ДНК — полимераза, которой и предстоит синтезировать очень много копий заданного сегмента ДНК. Когда в результате амплификации наберется достаточное количество антигенного материала, его идентифицируют стандартными методами.

В диагностике хламидиоза выделяют две области применения ПЦР: выявление ДНК хламидий и типирование их штаммов. В первой области созданы очень чувствительные и специфичные диагностикумы, во второй — ценные приемы эпидемиологического исследования.

ПЦР и ее варианты обнаруживают инфекцию по нескольким молекулам ДНК. Метод применяют при исследовании материала из уретры, секрета предстательной железы, эякулята и, что особенно перспективно, мочи (по своей природе содержащей малое количество хламидий). У больных с дизурией и частым мочеиспусканием лучше использовать для исследования образцы ранней утренней порции мочи или мочи, собранной хотя бы через какой-то промежуток времени после опорожнения мочевого пузыря. Чувствительность метода оценивается в 96,5—99,0 %, специфичность — в 99,7—100 % [Loeffetholz M. J. et al., 1992; Bass C. A. et al., 1993; Ossewaarde J. M., 1995]. Особенно чувствителен способ ПЦР-диагностики хламидий по фрагментам криптической плазмиды возбудителя, так как в одной его клетке может содержаться до 10 копий плазмид и выявить их оказывается легче, чем гены рРНК или какого-либо белка, количество копий которого меньше [Скрипкин Ю. К. и др., 1996].

Метод ПЦР технологичен и легко автоматизируется, позволяет получить результаты в течение 24 ч, не требует специальных условий хранения материала, относительно дешев в сравнении с культуральным методом.

Следует особо отметить, что при интерпретации результатов ПЦР необходима осторожность. ПЦР выявляет только небольшую часть генома микроорганизма, что не является критерием его жизнеспособности. Хламидийная ДНК может продолжать выявляться в течение месяца после окончания лечения антибиотиками. В будущем станет возможным применение методики ПЦР с количественным учетом результатов для мониторинга антибиотикотерапии [Ossewaarde J. M., 1995].

Лигазная цепная реакция (ЛЦР) — второй метод амплификации ДНК, впервые описанный в 1989 г. В его основе лежит лигирование олигонуклеотидов, комплементарных определенной ДНК-мишени. В методе используется способность ДНК-лигазы соединять две пары комплементарных олигонуклеотидов после их гибридизации с последовательностями мишени *in vitro*.

ЛЦР может применяться для анализа уретральных, эндоцервикальных образцов и проб мочи. Чувствительность ЛЦР при анализе уретральных образцов и проб мочи у мужчин составляла 98,0—93,5 % соответственно, специфичность — 99 % [Quinn T. C., 1996].

М. Chernesky и соавт. (1996) исследовали три порции мочи мужчин, обратившихся в клинику с ЗППП; каждую порцию (20—30 мл) исследовали

такими методами, как определение эстеразы лейкоцитов ("Boehringer Mannheim", «dipstick» (погружаемая в образец индикаторная палочка), ЛЦР. PACE2 ("Gene-Probe"). В результате из 26 инфицированных хламидиями мужчин у всех были отмечены положительные результаты с пробой I порции мочи, а у $\frac{3}{4}$ пациентов — со II и III порциями в ЛЦР. При проведении всех остальных тестов отмечена половина (или меньше) положительных результатов с I порцией мочи и только незначительная часть проб осталась положительной при исследовании в неамплификационных тестах последующих порций мочи.

Транскрипционная амплификация (ТА). Новый метод молекулярной амплификации *S. trachomatis* основан на применении амплификации посредством транскрипции (ТА) и гибридизационной защиты (ГЗ) для качественного определения рибосомной РНК *S. trachomatis* в уретральные (эндоцервикальные) образцах и пробах мочи у мужчин и женщин.

Амплификация специфической рибосомной РНК-мишени происходит с образованием промежуточных ДНК-продуктов. Амплифицированные последовательности рибосомальной РНК (ампликонов) выявляют с применением гибридизации нуклеиновых кислот. Используют комплементарный ампликону одноцепочечный ДНК-зонд, несущий хемилюминесцентную метку. Меченый ДНК-зонд гибридизируется с ампликоном с образованием стабильного гибрида РНК-ДНК. Отделение гибридов от зондов, не вступивших в реакцию гибридизации, проводят с помощью специального реагента в люминометре. Метод используют для определения *S. trachomatis* из эндоцервикальных образцов, а также проб мочи мужчин и женщин. Его чувствительность при исследовании эндоцервикальных образцов оценивается в 86,1—93,9 %, а специфичность в 99,1—99,2 % [Yang L. I. et al., 1991; Hosen I. K. et al., 1992].

При исследовании мочи мужчин чувствительность ТА составляла 94,6 %. Метод ТА позволил выявить *S. trachomatis* при анализе цервикальных образцов у 98,1 %, при анализе мочи — у 99,5 %, а при анализе двух видов образцов — у 100 % женщин [Quinn T. C., 1996].

Методы определения антигенов хламидий. В настоящее время только метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) с МАТ против МOMP или LPS ЭТ хламидий, расположенных анеклеточно (причем в исполнении компетентного исследователя), наиболее близок к соответствию таким критериям, как высокая чувствительность и специфичность, быстрота и простота исполнения. К наборам прилагаются контрольные стекла с участками, на одном из которых нанесены незараженные эпителиальные клетки, на другом — эпителиальные клетки, зараженные хламидиями (отрицательный и положительный контроль), что позволяет избежать ложных результатов. Чувствительность метода около 90 %, специфичность — около 95 % [Tamm M. R. et al., 1984]. При сравнении диагностической ценности наборов с МАТ для прямой идентификации хламидий в соскобном материале от больного: "Chlamuset" фирмы "Orion Diagnostica" (Финляндия) и "Mostontrak" фирмы "Siva" (США) было установлено, что их чувствительность по соотношению с положительными результатами культуральной диагностики хламидий составила 92,4 % (в обоих случаях), а специфичность — 92,4 и 85,7 % соответственно [Гомберг М. А. и др., 1986]. Практически всем врачам следует учитывать, что результаты ПИФ зависят от того, кто это исследование проводит, поскольку этот метод требует высококвалифици-

Рис. 16. Элементарные и ретикулярные тельца хламидий (аблочно-зеленого цвета) и клетки эпителия (ярко-красного цвета) в соскобе из уретры, обработанном моноклональными антителами против *S. trachomatis* ("Chlamuset"). Люминисцентная микроскопия. $\times 1000$. Препарат фирмы "Orion Diagnostica".



рованной экспертизы [Taylor-Robinson D., 1995]. Поэтому в обзоре J. M. Ossewaarde (1995) средняя чувствительность метода в масштабах Великобритании оценена в 55—75 %. С такой средней оценкой чувствительности согласен и D. Taylor-Robinson (1995).

По данным Нижегородского НИКВИ, частота выявления хламидий при прямом иммунофлюоресцентном исследовании с помощью диагностикума "Хламискан" составила 27,4 %, "Хламистест" — 67 %, "Хламоноскрин" — 19,4 % [Жукова Г. И., 1996]. При этом отмечалось частое несоответствие положительных результатов, полученных параллельно разными методами. Недостатки метода ПИФ заключаются в следующем. Поскольку все виды хламидий, входящие в семейство Chlamydiaceae, обладают сходной структурой липополисахаридного антигена и различаются моноклональными антителами к специфическому трисахаридному фрагменту alphaKdo-2(2-8)-alphaKdo-2(2-4)-alphaKdo LPS [Lobau S. et al., 1995], все они, или многие из них, в ПИФ (равно как и в серологических методах) будут идентифицироваться как *S. trachomatis*. Это же касается и ПИФ на основе распознавания таких антигенов, как MOMP и omp2, по которым различные виды семейства Chlamydiaceae также имеют значительное структурное сходство. Широкому использованию метода ПИФ, кроме того, препятствует то, что обнаружение наружной мембраны хламидий еще не является доказательством наличия жизнеспособных хламидий, а также низкая чувствительность метода при вялотекущей и асимптомной инфекции.

В связи с тем что при персистенции хламидий продукция МOMP и LPS блокирована, метод ПИФ, основанный на обнаружении светящихся комплексов этих антигенов, не применяется для диагностики персистирующей хламидийной инфекции.

Методика постановки ПИФ. На предметное стекло наносит материал соскоба из уретры, предстательной железы и т. д. и фиксируют азотом. Затем на высушенный препарат наносят противохламидийные МАТ, меченные флюорохромом. Если в исследуемом материале есть хламидии, то МАТ иммунными связями прочно прикрепляются к ним. Препарат затем промывают водой, удаляя нефиксированные к хламидиям избыточные МАТ. Препарат вновь высушивают и исследуют в люминисцентной микроскопии. Анеклеточно расположенные ЭТ воспринимаются при люминисцентной микроскопии как точечные ярко-зеленые образования на фоне красно-оранжевых эпителиальных клеток (рис. 16). Их размер около $\frac{1}{3}$ размера окружающих клеток. РТ или ПТ, оказавшись в межклеточном пространстве, светятся так же, как ЭТ, но их размер в 2—3 раза больше. Все другие флюоресцирующие образования, отличающиеся по форме, размерам и цвету, должны рассматриваться как артефакты. Диаг-

ноз хламидиоза считается установленным, когда в препарате выявляется не менее 10 ЭТ на фоне характерно окрашенных эпителиальных клеток. Отрицательным считается результат, если в препарате определяются эпителиальные клетки, а ЭТ отсутствуют. Если при исследовании находят менее 10 светящихся образований, соответствующих по своим характеристикам ЭТ, то во избежание диагностических ошибок анализ рекомендуется повторить [Гомберг М. А. и др., 1986].

При интерпретации результатов ПИФ нужно помнить, что методами выявления антигенов хламидий хламидийные антигены обнаруживают и после проведения антибактериальной терапии. Хламидийная ДНК может выявляться в течение месяца после окончания курса лечения антибиотиками [Ossenwaarde J. M., 1995].

Применения экспертизы, как при ПИФ, не требуется при проведении различных иммуноферментных тестов (ИФА). Это явилось одной из причин довольно широкого их применения для выявления антигенов хламидий. В то же время D. Taylor-Robinson (1995) пишет: «Относительная простота исполнения привела к взрыву энтузиазма в отношении их использования, в значительной степени неуместному, так как даже лучшие из них недостаточно чувствительны для стабильного определения малых количеств элементарных телец». Кроме того, они дают ложноположительные результаты в 2–3 % случаев. Так, тест "Chlamydiazyme" (Abbott Lab.) перекрестно реагирует с такими бактериями, как Gardnerella, Actinobacter, Klebsiella, Streptococcus spp., если их концентрация в исследуемом материале достигает или превышает 10^5 /мл.

Наименьшей чувствительностью отличаются применяемые для экспресс-диагностики методы, основанные на принципе иммунохроматографии. Их сущность заключается в том, что образцы клинического материала, содержащие *S. trachomatis*, реагируют со специфическими антителами, ковалентно связанными с цветным латексом. Образующийся комплекс антиген–антитело–латекс движется по полоске нитроцеллюлозного фильтра, формируя окрашенную зону. Тест прост в исполнении и дает результат через полчаса. По данным Ю. К. Скрипкина и соавт. (1996), совпадение результатов иммунохроматографии ("Clearview", "Unipath") с ПЦР составляет 75 %, с ПИФ — 89 %, тогда как при использовании тест-системы "Chlamy-Check-1" (Франция) совпадение результатов при сравнении с ПЦР составило только 60 %.

По мнению D. Taylor-Robinson (1995), «...клиницистам необходимо сознавать, что у значительной части (до 30 %) пациентов с хламидиозом хламидии присутствуют в таких незначительных количествах, что не могут быть обнаружены никакими иммунными тестами, какой бы чувствительностью эти тесты ни обладали. В результате этого многие хламидийные инфекции протекают незамеченными, и не приходится удивляться тому, что продолжается почти неконтролируемая пандемия хламидиоза».

В недостаточно оборудованных лабораториях используется окрашивание препаратов по Романовскому–Гимзе, с помощью которого удается обнаружить только внутриклеточные включения (микрочлони) хламидий (рис. 17). Этот метод, несмотря на простоту, требует много времени, так как число клеток с включениями при урогенитальном хламидиозе невелико; кроме того, лаборант должен обладать определенным опытом, чтобы не принять за внутриклеточные включения разного рода артефакты. Мик-

роскопия окрашенных таким образом препаратов не позволяет выявить более 15 % инфицированных хламидиями мужчин и не более 40 % инфицированных ими женщин при локализации поражения в мочеполовом очаге и 45 % — при глазной инфекции.

Методы выявления антител в сыворотке крови. При урогенитальном хламидиозе серологические методики диагностики применяются с некоторыми оговорками. В связи с тем что при урогенитальном хламидиозе возбудители локализуются в поверхностных слоях эпителия, при уретритах, цервицитах, конъюнктивитах антигенная стимуляция очень невелика и выработка антител ничтожна. Напротив, при простатитах*, эпидидимитах, генерализованных хламидиозах иммунный ответ бывает достаточным, чтобы его определить с помощью реакции непрямой гемагглютинации (РНГА), иммунофлюоресценции, особенно ее микроварианта. При оценке результатов серологических исследований следует учитывать, что переход урогенитального хламидиоза из свежей стадии (проявляющейся наличием IgM к специфическому хламидийному липополисахариду) в хроническую стадию, характеризующуюся появлением противохламидийных IgA и IgG [Бочкарев Е. Г., 2000]. При хроническом хламидийном простатите противохламидийные IgA и IgG выявляются также в секрете предстательной железы и в семенной жидкости [Mazzoli S. et al., 1995]. РНГА может быть очень полезна при наличии у больного персистирующей хламидийной инфекции, в таком случае титр антител в РНГА может в 4 раза превышать диагностический [Глазкова Л. К., Акилов О. Е., 1999].

Что касается реакции связывания комплемента (РСК), то она мало пригодна для диагностики урогенитального хламидиоза, так как позволяет определить только групповые антигены, малочувствительна и у больных хламидийными уретритами дает не более 15 % положительных результатов [Доклад Научной группы ВОЗ, 1984].

Поскольку все виды Chlamydiaceae отличаются между собой лишь нуклеотидными последовательностями некоторых генов (а именно 16S и 23S рРНК), наиболее чувствительным методом идентификации *S. trachomatis* является метод обнаружения генома возбудителя [Mejer A., 2000]. Для практического использования наиболее удобным и информативным методом диагностики хламидийной инфекции является метод ПЦР.

В будущем для диагностики инфекций со сходными клиническими признаками (в том числе связанных с хроническим простатитом), вызы-



Рис. 17. Включения *S. trachomatis* в эпителиальной клетке уретры. Окраска по Романовскому–Гимзе. $\times 1350$

* При хроническом простатите противохламидийные IgA и IgG выявляются в секрете предстательной железы и семенной жидкости [Mazzoli S. et al., 1995].

всех различных патогенами, может стать мультиплексная молекулярная амплификация [Peeling R. W., Braham R. C., 1996].

Диагностика персистирующей хламидийной инфекции должна основываться на одновременном использовании методов (ПЦР с праймером к *hcr60*, метод культуры клеток, серологическое исследование, электронная микроскопия).

Электронно-микроскопическое исследование является информативным методом для выявления персистирующих видов хламидий. Материалом при этом могут служить не только эпителий уретры, но и ткань предстательной железы. При электронно-микроскопическом исследовании, по данным Е. Е. Брагной и соавт. (1995) и М. А. Гомберга и соавт. (1996), можно наблюдать:

- гигантские РТ с расширенным периплазматическим пространством;
- деление протопласта РТ и отщуровку мелких шаровидных форм в периплазматическом пространстве;
- мелковакуолярные включения, лежащие на периферии клеток, медленно транспортирующиеся в перинуклеарную зону;
- огромное количество мембранных пузырьков неправильной формы внутри РТ.

Следует особо подчеркнуть, что точность диагностики в большой степени зависит от качества взятия материала для исследования.

При цитологической методике выявления хламидий, в том числе с использованием моноклональных флуоресцирующих антител, больные не должны принимать антибиотики по крайней мере за 2 нед до начала обследования. Перед взятием материала больной не должен мочиться в течение 1–1,5 ч.

При взятии материала на хламидии следует учитывать, что оптимальным для персистенции и размножения хламидий является передний отдел уретры на глубине 2,5–5 см (у женщин — слизистая оболочка цервикального канала матки на глубине 1,5 см). Материал соскоба должен быть тонким слоем равномерно распределен по поверхности предметного стекла.

6.2.2. Микоплазменная инфекция

Для выявления и идентификации урогенитальных микоплазмозов применяют такие лабораторные методы диагностики, как микробиологические, серологические, метод прямой и непрямой иммунофлуоресценции, иммуноферментный анализ, молекулярно-биологические методы (генетические зонды, ПЦР).

При микробиологическом (культуральном) анализе используют секрет предстательной железы, эякулят, пробы со слизистой оболочки уретры, к культуральным средам.

Посевы на плотных и жидких средах инкубируют при 37 °С. Рост *U. urealyticum* обычно наступает на 1–3-и сутки, а *M. hominis* и *M. genitalium* —

на 3–5-е сутки. Посевы тем не менее рекомендуется инкубировать до 7–14 дней. Посевы на плотных средах просматриваются при малом увеличении микроскопа на 3–5-е сутки инкубации и позже. *M. hominis* и *M. genitalium* чаще образуют более крупные колонии (0,1–0,3 мм), чем *U. urealyticum* (0,01–0,03 мм). Идентификацию выделенных культур проводят с помощью РИР (реакция ингибиции роста), РИМ (реакция ингибиции метаболизма) и РИФ, а также варианта этой реакции — эпитимунофлуоресценции.

Микоплазменная или уреоплазменная этиология хронического простатита может быть также подтверждена с помощью серологических реакций (РСК, РИМ, РПГА, ИФА) при 4-кратном увеличении титра специфических IgA, IgM, IgG в сыворотке крови [Лисин В. В. и др., 1988]. Однако серодиагностика урогенитального микоплазмоза затруднена в связи с большим количеством серотипов этих возбудителей [Раковская И. В., Вульфвич Ю. В., 1995].

Что касается использования методов (реакция агрегатгемагглютинации — РАГА, ИФА, ПИФ) выявления антигенов микоплазм и уреоплазм в мазках из уретры, секрете предстательной железы и других субстратах, то они дают возможность идентифицировать генитальные микоплазмы при самых минимальных их концентрациях [Козлова В. И., Пухнер А. Ф., 1995]. Однако по данным Г. А. Дмитриева и соавт. (1997) *U. urealyticum* в иммунофлуоресцентном тесте (ПИФ) "Уреаслайд" (АОЗТ "ЛАБдиагностика") удалось выявить у 55 % обследованных больных, в то время как культуральным методом (тест "Mycoplasma DUO", Санафи, Франция), позволяющим определить количество (титр) уреоплазм и микоплазм в исследуемом материале, — у 35 % этих больных; *M. hominis* с помощью тест-системы (ПИФ) "Микрослайд" были обнаружены у 35 % больных, тогда как в культуральном тесте — у 17,8 % больных. Эти данные свидетельствуют о "гипердиагностике" и необходимости дальнейшей доработки этих иммунофлуоресцентных тестов.

Разработан метод диагностики микоплазм и уреоплазм, основанный на применении генетических зондов [Борхсениус С. Н. и др., 1987]. Описаны зонды 3 классов: из фрагментов рРНК; из клонированных фрагментов ДНК, состоящие из последовательностей, специфичных для определенных видов и даже штаммов; сконструированные из плазмид или вирусов микоплазм.

Для выявления генитальных микоплазм также используется метод ПЦР, отличающийся высокой чувствительностью и диагностической эффективностью [Раковская И. В., Вульфвич Ю. В., 1995]. В ПЦР-диагностике используется определение последовательности рРНК [Бродский М. Ю. и др., 1996; Рап В. А. и др., 2000], поверхностного адгезивного белка Р1 [Зитангирова Н. А. и др., 1996] и других фрагментов хромосомных генов [Сучков И. Ю. и др., 2000].

Разработаны системы праймеров, позволяющие одновременно определять несколько возбудителей — *M. genitalium*, *U. urealyticum* и *S. trachomatis* в одном клиническом образце [Бродский М. Ю. и др., 1996].

По данным литературы, у пациентов, обращающихся по поводу симптоматики со стороны урогенитальной сферы, доля ПЦР-положительных случаев составляет для *M. hominis* — от 8 до 16 %, для *M. genitalis* — до 10 %, для *U. urealyticum* — от 15 до 40 % всех случаев, с небольшими колебаниями.

ми в зависимости от региона и сезонности [Бойцов А. Г. и др., 2000; Карлина В. М., Сторожук Г. И., 2000].

Метод ПЦР оказывается во всех случаях в 1,5—2 раза более информативным (более чувствительным и специфичным), чем существующие методы микробиологической и иммунологической диагностики, что позволяет использовать его и для контроля излеченности пациентов [Зигангирова Н. А. и др., 1996].

6.2.3. Гонококковая инфекция

Традиционная диагностика гонорей основывается на методах микроскопии и выделения чистой культуры.

Бактериоскопия. У больных свежей острой и подострой гонореей, не получавших антибактериальных препаратов и не подвергавшихся местному лечению дезинфицирующими средствами, гонококки обычно легко выявляются в мазках отделяемого из уретры. Однако чувствительность метода при исследовании мазков у пациентов с бессимптомным течением заболевания снижается до 40—70 %. Мы обнаружили гонококки при первом исследовании у 96,6 % больных свежей острой и подострой гонореей; у 2,6 % больных для этого потребовалось исследовать 4—5 последовательно взятых мазков и более, у 0,8 % больных возбудители были выявлены только в посевах.

При торпидной форме свежей гонорей в первом мазке гонококки были обнаружены у 78,8 % больных, при многократно проводившемся микроскопическом исследовании, в том числе после провокации, — у 14,3 %, только в посевах — у 6,9 % больных.

Мазки параллельно окрашивают по Граму и метиленовым синим, поскольку ряд грамположительных бактерий по расположению вне и внутри полинуклеаров весьма напоминают гонококки, что приводит в заблуждение даже опытных лаборантов. Однако при окраске по Граму форма гонококков несколько изменяется, их очертания становятся не столь отчетливыми, особенно при погрешностях в технике, какие бывают при окраске метиленовым синим не фиксированных, а только слегка подсушенных на воздухе мазков.

Minea, некоторые грамотрицательные энтеробактерии, иногда интенсивно деацетируются и обесцвечиваются при окраске по Граму стафилококки, располагаясь внутри лейкоцитов и не имея четких очертаний, могут быть приняты в окрашенных по Граму мазках за гонококки. В таких случаях окраска метиленовым синим позволяет легче обнаружить морфологические различия.

Следует иметь в виду, что для окраски на гонококки пригодны только водные растворы красителей, которые не влияют на морфологию возбудителя. После нанесения каждого красителя необходимо промывать мазки большим количеством воды, чтобы не остались его излишки. Кроме того, необходимо правильно проводить обесцвечивание препарата 96 % этиловым спиртом под контролем зрения до прекращения стекания фиолетовых капель с наиболее тонких частей мазка, после чего надо сразу тщательно промыть его водой [Беднова В. Н., 1987].

Таким образом, если при свежей острой и подострой гонорее повторная бактериоскопия (не менее 3—5 анализов) может обеспечить выявление

возбудителя почти у 100 % не лечившихся мужчин, то при торпидной, а особенно при хронической гонорее и смешанной инфекции отчетливо видны недостатки этого метода.

Только в посевах мы выявили гонококки у 16,6 % мужчин с хронической гонореей, а при хронической гонорейно-трихомонадной инфекции — у 37 %. В то же время, при многократном проведении микроскопии отделяемого уретры и секрета половых желез, особенно после комбинированной провокации (с включением индуктотермии предстательной железы) частота положительных результатов несколько повышается, однако без культурального исследования исключение гонококковой инфекции нельзя считать полноценным.

Культуральный метод имеет ряд преимуществ перед прямой микроскопией при хронической гонорее, смешанной инфекции и в первую очередь у больных, получавших лечение. Н. М. Овчинников (1969) писал: «Метод гонококки в наиболее трудной для диагностики группе (неудачи лечения и рецидивы) больных гонореей». После приема антибактериальных препаратов морфологические и тинкториальные свойства гонококков могут настолько сильно измениться, что распознавание их с помощью микроскопии становится крайне затруднительным. В таких случаях лишь посевам позволяют определить вид обнаруженных при микроскопии микроорганизмов.

Только культуральный метод дает возможность отличить гонококки от других нейссерий и прочих грамотрицательных кокков и коккобацилл, располагающихся в мазках, подобно гонококкам.

Таким образом, культуральный метод высокоспецифичен и чувствителен, но необходимость оптимальных условий для хранения и транспортировки проб, а также замедленный рост микроорганизмов в культуре, особенно на фоне антибиотикотерапии, снижает его диагностические возможности.

Бактериологическому исследованию подлежат отделяемое уретры, секрет предстательной железы, эякулят, которые засевают на аспит-агар или используют безасцитные питательные среды. Посев проводят не ранее чем через 5—7 дней после приема антибактериальных препаратов. Гонококки, продуцирующие β-лактомазу, выявляют с помощью чашечного, йодометрического и ацидометрического тестов. Их распознают также реакцией **прямой иммунофлюоресценции**. С этой целью фиксированные над пламенем спиртовки препараты (отделяемое уретры, секрет предстательной железы) предварительно окрашивают 1 % спиртовым раствором эозина и метиленового синего, а затем обрабатывают раствором флюоресцирующей антисыворотки. При этом методе гонококки отличаются от других микроорганизмов характером свечения.

В случаях, когда возбудитель находится в ассоциации с другими микроорганизмами, более эффективным является использование замедленного иммунофлюоресцентного метода.

Для выявления гонококков также используют иммунохимические методы, в частности метод встречного электроиммунофореза. В качестве антигенов берут отделяемое уретры или секрет предстательной железы больного, а источником антител служит гипериммунная антигонококковая сыворотка.

В настоящее время фирмами "Хоффман Ла-Рош" и "Аббот" разработаны

тест-системы для ПЦР, по чувствительности и специфичности превосходящие культуральные методы при исследовании одних и тех же проб [Дэвис П. О. и др., 1993; Granato P. A., Franz M. R., 1989]. Этот уровень диагностической эффективности достигается даже при использовании проб, взятых неинвазивными методами (например, мочи), что делает этот метод привлекательным для пациентов. Широко внедряется в практику комбинированный тест (мультиплексная ПЦР) на *N. gonorrhoeae* (как и на *C. trachomatis* и *T. vaginalis*). При его постановке используется внутренний положительный контроль, мишенью которого является эндогенный ген человека, для подтверждения адекватности взятой пробы и прохождения амплификации.

Ценность молекулярно-генетических методов в диагностике гонореи возрастает также из-за возможностей ПЦР-идентификации генов и мутаций, ответственных за антибиоточувствительность. Так, ПЦР для выявления детерминанты конъюгативной плазмиды *tetM*, ответственной за устойчивость к тетрациклину, уже применяется в практике, а мутации, вызывающие снижение чувствительности к пеницилину и цефалоспорином, картированы и могут быть выявлены методом ПЦР [Дэвис П. О. и др., 1999; Torres M. J. et al., 1991].

Реакция Борде—Жангу и другие серологические тесты, реакция определения гоноккоккового антигена, внутрикожная проба с гоноккокковой вакциной и другие вспомогательные методы не имеют существенного значения для выявления гонореи, так как они иногда дают отрицательный результат в свежих случаях гонореи, долго сохраняются после ее излечения, при их применении нередко получают ложноположительные результаты. Раньше считали, что сочетание положительной реакции Борде—Жангу с поливалентным гоноккокковым антигеном и положительной внутрикожной пробой с гоноккокковой вакциной помогает отличить хроническую гонорею в тех случаях, когда гоноккокки в мазках и посевах у лечившихся ранее больных не обнаруживаются, от воспалений, не связанных с гоноккокковой инфекцией.

В качестве отборочного теста, позволяющего выявить подозрительных на гонорею лиц, рекомендуется внутрикожная проба с аллергеном гоноккокка, полученным методом щелочного экстрагирования [Беднова В. Н. и др., 1987]. Аллерген гоноккокка содержит иммунологически активный высокомолекулярный белок, с помощью которого выявляют состояние сенсибилизации к гоноккокку.

К вспомогательным методам диагностики гонореи относится также реакция агломерации лейкоцитов (РАЛ), позволяющая обнаружить в периферической крови большинства больных гонорейным уретритом и простатитом мужчин сенсибилизированные к гоноккоккам лейкоциты.

6.2.4. Трихомониаз

Единственным достоверным доказательством трихомонадной этиологии уретрита служит обнаружение паразитов в мазках или посевах.

Все методы диагностики трихомониаза у мужчин менее надежны, чем у женщин, так как в отделяемом уретры у мужчин, как правило, содержится значительно меньше возбудителей и они часто малоподвижны. Условия

обитания паразитов в мужской уретре и во влагалище женщин резко различаются. Это не может не повлиять на *T. vaginalis*, приспособительные формы которой у мужчин и женщин обычно различны. Трихомонады в этом отношении не отличаются от многих видов микроорганизмов, феноловый. Для того чтобы получить более надежные данные, необходимо придерживаться следующих правил.

- Отрицательный результат любого исследования не исключает наличия трихомонад; все виды исследований необходимо выполнять многократно.
- Исследование полученного материала надо проводить одновременно всеми методами, освоенными данной лабораторией.
- Для оценки необходимо использовать не только уретральное отделяемое и секрет предстательной железы, но и осадок свежвыпущенной мочи, секрет бульбоуретральных желез, сперму.

Микроскопия нативных и окрашенных препаратов. Лучшие результаты получают при исследовании не свободно стекающих выделений, а соскобленными в ее лакунах и железах.

Метод смывов позволяет получить материал для нативных препаратов и посевов при минимальном количестве отделяемого. С этой целью на прокипяченную стеклянную трубку длиной 12—15 см с оплавленными концами надевают резиновый баллончик и набирают в нее слегка подогретый изотонический раствор хлорида натрия или раствор Рингера—Локка (0,5—1 мл). После удаления свободно стекающих выделений и легкого массажа уретры в ее наружное отверстие вставляют трубку. Раствор несколько раз вдувают в уретру и вновь засасывают в трубку. Таким образом, с ним смешивается отделяемое передней части уретры и содержимое желез и лакун. Смыв выпускают во флакон из-под пенициллина, откуда его можно перенести на предметное стекло или засеять. Центрифугирование смыва облегчает поиски трихомонад.

В наших исследованиях для выявления возбудителя у 95 % больных свежим трихомониазом была необходима трехкратная микроскопия окрашенных и нативных препаратов, в хронических случаях для этого требовалось не менее 5 исследований. И. Ф. Юнда и соавт. (1988), используя метод провокации 3 % раствором перекиси водорода, повысили выявляемость трихомонад с 48 до 80 %.

Микроскопия нативных препаратов — наиболее доступный и точный метод, так как типичные трихомонады нельзя спутать с другими микроорганизмами и клетками, встречающимися в мочеполовых органах. Нативный препарат готовят методом висячей или раздавленной капли.

Густое отделяемое разбавляют теплым изотоническим раствором хлорида натрия, чтобы облегчить перемещение трихомонад. Активная подвижность, присущая трихомонадам во влагалищном секрете, в отделяемом мужской уретры наблюдается редко. Чаще отмечаются слабые толчкообразные движения или только колебания жгутиков и ундулирующей мембраны. Препараты рассматривают в обычном микроскопе со слегка спущенным и задиафрагмированным конденсором Аббе, в результате чего создается необходимая контрастность. Используют также конденсоры темного поля и фазово-контрастную микроскопию.

Иногда для более рельефного выделения трихомонад к нативному препарату добавляют каплю раствора Люголя, флюоресцеина и др. Впрочем, не все авторы согласны с тем, что эти добавки помогают при исследовании нативных препаратов. Прекратившие движение или малоподвижные трихомонады в нативных препаратах не распознаются. Кроме того, движения трихомонад быстро прекращаются при охлаждении и высыхании препарата, поэтому мазки необходимо исследовать сразу же после получения материала.

Микроскопия окрашенных препаратов удобна, поскольку не требует немедленного изучения взятых мазков. В них удается различить не только типичные подвижные, но и малоподвижные (амебоидные) трихомонады, в нативных же препаратах выявление атипичных паразитов, не обладающих, как правило, активной подвижностью, весьма затруднительно. По нашим данным, частота обнаружения трихомонад в окрашенных препаратах у больных уретритами повышается с 3—15 до 30—50 % и более.

Разработаны различные методы окраски. Одни из них позволяют рассмотреть органоиды паразита, но из-за сложности их используют лишь при научных исследованиях (например, окраска по Гейденгану). Другие методы, более простые (по Лейшману, по Романовскому—Гимзе), не всегда позволяют отличить жгутики, аксостили и блефанопласты, которые служат опознавательными признаками трихомонад. Многие предпочитают окраску метиленовым синим.

Многолетний опыт проведения микроскопии позволяет нам утверждать, что в правильно окрашенных метиленовым синим мазках подвижные (типичные) трихомонады имеют достаточно характерный вид, и опытный лаборант распознает их без труда. Однако диагностика **атипичных (амебоидных)** трихомонад более сложна и ответственна, требует большей осторожности и иногда оставляет место для сомнения. Вот почему при обнаружении атипичных форм лаборанту следует воздержаться от категорического заключения, которое может быть причиной гипердиагностики. В таких случаях уместна формула: «В доставленном препарате найдены клетки, подозрительные на атипичные трихомонады». Получивший этот ответ врач должен либо повторить исследование, либо подтвердить диагноз трихомониаза с помощью посевов и т. д.

Из 1027 наблюдавшихся нами мужчин с разными формами трихомонадных уретритов лишь у 1,95 % паразиты были обнаружены только в нативных препаратах, у 29,3 % — одновременно в нативных и окрашенных, а у 68,75 % больных — только в мазках, окрашенных метиленовым синим. В последнем случае диагноз, как правило, подтверждался либо одновременным выявлением трихомонад у половой партнерши, либо выделением паразитов в посевах.

Приготовление мазка. Выделения наносят на чистое предметное стекло и осторожно размазывают по нему другим стеклом. При грубом размазывании столь нежные клетки, как трихомонады, легко раздавливаются, что затрудняет их распознавание. При фиксации над пламенем трихомонады также деформируются. После забора материала слегка подсушенные на воздухе нефиксированные препараты необходимо сразу же окрасить 1 % водным раствором метиленового синего в течение 2—3 мин, а затем промыть несильной струей воды и высушить на воздухе.

Окрашенные метиленовым синим **типичные трихомонады** имеют нежную, сетчатую, пенистую цитоплазму светло-голубого цвета. Интенсивно

окрашенный перипласт четко очерчивает границу тела. Компактное темное-синее с фиолетовым оттенком маленькое ядро находится обычно у периферического конца тела, реже в центре. Оно имеет форму косточки сливы или неправильную форму и не превышает $\frac{1}{3}$ длины тела. В цитоплазме содержатся вакуоли, наиболее крупные из которых располагаются вблизи ядра. В них могут быть заключены бактерии и пищевые частицы. В цитоплазме видны также темные гранулы диаметром 0,2—1 мкм. Длина тела колеблется от 12 до 30 мкм и более. Хотя жгутики и другие органоиды не видны (лишь изредка окрашивается аксостиль), а препарат имеет однотипную окраску, эти особенности позволяют легко дифференцировать трихомонады от клеток эпителия (с бледной, равномерно окрашенной цитоплазмой и равномерно окрашено, а цитоплазма не вакуолизирована и часто вообще незаметна).

Иначе выглядят **атипичные, амебоидные трихомонады**. Они различаются по форме и величине, но преобладают особи круглой или овальной формы, диаметром 15—35 мкм и более. Границы тела четко очерчены тонкой синей линией перипласта. Цитоплазма еще более светлая из-за большого количества вакуолей с отдельными включениями и зернами, иногда скапливающимися около ядра. Овальное или неправильной формы, реже круглое ядро составляет половину длины тела паразита, располагаясь эксцентрично. Оно окрашивается не столь интенсивно, но, как правило, четко отделено от цитоплазмы. В ядре видны немногочисленные глыбки хроматина и светлая строма. В вакуолях нередко заметны захваченные бактерии и клеточные обломки. По этому описанию легко отличить трихомонады от мононуклеарных лейкоцитов и клеток эпителия.

Трудно дифференцировать амебоидные трихомонады от макрофагов с дегенеративными изменениями. Правда, такие макрофаги почти никогда не встречаются в уретре. Лишь при остром гонококковом воспалении изредка обнаруживают макрофаги и двуядерные плазматические клетки. Макрофаги располагаются скоплениями, количество их увеличивается в начале периода выздоровления, вакуолизация бывает только при очень высокой вирулентности бактерий, которые обычно уретру не инфицируют. Трихомонады, как правило, единичны в поле зрения, после выздоровления они исчезают, экссудат часто не содержит микробов, у них не бывает очень больших вакуолей. Ядро макрофага круглое, овальное или бобовидное, относительно гомогенное: иногда в нем видно одно или несколько ядрышек, общая окраска его темная. Ядро трихомонады, наоборот, состоит из нескольких отчетливо различающихся глыбок хроматина, заключенных в общую оболочку с более светлой стромой.

Подтверждением того, что описанные нами клетки действительно являются трихомонадами **атипичной (амебоидной) формы**, служат следующие факты:

- их находят одновременно с типичными паразитами, а также у тех больных, у которых подвижность трихомонад отсутствует, но которые явились источником заражения трихомониазом нескольких человек;
- они исчезают после противотрихомонадного лечения и появляются вновь лишь при рецидивах и реинфекциях;
- метронидазол (трихопол) эффективен при лечении больных, у которых в абактериальном отделяемом обнаружены такие клетки;

- при хроническом уретрите и рецидивах типичные трихомонады появляются у больных, у которых в острой стадии обнаруживаются только эти клетки;
- они отсутствуют у больных с другими формами уретритов, если нет смешанной инфекции;
- типичные трихомонады обнаруживают у большинства половых партнеров лиц, которым диагноз трихомониаза был установлен на основании обнаружения этих клеток;
- при посеве материала от больных, у которых выявлены такие клетки, нередко вырастают типичные трихомонады.

Представляет интерес то обстоятельство, что типичные, подвижные трихомонады чаще выявляют при хроническом и торпидном уретрите, нередко осложненном хроническим простатитом, тогда как при острых уретритах обнаруживают мало паразитов — в основном атипичные амебоидные формы [Ляховицкий Н. С., 1966].

Культуральное исследование служит важным звеном лабораторной диагностики трихомониаза у мужчин, особенно при распознавании атипичных форм паразитов и выявлении их у лиц, получавших противотрихомонадные препараты при трихомонадоносительстве. При этом следует учитывать, что одновременное исследование I порции мочи и уретрального образца повышает чувствительность культурального метода на 30 %, по сравнению с определением *T. vaginalis* только в I порции мочи или только в материале, полученном тампоном из уретры, а частота обнаружения *T. vaginalis* в образцах эякулята почти в 2 раза выше, по сравнению с их выявлением в образцах, взятых ватным тампоном из уретры и одновременно из первой порции мочи (11,6 и 7,2 % соответственно) [Kayos S. C. et al., 2001]. Во избежание трудностей, которые могут возникнуть при заборе образцов эякулята, забор его должен проводиться в удобном помещении, а для пациентов с такими ЗППП, при которых выделение спермы физически затруднено, необходимо предусмотреть альтернативу немедленному забору образца; кроме того, консультирование пациентов должно, по возможности, осуществляться мужским персоналом [Chilongozi D. et al., 2001]. Разумеется, посевы необходимо проводить параллельно микроскопии нативных и окрашенных препаратов и повторять при отрицательных результатах.

При оценке результатов культуральной диагностики *T. vaginalis* следует учитывать, что разноречивые результаты этого метода могут быть связаны с применением нестандартных питательных сред, нередко обладающих низкими качествами. Наш многолетний опыт свидетельствует о высоком качестве среды СКДС, разработанной В. Н. Бедновой и соавт. в 1975—1980 гг. По данным литературы, высоким качеством обладают среды "Diamond", "Kupferberg" [Sweet R. L., Gibbs R. S., 1995], "Asani" [Kawamura N., 1994], а также тест-система "Трихомона-Скрин" [Дмитриев Г. А. и др., 1997]. По данным К. Wendel и соавт. (2001), чувствительность культурального метода выявления трихомонад в тест-системе "InPouch" может быть выше у мужчин, которые помочились незадолго до получения образцов мочи для исследования.

Иммунологические методы, неоднократно предлагавшиеся для диагностики трихомониаза, не дают удовлетворительных результатов [Доклад Научной группы ВОЗ, 1984]. Хотя у больных в сыворотке крови и секретах

половых органов появляются различные антитела, определяемые с помощью РСК, РПГА, РИФ, ИФА, метода латекс-агглютинации и др., результаты этих реакций не могут заменить непосредственного обнаружения возбудителя. Серологические реакции могут быть отрицательными у части больных, оставаться положительными после излечения трихомониаза и давать ложноположительные результаты у лиц, никогда не болевших им. Тест-система, хотя в некоторых случаях допустимо применять их как отборочный тест, особенно у женщин [Беднова В. Н., 1987].

6.2.5. Бактериальный уретрит полового происхождения

Далеко не всякие бактерии, выделенные из уретры, являются возбудителями уретрита, даже если они патогенные. Бактерии могут быть как комменсалами, так и спутниками воспаления, обусловленного другими агентами.

Признать изолированные в культуре микроорганизмы возбудителями уретрита можно только тогда, когда они принадлежат к высокопатогенным бактериям — возбудителям общих инфекций (менингококк и др.) или относятся к видам, не встречающимся в норме на слизистой оболочке половых органов здоровых людей.

Однако уретриты, обусловленные возбудителями общих инфекций, встречаются крайне редко. Культуральные исследования имеют ценность только для распознавания этих относительно редких форм. В этих случаях преимущество метода посевов бесспорно, поскольку многие из этих бактерий нельзя с уверенностью отличить от гонококков по морфологическим и тинкториальным свойствам в окрашенных мазках. Исключением являются уретриты, обусловленные гарднереллами, для распознавания которых в практической работе обычно используют симптом «ключевых клеток». В окрашенных и нативных препаратах они распознаются по большому скоплению гарднерелл на поверхности эпителиальных клеток, которые кажутся мелкозернистыми.

У большинства больных бактериальными уретритами полового происхождения посевы не позволяют установить причину заболевания. Не ведут к цели также посевы в анаэробных условиях, поскольку изолируемые у больных с негонококковыми уретритами анаэробы принадлежат к нормальным сапрофитам уретры.

Не нашел применения в диагностике негонококковых уретритов количественный метод посевов без учета видового состава бактерий, который используют для выявления бактериурии при пиелонефрите (наличие более 10^4 КОЕ/мл) и распознавания бактериальных простатитов.

Не говоря уже о том, что бактериурию обнаруживают примерно у 10 % здоровых людей [Лопаткин Н. А., 1978], этот метод слишком сложен для практических лечебных учреждений. Кроме того, в посевах отделяемого уретры наиболее быстрый и обильный рост дают комменсалы, а патогенные бактерии чаще плохо растут на обычных питательных средах. Даже при хронических негонококковых уретритах разной этиологии на десквамированных клетках эпителия нередко размножается масса сапрофитов уретры. Часто отмечается несоответствие между микроскопической карти-

ной уретрального гноя и видом высеянных бактерий. В мазках при определенных условиях можно обнаружить бактерии, вызывающие воспаление, а в посевах, как правило, изолируются наиболее быстро растущие микроорганизмы, т. е. сапрофиты.

Возбудители большинства бактериальных уретритов обладают низкой патогенностью и вызывают воспаление лишь при массивной инвазии. Так, стафилококки могут обусловить заболевание только «при достижении известного количественного и качественного уровня». При этом большое число возбудителей обнаруживают в мазках отделяемого уретры. Следовательно, для установления причинного значения обычных бактерий непосредственная микроскопия более ценна, чем посева.

Однако большое количество бактерий в отделяемом само по себе еще не является доказательством их роли как возбудителей заболевания. Иногда сапрофиты сплошь покрывают клетки эпителия, не вызывая воспалительной реакции ("бактериорея" по G. Scherberg, 1935). В скудном отделяемом почти нет лейкоцитов. В тех случаях, когда обнаруживаемая при микроскопии флора не является причиной заболевания, а имеет вторичный характер, в последовательно взятых через некоторые промежутки времени мазках обычно наблюдается изменение видового состава бактерий: в один период преобладает бациллярная, в другой — кокковая или другая флора.

Постоянное выявление одного вида бактерий нередко указывает на их этиологическую роль.

Мономорфизм бактерий, по-видимому, служит дополнительным свидетельством их причинного значения: возбудители уретрита, активно размножаясь и вызывая воспалительную реакцию, вместе с тем подавляют развитие сапрофитов уретры.

Важным признаком служит расположение бактерий. Считают, что нахождение их внутри лейкоцитов указывает на патогенность бактерий для организма, отвечающего лейкоцитарной реакцией на обусловленное ими воспаление, тогда как сапрофиты не подвергаются фагоцитозу. Правда, единичные фагоцитированные бактерии можно обнаружить при уретритах немикробной природы, причем они явно не играют никакой роли, так как исчезают без антимикробной терапии. Внутриклеточное расположение бактерий при большом их количестве в отделяемом также не доказывает, что именно они вызвали заболевание, а лишь свидетельствует об их участии в воспалении, не определяя степени этого участия (первопричина уретрита, один из равноправных участников смешанной инфекции, вторичная инфекция). Это закономерно, поскольку "фагоцитарная реакция" есть физиологическая функция клеточных элементов, которая имеет место не только при патологических, но и при физиологических условиях.

Вполне достоверные данные для распознавания бактериальных уретритов, по нашему мнению, можно получить при многократном микроскопировании отделяемого. Диагностика основывается на следующих показателях:

- количество бактерий;
- постоянство видового состава флоры и ее мономорфизм;

- наличие и выраженность фагоцитарной реакции;
- отсутствие других инфекционных агентов.

Указанные критерии можно использовать только в комплексе, поэтому в случае отсутствия хотя бы одного из них диагноз сомнителен.

Достоверность этих критериев подтверждают высокая эффективность антибактериальной терапии в неосложненных случаях, исчезновение возбудителей из мазков и посевов после лечения, результаты конфронтации.

Бактериологическое исследование в таких случаях дополняет микроскопию, позволяя уточнить вид обнаруженных бактерий и их чувствительность к антибиотикам. Поскольку в посевах обычно вырастают микробные ассоциации, содержащие наряду с возбудителем и сапрофитные микроорганизмы, то для культурального изучения необходимо отбирать лишь те культуры, которые состоят из бактерий, морфологически идентичных обнаруженным при прямой микроскопии отделяемого. Уменьшается, но не устраняется контаминация сапрофитами при получении материала для посева из глубины уретры через стерильные трубки и другие приспособления.

Вспомогательное значение имеют кожно-аллергические пробы с бактериальными аутовакцинами. Проба обычно положительна, если антиген приготовлен из бактерий, вызвавших уретрит и простатит, которые, кроме того, привели к специфической сенсибилизации организма.

6.2.6. Урогенитальный кандидоз

Установление диагноза затруднительно в связи с тем, что грибы рода *Candida* выделяются в посевах из уретры у 2—4 % здоровых мужчин, а также у больных хламидиозом, гонореей, уреаплазмозом, трихомониазом и другими негонококковыми уретритами. Само по себе обнаружение грибов в посевах не доказывает их этиологическую роль, так как они нередко сапрофитируют на здоровых слизистых оболочках и коже и могут попасть в посева из внешней среды.

Кандиданосительство и кандидоз дифференцируют с помощью количественного метода посева: изоляция более 10^3 КОЕ из 1 мл первой порции мочи свидетельствует о наличии кандидоза [Кашкин П. Н., Шеклаков Н. Д., 1978].

Диагноз кандидоза уретры может быть установлен на основании обнаружения характерного псевдомицелия и большого количества почкующихся клеток (бластоспор) в нативных препаратах или окрашенных мазках, приготовленных из ложнопленчатых белых налетов на слизистой оболочке уретры. Культуральное исследование необходимо лишь для уточнения видовой принадлежности грибов.

При микроскопии окрашенных мазков следует иметь в виду, что в долго хранящихся водных растворах красителей могут содержаться грибы. Следовательно, нужно пользоваться свежеприготовленным красителем. Иногда трудно отличить круглые почкующиеся клетки грибов рода *Candida* от крупных капель жира, ядер разрушенных клеток и продуктов распада тканей. Необходимо найти типичные почкующиеся клетки с характерной оболочкой, впрочем, при кандидозе уретры таких клеток должно быть очень много. Выраженная филаментация и бурное формирование нитча-

той формы гриба являются показателями его паразитарной активности [Homles K. K., 1984].

Для диагностики урогенитального кандидоза применяют **серологические реакции**: реакцию агглютинации (РАГ), реакцию связывания комплемента (РСК), реакцию преципитации (РП), реакцию пассивной гемагглютинации (РПГ). Наиболее существенное значение среди них имеет РСК с дрожжевыми антигенами, которая у большинства больных бывает положительной в небольшом титре (1:10; 1:16). РАГ более специфична при использовании аутоштамма — культуры гриба, выделенного от больного. Диагностическим титром РАГ при кандидозах считается разведение сыворотки более чем 1:100.

С целью исследования состояния клеточного иммунитета при кандидозах используют реакции с грибковыми антигенами *in vitro*: показатель повреждаемости нейтрофилов, реакцию бласттрансформации лимфоцитов, реакцию Черне—Клемпарской — аутоиммунного локального гемолиза или бляшкообразующих клеток, тест Шелли — модификацию теста дегрануляции базофилов.

Методом ИФА определяют IgE — антитела против *Candida albicans* во влагалищных смывах у женщин. Наиболее высоким является титр IgE-антител к серотипу А, который составляет 83 % всех штаммов *C. albicans*.

С помощью геномной дактилоскопии ДНК в ПЦР проводят идентификацию штаммов *Candida albicans*.

6.2.7. Генитальная герпетическая инфекция

Выделение и идентификация вируса простого герпеса (ВПГ) могут проводиться лишь в специализированных лабораториях. "Золотым стандартом" в диагностике этой инфекции являются **культуральные методы** обнаружения и идентификации ВПГ. Их чувствительность составляет 80—100 %, специфичность — 100 % [Lafferty W. E., 1987]. Использование этих методов особенно важно при бессимптомном и хроническом рецидивирующем течении инфекции, что характерно для хронического герпетического простатита.

Для выделения вируса используют различные объекты с целью заражения: 6—8-граммовых белых мышей (в мозг), на хорионаллантоисную оболочку 12-дневных куриных эмбрионов и разнообразные клеточные культуры (перевиваемые культуры: почки обезьян, человека, кролика; куриные и человеческие фибробласты). Высокочувствительным и специфичным для ВПГ является метод заражения на скарифицированную рогами кролика. Для выделения вируса лучше использовать 2—3 метода одновременно. ВПГ вызывает в чувствительных клетках при их заражении характерные цитопатические изменения, наблюдаемые на 2—3-й день. Идентификацию вируса проводят обычно в реакции нейтрализации на мышцах, куриных эмбрионах и в клеточных культурах с использованием стандартных противогерпетических иммунных сывороток животных [Баринский И. Ф. и др., 1986].

Выявление **антигенов ВПГ** в биологических жидкостях и клетках организма является прямым доказательством активной репликации вируса и подтверждает вирусную этиологию заболевания.

Антигены вирусов определяются с помощью следующих методов.

Метод иммунофлюоресценции (прямой, непрямой) с помощью специфических поликлональных или моноклональных антител является диагностически значимым. Он основан на регистрации реакции антиген—антитело, достаточно специфичен, удобен (позволяет быстро получить результат), доступен и недорог. По мнению W. Lafferty и соавт. (1987), он не уступает по специфичности культуральному, хотя недостатками его являются относительно невысокая чувствительность и значительный уровень субъективности при оценке результатов.

Что касается серологических тестов, направленных на выявление антител к ВПГ (РСК, реакция нейтрализации), то анализ результатов исследований, проведенных за последние 10 лет, свидетельствует о том, что они по информативности и чувствительности уступают другим методам диагностики этой инфекции [Кунгуров Н. В. и др., 2001]. В связи с этим следует привести данные M. Honda и M. Niimura (1997) о том, что у 33 % пациентов с генитальным герпесом вирус обнаруживался культуральным методом при отсутствии к нему антител.

В последние годы для выявления антигенов ВПГ широко применяют методы иммуноферментного анализа, что обусловлено их высокой специфичностью, чувствительностью, доступностью диагностических наборов, простотой выполнения, невысокой стоимостью. Частота выявления герпесвирусной инфекции в ИФА с использованием коммерческих МАТ в ее остром периоде составляет 50—75 %, в хроническом рецидивирующем — 35—45 % [Warford A. L. et al., 1986].

Инфекция ВПГ может быть заподозрена также с помощью **цитоморфологических методов**, которые позволяют выявить идуцированные вирусом морфологические изменения в клетках и тканях пораженных мочеполовых органов. При этом используется как световая, так и электронная микроскопия.

Диагноз подтверждается обнаружением многоядерных гигантских клеток, многоядерных включений, характерных для репродукции ВПГ, в соскобах из уретры или секрете предстательной железы. С этой целью необходимо немедленно после получения материала фиксировать его абсолютным спиртом и окрашивать по Романовскому—Гимзе или Унна [Баринский И. Ф. и др., 1986] либо по Папаниколау [Sweet R. L., Gibbs R. S., 1995]. Эти методы менее чувствительны (от 1/2 до 2/3 от эффективности видимого в культуре), чем упоминавшиеся выше, и обладают малой специфичностью [Исаков В. А. и др., 1999], но их можно использовать в любой лаборатории, где имеется врач-лаборант.

Электронно-микроскопическое исследование дает возможность обнаружить в материале соскобов уретры и секрете предстательной железы характерные по морфологическим признакам частицы ВПГ. Отличие ВПГ от других морфологически неотличимых представителей семейства герпесвирусов может быть выражено при комбинации электронной микроскопии с использованием МАТ против соответствующих штаммов ВПГ, меченных пероксидазой.

Недостатком метода, ограничивающим его использование, является необходимость дорогостоящего оборудования и специально подготовленного персонала.

Весьма удобной благодаря высокой скорости получения результата, чув-

ствительной и специфичной методике, разработанной и используемой в последние годы для выявления генитальной герпетической инфекции, является методика ПЦР, способная определять ДНК вируса. Ее чувствительность и специфичность по сравнению с культуральным методом составляют 100 % [Hardy D. A. et al., 1990], а по данным А. Wald и соавт. (1997) при генитальном герпесе положительные результаты в ПЦР выявлялись в 3,5 раза чаще, чем при использовании культурального метода.

Внедрение методики ПЦР весьма перспективно как для диагностики хронического герпетического простатита, так и для контроля за качеством его лечения. Особое преимущество по сравнению с культуральным методом имеет дуплексная ПЦР (основанная на выявлении ВПГ1 и ВПГ2), во-первых, в связи с высокой скоростью (108 ч для культурального метода и 24—48 ч для ПЦР), во-вторых — в связи с большей чувствительностью (30 и 40 % соответственно) [Marshall D. S. et al., 2001].

Для выявления цитомегаловируса (ЦМВ) чаще всего используют кровь и мочу при постановке гнездного варианта ПЦР (nested-ПЦР) с праймерами, распознающими последовательности генов гликопротеинов В(gB) и Н(gH). Это позволяет выявить вирус на 2—2,5 нед раньше, чем при использовании методов изоляции вируса в культуре и определении раннего антигена. Метод эффективен как для ранней диагностики, так и для контроля за течением инфекционного процесса. Разработан также количественный метод ПЦР для мониторинга вирусной нагрузки в крови пациентов с иммунодефицитами и оценки качества антивирусной терапии.

В заключение раздела, посвященного этиологической диагностике хронического уретрогенного простатита, и исходя из концепции контагиозности этого заболевания, необходимо особо отметить следующее.

С учетом концепции контагиозности этого заболевания помощь в установлении его этиологии может оказать обследование женщин — источников заражения и половых партнеров этих мужчин. Важность их обследования обусловлена и тем, что они подлежат обязательному лечению, даже при обнаружении условно-патогенных микроорганизмов. Выявление же у половых партнеров гонококков, хламидий, уреаплазм, трихомонад следует безоговорочно принимать за причину хронического уретрогенного простатита.

Глава 7

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА

Содержание

7.1. Этиотропная (антимикробная) терапия	176
7.2. Патогенетическая терапия	207

Хронический простатит во многих случаях представляет трудную задачу как для диагностики, так и для лечения. Правда, в относительно свежих случаях у большинства больных энергичной терапией удается добиться временного или стойкого излечения. Но при лечении затянувшихся простатитов неудачи встречаются тем чаще, чем больше времени прошло от момента заболевания.

Возможно, некоторая часть сообщений о неудаче терапии простатита связана с тем, что под этим диагнозом ошибочно подвергались лечению лица с конгестивными изменениями в органах малого таза, с так называемой простатодинией, сексуальными неврозами, со следовыми реакциями после излечения воспаленной предстательной железы или другими заболеваниями, не связанными с ее поражениями.

Цель лечения хронического уретрогенного простатита — восстановление нормальной структуры и функции предстательной железы и связанной с ней уретры с обязательным устранением возбудителей заболевания. В то же время врач должен понимать, что само по себе лечение хронического простатита не может привести к быстрому восстановлению функций предстательной железы, нормализации ее микроциркуляции и секрета. Для этого требуется довольно продолжительный период реабилитации.

Уретрогенные простатиты служат причиной рецидивов уретритов и различных осложнений, поэтому лечение необходимо проводить всем больным хроническими простатитами.

Открытие антибиотиков в большой степени разрешило проблему терапии острых инфекционных воспалений простаты, заметно уменьшило угрозу тяжелых септических осложнений и обострений хронического простатита (например, абсцессов, парапростатических тромбофлебитов и т. п.), но, к сожалению, не смогло существенно повлиять на исходы и продолжительность лечения затянувшихся случаев. По-прежнему, как и в доантибиотиковую эру, лечение хронического простатита обычно отнимает много времени и требует большой настойчивости от врача и терпения от больного.

Казалось бы, хронический простатит, считающийся большинством авторов одной из самых частых бактериальных инфекций мочеполовых органов у мужчин старше 35 лет [Веппет Н. Д. et al., 1993], должен хорошо поддаваться антибактериальной терапии, как и бактериальные поражения других органов, особенно если учесть, что некоторые антибиотики, в частности олететрин, ровамицин, рокситромицин, фторхинолоны и некоторые другие, быстро и в значительной концентрации проникают в секрет и ткань предстательной железы. Однако клинические наблюдения свидетельствуют о противном: эффективность антибиотиков при хроническом простатите нередко оказывается весьма низкой.

Какие же причины препятствуют лечебному действию антибиотиков? По-видимому, такие причины следует разделить на две группы. Первая включает вопросы взаимоотношения между антибиотиком и возбудителем заболевания.

1. Воспаление предстательной железы может быть обусловлено возбудителем, не чувствительным к примененному препарату.

2. Хорошее проникновение антибиотиков в здоровую предстательную железу вовсе не означает, что saniрующие концентрации будут создаваться и во всех очагах воспаления. Антибиотики попадают в рубцово измененную, окруженную воспалительным барьером, зачастую инкапсулированную железистую ткань в более низкой концентрации, чем в сыворотке крови. Эта концентрация может оказаться недостаточной для уничтожения всех имеющихся там бактерий. К тому же бактерии в осумкованных очагах, как правило, находятся в форме латентной, дремлющей инфекции, т. е. в состоянии относительного анабиоза и потому заметно менее чувствительны к антибиотикам, многие из которых активно влияют лишь на интенсивно размножающиеся бактериальные клетки.

3. Недостаточное проникновение антибактериальных препаратов в ткань воспаленной предстательной железы также может быть обусловлено барьерной функцией простатического эпителия, препятствующего их диффузии из плазмы крови в очаг воспаления [Кан Д. В., 1984], нарастанием рН секрета предстательной железы, выраженными изменениями микроциркуляторного русла [Ткачук В. Н. и др., 1989].

Результаты экспериментальных исследований, проведенных на собаках, показали, что большинство лекарственных препаратов, эффективных по отношению к вызывающим воспаление предстательной железы аэробным грамотрицательным микроорганизмам, плохо проникают в железу. Исключением является сульфаниламидный препарат триметоприм, способный накапливаться в секрете предстательной железы в концентрациях, которые в 3—10 раз больше, чем в плазме крови. По данным Т. А. Stamey (1950), из плазмы крови в секрет железы лекарственные препараты проникают путем неионной диффузии через липидные мембраны простатического эпителия, но для этого они должны быть жирорастворимыми и не связанными с белками плазмы. Известно, что только неионизированная часть лекарственного препарата является жирорастворимой. Поэтому в процессе диффузии лекарства через мембрану важную роль играет его константа диссоциации в плазме крови, особенно в тех случаях, когда рН крови и рН секрета предстательной железы значительно различаются. При этом должна учитываться и реакция лекарственного препарата (кислая, щелочная), так как она также оказывает влияние на

неионную диффузию. Кислые антимикробные препараты плохо накапливаются в секрете* предстательной железы собак, тогда как щелочные, наоборот, хорошо. Такая особенность объясняется тем, что у здоровых собак рН секрета является кислой (рН < 6.4), а рН плазмы крови — щелочной ($\approx 7,4$). В связи с этим препараты, являющиеся кислотами — ионизируясь в щелочной среде плазмы крови, не могут проникать через липидные мембраны в неионизированном состоянии, поэтому их концентрация в плазме крови бывает выше, чем в секрете. Наоборот, щелочные препараты в секрете достигают более высокой концентрации, чем в плазме крови.

У больных хроническим простатитом соотношение рН плазмы крови и секрета предстательной железы противоположно: секрет имеет значительную щелочную реакцию (8.4), чем плазма крови (7.4) [Fair W. R. et al., 1979]. В связи с тем что фармакокинетические исследования, проводимые на собаках, не отражают тех особенностей, которые имеются у больных хроническим простатитом, условия эксперимента были изменены, и Т. А. Stamey и соавт. (1973) исследовали диффузию щелочного препарата триметоприма в секрет железы (рН 6.4) и слюну (рН 8.4) собак. При этом уровень препарата в кислой среде секрета оказался значительно выше, чем в обладающей щелочной реакцией слюне. По мнению авторов, в связи с тем что у мужчин с хроническим простатитом секрет железы имеет более щелочную среду по сравнению с плазмой крови, концентрация лекарственного препарата в слюне собак может наилучшим образом коррелировать с ожидаемым уровнем этого препарата в секрете предстательной железы больного хроническим простатитом.

4. В условиях смешанной инфекции резко увеличивается вирулентность каждого из возбудителей хронического простатита. В частности, при ассоциации гонококков с уреаплазмами персистенцию уреаплазм способствуют фагоцитоз лимфоцитами, образование клеток — "микробных мишеней", полимембранных фагосом, мембраноограниченных зон в эпителиальных клетках с интактными уреаплазмами внутри них [Евстигнеева Н. П., 1987]. По данным автора, именно они являются "инфекционными единицами", приводящими к микробному обсеменению во время рецидивов. Предполагается также, что воздействие на гонококк метаболитов уреаплазм, в частности аммиака, образующегося в связи с их уреазной активностью, повышает адаптационные возможности гонококка; такие гонококки практически недоступны или малодоступны для фагоцитоза.

5. Воспалительный процесс в предстательной железе, обусловленный хламидиями, уреаплазмами, микоплазмами и гонококками, в части случаев, вероятно, поддерживается вторичной инфекцией, бактериями, принадлежащими к числу обычных обитателей слизистой оболочки уретры, проявивших свои патогенные свойства лишь в силу определенных неблаго-

* Производители лекарственных препаратов часто указывают результаты фармакокинетических исследований, основанные на оценке концентрации лекарств в тканях предстательной железы человека, полученных при простатэктомии. При этом отражается их концентрация в железах гиперплазированной ткани железы, а не в секрете, являющемся основным строме и железах гиперплазированной ткани железы. Клинический опыт свидетельствует, что именно уровень препарата в секрете предстательной железы, а не в строме или интерстиции, чаще коррелирует с успехом лечения больных хроническим простатитом [Meares E. M., 1982].

приятных факторов. При этом антибактериальная терапия неизбежно приведет лишь к временной санации предстательной железы, которая затем вновь инвазируется теми же бактериями.

Последняя возможность, однако, больше относится ко второй группе причин, которыми можно было бы объяснить недостаточную эффективность антибиотиков. Эти причины связаны с особенностями патогенеза хронических простатитов. К ним относятся неинфекционные факторы, о которых говорилось в главе 2. Таким образом, в патогенезе хронических простатитов роль возбудителя постепенно отходит на задний план. Появившиеся вследствие обусловленного микроорганизмами воспаления анатомические нарушения, нейротрофические расстройства, застой и асептический распад секрета, аутоаллергические процессы, становятся в свою очередь причинами, поддерживающими воспалительное состояние предстательной железы, создающими благоприятные условия для вторичного внедрения широко распространенных сапрофитов половых органов и проявления ими патогенных свойств и т. п.

Исходя из таких предпосылок, современная терапия хронического простатита, как правило, не может ограничиваться только этиотропными средствами, а должна сочетать их с патогенетическим лечением.

Более того, многие авторы считают этиотропную терапию показанной лишь в тех случаях хронического простатита, когда достоверно доказана причинная роль того или иного возбудителя. Иначе антибактериальное лечение становится явно бессмысленным [Blumensaat С., 1961]. А бессцельное введение антибиотиков порой угрожает дисбактериозом и развитием микотического простатита [Кисина В. И., 1997], не говоря уже о возможности аллергических осложнений.

К патогенетической терапии относятся все методы и средства, направленные на устранение факторов, способствующих сохранению воспалительного процесса в предстательной железе, или ведущие к излечению отдельных расстройств, обусловленных простатитом. Это иммунотерапия, ферментотерапия, спазмолитические средства, гормональные препараты, анальгетики, физиотерапия, местное лечение и т. п.

7.1. Этиотропная (антимикробная) терапия

Применение антимикробных (противобактериальных, трихомонадоцидных, антимикотических, противовирусных) препаратов безусловно показано в комплексной терапии хронических уретрогенных простатитов. Оно необходимо для подавления роста микроорганизмов в предстательной железе и в воспаленной уретре, а также в глазах, у гомосексуалистов — в прямой кишке, гортани, но ни в коей мере не отвечает принципу воздействия на патогенез болезни [Ткачук В. Н. и др., 1989]. Необходимость применения антибактериальных средств обусловлена также и тем, что они могут предотвратить рецидивирование ассоциирующихся с простатитом уретритов, а также развитие различных осложнений (эпидидимитов, везикулитов, бесплодия и др.). В связи с этим лечение антибактериальными препаратами

ми следует проводить всем больным хроническим уретрогенным простатитом, даже при малосимптомном течении заболевания.

Адекватную антибактериальную терапию (курс не менее 2—3 нед) проводят препаратами, оказывающими противомикробное действие в отношении микроорганизмов, обуславливающих воспаление мочеиспускательного канала и предстательной железы.

Эффект противомикробного лечения зависит от воздействия препарата на возбудитель заболевания, т. е. от точности установленной этиологии хронического уретропростатита.

Противомикробная терапия должна проводиться в строгом соответствии с принципами рациональной антибиотикотерапии [Навашин С. М., Фомина И. П., 1982]:

- выделение и идентификация возбудителей заболевания и определение их чувствительности к лекарственным препаратам. Разумеется, что при выраженном обострении простатита, при угрозе развития тяжелых форм урогенитальных осложнений (абсцесс и т. д.) антибиотики назначают с профилактической целью незамедлительно, не ожидая результатов лабораторного исследования;
- выбор наиболее активного и наименее токсичного препарата;
- определение оптимальных доз и методов введения на основе знания особенностей фармакокинетики антибиотика в организме больного;
- своевременное начало лечения и проведение курсов антибиотикотерапии необходимой продолжительности вплоть до стойкого закрепления терапевтического эффекта;
- знание особенностей проявлений и частоты побочных явлений;
- комбинирование антибиотиков между собой и с другими препаратами с целью усиления антибактериального эффекта, улучшения их фармакокинетики и снижения частоты побочных явлений.

К сожалению, многие антибиотики плохо проникают в паренхиму предстательной железы [Кан Д. В., 1984; Winningham D. G. et al., 1986]. Экспериментальным путем установлено, что эпителий железы является барьером для проникновения противомикробных препаратов из плазмы крови в очаг воспаления и секрет железы [Winningham G. et al., 1986]. В частности, концентрация эритромицина, проникающего в железу, недостаточна для его воздействия на грамотрицательную микрофлору, возбудители которой нередко вызывают хронический уретрогенный простатит.

В связи с тем что способность антибактериальных препаратов проникать через эпителиальный барьер определяется их липофильностью и низкой степенью связывания с плазматическим протеином, М. Adjiman (1973) для лечения хронических простатитов рекомендует использовать только жирорастворимые антибиотики: гентамицин, тетрациклин, олеандомицин.

Кроме того, при хроническом простатите, который обычно ассоциируется с нарастанием рН секрета железы, нарушается диффузия антибактериальных препаратов в железу [Stamey T. A. et al., 1968]. Напротив, с повышением константы диссоциации (увеличение количества нейтральных частиц, способных к диффузии) концентрация антибиотика в ткани и сек-

рете железы повышается. Именно поэтому такие препараты, как олеандомицин, тетрациклин, рифампицин и особенно триметоприм, имеющие высокую константу диссоциации, часто применяют в комплексной терапии хронического простатита [Кан Д. В., 1984]. В частности, по данным Е. М. Meares (1980), прием внутрь бисептола (триметоприма 80 мг и сульфаметоксазола 400 мг) по 2 раза в сутки позволяет достичь терапевтической концентрации триметоприма в паренхиме предстательной железы.

Изучение эффективности противомикробных препаратов при хроническом уретрогенном простатите существенно затрудняется при неполноценном микробиологическом обследовании больных, отсутствии оценки и контроля за состоянием уретроскопической картины до, во время и после лечения, а также недостаточной продолжительности последующего наблюдения. По-видимому, отсутствием адекватной оценки исхода лечения объясняются многочисленные сообщения о высокой эффективности при лечении хронического простатита таких препаратов, способных накапливаться в секрете предстательной железы, как карбенициллин [Moblely D. F., 1981], дексациклин [Ristuccia A. M., Canha B. A., 1982], а также комбинаций лекарственных препаратов: рифампицина и триметоприма (рифаприм) [Gimatellon H. et al., 1982], олететрина, тетраолеана, эрициклина и др. [Тиктинский О. Л., 1984; Кан Д. В., 1984]. Имеются сообщения об эффективности аминогликозидов в комплексной терапии хронических простатитов, резистентных к бисептолу [Stamey T. A., 1980]. Однако в случаях, когда эффективность терапии простатита оценивается с учетом отдаленных результатов, выясняется, что даже при назначении высоких доз бисептола (триметоприма 160 мг, сульфаметоксазола 800 мг) в течение 4—16 нед*, способствующих у 2/3 больных хроническим простатитом симптоматическому и бактериологическому излечению или улучшению, вскоре почти у половины из них развивается рецидив заболевания [Meares E. M., 1978].

Анализируя литературу, посвященную проблемам лечения хронического простатита, нельзя не обратить внимания на мнение ряда авторов, считающих, что антибиотики могут обеспечить стерилизацию мочи, но инфекция длительное время сохраняется в ткани предстательной железы. Именно этим обосновываются длительные курсы антибиотикотерапии.

Некоторые авторы настаивают на применении при бактериальных простатитах больших доз антибиотиков "...вплоть до верхней границы переносимости". W. Ludvik (1964) назначал пенициллин по 10 000 000 ЕД внутривенно 2 раза в день в течение 4 нед. Вряд ли можно рекомендовать такой путь, тем более что даже почти беспредельное повышение дозировок антибиотиков далеко не всегда обеспечивает излечение. Например, Т. М. Ноогтоп и соавт. (1990) не отметили эффекта от терапии массивными дозами антибиотиков персистирующих и рецидивирующих негонококковых уретритов, обнаружив после такого лечения у 12 % пациентов уреоплазмы, у 4 % — микоплазмы, у 7 % — гарднереллы, у 3 % трихормонады; D. Langpiet и H. I. Schneider (1968) не отметили эффекта от лечения хронического простатита огромными дозами пенициллина по методике W. Ludvik (1964). Особое внимание при этом должно уделяться качеству выявления и лечения урогенитального хламидиоза, поскольку, по данным P. J. Нomez и со-

* Больные получали только противомикробные препараты, без комплексной терапии.

авт. (1997), иммунный ответ на предшествующую инфекцию, вызванную *S. trachomatis*, может играть важную роль в патогенезе хронического уретрита другой этиологии.

Очевидно, антибактериальные препараты целесообразнее назначать после бактериологического исследования эксприматов половых желез. Отсутствуют данные о введении антибиотиков непосредственно в паренхиму предстательной железы [Uldrich J. et al., 1957]. Однако другие авторы не получили сколько-нибудь обнадряющих результатов от впрыскивания антибиотиков в предстательную железу [Jimenez-Cruz J. F. et al., 1988].

В связи с частыми неудачами традиционной антибиотикотерапии хронического простатита ряд авторов используют их введение в ткань предстательной железы с помощью физиотерапевтических процедур — электрофореза или ультрафонофореза [Карпухин В. Г., Карпухин И. В., 1981; Дацковский Б. М., Дацковский С. Б., 1996].

Все же большинство исследователей считают, что при лечении хронических бактериальных простатитов следует добиваться повышения эффективности антибактериальных препаратов путем комбинации их с методами, стимулирующими защитные силы организма, облегчающими проникновение антибиотиков в воспаленную предстательную железу, способствующими рассасыванию инфильтратов в пораженной железе, оттоку ее секрета и т. п. [Порудоминский И. М., 1955; Ткачук В. И. и др., 1989; Тиктинский О. Л., 1990; Stamey T. A., 1980].

Ни чрезмерное повышение дозировок лекарственных препаратов, чреватое серьезными осложнениями, ни впрыскивание их непосредственно в паренхиму предстательной железы не могут быть признаны стандартными, обычными методами лечения.

Следует еще раз подчеркнуть, что рациональная антибактериальная терапия предполагает выбор препарата в соответствии с наивысшей чувствительностью возбудителя заболевания, а в тех случаях, когда определить чувствительность не удастся, назначают синергические сочетания антибиотиков с широким спектром действия. К таким сочетаниям относятся, например, олеандомицин + тетрациклиновые препараты, эритромицин + мономицин или неомицин, пенициллин + левомицетин, эритромицин + нитрофурановые соединения и т. д. При хронических уретрогенных простатитах антибиотики иногда назначают в сочетании с сульфаниламидами.

В последние годы резко возросла устойчивость микробной флоры к антибактериальным препаратам. По данным рабочей группы ВОЗ по контролю и борьбе с устойчивостью бактерий к антимикробным препаратам, во многих странах отмечается устойчивость бактерий сразу к нескольким препаратам. С целью изучения устойчивости бактерий к антимикробным препаратам ВОЗ создана "WHONET" — единая компьютерная система контроля за изменчивостью бактерий, которой пользуются около 150 лабораторий в 30 странах мира. Данные архивов микробиологических исследований целесообразно учитывать на местном и национальном уровнях при лечении как больных уретропростатитом мужчин, так и их половых партнеров, осо-

бенно при наличии у них хламидиоза и нарушении репродуктивной функции [Батыршина С. В., 1995].

Таким образом, до начала антибактериальной терапии необходимо обследовать больных хроническим уретрогенным простатитом на всю группу инфекций, передаваемых половым путем, а также условно-патогенную флору, причем с обязательным определением устойчивости выявленных микроорганизмов на патогенность и чувствительность к антибактериальным препаратам.

Лишь в начальной (инфекционной) стадии воспаления энергичная этиотропная терапия (продолжительностью 3–4 нед) позволяет добиться временного или стойкого изменения при условии одновременной санации уретрита и предотвращения реинфекции. У больных же затянувшимся хроническим простатитом (постинфекционная стадия) антибактериальная терапия, к сожалению, чаще дает нестойкие результаты.

Как правило, неудачи в лечении простатитов встречаются тем чаще, чем больше времени прошло от момента заболевания.

Только настойчивая комбинированная этиотропная и патогенетическая терапия позволяет получить хорошие результаты у значительного большинства больных хроническими уретрогенными простатитами.

Лечение хронических уретрогенных простатитов в постинфекционной стадии спустя 1–2 мес после начала заболевания начинается с неспецифической (специфической) стимуляции иммунной защиты организма, ферментотерапии, физиотерапии и местного воздействия на пораженные органы (предстательная железа, уретра, семенной бугорок, нередко семенные пузырьки и др.). Лишь после такого лечения (в стационаре) или с середины его (амбулаторно) следует назначать этиотропную терапию. При этом чем больше давность воспалительного процесса, чем значительнее выражены соединительнотканые изменения и чем резче нарушения васкуляризации пораженной ткани, тем интенсивнее должна быть патогенетическая терапия. При особенно тяжело протекающих хронических уретропростатитах, в том числе обусловленных смешанной инфекцией, и при неудачах от последовательного назначения нескольких антибиотиков приходится применять несколько антибактериальных препаратов. Курсовые дозы и методики при таком комбинированном лечении должны быть такими же, как и при раздельном их назначении.

7.1.1. Характеристика антибактериальных препаратов, применяемых для лечения хронических уретрогенных простатитов

7.1.1.1. Препараты группы пенициллина

Несмотря на обилие новых антибактериальных препаратов широкого спектра действия, до сих пор при лечении хронического уретрогенного простатита не утратили клинического значения препараты группы пени-

циллина. Антимикробное действие бензилпенициллина и бициллинов-1, -3, -5 ограничено главным образом гамотрицательными микроорганизмами, в первую очередь гонококками (не продуцирующими пенициллиназу); полусинтетические пенициллины (ампициллин, ампиокс, оксациллин, карфенициллин, сульциллин и др.) обладают более широким спектром действия.

7.1.1.2. Препараты группы тетрациклина

При лечении хронических уретрогенных простатитов широко применяют препараты тетрациклина (окси-, хлортетрациклин, доксициклин, метациклин, лимециклин, миноциклин и др.). Они проявляют высокую активность в отношении большого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе гонококков, хламидий, генитальных микоплазм, но не активны по отношению к протее, синегнойной палочке, грибам и вирусам. Их антибактериальное действие основано на подавлении белкового синтеза микроорганизма. Тетрациклины проникают в предстательную железу при ее активном воспалении со щелочной средой рН секрета, препятствующей проникновению в ткань этого органа большинства других противомикробных средств. В то же время в последние годы все чаще сообщается о резистентных к тетрациклину штаммах гонококков, хламидий, генитальных микоплазм. Из антибиотиков тетрациклинового ряда при хроническом гонорейном, хламидиозном и уреаплазменном простатитах наиболее эффективен доксациклин (вибромицин) — полусинтетический аналог тетрациклина с пролонгированным действием, сохраняющий хламидиоцидную концентрацию в крови в течение 72 ч после завершения его приема, активный также в отношении L-форм гонококков и хламидий [Делекторский В. В. и др., 1983].

7.1.1.3. Препараты группы макролидов

Для лечения больных хроническим уретрогенным простатитом широко применяют антибиотики группы макролидов: эритромицин, эрацин, джозамицин, деверцин, рокситромицин (рулид), кларитромицин (кларид), росаромицин, азитромицин (сумамед), эрацин, ровамицин (спирамицин) и др. Эти соединения содержат в своей молекуле макроциклическое лактонное кольцо. Антибиотики группы макролидов обычно применяют внутрь за час до еды или через 2 ч после еды.

Эритромицин (эрацин, меромицин, эригексал, эридерм, эритромен и др.) относится к 14-членным макролидам. Помимо эритромицина, к 14-членным макролидам относятся: кларитромицин, флуритромицин, рокситромицин. Эритромицин действует бактериостатически на грамположительные и некоторые грамотрицательные микроорганизмы, в том числе на гонококки, гарднереллы, а также на хламидии, генитальные микоплазмы, спирохеты, риккетсии. Он связывается с 50S-рибосомным участком чувствительных микроорганизмов и ингибирует полипептидный синтез в рибосомных комплексах. К эритромицину устойчивы кишечная и синегнойная палочки, шигеллы, сальмонеллы.

Ровамицин (спирамицин) является 16-членным макролидом. Сочетает высокую активность в отношении гонококков, хламидий и генитальных микоплазм с наилучшими по сравнению с другими макролидами показателями переносимости: низкой частотой желудочно-кишечных нарушений, отсутствием ототоксичности, нейросенсорных расстройств и влияния на сердечный ритм. Его особенностями являются способность проникать внутрь клеток, в частности макрофагов и нейтрофилов, повышенная активность фагоцитоза, а также высокая степень проникновения в эпителий уретры. К ровамицину устойчивы энтеробактерии, псевдомонасы.

Джозамицин (вильпрафен) также представляет препарат с 16-членным лактоновым кольцом. Для его фармакокинетики характерны быстрое распространение в организме и накопление в высокой концентрации в клетках и тканях. Присутствие антибиотика в клетках обеспечивает эффективную защиту от внутриклеточных микроорганизмов, включая хламидии и генитальные микоплазмы. У него нет угрозы инактивации β-лактамазами.

Азитромицин (сумамед, азитрал) — антибиотик широкого спектра действия, единственный 15-членный макролид, имеющий клиническое применение. Препарат активен в отношении грамположительных и грам-отрицательных бактерий, некоторых анаэробных микроорганизмов (*Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*), но наиболее важным является его высокая активность по отношению к хламидиям, генитальным микоплазмам (в том числе уреаплазмам). Азитромицин неактивен в отношении бактерий, устойчивых к эритромицину. Обладает способностью избирательно накапливаться в тканях (в концентрациях, которые в 10–100 раз выше, чем в сыворотке крови) и имеет пролонгированный период тканевого полувыведения (2–4 дня), т. е. его 5-дневный курс лечения позволяет поддерживать терапевтическую концентрацию еще в течение 5 дней и более [Piscitelli S. C. et al., 1992]. Азитромицин накапливается в полиморфно-ядерных лейкоцитах, которые, мигрируя в очаг инфекции, способствуют переносу препарата [Schentag J. J., Ballow C. H., 1991].

Рокситромицин (рулид) — новый полусинтетический 14-членный макролидный антибиотик. Он лишен ряда недостатков, присущих эритромицину: низкой стабильности в кислой среде, склонности к быстрой селекции резистентных микроорганизмов, побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Обладает широким спектром антимикробной активности в отношении внутриклеточных возбудителей, в частности хламидий, генитальных микоплазм, в том числе уреаплазм, гонококков, гарднерелл, различных видов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. К рокситромицину устойчивы энтеробактерии и псевдомонасы. Препарат обладает высокой способностью концентрироваться в предстательной железе и придатках яичек. Хорошо пенетрирует клеточную стенку и накапливается в полиморфно-ядерных лейкоцитах и макрофагах человека, что имеет важное значение для лечения инфекций, характеризующихся незавершенным фагоцитозом, формированием полимембранных комплексов.

Кларитромицин (кларид, биоксин) — новейший антибиотик широкого спектра действия из группы 14-членных макролидов. Обладает выраженной активностью против внутриклеточных возбудителей, в частности хламидий, генитальных микоплазм, в том числе уреаплазм (смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции), а также грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Однако к нему резистентны энтеробактерии.

Клиндамицин (далацин) — антибиотик-макролид, является производным линкомицина. Активен в отношении большинства грамположительных кокков (за исключением *Enterococcus faecalis*), включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу, некоторые грамположительные бактерии (*Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*), грамотрицательных неспорообразующих анаэробов (*Bacteroides* spp., особенно *Bacteroides fragilis*), в отношении хламидий, генитальных микоплазм (но не *U. urealiticum*), *Gardnerella vaginalis*. При хроническом простатите назначают внутрь по 300–450 мг 4 раза в сутки или внутримышечно по 300–600 мг 3 раза в сутки.

7.1.1.4. Антибиотики группы цефалоспоринов

К цефалоспорином относятся антибиотики, имеющие в своей основе 7-аминоцефалоспориновую кислоту. По химическому строению они сходны с антибиотиками группы пенициллина, но устойчивы к пенициллиназе. Выделяют 3 подгруппы цефалоспоринов (табл. 3):

- цефалоспорины первого поколения обладают высокой антистафилококковой (за исключением энтерококков) и антигонококковой активностью, в том числе в отношении пенициллиноустойчивых штаммов;
- цефалоспорины второго поколения высокочувствительны также в отношении эшерихий, клебсиелл, протеев.

Таблица 3. Классификация цефалоспоринов, дозы и способы применения

Название препарата	Суточная доза	Способ применения
<i>Препараты первого поколения</i>		
Цефалотин (кефлин)	2–12 г	В/м, в/в
Цефазолин (анцеф, кефзол)	1,5–6 г	То же
Цефалексин (кефлекс)	250 мг 4 раза в день	Внутрь
Цефрадин (велосеф, анспар)	2–12 г	В/м
Цефадроксил (дурацеф, ультрацеф)	1 г 2 раза в день	Внутрь
<i>Препараты второго поколения</i>		
Цефамандол (мандол)	2–3 г 4 раза в день	В/м, в/в
Цефокситин (мефоксин)	1–2 г 4 раза в день	То же
Цефотитан (цефотан)	1–2 г 2–3 раза в день	" "
Цефуросим (зинацеф)	1,5 г 2 раза в день	В/м
Цефаклор (цеклор)	250 мг 3 раза в день	Внутрь
<i>Препараты третьего поколения</i>		
Цефотаксим (клафоран)	2 г 3–4 раза в день	В/м
Цефоперазон (цефобид)	1–2 г 2 раза в день	В/м, в/в
Моксалактам (моксам)	2 г 2 раза в день	То же
Цефтриаксон (роцефин)	2 г 3 раза в день	" "
Цефтазидим (фортаз)	1–2 г 2–3 раза в день	" "
Цефиксим (супракс)	400 мг 1–2 раза в день	Внутрь
Цефтибутен (целекс)	400 мг 1 раз в день	Внутрь
Цефоперазон	500 мг 2 раза в день	В/м
Цефодизим (модивид)	500 мг 1 раз в день	" "

- цефалоспорины третьего поколения обладают еще более широким спектром действия и большей активностью в отношении грамотрицательных бактерий.

Цефалоспорины проявляют бактерицидное действие. Механизм его связан с повреждением клеточной мембраны бактерий, находящихся в стадии размножения, что обусловлено специфическим ингибированием ферментов клеточных мембран [Машковский М. Д., 1993; Ridgway G. L., 1992].

Цефалоспорины неактивны в отношении хламидий и генитальных микоплазм. В частности, использование цефалоспоринов первого и второго поколений (так же, как и пенициллина, левомицетина) может привести к персистенции хламидийной инфекции [Машкиллейсон А. Л. и др., 1996; Ridgway G. L., 1992].

7.1.1.5. Антибиотики группы рифампицина

Рифампицин (рифампицин, рифампин, бенемидин, римактан, рифагал) — полусинтетический антибиотик, хотя по выраженности действия на возбудителей уретропростатитов, в том числе хламидий и генитальных микоплазм, он не уступает миноциклину, а иногда даже бывает более эффективными. Однако при урогенитальных инфекциях его нужно применять с большой осторожностью, так как в настоящее время он является наиболее активным противолепрозным и противотуберкулезным препаратом, а при широком использовании его существует опасность появления резистентных штаммов микобактерий; к тому же рифампицин способен быстро вызывать развитие резистентности у хламидий [Шаткин А. А., Мавров И. И., 1983].

7.1.1.6. Фторхинолоны

Среди препаратов, применяемых для комплексного лечения хронического простатита, часто используются фторхинолоны (4-хинолоны). Это связано с их широким спектром действия, а также способностью достигать высокой терапевтической концентрации как в моче, так и в органах мочеполовой системы и, в частности, в предстательной железе. Бактерицидное действие фторхинолонов, как и их предшественника налидиксовой кислоты (невиграмон, неграм), обусловлено влиянием на метаболизм ДНК бактерий. Они ингибируют фермент ДНК-гидразу, содержащуюся в бактериальных клетках и относящуюся к топоизомеразам, контролирующим структуру и функции ДНК. Антибактериальная активность фторхинолонов также обусловлена влиянием на РНК бактерий и синтез бактериальных белков, на стабильность мембран и на другие жизненные процессы клеток [Машковский М. Д., 1993]. Фторхинолоны активны в отношении практически всех возбудителей инфекций урогенитального тракта — *C. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *N. gonorrhoea* (в том числе пенициллиназопродуцирующие штаммы), грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*., *Pr. mirabilis*, *Ps. aeruginosa*, *Neomph. influenzae*), грамположительных аэробов (*Staph. aureus*, *Str. faecalis* *Str. Gr. A*, *Str. Gr B*, *Str. pneumoniae*), анаэробов (*Bact. fragilis*, *Prevotella melaninogenicus*, *Pepto-*

streptococcus spp.), а также возбудителей инфекций, вызванных *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica* и др. Фторхинолоны неактивны в отношении трепонем, грибов, вирусов.

В клинической практике применяют монофторхинолоны (пемфлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, флоксацин, офлоксацин, руфлоксацин) и дифторированные фторхинолоны (ломефлоксацин, спарфлоксацин), рассматриваемые как фторхинолоны второго поколения. Описаны и изучаются в клинике препараты, содержащие 3 атома фтора: флероксацин, тосуфлоксацин, темафлоксацин.

При хроническом простатите (правда, иногда без указаний на этиологию сопутствующего им уретрита) применялись такие монофторхинолоны, как ципрофлоксацин по 500 мг внутрь 2—3 раза в сутки; норфлоксацин по 400 мг внутрь 2 раза в сутки, офлоксацин (заноцин, таривид) по 400 мг 2 раза в сутки; пемфлоксацин (абактал) по 400 мг внутрь 2 раза в сутки, моксифлоксацин (авелокс) по 400 мг один раз в сутки; а также дифторхинолон — ломефлоксацин (максаквин) по 400 мг внутрь один раз в сутки [Костюковская О. М., Гладкая Е. А., 1992; Перепанова Т. С. и др., 1995; Трапезникова М. Ф. и др., 1995; Иванов О. Л. и др., 2002]. Фторхинолоны быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта. Их максимальная концентрация в крови отмечается через 2 ч после приема. Выведение фторхинолонов из организма в большой степени осуществляется почечным путем, чаще всего в неизменном виде. Такие препараты, как офлоксацин и ломефлоксацин, почти полностью элиминируются почками.

Фторхинолоны активны в отношении хламидий и генитальных микоплазм. По отношению к *C. trachomatis* наиболее активны *in vitro* офлоксацин, флероксацин (МПК 0,5—2 мкг/мл) и ломефлоксацин (МПК 0,5—4 мкг/мл). Терапевтическая эффективность фторхинолонов при хламидийной инфекции в значительной степени обусловлена их способностью проникать внутрь клетки организма. Так, офлоксацин, пемфлоксацин и ломефлоксацин создают внутри макрофагов мышей концентрации, в 5—9 раз превышающие внеклеточные. По данным литературы, терапевтическая эффективность фторхинолонов при хламидийной и особенно смешанной хламидийной инфекции варьирует довольно значительно: она составляет 60—100%* при применении ципрофлоксацина, 67—91% — офлоксацина, 65—74% — пемфлоксацина [Peeling K. W., Powald A. R., 1993]. При лечении мужчин с осложненной хламидийной инфекцией (среди которых были и больные хроническим простатитом) ломефлоксацином по 400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней А. Л. Машкиллейсон и М. А. Гомберг (1995) отметили элиминацию хламидий у 15 пациентов, а у 4 больных успех терапии объясняли развитием персистентной хламидийной инфекции. Таким образом, высокая эффективность фторхинолонов *in vitro* не всегда совпадает с клинической эффективностью препарата при хламидиозе [Ridgway G. L., 1992]. Безусловно, эффективность лечения хронического урогенитального хламидиоза значительно повышается при его комплексной терапии.

В соответствии с материалами 4-го Европейского конгресса по хлами-

* Мы скептически относимся к сообщениям о 100% достижении этиологического излечения хламидиоза, особенно если оно проводится без комплексной, в том числе местной, терапии.

диям в Финляндии (2000), многие из фторхинолонов не удалось эффективно использовать для лечения урогенитального хламидиоза, в первую очередь из-за серьезных побочных эффектов. Кроме того, появились сообщения об устойчивости фторхинолонов в лабораторных условиях, причем в некоторых случаях устойчивость была связана с появлением точечной мутации в гене *gyrA*. В своем выступлении на конгрессе G. Rigway не рекомендовал использовать при лечении хламидийной инфекции ципрофлоксацин, отметив при этом высокую эффективность офлоксацина (занозина, таривида) как единственного представителя фторхинолонов, рекомендованного для лечения хламидийной инфекции. По его данным, также эффективны при ее лечении левофлоксацин и спарфлоксацин. Что касается таких эффективных при урогенитальном хламидиозе фторхинолонов, как тровафлоксацин и грепафлоксацин, то в настоящее время они запрещены к применению при генитальных инфекциях.

Генитальные микоплазмы умеренно чувствительны к фторхинолонам (МПК 0,5—4,8 мкг/мл), некоторые штаммы (в частности, *U. urealyticum*) могут быть высокочувствительными (МПК более 32 мкг/мл). Степень эффективности фторхинолонов при микоплазменной инфекции колеблется в довольно широких пределах — от 33—45 до 83—100 %, хотя Т. А. Tartaglione и соавт. (1993) отмечают, что все хинолоны обладают достаточной эффективностью в отношении *U. urealyticum*. Ю. Н. Перламутров и соавт. (2002) сообщили о высокой эффективности использования в комплексной терапии хронического простатита микоплазменной и уреаплазменной этиологии препарата спарфлоксацина (спарфло), который они применяли в дозе 400 мг на первый прием, а затем по 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней.

Высокочувствительны к фторхинолонам большинство штаммов гонококков. В то же время при изучении 58 штаммов *N. gonorrhoeae* эффективность по отношению к ним доксициклина составила всего 57,1 %, ампициллина — 46,4 %, эритромицина — 71,4 %, гентамицина — 60,7 % [Кисина В. И., 1997]. Фторхинолоны эффективны также при гонорее, вызванной штаммами, продуцирующими пенициллиназу, а также штаммами, устойчивыми к тетрациклину [Peeling R. W., Rowald A. R., 1993].

Известно, что антибактериальные препараты, применяемые для лечения ЗППП, могут воздействовать одновременно на представителей нормальной микрофлоры, снижать иммунологическую реактивность и приводить к замене нормальной микрофлоры на представителей патогенных или условно-патогенных видов, не свойственных микробиоценозу данного биотопа. В отличие от других антибактериальных препаратов фторхинолоны оказывают незначительное воздействие на микрофлору кишечника, в частности на аэробную микрофлору — бифидумбактерии и бактероиды, на долю которых приходится 95—97 % общего количества бактерий кишечника [Савицкая К. И. и др., 1993].

Антибактериальные препараты при хроническом простатите, помимо перорального приема, внутримышечного или внутривенного введения, иногда могут вводить в заднюю уретру или в виде ректальных свечей. Часто с этой целью применяют фуразолидон по 0,1 г в каждой свече вместе с метиленовым синим (по 0,05 г) или без него. В свечи могут быть добавлены антипирин, баралгин, анальгин [Тиктинский О. Л., 1990]. Например, И. К. Боржиевский и И. С. Фитьо (1980) применяют свечи следующего со-

става: Belladonnae 0,015, Dermatoli 0,2; Dimedroli 0,02; Novocaini 0,15; Dimexidi 1,0; Furazolidoni 0,1; Ampicillini-natrii 0,5; Riboflavini 0,005. Свечи назначали по 2 раза в сутки.

По нашему мнению, с учетом упорства течения хронических простатитов, курс введения антибиотиков должен быть относительно продолжительным (2—3 нед), а дозы — максимально допустимыми или близкими к ним. Разумеется, этиотропной терапии должна предшествовать патогенетическая.

Высказанные выше замечания сохраняют свое значение и при инфекционных хронических простатитах небактериальной природы. Выбор лекарственного препарата зависит от этиологии уретропростатита (трихомонадный, герпетический, кандидозный и др.).

Не следует, однако, забывать, что гибель возбудителей простатита и предотвращение реинфекции предстательной железы, как и ликвидация заднего уретрита, устранение воспаления в соседних органах, санация половых партнеров далеко не всегда влекут за собой прекращение воспаления этого органа и полное восстановление функции. Для достижения этой цели необходимо применить дополнительные методы общего и местного воздействия, о которых будет сказано ниже.

7.1.2. Лечение хронического хламидийного простатита

Сложности терапии хронического хламидийного простатита, практически в каждом случае ассоциирующегося с хламидийным воспалением уретры (обычно хроническим и сопровождающимся эндоуретральными осложнениями), обусловлены биологическими особенностями возбудителя — *S. trachomatis*, поэтому заслуживают отдельного обсуждения. Располагаясь внутриклеточно во включениях, окруженных наружной мембраной клетки-хозяина, высокоинфекционные ЭТ недостижимы для вредных им веществ (включая антибактериальные препараты) и не испытывают никаких агрессивных влияний со стороны антител или других защитных факторов организма. Даже те антибиотики (азитромицин и др.), которые проникают внутриклеточно, как правило, концентрируются в лизосомах, т. е. бездействуют за трехслойной мембраной лизосом, поскольку хламидии имеют уникальное свойство блокировать механизм лизосомного слияния с мембраной включения, препятствуя, таким образом, и фагоцитарному киллингу, и воздействию антибиотиков [Глазкова Л. К., Герасимова Н. М., 1996].

ЭТ, попавшие в межклеточные пространства, фагоцитируются чувствительными клетками неодновременно. Поэтому микроколонии хламидий в различных клетках находятся на разных стадиях развития. По-видимому, некоторые ЭТ могут определенное время сохраняться в межклеточных пространствах нефагоцитированными. Это обстоятельство имеет чрезвычайно важное значение для понимания ограниченных возможностей антибактериальной терапии урогенитальных хламидиозов и, в частности, хронического хламидийного простатита. Дело в том, что спороподобные метаболитически малоактивные ЭТ, располагаясь в межклеточных пространствах, болически малоактивные ЭТ, способные разрушать микроколонию подвержены влиянию препаратов, способных разрушать микроколонию хламидий в клеточных культурах. Даже антисептические препараты, используемые для профилактики классических венерических инфекций,

Таблица 4. Антибактериальные препараты, применяемые внутрь для лечения больных хроническим хламидийным простатитом

Название препарата	Суточная доза, мг
<i>Тетрациклиновые препараты</i>	
Окси- и хлортетрациклин	2000 (взрослым)
Доксициклин (вибрамицин)	200
Метациклин (рондомицин)	600—1200
Лимециклин	600
Миноциклин	200
<i>Макролидные антибиотики</i>	
Эритромицин	2000
Эрацин	1200
Джозамицин (вильпрафен)	1000
Деверцин	1000
Рокситромицин (рулид)	300 (по 150 мг 2 раза в сутки)
Росаромицин	100
Азитромицин (сумамед)	1000—1500
Спирамицин (ровамицин)	2000
Кларитромицин (клацид, клабакс)	500 (по 250 мг 2 раза в сутки)
<i>Рифампицины-анзамицины</i>	
Рифампицин (бенемидин)	600—900
<i>Фторхинолоны (4-хинолоны)</i>	
Ципрофлоксацин (ципролет, ципробай, ципронол, квинтор, ципро, цифран, сифлокс — только взрослым)	1000—1500
Норфлоксацин (норалет, нолицин, норбактин, бакцидал, уроктал, флоксацин)	800
Пефлоксацин (абактал, пefлацин, перти)	800
Офлоксацин (заноцин, таривид, табрин, флобоцин, офлоцит, визерин)	800
Ломефлоксацин (максаквин)	600
Спарфлоксацин (спарфло)	400
<i>Сочетанные препараты</i>	
Сигмамицин (олететрин, тетраолеан)	125 000 ЕД 4 раза в день

недостаточно эффективны при хламидийной инфекции. Так, оказалась бесполезной профилактика урогенитального хламидиоза 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата (гебитана) и некоторыми другими небарьерными средствами, эффективными при сифилисе, гонорее, трихомониазе [Машкиллейсон А. Л., 1990].

Чувствительными для антибактериальных препаратов (табл. 4) являются только РТ в период активной жизни, но именно в это время они находятся за мембраной включений. Важным фактором в патогенезе хламидийной инфекции принято считать ее персистенцию, т. е. постоянное нахождение хламидий внутри клетки-хозяина без выявленного роста и размножения. Особенно повышается резистентность хламидий к лечению у больных хроническим хламидиозом. Это обусловлено особыми взаимоотношениями возбудителя с макроорганизмом в связи с неудачами предшествующего ле-

чения, нарушением иммунного статуса и регуляторных факторов иммунной системы (снижение общего количества Т- и В-лимфоцитов, иммуно-регуляторного индекса, γ -интерферона и др.) [Вишнякова С. В., Анастасьева В. Г., 1988; Beatty W. L. et al., 1994]. В некоторых условиях, в частности под влиянием антибиотиков, хламидии могут трансформироваться в мало-чувствительные к антибиотикам L-формы. Предполагается, что последние могут находиться в клетке-хозяине до конца ее существования и передаваться дочерней клетке [Шаткин А. А., Попов В. П., 1986].

Противомикробные препараты могут вызвать нарушение стадийности развития хламидий. Именно в этом многие авторы видят причину персистенции и рецидивирования хламидийной инфекции [Beatty W. L. et al., 1993]. Медиаторами персистенции хламидий могут быть пенициллин, хлортетрациклин, левомицетин, способные ингибировать внутриклеточный цикл развития хламидий [Машкиллейсон А. Л. и др., 1996; Kramer M. I., Gordon F. B., 1971]. Прерывать дифференцировку РТ и ЭТ способен также эритромицин. При этом формируются ЭТ, диаметр которых в 2 раза меньше типичных [Брагина Е. Е. и др., 1995; Кисина В. И., 1997]. Менять развитию персистентных форм, могут и сульфаниламиды [Hemmerchloy G. L., 1992], а также цефалоспорины первого и второго поколений [Ridgway G. L., 1992]. По данным В. И. Кисиной (1997), "...подавляющее дифференциацию хламидий воздействие различных классов антибактериальных препаратов зависит от их концентрации и от стадии развития микро-организма, на которой произошел контакт с данным антибиотиком. Временное краткосрочное подавление хламидийной инфекции может произойти из-за неадекватных режимов антибиотикотерапии либо нерациональной дозы или длительности терапии". При персистирующей хламидийной инфекции хламидии не реагируют на антибиотик так, как нормальные, циклично развивающиеся формы возбудителя. Предполагается, что причина этого может заключаться в снижении количества основного белка оболочки (МOMP) хламидий. В отсутствие МOMP гидрофильные молекулы, включая многие антибиотики, могут не транспортироваться внутрь хламидийной клетки [De la Maza L. M. et al., 1985].

Таким образом, антибактериальная терапия у больных урогенитальным хламидиозом нередко приводит не к ликвидации инфекционного агента, а лишь к стиханию клинических проявлений, к переводу манифестного процесса в малосимптомный, субклинический или латентный хламидиоз (бессимптомное носительство хламидий). Такие люди не считают себя больными и служат резервуаром хламидийной инфекции, кроме того, у этих пациентов возбудители могут приобретать резистентность к тетрациклинам, рифампицину и другим препаратам [Ориел Дж. Д., Риджуэй Дж. Л., 1984; Шаткин А. А., Попов В. Л., 1986; Кисина В. И., 1997; Ridgway G. L., 1992].

Химиотерапия хронического хламидийного простатита, кроме того, как было указано выше, осложняется благодаря изменению рН предстательной железы в щелочную сторону, что существенно затрудняет диффузию противохламидийных препаратов в ткань железы. Осложняется лечение также при ассоциации хламидий с другими возбудителями инфекций, передаваемых половым путем или с условно-патогенной микрофлорой, персистирующей как в уретре, так и в предстательной железе.

Поэтому чрезвычайно важно различать клиническое и этиологическое

излечение урогенитального хламидиоза. К сожалению, установление этиологического излечения наталкивается на ряд трудностей, связанных с ограниченными возможностями обычных лабораторных методик выявления хламидий. Так, у заведомо инфицированных хламидиями мужчин возбудители в уретре можно выявить методом микроскопии окрашенных по Романовскому-Гимзе препаратов только в 15 % случаев, методом флюоресцирующих антител — в 60 %, методом посева на желточный мешок куриного эмбриона — в 26 % и лишь методом культивации на культуре чувствительных клеток или с помощью ПЦР — в 100 % случаев. Не только недостаточная чувствительность ряда методов выявления хламидий, особенно у лечившихся антихламидийными препаратами и страдающих латентной инфекцией, но и возможность получения ложноположительных (неспецифических) результатов служат, очевидно, главными причинами весьма противоречивых данных об эффективности лечения хламидийной инфекции. Например, Дж. Ориел и Дж. Риджуэй (1984) утверждали, что "спустя 2 нед после лечения тетрациклином микроорганизмы на средах выделяют крайне редко", причем "дозы тетрациклина и продолжительность их применения мало влияют на вероятность выделения микроорганизма у леченых". Иногда появляются сообщения о 90—100 % этиологическом излечении после приема препаратов тетрациклина [Машкиллейсон А. Л., 1990].

Лишь при неосложненной хламидийной инфекции у мужчин и женщин эксперты ВОЗ (1988) считают достаточным 7-дневный курс лечения тетрациклином или доксициклином.

Однако Ж. Анри-Сюше (1990) при лечении больных хламидийным сальпингитом синтетическими тетрациклинами (доксициклин — 200 мг/сут, моноциклин — 200 мг/сут, лимециклин — 600 мг/сут) в течение 3—6 нед зарегистрировал неудачи в 40 % случаев. Даже после дополнительного двухмесячного курса лечения тетрациклином в сочетании с противовоспалительными средствами хламидии продолжали выявляться на клеточных культурах у 25 % обследованных. Правда, А. Л. Машкиллейсон (1990) утверждает, что при урогенитальном хламидиозе у женщин этиологическое и клиническое излечение препаратами тетрациклина достигается реже, чем у мужчин: соответственно в 70 и 83—85 % случаев. В. В. Делекторский и соавт. (1990) не отметили связи результатов лечения с полом больных, но подчеркивали, что при первом контроле через 2—10 дней после терапии в течение 1 мес хламидии у 96—98 % больных не обнаруживались, но через 1—1,5 мес у 30—40 % больных мужчин они выявлялись вновь. Большинство зарубежных авторов повторно выявление хламидий через 1 мес и позднее обычно объясняют реинфекцией [Ориел Дж. Д., Риджуэй Дж. Л., 1984].

Столь же противоречивы мнения об эффективности макролидов, фторхинолонов и рифампицина. Так, А. Л. Машкиллейсон (1990) сообщил, что макролидный препарат эрацин в дозе 0,4 г 3 раза в сутки излечивает хламидийный уретрит за 3 дня. Л. С. Стачунский и соавт. (1991) наблюдали этиологическое излечение 97 % больных хламидиозом при назначении макролидного препарата жозамицина по 1 г/сут в течение 10 дней, а после

однократного приема 1 г азитромицина этиологическое излечение было зарегистрировано у 85 % больных.

С. J. W. Henquet (1992) подчеркивает, что однократный прием азитромицина столь же эффективен при урогенитальном хламидиозе у женщин, как и стандартный 7-дневный курс лечения доксициклином по 0,1 г 2 раза в день. Эритромицин, назначенный по 1 г 3 раза в день в течение 7 дней, уже к 3-му дню лечения привел к исчезновению хламидий из посева уретритом и цервицитом [Navlichek D. H. et al, 1990]. В связи с этим авторы полагают возможным проведение более коротких курсов, чем стандартный 7-дневный. В то же время S. V. Shubin и соавт., лечившие 60 мужчин, больных реактивными артритом, отметили, что хламидийная инфекция в мочеполовых органах не была подавлена у половины больных, получавших по 2 г тетрациклина или эритромицина в сутки в течение 6 нед, и у 11 из 25 больных, принимавших эрацин по 1,2 г/сут в течение 30 дней. Больным, у которых после лечения в клеточных культурах вновь были выявлены хламидии, назначали азитромицин в курсовой дозе 6—9 г, причем этиологического излечения удалось достичь только в 60 % случаев.

Новые противохламидийные препараты группы макролидов и фторхинолонов также не решили проблемы терапии хламидийной инфекции, хотя и показали высокую эффективность *in vitro*, что не всегда совпадает с клинической эффективностью препарата [Ridgway G. L., 1992]. Поэтому нельзя не согласиться с А. А. Шаткиным и И. И. Мавровым (1983), указывающими на отсутствие оптимальных методов лечения хламидиоза.

Как видно из изложенного, в противохламидийной терапии выявляются противоположные тенденции. Одни авторы считают вполне достаточным 7-дневный курс лечения, другие допускают его сокращение, особенно при использовании азитромицина и аналогичных новых препаратов. Третьи, напротив, полагают необходимым продолжительные (1—2-месячные) курсы, отмечая, что при этом неудачи достигают 25—40 %.

С целью улучшения клинических и этиологических результатов лечения и во избежание распространения резистентных штаммов хламидий ряд авторов рекомендуют сочетать различные противовоспалительные препараты, например рифампицин и эритромицин, доксициклин (или метациклин) и сульфамиридазин и т. д. [Доливо М., 1990; Машкиллейсон А. Л., 1990]. Другие делают акцент на стимуляции иммунных реакций организма, назначая пирогенал, различные иммуномодуляторы и пр. [Шаткин А. А., Попов В. Л., 1986; Ильин И. И., 1991; Молочков В. А. и др., 1996]. Предлагают также сочетать противохламидийные препараты с протеолитическими ферментами, которые облегчают проникновение антибиотиков в воспалительные очаги, оказывают противовоспалительное, дегидратационное действие, стимулируют неспецифическую резистентность организма [Милтиныш А. П., Ивдра П. П., 1988]. Так, В. В. Делекторский и соавт. (1991) при лечении урогенитального хламидиоза эрициклином в комбинации с протималином и химотрипсином зарегистрировали излечение в 97,3 % случаев.

В. С. Полканов и соавт. (1990) утверждают, что хламидийная инфекция ведет к существенным нарушениям в универсальных системах регуляции, устранение которых с помощью α -токоферола, сульцината натрия и синер-

гистов антиоксидантов улучшает результаты этиотропной терапии. В. М. Милорадович и соавт. (1990) видят причины неудач в развитии недренируемых очагов инфекции, куда антибактериальные препараты проникают в недостаточной концентрации, что ведет к дисбактериозу, отмеченному автором у всех больных хроническим урогенитальным хламидиозом. Они полагают, что этиологическому излечению всех наблюдавшихся ими больных способствовали прежде всего местная терапия и фонофорез лекарственных средств.

Хотя мы скептически относимся к сообщениям о достижении 100% этиологического излечения хламидиоза, вопрос о местной терапии урогенитального хламидиоза заслуживает отдельного рассмотрения. Следует особо отметить, что зарубежные авторы практически не касаются этого вопроса [Alexander I. et al., 1985; Ridgway G. L., 1992], тогда как многие отечественные исследователи уделяют ему большое внимание, предлагая разнообразные способы местного воздействия [Милтиньш А. П., Ивдра П. П., 1988; Милорадович В. М., и др., 1990; Полканов В. С. и др., 1990; Делекторский В. В. и др., 1991; Молочков В. А. и др., 1996].

Наш многолетний опыт позволяет утверждать, что одной противохламидийной терапии явно недостаточно для достижения этиологического и клинического излечения больных хроническим хламидийным простатитом. Мы применяем комплексную терапию, включающую методы стимуляции защитных реакций организма (пирогенал, иммуномодуляторы), протеолитические ферменты, комбинированную антибактериальную терапию и тщательное местное лечение с использованием разнообразных средств непосредственного воздействия на очаги воспаления в уретре и предстательной железе, в том числе и различные формы физиотерапии.

Непрерывную противохламидийную антибиотикотерапию следует проводить в течение 3—4 нед. Исходя из особенностей биологии хламидий, прежде всего учитывая устойчивость ЭТ к антибактериальным препаратам, мы считаем, что нельзя рассчитывать на успешность кратковременных курсов лечения противохламидийными средствами. В то же время рациональным можно считать отказ от длительного непрерывного приема антибиотиков. В качестве альтернативы мы применяем при лечении хронического хламидийного простатита своеобразную **пульс-терапию**. Она необходима для того, чтобы оставшиеся после первого курса ударной химиотерапии интактные ЭТ в межклеточных пространствах были бы фагоцитированы во время перерыва в лечении чувствительными клетками и в них сформировались бы микроорганизмы, которые могут погибнуть от последующих курсов противохламидийных средств. Такой курс не должен превышать 7—10 дней, что соответствует 3—4 циклам формирования микроколоний их ЭТ. Затем после примерно такого же интервала курс лечения необходимо повторить еще 2—3 раза. Например, мы назначали тетрациклины (доксидиклин) в течение 10 дней, затем делали перерыв на 5—7 дней, вновь проводили курс лечения клабаксом или заноцином, вновь делали перерыв и опять проводили курс лечения доксициклином. В последнее время мы совместно с В. В. Чеботаревым пришли к выводу о том, что пульс-терапия при хроническом хламидийном простатите может проводиться сумамедом (по 1,0 г внутрь 1 раз в неделю в течение 3 недель).

Наши данные свидетельствуют, что лечение короткими курсами более

физиологично, чем длительный непрерывный прием антибиотиков, заметно снижая дисбактериоз, кандидоз и пр.

Хронические уретрогенные простатиты весьма часто бывают обусловлены смешанной инфекцией (нередко при этом хламидии ассоциируются с другими возбудителями ЗППП, а также с условно-патогенными микроорганизмами), что существенно затрудняет лечение [Милорадович В. М. и др., 1990; Ridgway G. L., 1992]. В таких случаях мы добавляли к противохламидийным препаратам аминогликозиды и цефамезин, что давало более благоприятные результаты в терапии хронического хламидийного простатита (см. табл. 4).

7.1.2.1. Лимфотропная антибиотикотерапия*

Принимая во внимание перечисленные выше недостатки традиционной (пероральной, внутримышечной и др.) антибиотикотерапии больных хроническим хламидийным простатитом, а также возможные причины ее неэффективности, мы обратились к накопленному в нашей стране опыту практической лимфологии по лечению больных с различными воспалительными процессами, в том числе и хроническим простатитом. По сообщению М. Р. Долгина и соавт. (1987), "...при эндолимфатическом введении гентамицина его концентрация в секрете простаты в 12,6 раза, а индекс проникновения — в 20 раз выше, чем при внутримышечном способе". По данным А. А. Антоньева и соавт. (1988), эндолимфатическое введение тетраолеана по 500 тыс ед/сут в течение 7 дней в комплексе с другими мероприятиями привело к излечению 9 больных хроническим хламидийным простатитом.

Э. А. Баткаев и соавт. (1989) получили выраженный терапевтический эффект от использования в комплексной терапии 20 больных хроническим хламидийным простатитом эндолимфатических вливаний гентамицина по 80 мг/сут в течение 7—10 дней.

Как правило, лимфатическая система осуществляет дренаж пораженного органа с целью удаления из очага воспаления инфекционного агента и продуктов его метаболизма. Регионарные лимфатические узлы выполняют барьерную функцию, обладая выраженной способностью задерживать микроорганизмы. В то же время микроорганизмы в лимфатических узлах при тяжелых процессах могут не только существовать, но и размножаться. В таких случаях лимфатические узлы становятся очагами эндогенной инфекции, вызывающей рецидивы заболевания.

Целесообразность использования методов практической эндолимфатической антибиотикотерапии была также обусловлена тем, что при любом гнойно-воспалительном процессе, в том числе и хроническом простатите, интерстициальная ткань заполняется освобождающимися лизосомальными ферментами, белковыми и бактериальными протеазами, детритными массами, приводящими к нарушению барьерной, иммунной, дренажной, транспортной функций лимфатической системы, что также ухудшает тече-

* Раздел написан совместно с Р. Х. Чилингириным.

ние и исход заболевания. Кроме того, ряд авторов предполагают лимфогенный путь возникновения осложнений уретрогенных инфекций [Евстигнеева Н. П., 1987; Ильин И. И., Делекторский В. В., 1996].

Практическая лимфология — направление клинической медицины, возникшее на стыке патофизиологических разработок, клинических дисциплин и более чем 300-летнего опыта классической лимфологии. **Эндолимфатическое введение** лекарственных препаратов как патогенетически обоснованный компонент комплексной терапии гнойно-воспалительных заболеваний обеспечивает транспорт лекарственного препарата через лимфатические сосуды и лимфатические узлы, являющиеся не только местом гибели, но и местом развития и размножения микроорганизмов. Эндолимфатические методы введения лекарственных препаратов делят на прямые и не прямые (лимфотропные).

Прямые методы предусматривают введение лекарств непосредственно в лимфатические пути (сосуды, узлы), для чего выполняют их пункцию и катетеризацию. **Непрямые** (лимфотропные) — предполагают тканевое введение препаратов в условиях, обеспечивающих их проникновение в лимфатическую систему.

При этом эндолимфатическое лечение может оказывать как общий (системный), так и местный (региональный) эффект. В связи с этим выделяют системные методы эндолимфатической терапии, при которых лекарственные препараты вне зависимости от места их введения обеспечивают эффект в разных участках организма, и региональные, направленные на воздействие в определенном регионе, пораженном патологическим процессом.

Использование прямого метода затруднено в связи с необходимостью хирургического вмешательства на лимфатических сосудах и риском развития местных осложнений.

Поэтому более рациональным, на наш взгляд, является не прямой эндолимфатический или лимфотропный метод, позволяющий насытить лимфатическую систему лекарственными препаратами без хирургической операции.

Лимфотропный метод введения химиопрепаратов основан на создании затруднения венозного оттока, что приводит к увеличению транспорта препарата из интерстиция в лимфатические капилляры. Аналогичный эффект вызывает внутритканевое введение лидазы. Установление подобной закономерности открыло возможность регуляции и управления интерстициального транспорта в цепи: кровь—интерстиций—лимфа.

Для лимфотропной антибиотикотерапии больных хроническим простатитом имеются весьма благоприятные **анатомические предпосылки**, обусловленные тем, что часть лимфатических сосудов тела предстательной железы человека направляется к подвздошным лимфатическим, а по ходу семявыносящего протока и к паховым лимфатическим узлам. Таким образом, антибиотики, введенные лимфотропно в голень или в область наружного пахового кольца, способны попадать в паховые лимфатические узлы, а из них по лимфатическим сосудам семенного канатика — в лимфатические сосуды и ткани предстательной железы.

Для лимфотропной терапии больных хроническим простатитом имеются также **патофизиологические предпосылки**:

- эндотелиоциты лимфатических капилляров обладают способностью синтезировать белки из аминокислот, полиаминов, олигопептидов и других предшественников белкового синтеза [Цамерян А. П., 1970]. Связь этих белков с введенными в лимфатическую систему антибио-

тиками меняет фармакокинетику этих препаратов в противоположность внутримышечному или внутривенному введению, когда фармакокинетика антибиотиков не меняется;

- интранодулярное (эндолимфатическое) и лимфотропное введение придает антибиотикам как низкомолекулярным соединениям совершенно новые свойства, благодаря которым антибиотические препараты легко проникают через биологические барьеры.

Изменения кинетики лекарственных средств при эндолимфатическом и лимфотропном введении позволяют по-новому оценить фармакокинетические характеристики применяемых антибиотиков.

П. Т. Зоиров и соавт. (1990) в эксперименте на собаках, изучая в динамике концентрацию новокаиновой соли бензилпенициллина в биологических жидкостях и тканях организма при лимфотропном и внутримышечном введении, выявили следующие особенности. Уже через 12 ч после введения антибиотика его уровень в крови был в 2,8 раза выше, чем при внутримышечном введении (контроль). Через 18 и 24 ч после внутримышечного введения препарат определялся лишь у 3 из 10 собак, тогда как при лимфотропном — у всех животных, причем его концентрация была в 4,6 и 5,4 раза больше, чем в контроле. Через 36 ч пенициллин в сыворотке крови животных контрольной группы уже не обнаруживался, тогда как в опытной группе он определялся у 4 из 10 собак. Динамика изменений уровня пенициллина в лимфе у этих же животных имела несколько иной характер. Начальные концентрации в опытной группе были в 4,1—4,5 раза выше, чем в контрольной, максимальный уровень определялся после лимфотропного введения через 1 ч, после внутримышечного — через 3 ч, составляя в среднем соответственно 5,22 и 2,2 мкг/мл. Содержание антибиотика в лимфе животных опытной группы оставалось на высоком уровне в течение 24 ч, превышая его содержание у животных в контрольной группе через 12 ч в 2,4 раза, а через 18 и 24 ч — в 5,4 и 5,8 раза соответственно. К исходу суток препарат обнаруживался в лимфе всех животных опытной группы и у 5 из 10 — контрольной. Через 36 ч пенициллин в контроле не определялся, а в опытной группе был обнаружен у 5 из 10 собак.

По данным П. Т. Зоирова и соавт. (1990), концентрация пенициллина после внутримышечного введения на ранних этапах во всех органах была выше, чем в лимфатических узлах, в которых отмечено повышение содержания препарата после лимфотропного введения. Однако к концу суток более высокий уровень антибиотика во всех исследованных внутренних органах (легкие, печень, селезенка, почки) свидетельствовал о явном преимуществе лимфотропного введения. Так, через 24 ч пенициллин в контрольной группе был обнаружен в мышце бедра у 3 из 5 собак, в паховых и парааортальных лимфатических узлах — у 2 из 4 соответственно. После лимфотропного введения препарат определялся у всех животных и уровень его был выше: от минимума в 3,1 раза (в легких) до максимума в 18,8 раза (в лимфатических узлах).

Р. Х. Чилингировым (1992) в экспериментах на собаках была изучена фармакокинетика ряда антибиотиков: гентамицина, кефзола и др. — в органах и тканях при различных способах их введения (антибиотики являлись низкомолекулярными препаратами и вводились в дозе 1 мг/кг, что соответствовало их минимальной разовой дозе у взрослого человека). Ис-

пользовались методы введения: интранодулярный, лимфотропный в голень, забрюшинный и загрудинный. Контролем служили подкожный, внутримышечный, внутривенный, забрюшинный и загрудинный нелимфотропные методы введения. Концентрацию антибиотиков определяли методом диффузии в агаре [Навашин С. М., Фомина И. П., 1982].

Изучение распределения гентамицина в крови и центральной лимфе показало, что концентрация его в лимфе при интранодулярном и лимфотропном способах введения существенно превышала таковую при внутримышечном и подкожном введении. При лимфотропном (в голень) способе введения антибиотика была обнаружена важная особенность: его концентрация в крови и центральной лимфе в течение всего периода наблюдения в 3—4 раза превышала его концентрацию после внутримышечного и подкожного введения. Однако наиболее высокое содержание гентамицина в крови и лимфе отмечалось при интранодулярном введении. При этом высокие концентрации препарата определялись как в лимфатических узлах, так и в органах и тканях (в месте введения и далеко за его пределами). Этот факт имел фундаментальное значение для теоретической и практической лимфологии. Известно, что у здорового человека лимфа движется центрипетально, и только при наличии патологии, по мнению ряда авторов [Панченко Р. Т. и др., 1984], центрипетальное движение лимфы нарушается с развитием коллатерального или ретроградного распространения.

Полученные факты позволили выдвинуть гипотезу о том, что в физиологических условиях одновременно с центрипетальным движением лимфы существует и сегментарное, позволяющее лимфатической системе иметь постоянную связь с органами и тканями, осуществляя гуморальный и клеточный иммунный контроль, интегрируя их в единое целое.

Концентрация гентамицина во внутренних органах и тканях при интранодулярном введении оказалась в 5,5 раза выше, чем при внутривенном, в 12,5 раза выше, чем при внутримышечном, в 10 раз выше по сравнению с подкожным и в 2 раза — по сравнению с лимфотропным введением в голень. Лимфотропное введение антибиотика в голень обеспечивало в 3 раза большую концентрацию его во внутренних органах и тканях по сравнению с внутримышечным, в 6,4 раза большую — по сравнению с внутривенным и в 5,3 раза большую — по сравнению с подкожным введением.

Кроме того, удалось установить, что электрофорез ферментного препарата террилитина способен усиливать лимфоотток в 2—4 раза, т. е. с его помощью может быть осуществлена управляемая стимуляция лимфатического дренажа тканей. Гальванизация же тканей вызывает, наоборот, замедление лимфооттока. Это дает возможность регулировать контакт пораженных тканей с лекарственным препаратом, введенным лимфотропно в область воздействия электрического поля.

Полученные результаты послужили основанием для создания нового метода — **неинвазивной лимфотропной антибиотикотерапии**, который впервые был применен для лечения 21 больного острым эпидидимитом. Больные получали электрофорез террилитина и антибиотика (1 г ампициллина или 80 мг гентамицина) на область голени. При этом выраженный клини-

ческий эффект удалось получить в более короткие сроки с использованием в 3—4 раза меньшей курсовой дозы антибиотика.

Результаты экспериментальных исследований послужили для нас основанием к применению в комплексной терапии 32 больных хроническим различными методами) лимфотропного введения антибиотиков ровамицина, абактала, рифогала. В частности, выбор этих антибиотиков был обусловлен их высокой активностью против *S. trachomatis*, а также способностью проникать внутрь клеток. Так, антибиотик-макролид характеризуется способностью проникать внутрь макрофагов и нейтрофилов, что способствует повышению активности фагоцитоза. Кроме того, он отличается высокой степенью проникновения в эпителий уретры и предстательной железы и имеет наилучшие по сравнению с другими антибиотиками-макролидами показатели переносимости: отсутствие ототоксичности, влияния на сердечный ритм, низкую частоту желудочно-кишечных нарушений и др.

Методика лимфотропного введения заключалась в следующем: на границе нижней и средней трети голени больному подкожно вводили раствор лидазы в дозе 32 ЕД. Для разведения использовали 0,25 % раствор новокаина из расчета 3—4 мл на инъекцию. Через 3—4 мин, не вынимая иглы, вводили 1,5 г ровамицина, разведенного 7 мл 0,25 % раствора новокаина. Иногда вместо лидазы применяли трипсин или химотрипсин по 5 г на инъекцию. Лимфотропную антибиотикотерапию ровамицином (по 1,5 г/сут), абакталом (по 400 мг/сут), рифогалом (по 250 мг/сут) проводили ежедневно в течение 5 дней, а начиная с 7-го дня лечения — через день. Курс лечения состоял из 12—15 инъекций.

У всех больных, получавших лимфотропную антибиотикотерапию, наступило клиническое и микробиологическое излечение, о чем свидетельствовали результаты контрольных исследований. В целом переносимость такого метода введения антибиотика была удовлетворительной. Из побочных явлений следует отметить болезненность и красноту в месте введения препаратов, которые продолжались от 2 до 6 ч. Эти явления исчезали после полуспиртовой примочки на область соответствующей икроножной мышцы.

Таким образом, лимфотропная антибиотикотерапия является эффективным методом в комплексном лечении больных хроническим хламидийным простатитом.

7.1.3. Лечение хронического микоплазменного простатита

При антибиотикотерапии больных хроническими микоплазменными простатитами необходимо учитывать следующие особенности (табл. 5, 6). Так, *Mycoplasma hominis* обладает чувствительностью к препаратам тетрациклинового ряда, которые наиболее часто используются для ее подавления. Однако в мире растет частота тетрациклинрезистентных штаммов этого возбудителя. В таких случаях рекомендуется использование клиндамицина [Cummings M. S., McCormack W. M., 1992]. *M. hominis* также уме-

Таблица 5. Антибактериальные препараты, применяемые внутрь для лечения больных хроническим простатитом, обусловленным *Mycoplasma hominis*

Название препарата	Доза, мг/сут
<i>Тетрациклиновые препараты</i>	
Окси- и хлортетрациклин	2000
Доксициклин (вибрамицин)	200
Миноциклин	200
<i>Антибиотики-макролиды</i>	
Клиндамицин (далацин)	1200—1800
<i>Фторхинолоны</i>	
Пефлоксацин	600
Офлоксацин	400
Ломефлоксацин	600
Спарфлоксацин	400

Таблица 6. Антибактериальные препараты, применяемые для лечения больных хроническим простатитом, обусловленном *Ureaplasma urealyticum*

Название препарата	Доза, мг/сут	Способ введения
<i>Тетрациклиновые препараты</i>		
Окси- и хлортетрациклин	2000	Внутрь
Доксициклин (вибрамицин)	200	"
Миноциклин	200	"
<i>Антибиотики-макролиды</i>		
Эритромицин	2000	Внутрь
Кларитромицин (клаксил)	500	"
Рокситромицин (рулид)	300	"
Ровамицин (спирамицин)	3 г	"
Азитромицин (сумамед)	500	"
Эрициклин	3 г	"
Джозамицин (вильпрафен)	1000	"
<i>Аминогликозиды</i>		
Гентамицина сульфат	40 мг 3 раза в день	В/м
Фторхинолоны		
Пефлоксацин	600	Внутрь
Офлоксацин	400	"
Ломефлоксацин	600	"

ренно чувствительна к фторхинолонам, но резистентна к эритромицину и рифампицину.

U. urealyticum чувствительна к тетрациклинам, однако в 10 % случаев отмечается резистентность возбудителя к препаратам этой группы [Cumings M. S., McCormack W. M., 1990]. *U. urealyticum* также чувствительна к антибиотикам-макролидам, аминогликозидам, в частности, гентамицину [Евстигнеева Н. П., 1987]. Наибольшей активностью по отношению к *U. urealyticum* из фторхинолонов, по данным Т. Азпаг и соавт. (1985), обладает офлоксацин.

7.1.4. Лечение хронического гонорейного простатита

Антибактериальные препараты и их дозы для лечения больных хроническим гонорейным простатитом представлены в табл. 7. При их использовании следует учитывать, что после неудачного лечения каким-либо антибиотиком не следует давать его повторно даже в увеличенных дозах; нужно применять препарат другой группы, по возможности определив чувствительность данного штамма гонококка. В частности, аминогликозид канамицилин не только эффективен в отношении недостаточно чувствительных к пенициллину штаммов, но и влияет на L-формы и измененные виды гонококков. Он также показан при ректальной гонорее, при которой сопутствующая бактериальная флора в 70 % случаев вырабатывает β-лактамазу, инактивирующую пенициллин [Беднова В. Н. и др., 1986]. При антибиотикотерапии гонококковой инфекции следует учитывать все более возрастающую роль β-лактамазпродуцирующих штаммов *N. gonorrhoeae*. В случаях, когда хронический простатит вызван пенициллиназопродуцирующими штаммами гонококков, следует назначать цефалоспорины III поколения, как единственные в настоящее время препараты, обладающие достаточной эффективностью при лечении гонореи [Bal S., 1999].

Таблица 7. Антибактериальные препараты, применяемые для лечения больных хроническим гонорейным простатитом

Название препарата	Доза	Способ введения
<i>Антибиотики пенициллинового ряда</i>		
Бензилпенициллина натриевая или калиевая соль	Начинать с 600 000 ЕД, затем по 400 000 через 3 ч; на курс 6—8 млн ЕД	В/м
Бициллин-1,3,5 двухмоментно	600 000 ЕД/сут двухмоментно, на курс 6 000 000 ЕД	В/м
Ампициллин	0,5 г 6 раз в день, на курс 8 г	Внутрь
Ампиокс	0,5 г 6 раз в день, 7 дней	"
Оксациллин	0,5 г 5 раз в день, на курс 14 г	"
Карбенициллин	3,0 г 2 раза в день, 2 дня	"
Карфециллин	0,5 г 3 раза в день, на курс 8 г	"
Аугментин	По 750 мг 3 раза в день, 3 дня; детям по 375 мг 3 раза в день, 2 дня	"
Сульциллин	1,5 мг в/м 3 раза в день, на курс 9,0 г	В/м
<i>Антибиотики группы левомицетина</i>		
Левомецетин	0,5 г 6 раз в день (с 7—8-часовым ночным перерывом, 2 дня, затем по 0,5 г 4 раза в день, 2 дня), на курс 10,0 г	Внутрь
<i>Тетрациклиновые препараты</i>		
Тетрациклин, хлортетрациклин, окситетрациклин	По 0,3 г 5 раз в день, 3 дня, затем 0,2 г 5 раз в день, на курс 10,0 г	Внутрь
Доксициклин	Первый прием 0,2 г, затем 0,1 г 2 раза в день, на курс 1,5 г	"
Метациклин, рондомицин	Первый прием 0,6 г, затем 0,3 г 4 раза в день, на курс 4—8 г	"
<i>Антибиотики-макролиды</i>		
Эритромицин	По 0,4 г 6 раз в день, 2 дня, затем 0,4 г 5 раз в день, на курс 12,8 г	Внутрь

Продолжение

Название препарата	Доза	Способ введения
Макропен Олететрин	0,4 г 3 раза в сутки, на курс 6 г Первый прием 0,5 г и 3 приема по 0,25 г в первый день, затем по 0,24 г 4 раза в день, на курс 7,5 г	Внутрь
Эритромицин Азитромицин (сумамед)	0,25 г 5 раз в день, на курс 6 г Первый прием 1 г, затем по 0,25 г 4 раза в день, на курс 2 г	"
<i>Антибиотики-аминогликозиды</i>		
Канамицин Нетромицин* (нетилмидин)	1 млн ЕД через 12 ч, на курс 6 млн ЕД По 300 мг в/м 2 раза в день, 3 дня, затем по 200 мг 1 раз в день 4 дня, на курс 2 г	В/м
<i>Цефалоспорины</i>		
Цефалексин* (клафцер)	0,5 г 4 раза в день, 2 дня, затем по 0,25 г 4 раза в день, на курс 7 г	Внутрь
Цефтриаксон* (роцефин)	1,0 г 1 раз в день на курс 2 г	В/м
Цефтаксим* (клафоран)	1,0 г 3 раза в день, на курс 6 г	Внутрь
Цефоперазон*	500 мг 2 раза в день, на курс 4 г	В/м
Цефодизим* (моливил)	500 мг 1 раз в день, на курс 1,5 г	"
Цефобид	1 г 1 раз в день, на курс 5 г	"
<i>Фторхинолоны (4-хинолоны)</i>		
Ципрофлоксацин (сифлокс)	По 0,5 г 2 раза в день, на курс 4 г	Внутрь
Пефлоксацин (абактал, пef- лацин, перти)	600 мг/сут на курс 1,8 г	"
Ципробай	Первый прием 0,5 г, затем по 0,25 г 2 раза в день, на курс 1,25 г	"
Офлоксацин (таривил)	Первый прием 0,4 г затем по 0,2 г 2 раза в день, на курс 1,6 г	"
Ломефлоксацин (максаквин)	0,6 г 1 раз в сутки на курс 2,4 г	"
<i>Рифамицины-ансамицины</i>		
Рифампицин (бенсмицин)	Первый прием 0,6 г, затем по 0,3 г 4 раза в день, на курс 6 г	Внутрь
<i>Сульфаниламидные препараты пролонгированного действия</i>		
Сульфамонометоксин Сульфадиметоксин	1,5 г 3 раза в день, 2 дня, затем 1,0 г 3 раза в день, на курс 18,0 г	Внутрь
Бисептол (триметоприм 80мг, сульфаметоксазол 400 мг)	4 таблетки через 6 ч, на курс 20 таблеток	"
Сульфатон (сульфамоме- токсин) 0,25 г, и тримето- прим — 0,1 г	4 таблетки (1,4 г) 3 раза в день, на курс 7 г	"

* Препараты, активные к пенициллиназоустойчивым системам.

При хронических простатитах, вызванных гонококками и трихомонадами, противотрихомонадные препараты назначают в период иммунотерапии до применения антибиотиков. При смешанной инфекции гонококками и грибами *Candida* одновременно применяют противогонорейные и антимикотические препараты, а при смешанной инфекции гонококками и хламидиями, уреаплазмами и *G. vaginalis* для лечения выбирают антибиотики,

активные по отношению к обоим возбудителям, прежде всего препараты тетрациклина, фторхинолоны (в частности, офлоксацин и пефлоксацин), комбинации рифампицина с эритромицином или азитромицином. Вместе с тем, в литературе появляются сообщения о все более частом выделении штаммов *N. gonorrhoeae* с устойчивостью к фторхинолонам и сниженной чувствительностью к азитромицину.

7.1.5. Лечение хронического трихомонадного простатита

Комплексное лечение больных хроническим трихомонадным простатитом в первую очередь основано на использовании специфических противотрихомонадных средств, которые применяются на фоне иммуно- и ферментотерапии. Среди них не утратил своего значения метронидазол (трихопол, флагил и др.) — 1β-гидроксиэтил-2-метил-5 нитромидазол, который применяют в суточной дозе 1,5 г и более в течение 10—14 дней. И. Ф. Юн-10-дневными курсами, они отмечали положительные результаты при его применении у 50—76 % больных хроническим трихомонадным уретропростатитом. Научная группа ВОЗ (1984) рекомендует назначать метронидазол и аналогичные противотрихомонадные препараты в однократной ударной дозе (2 г).

Штаммы трихомонад, выделенные от разных больных, могут значительно различаться по чувствительности к противотрихомонадным препаратам, в последние годы увеличилась частота неудач при лечении трихомониаза метронидазолом, особенно у тех лиц, которые неоднократно лечились этим препаратом [Szarmach H. et al., 1985]. Возникновение относительной резистентности к нему связано с лечением недостаточными дозами препарата. Кроме того, при приеме одинаковых доз концентрация метронидазола в моче у разных людей различна. Неудачи при лечении возникают в основном у тех лиц, у которых метронидазол выделяется с мочой в незначительном количестве.

А. П. Суворов и соавт. (1991) связывают механизм прогрессирующей устойчивости трихомонад к метронидазолу с активацией лизосомальных ферментов перекостальных гранул цитоплазм трихомонад, обладающих протеолитическим свойством и выраженной способностью ингибировать метронидазол. По мнению авторов, аминокaproновая кислота отчетливо угнетает активность лизосомальных ферментов трихомонад, поэтому наряду с приемом внутрь метронидазола (по 0,25 г 3 раза в день в течение 3 дней, затем по 0,25 г 2 раза в день в течение 2 дней) они рекомендуют прием внутрь аминокaproновой кислоты по 1—2 г 5 раз в день в течение 4—8 дней.

Е. Е. Брагиной и соавт. (1996) у больных с рецидивами трихомониаза после лечения метронидазолом были выявлены изменения ультраструктуры трихомонадоустойчивых штаммов: сегрегация матрикса на тонофибрилярную и гранулярную зоны, значительное утолщение и уплотнение линзовидных утолщений на мембранах гидрогеносом. Сопоставление наблюдаемых авторами морфологических изменений с данными биохимических исследований устойчивых к метронидазолу трихомонад позволило сделать вывод о первичном изменении гидрогеносом у резистентных про-

стейших. Активация органоида-мишени, которым является гидрогеносома по отношению к метронидазолу, приводит, таким образом, к снижению протистоцидного действия последнего.

Кроме метронидазола, синтезирован ряд других производных имидазола (наксогин, ниморал, бензилметронидазол). Однако в лечебной практике чаще применяется тинидазол (фазижин), представляющий собой этил-2 (2-метил-5-нитро-1-имидазолил) этилсульфон. Препарат назначают внутрь однократно в дозе 2 г. Высокая эффективность тинидазола была подтверждена на международных симпозиумах в Москве в 1975 и 1978 гг. Она примерно соответствовала противотрихомонадной активности метронидазола.

В последнее время в комплексном лечении больных хроническим трихомонадным уретропростатитом с успехом применили тиберал (орнидазол) фирмы "Roche" — новое соединение имидазола, который назначали по 0,5 г 2 раза в день в течение 5 дней.

Больным хроническим трихомонадным простатитом мы с успехом применяли вакцину "Солкотриховак", представляющую собой лиофилизат инактивированных микроорганизмов специально отобранных штаммов лактобактерий, выделенных из влагалища больных, инфицированных *T. vaginalis*. Один флакон вакцины содержит 7×10^4 лиофилизированных лактобацилл. Способность лактобактерий эффективно стимулировать иммунную систему макроорганизма и их низкая токсичность позволяют рассматривать эту вакцину в качестве перспективного иммуномодулятора для клинического применения [Мальцева Н. Н. и др., 1993]. "Солкотриховак" назначали одновременно с метронидазолом или тибералом, так как развитие антител при ее применении происходит в течение 2—3 нед. Индуцированные вакциной антитела в состоянии непосредственно воздействовать на *T. vaginalis*, а также на различные сходные по антигенным свойствам патогенные микроорганизмы — *Staph. aureus*, *Str. Gg. B* и *D*, *Enterobacter* и другую, так называемую оппортунистическую, микрофлору. Основную вакцинацию производят тремя внутримышечными инъекциями с интервалом 2 нед. Ревакцинацию осуществляют через 1 год, обеспечивая микробиологическую защиту слизистой оболочки уретры в течение 2—3 лет.

Кроме того, протистоцидным действием обладают:

- макмирор (действующее начало нифуратель) — применяют по 1 таблетке 3 раза в день после еды в течение 7 дней;
- эфлоран (синтетический нитроимидазол) — назначают по 800 мг (2 таблетки) и 1200 мг (3 таблетки) вечером после еды или однократно в дозе 2 г (5 таблеток);
- секнидазол (синтетическое производное нитроимидазола) — применяют по 2 г однократно перед едой;
- атрикан (активным элементом является тенонитрозол) — применяют по 250 мг 2 раза в день утром и вечером в течение 4 дней.

Местное лечение: промывания уретры растворами фурацилина 1:5000, фуразолидона 1:5000, 3 % раствором борной кислоты, окисианида ртути 1:1000, нитрата серебра 1:1000—1:6000; инстилляций уретры 5 % эмульсией препарата АСД в растворе фурацилина 1:5000 или 1—2 % растворе борной кислоты; осарсолакрихиновой взвесью (осарсола — 20 г, акрихина — 0,1 г, борной кислоты 5,5 г, тетрациклина 200 000 ЕД, 3 % раствора левомицети-

на — 200 мл); 5—10 % взвесью осарсола (осарсола 5 г, борной кислоты 3 г, дистиллированной воды 1000 мл); 1—2 % раствором протаргола.

Лечение смешанной инфекции, обусловленной трихомонадами и гонококками (хламидиями, уреаплазмами, патогенными пиококками и др.), имеет некоторые особенности, связанные с недостаточным проникновением антибиотиков в фагосомы трихомонад, где сохраняются жизнеспособные гонококки и могут резервироваться другие патогенные бактерии [Овчинников Н. М., Делекторский В. В., 1986]. В связи с этим следует либо вначале давать противотрихомонадные препараты, а затем противогонорейные (антибактериальные), либо назначать их одновременно. Антибиотические широкого спектра действия в дозах, применяемых для лечения неспецифических уретритов, назначают и в тех случаях, когда в отделяемом уретры наряду с трихомонадами имеется много фагоцитированных бактерий. В таких случаях неспецифическая иммунотерапия и ферментотерапия должны предшествовать применению противотрихомонадных и антибактериальных препаратов. Разумеется, во всех случаях чрезвычайно важно одновременно проводить лечение половых партнеров, даже если у них ни клинически, ни лабораторно трихомонад не выявлено.

7.1.6. Лечение хронического герпетического простатита

Для лечения больных хроническим герпетическим простатитом применяют ацикловир (зовиракс) (по 200 мг внутрь 5 раз в течение 7 дней).

По мнению В. И. Козловой и А. Ф. Пухнер (1995), применение ацикловира наиболее целесообразно на фоне комплексного лечения больного лейкоцитарным человеческим интерфероном, интерфероном $\alpha 2$ (реаферон) или интерлоком в сочетании с индукторами экзогенного интерферона (интерфероген ИВС, полудан и др.), так как подобная комбинация лекарственных препаратов обладает более выраженным иммуностимулирующим действием, чем каждый из них в отдельности. В межрецидивный период авторы рекомендуют повторные циклы противогерпетической вакцины, которую вводят внутрикожно по 0,2 мл через 2—3 дня, на цикл 5 инъекций; циклы повторяют не реже 2 раз в год. При выраженном подавлении Т-клеточного звена иммунитета больным могут быть назначены такие иммуотропные препараты, как Т-активин, тимоптин, пирогенал, продигозан, леакадин, левамизол, зимозан, кутизол или нуклеинат натрия (внутри по 0,4—1 г в сутки в 3—5 приемов ежедневно или циклами по 3 дня с 3-дневным перерывом, курс 10—30 дней).

В последние годы появились более эффективные при различных штаммах ВПГ синтетические нуклеозиды, такие как валацикловир (валтрекс), который применяют по 500 мг внутрь 2 раза в день 5—10 дней, и фамцикловир (фамвир) — по 250 мг внутрь 2 раза в день 5—10 дней [Зудин А. Б., 2000; Самгин М. А., Халдин А. А., 2002].

А. А. Халдиным и соавт. (2000) при исследовании иммунного статуса больных с различными формами простого герпеса выявлена неоднородность типов иммуногенеза при активации ВПГ. Главным различием явилась преимущественная активация Th-1 или Th-2 субпопуляций с развитием соответственно клеточного или гуморального вариантов иммунного ответа к вирусу. При типе А (60 % больных) отмечена преимущественная

продукция ИЛ-6. При типе В (30 % больных) — повышение выработки ИЛ-4, при типе С (менее 10 %) — отмечено вторичное иммунодефицитное состояние смешанного типа со снижением продукции всех медиаторов иммунитета и количества иммунорегуляторных клеток. Авторами предложено больным с иммуногенезом типа В длительный прием фамвира (по 250 мг внутрь 2 раза в день или валтрекс по 500 мг 1—2 раза в день в течение 6 мес), пациентам с нарушениями по типу С — иммунозаместительная терапия вифероном (по одной ректальной свече, содержащей 1 млн МЕ, 2 раза в день в течение 1-го месяца с последующим переходом на дозировку 500 000 МЕ по той же схеме как минимум 5 мес), в случае патогенеза по типу А — иммунокорректирующая терапия модулирующей (например, ританомом по 8 мг парентерально 1 раз в 3 дня, на курс 4 инъекции, или циклофероном, или неовиром) или стимулирующей (герпетическая вакцина по 5 внутривенных инъекций при разовой дозе 0,2 мл с интервалом 3—4 дня и 2-недельным перерывом между ними) направленности [Халдин А. А. и др., 2000].

В связи с частой ассоциацией герпетической инфекции с другими возбудителями ЗППП больным хроническим герпетическим уретрогенным простатитом также проводят соответствующую антибиотикотерапию (при трихомониазе — протистоцидные препараты). Наряду с этим рекомендуются общеукрепляющие, гипосенсибилизирующие лекарственные средства, протеолитические ферменты, местное лечение, физиотерапия.

К другим, менее эффективным (по сравнению с ацикловиром) противовирусным препаратам, которые также могут быть использованы при генитальном герпесе и в комплексном лечении хронического герпетического простатита, относятся:

- алпизарин — принимают внутрь по 0,1 г 3—5 раз в день, 15—20 дней;
- флакозид — по 0,1 г внутрь 3 раза в день, 5—10 дней;
- хелепин — по 0,1 г внутрь 3—4 раза в день, 15—20 дней;
- геллин (бревудин) — по 0,125 г внутрь 4 раза в день, 5—7 дней (после еды с большим количеством жидкости);
- рибамидил (лиразол, рибавирин) — по 0,2 г внутрь 3 раза в день, 7—14 дней;
- метисазон — по 3 таблетки по 0,2 г 2 раза в день в течение 4—6 дней через час после еды.

Для лечения проявлений герпетической инфекции в области наружных половых органов применяют: 0,25—0,5 % бонафтоновую мазь (одновременно рекомендуется прием бонафтона внутрь по 0,1 г 3—5 раз в день в течение 15—20 дней); 1 % теброфеновую; 1 % флориналевою; 3 % мегасиновую; 0,25—3 % оксолиновую; 0,5—2 % теброфеновую; 2—5 % алпизариновую; 0,25—1 % риодоксоловую мази; 3 % линимент госсипола, которые наносят на очаг поражения 4—6 раз в сутки в течение 5—7 дней, а также аэрозоль пантенола (наносят на очаг поражения 4—6 раз в день с расстояния 10 см); мазевые аппликации с 50 % интерфероногеном ИВС и 500 ЕД человеческого лейкоцитарного интерферона в 1 г 6 раз в день [Козлова В. И., Пухнер А. Ф., 1995].

С целью профилактики рецидивов хронического герпетического простатита и генитального герпеса необходимо соблюдение мер личной гигиены.

7.1.7. Лечение хронического микотического простатита

При хроническом кандидозном уретрогенном простатите наряду с неспецифической иммунотерапией, витаминотерапией (комплекс В), протеолизом, физиопроцедурами назначают общие противокандидозные препараты (табл. 8). Продолжительность их применения варьирует от 2 до 4 нед и во многом зависит от проведения и эффективности лечения сопутствующих заболеваний (в первую очередь сахарного диабета).

Местное лечение уретрита: промывания раствором нитрата серебра 1:8000—1:10 000, 3 % борной кислотой, инстилляцией водным раствором нистатина (100 000 ЕД на 1 мл) или леворина (1:500), 1 % суспензией пимафуцина, 1 % раствором канестена (клотримазол), тампонада с 1 % раствором канестена; смазывание слизистой оболочки уретры через тубус йодида калия и йода в глицерине.

При сопутствующем кандидозам баланите (баланопостите) назначают ванночки с перманганатом калия 1:10 000, нистатином, леворином, крем и мазь толмицен, канестен и др., жидкость Кастеллани.

Таблица 8. Препараты, применяемые при лечении больных хроническим микотическим простатитом

Химический класс	Способ противогрибкового воздействия	Название препаратов	Применение	Основные показания
Полиеновые макролиды	Фунгицидное действие основано на повреждении проницаемости грибковой мембраны	Амфотерицин В	В/в, по 50 000 ЕД, через день, 2 раза в неделю, 250 ЕД/кг, 4—8 нед	Бластомикоз, криптококкоз, кокцидиоидоз, гистоплазмоз, плесневые микозы, дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i> Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i> , аспергиллы Кандидоз, другие дерматомикозы
		Амфоглюкамин Нистатин, леворин	100 000 ЕД внутрь, 2 раза в день, 2—4 нед Внутрь 500 000—1 000 000 ЕД, 4—8 раз в сутки, 2—4 нед	
		Натимицин (пимафуцин)	0,1 г 4 раза в день	
Имидазольные соединения	Фунгистатическое, ингибирует цитохром Р450 и блокирует синтез стирола	Кетоконазол (низорал, ороназол) Миконазол (дактарин)	Внутрь 0,4 г, ежедневно, 2—4 нед В/в 1% — 20,0 по 10 мг/кг/сут внутрь по 0,25 4 раза в день, 2—6 нед Внутрь 50—100 мг в день, от 7—14 до 30 дней	Кандидоз, криптококкоз Кандидоз плесени, дерматомикозы Кандидоз
Триазоловые соединения	Фунгистатическое, ингибируют цитохром Р450 и блокируют синтез стирола	Флюконазол (дифлюкан, флюкостат) Интраконазол орунгал	Внутрь по 0,1 г, ежедневно, 3—4 нед	
Аллиламины	Фунгицидное	Тербинафин (ламизил)	Внутрь по 0,125 г 2 раза в день, 2—4 нед	

С целью предотвращения реинфекции необходима также одновременная санация половой партнерши: ректальные свечи с нистатином 2 раза в сутки и др.

Терапия антибиотиками и протистоцидными препаратами может являться причиной развития дисбактериозов. В случае же применения этих лекарственных средств на фоне развившегося дисбактериоза кишечника такая терапия может усиливать степень его выраженности. Кроме того, антибиотики снижают колонизацию и резистентность кишечника, увеличивают проницаемость кишечной стенки, способствуя тем самым проникновению условно-патогенных микроорганизмов в кровяное русло, внутренние органы и развитию вторичного очага инфекции.

В качестве антибактериальной терапии в таких случаях могут применяться лечебно-профилактические **бактериофаги**, которые содержат поликлональные вирулентные бактериофаги широкого диапазона действия, активные в отношении бактерий, даже устойчивых к антибиотикам. При хроническом простатите фаготерапия может успешно сочетаться с назначением антибиотиков и других антимикробных препаратов.

В России выпускают препараты бактериофагов против возбудителей различных инфекций: стафилококковый, стрептококковый, клебсиеллезный, протейный, синегнойный, колифаг и др. Их достоинством является строгая специфичность действия, так как они вызывают гибель только конкретного вида бактерий, не влияя на нормальную флору кишечника больного. Помимо литического действия на микробы, отмечается также их положительная роль в механизме антитоксического, клеточного и гуморального иммунитета.

Фаготерапия при хроническом простатите как самостоятельный вид терапии или в комбинации с антибактериальными препаратами была принята Т. С. Перепановой и соавт. (1995), которые назначали бактериофаги перорально в суточной дозе 100 мг 3 раза в день за 30 мин до еды, курс лечения 7–10 дней. Бактериофаги применяли при четком положительном ответе *in vitro*, т. е. после определения фагочувствительности выделенных от больного культур микроорганизмов.

Больным хроническим простатитом, обусловленным *G. vaginalis*, рекомендуют:

- метронидазол по 500 мг внутрь 2 раза в день, 7 дней;
- или клиндамицин* по 300 мг внутрь 2 раза в сутки, 7 дней.

Менее эффективны: тинидазол (по 2 г внутрь в течение 2 дней и 1 г в течение еще 2 дней), а также ципрофлоксацин (по 600 мг в сутки) или амоксициллин-клавуланат (амоксиклав) [Hillier S. L., Holmes K. K., 1990; Lossick J. G., 1990]. А. О. Халатов (2001) при обнаружении у больных хроническим простатитом анаэробной микрофлоры (*G. vaginalis*, *Mobiluncus* и др.) рекомендует применение аугментина на фоне метронидазола.

В качестве иммуномодулятора таким больным мы назначали иммунный препарат солкоуровак, состоящий из аберрантных штаммов микроорганизмов (*E. coli*, *P. mirabilis*, *P. morgani*, *Klebsiella pneumoniae*, *Str. faecalis*).

* Эффективен по отношению к *G. vaginalis*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*.

При хроническом простатите, обусловленном патогенной стафилококковой инфекцией, в комплексном лечении применяют аутовакцины и антистафилококковый γ -глобулин.

7.2. Патогенетическая терапия

Патогенетическая терапия включает мероприятия, направленные на устранение явлений конгестии в малом тазу и улучшение оттока застоявшегося секрета, разрешение инфильтратов, стимуляцию крово- и лимфообращения и нормализацию функции предстательной железы, а также подавление аутоагрессии в тех случаях, когда она начинает доминировать в патогенезе хронического простатита.

Больным рекомендуют **активный двигательный режим**, ходьбу пешком, физические упражнения, ведущие к сокращению мышечного дна таза, регулирование стула, ограничение острых, соленых блюд, пряностей, алкоголя и газированных напитков.

Лицам эмоционально лабильным, а также больным с формирующимся неврастеническим синдромом показана **коррекция психических нарушений**. В частности, при сопутствующем астеническом синдроме рекомендуются транквилизаторы-стимуляторы: триоксазин, сибазон, мезепам (рудотель от 1/2 таблетки до 3 таблеток в день); при раздражительности — транквилизаторы с седативным действием: нозепам, тазепам, элениум; для терапии навязчивых состояний и ипохондрических расстройств — небольшие дозы антидепрессантов (пиразидол до 0,05–0,1 г в день); при депрессивном синдроме — пиразидол, нуредол, амитриптилин. Всем больным хроническим простатитом необходимо регулярно проводить психотерапию, внушая им веру в выздоровление и благоприятный исход болезни. Особенно нуждаются в такой психотерапии больные хроническим простатитом, осложненным половыми расстройствами и нарушением фертильности.

Важным компонентом патогенетического лечения хронического простатита являются мероприятия, направленные на **повышение иммунореактивных способностей организма и ткани предстательной железы**.

Поскольку ведущую роль в патогенезе хламидийной инфекции играют иммунопатологические механизмы, особенно важное место иммунотерапия занимает при лечении хронического хламидийного простатита.

Так, в отношении хламидий, пребывающих в форме РТ внутри клетки (чувствительные к противохламидийным антибиотикам), единственной системой иммунной защиты является система интерферона.

Иммунная защита в отношении нечувствительных к антибиотикам внеклеточных форм хламидий — ЭТ (на которые основной иммунный ответ индуцируется белками наружной мембраны) осуществляется антителами, цитокинами, интерфероном γ , фактором некроза опухолей, ИЛ-1 и комплементом.

При персистирующей хламидийной инфекции, характеризующейся формированием на поверхности наружной стенки возбудителя (вместо LPS и МOMP) hsp60, решающая роль в выздоровлении принадлежит Th1-иммунному ответу. Как указывалось ранее, продуктами активации его являются ИЛ-2, фактор некроза опухолей и вырабатываемый активированными макрофагами интерферон γ , не только ингибирующий (в высоких дозах)

рост хламидий, но и стимулирующий выработку IL-1 и IL-2. Однако происходящий на этом фоне непрерывный синтез hsp60 [Ward M. E., 1996] ведет к запуску вторичного гуморального ответа с гиперпродукцией IgG и IgA, активации реакции ГЗТ, вызывающей лимфоцитарную и моноцитарную инфильтрацию подслизистых оболочек [Koehler L. et al., 1994], стимуляции запуска аутоиммунных реакций с развитием стресс-реакции у микроорганизма и остановкой клеточного цикла на стадии РТ. В этих условиях активированные макрофаги также продуцируют ФНО- α , который опосредованно через IL-1 активирует пролиферацию основных клеток соединительной ткани, способствуя фиброобразованию, а также повышает адгезивную способность лимфоцитов к эндотелию сосудов и реактивирует макрофаги.

Персистирующие формы хламидий не чувствительны к антибиотикам [Битти В. Л. и др., 1995] (поскольку на их поверхности отсутствует МОМР, действующий как пора, транспортирующая антибиотик внутрь клетки). Именно в этих условиях необходимо проведение всего комплекса лечения с иммунотерапией, ферментотерапией, физиотерапией, адекватным местным лечением и назначением по мере реверсии микроорганизма в вирулентную форму противохламидийных антибиотиков.

Среди методов неспецифической иммунотерапии не утратила своего значения **лактотерапия**. Она способствует рассасыванию инфильтратов и рубцовой ткани предстательной железы, повышает проницаемость гистогематогенных барьеров. Начальная доза молока 1—2 мл (зависит от остроты воспалительного процесса). При достаточно выраженной температурной реакции (38—38,5 °С) дозу молока не следует повышать. Обычно последующую дозу, применяемую через 3 дня, увеличивают на 2—3 мл и затем постепенно доводят до 10 мл.

Для стимуляции неспецифической резистентности организма при лечении хронического простатита широко используют также пирогенал и продигозан.

Пирогенал — липополисахарид, образующийся в процессе жизнедеятельности микроорганизмов паратифозной группы. В механизме действия пирогенала важным является его способность подавлять патологическое рубцевание, ускорять рассасывание инфильтратов, стимулировать восстановление тканей после различных повреждений; кроме того, он обладает интерферогенной активностью, а также способствует лучшему проникновению химиотерапевтических веществ в очаг поражения [Потапнев Ф. В., Грачев Ю. Н., 1970]. Пирогенал вводят внутримышечно, начиная с 5—7,5 мкг, через день, увеличивая дозу на 5—10 мкг в зависимости от переносимости и температурной реакции до 100 мкг. Д. В. Рюмин и соавт. (2000) патогенетически более обоснованным считают его введение через день по 5—10—15—20—25—30 мкг.

Продигозан — высокомолекулярный полисахаридный комплекс, выделенный из микроорганизма *Vas. prodigiosum*, стимулирует факторы неспецифической защиты и специфической резистентности организма, активирует Т-звено иммунитета и функцию коры надпочечников, обладает интерферогенной активностью. Вводят внутримышечно по 15 мкг, дозу увеличивают на 25 мкг (до 100 мкг в сутки) 2 раза в неделю, на курс 6 инъекций.

С целью коррекции нарушений иммунной системы при хроническом

простатите назначают **иммуностимулирующие** препараты, изменяющие характер клеточных иммунных реакций, усиливающие выработку антител, усиливающие фагоцитарную активность макрофагов. Они способны повышать общую сопротивляемость организма и могут влиять на специфические иммунные реакции организма.

В связи с выраженными изменениями Т-клеточного звена иммунитета при хроническом простатите показано применение препаратов вилочковой железы — так называемых тимических факторов или цитомединов. В настоящее время из экстрактов вилочковой железы выделен и охарактеризован ряд гормонов, представленных в основном полипептидами (Т-активин, тимозин, тималин, гемостатический тимусный гормон, тимопоэтин 1 и 2, тимусный гуморальный фактор) и соединениями стероидной структуры (тимостерин). Все препараты вилочковой железы в той или иной степени содержат перечисленные гормональные вещества и поэтому близки по действию.

Т-активин — препарат полипептидной природы, полученный из вилочковой железы крупного рогатого скота. Является иммуномодулирующим средством. Оказывает влияние на Т-систему и опосредованно на В-систему иммунитета организма. Восстанавливает нарушенную иммунологическую реактивность; оказывает влияние только на патологически измененную систему иммунитета. При иммунодефицитных состояниях (первичных и вторичных) нормализует количество и функциональные показатели Т-системы иммунитета, стимулируя продукцию лимфокинов, в том числе интерферона (α и γ), восстанавливает активность Т-киллеров и др. Препарат вводят внутривенно (верхняя часть плеча) по 0,5 мл 0,01 % раствора через день, на курс 8—10 инъекций.

Тимоптин — препарат, содержащий комплекс полипептидов. Оказывает иммуномодулирующее действие, индуцирует пролиферацию и дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов в зрелые иммунокомпетентные клетки, нормализуя взаимодействие Т- и В-лимфоцитов, активируя фагоцитарную функцию нейтрофилов. Вводят подкожно по 100 мкг 1 раз с интервалом 4 дня, на курс 4—5 инъекций.

Тималин — комплекс полипептидных фракций, выделенных из вилочковой железы крупного рогатого скота. Стимулирует иммунологическую реактивность. Действие препарата осуществляется регуляцией количества Т- и В-лимфоцитов, стимуляцией иммунологической реактивности и фагоцитоза. Препарат вводят внутримышечно по 5—10 мг ежедневно. Продолжительность курса лечения при общем количестве Т-лимфоцитов крови от 1,22 до $0,9 \cdot 10^9$ /л составляет 4—6 дней; при $0,98—0,77 \cdot 10^9$ /л — 5—7 дней; при менее $0,77 \cdot 10^9$ /л — 7—10 дней [Ткачук В. Н. и др., 1989].

В комплексном лечении хламидийных уретритов ряд авторов с успехом применяют растворы тимогена или тимоптина в виде инстилляций в уретру (ежедневно, на курс N 10—15) [Исаков В. А., Коваленко А. Л. и др., 1997].

По данным А. П. Ремезова и соавт. (1996), цитомедины следует применять на фоне постоянного иммунологического мониторинга, поскольку перестимуляция CD4+ лимфоцитов может привести к развитию аутоиммунных процессов; кроме того, при их назначении необходимо стимулировать фагоцитоз, назначая такие препараты, как йодиол, карбонат лития или эссенциале.

К иммуностимулирующим препаратам пептидной природы относятся также **миелопид** (В-активин), полученный из культуры клеток костного мозга млекопитающих (телят, свиней). Препарат восстанавливает показатели в первую очередь В-, а также Т-систем иммунитета, стимулирует продукцию антител и функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Вводят под кожу по 0,003—0,006 г ежедневно или через день, на курс 3—5 инъекций.

К иммуностимуляторам, применяемым при хроническом простатите, относятся также химические синтетические препараты.

Производные пармидина, воздействующие на иммуногенез и регенераторные процессы, стимулируя нуклеиновый белковый синтез:

- **пентоксил** — внутрь по 0,2 г 3 раза в день, 20—30 дней;
- **метилурацил** — внутрь по 0,5 г 4 раза в день, 14—21 день и больше;
- **оротат калия** — внутрь по 0,5 г 2 раза в день, 20—30 дней.

Производные имидазола:

- **левамизол** — стимулирует главным образом клеточный иммунитет и по своему действию на него подобен тимическим препаратам, что обусловлено взаимодействием с тимопоэтинрецепторами на поверхности клеток; оказывает также действие на лейкоциты и макрофаги, стимулируя их миграцию и хемотаксис. Назначают внутрь по 150 мг ежедневно в течение 3 дней, затем перерыв 1 нед (на курс 2—3 цикла). Сообщается о выраженном терапевтическом эффекте при лечении больных хроническим гонорейным простатитом сочетанного применения полибиолина и левамизола;

- **полибиолин** — биостимулирующий препарат из человеческой крови с противовоспалительным действием; способствует рассасыванию воспалительных инфильтратов и уменьшению боли. Назначают по 0,5 г в 5мл изотонического раствора натрия хлорида или 0,25—0,5 % новокаина внутримышечно (в первые 5 дней ежедневно, затем через день, на курс 9—10 инъекций). Левамизол применяют со 2-го дня по 150 мг через день, на курс 6 таблеток на фоне введения гоновакцины и бензилпенициллина [Корнелишин Н. Ф., 1991].

Производные диаминодифенилсульфона:

- **диуцифон** (в основном стимулирует Т-лимфоциты); назначают по 0,05—0,1 г внутрь ежедневно в течение 5 дней, перерыв 1 день.

Производные бензимидазола:

- **бемитил** — восстанавливает сдвиги в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, оказывает положительное воздействие на межклеточную кооперацию Т- и В-лимфоцитов, повышает Т-хелперную активность, существенно не влияя на Т-супрессорную регуляцию иммунного ответа; активизирует иммунорегулирующую функцию макрофагов. Принимают по 0,25 г внутрь 2 раза в день до еды циклами по 5 дней с 7—10-дневными перерывами, на курс — 2—3 цикла.

Производные индолуксусной кислоты:

- **индометацин** — нормализует бласттрансформацию Т-лимфоцитов, снижает функцию Т-супрессоров, что приводит к нормализации иммунорегуляторного показателя, ингибирует синтез простагландинов. Назначают по 0,025 г внутрь 3 раза в день или в виде свечей (по 0,05 г) 2 раза в день, 30 дней.

Структурный аналог карнитина:

- **милдронат** — нормализует повышенную концентрацию ЦИК и снижает уровень лизоцима сыворотки крови. Назначают по 0,25 г 2 раза в день, 14 дней.

Полиаминный иммуномодулятор:

- **полиоксидоний** — иммуномодулирующее, детоксицирующее, антиоксидантное, мембраностабилизирующее действие. Назначают по 6 мг внутримышечно 2 раза в неделю, на курс 10 инъекций.

Сульфонопиримидиновое производное изониазида:

- **изофон** — увеличивает количество основных субпопуляций лимфоцитов и повышает их функциональную активность, нормализует иммунорегуляторный индекс, устраняет дизиммуноглобулинемию, снижает уровень ЦИК. Назначают внутрь по 200 мг 3 раза в день в течение 3 нед.

В комплексном лечении хронического простатита применяют различные биогенные стимуляторы: **спленин** по 1—2 мл внутримышечно ежедневно, на курс 10—12 инъекций; **плазмол** по 1 мл внутримышечно ежедневно, на курс 10 инъекций, а также **АТФ**, **алоэ**, **ФиБС**, **пелоидодистиллят**, **стекловидное тело** в обычных терапевтических дозах.

При отсутствии противопоказаний (гипертоническая болезнь, нарушения сердечно-сосудистой деятельности, гиперкинезы) в комплекс лечения вводят **адаптогены**: сапарал — по 50 мг внутрь 2—3 раза в день, экстракт элеутерококка жидкий по 20—30 капель за 30 мин до еды 2—3 раза в день, настойку аралии по 30—40 капель за 30 мин до еды 2—3 раза в день, пантокрин по 30—40 капель (или 1—2 таблетки) за 30 мин до еды 2—3 раза в день, экстракт левзеи по 20—30 капель за 30 мин до еды 2—3 раза в день, настойку лимонника по 20—30 капель за 30 мин до еды 2—3 раза в день, настойку женьшеня по 20 капель за 30 мин до еды 2—3 раза в день. Один из эффективных адаптогенов — комбинированный препарат **Витамакс**, содержащий пчелиное маточное молочко, экстракт женьшеня, цветочную пыльцу и другие биокомпоненты, витамины, микроэлементы. Применяется **Витамакс** по 1 капсуле 1 раз в день утром после завтрака. Обычно назначается один из адаптогенов, который больной должен принимать в течение всего курса антибиотикотерапии, особенно при хроническом простатите хламидийной природы [Козлова В. И., Пухнер А. Ф., 1995].

А. П. Суворов и соавт. (1996) рекомендуют больным уретропростатитом в утренние часы одновременно с этиотропными медикаментозными препаратами для подавления жизнеспособности трихомонад, бактерий и вирусов, усиления процессов регенерации, оказания мочегонного и гипосенсибилизирующего действия принимать внутрь **настой растений**: цветы кубышки желтой, календулы, липы сердцевидной, ромашки ободранной, травы тысячелистника, череды трехраздельной, зверобоя продырявленного, мяты перечной, душицы, листа подорожника большого, корневища валерианы, рылец кукурузы и плодов шиповника. У больных, получавших фитосбор, быстрее исчезали субъективные признаки (резь, жжение в уретре, иррадирующая боль в промежности), а также патологические примеси в моче и секрете предстательной железы.

Цитокины представляют собой гетерогенную группу низкомолекулярных гликопротеинов, секретируемых различными клетками организма и обладающих широким спектром биологического действия. К ним относят

ся: интерлейкины, интерфероны, калоннестимулирующие факторы, факторы некроза опухолей и семейство трансформирующих ростовых факторов.

Цитокины являются стимуляторами специфического иммунитета, его развития и регуляции. Иницируя и развивая воспалительные реакции, они способствуют деструкции инфекционного агента, активно участвуют в хемотаксисе клеток воспаления, активируют микробоцидность и цитотоксичность макрофагов и лейкоцитов, препятствуя распространению инфекции в организме.

Назначение препаратов цитокинов должно основываться на оценке иммунограммы и пороводиться под ее контролем.

Особое значение среди цитокинов имеет интерлейкин-1 (ИЛ-1) — главный медиатор развития местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма. Его продукция при ответе на внедрение патогенов начинается в зоне первого контакта клеток-продуцентов с микроорганизмом, т. е. в области кожи, слизистых оболочек и региональной лимфатической ткани [Кетлинская С. А. и др., 1992]. ИЛ-2 является мощным активатором лимфоцитов и фагоцитов, стимулирующим главным образом Th-1 иммунный ответ и усиливающим тем самым антимикробную резистентность.

На основе рекомбинантного ИЛ-1 создан препарат **беталейкин**. Его подкожное введение по 1 нг/сут (на курс 3—5 инъекций) в комплексной терапии хронического простатита (хламидийной, гонорейной, уреаплазменной и другой этиологии) сопровождалось выраженным клиническим эффектом и положительными изменениями иммунологических показателей эякулята: повышением и нормализацией уровня ИЛ-8, ФНО- α , снижением концентрации ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , а также восстановлением количества и функциональной активности нейтрофилов. При этом его применение оказалось более эффективным, чем созданного на базе ИЛ-2 **ронколейкина** (в виде внутривенных инъекций по 500 тыс. МЕ на 10,0 мл изотонического раствора, медленно, на курс 3 инъекции с интервалом 2—3 дня): микробиологический анализ состава содержимого уретры, проведенный через 2 мес после лечения подтвердил элиминацию возбудителей в 95,8 и 94,12 % случаев, тогда как при использовании индуктора интерферона циклоферона (внутримышечно по 2,0 мл, на курс 10 инъекций) элиминация возбудителей происходила только у 83 % больных [Зиганшин О. Р., 2002].

Глава 8

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ УРЕТРОГЕННЫМ ПРОСТАТИТОМ

После комплексной терапии хронического простатита больные могут нуждаться в реабилитационных мероприятиях. Особенно часто такая необходимость возникает при значительной давности заболевания. Однако ряд авторов не являются сторонниками такой необходимости [Тиктинский О. Л., 1990, и др.]. Мы же обосновываем целесообразность проведения реабилитационных мероприятий следующими аргументами.

- Отсутствие или исчезновение клинических признаков хронического простатита после лечения еще не означает, что предстательная железа восстановила свою секреторную и барьерную функции. К концу лечения не успевает нормализоваться содержание лейкоцитов, лецитиновых зерен, цинка, простатического β -глобулина, кислой фосфатазы в секрете железы [Николаев А. А. и др., 1991; Горюнов В. Г. и др., 1994].
- Обычно после лечения хронического уретрогенного простатита остаются признаки местного иммунного дефицита, проявляющиеся, в частности, недостаточной функциональной активностью уретральных нейтрофильных гранулоцитов [Возианов А. Ф. и др., 1991], низким уровнем антибактериальных антител, защищающих эпителий от бактерий и обладающих способностью к адгезии с эпителием мочевых путей [Фаулер Дж. Е., 1988].
- Как правило, после антибиотикотерапии хронического простатита требуется длительный период для восстановления естественной защитной флоры уретры, которая у здоровых мужчин в 90 % случаев представлена грамположительными бактериями, стрептококками, стафилококками, дифтероидами [Stamey T. A., 1980]. Защитная микрофлора уретры наряду с другими факторами местной резистентности препятствует развитию поверхностной или инвазивной инфекции мочеиспускательного канала и предстательной железы. Доказано, что "бактериальный антагонизм" играет ключевую роль в защите мужской уретры от возбудителей ЗППП. Антибиотики (особенно широкого спектра действия) подавляют не только патогенную, но и защитную микрофлору уретры. В этих условиях патогенные или условно-патогенные микроорганизмы, попавшие на ее поверхность при половом контакте, вызывают воспаление не только уретры, но и не восстановившей свою барьерную функцию предстательной железы. При этом если инфекционный агент попадает в железу из уретры

лимфогенным путем. первичные симптомы хронического простатита (боль, дизурия и др.) могут возникать уже через несколько часов после заражения.

- Длительно сохраняющиеся аллергические и аутоиммунные последствия перенесенного хронического простатита, проявляющиеся, в частности, антибактериальными IgA (выявляющимися в секрете железы в течение 2 лет после лечения) и IgG, снижение которых в секрете железы наступает только через 6 мес после окончания лечения [Meares E. M., 1986]. По данным L. V. Shortliffe и соавт. (1981), антибактериальные секреторные IgA в секрете железы определяются даже через год после окончания лечения. По мнению Дж.Е. Фаулера (1988), подобные "субклинические инфекции" мужских половых органов, при которых выявляются антибактериальные IgA в секрете железы и семенной плазме, могут явиться одной из главных причин бесплодия. Например, IgA-антитела к кишечной палочке никогда не обнаруживались в семенной жидкости у мужчин, страдавших бесплодием, но не имевших инфекции мочевыводящих путей [Fowler J., 1982].
- Имеющаяся после лечения тестикулярная недостаточность, эстрогенизация гормонального фона, нарушение биосинтеза тестостерона в семенниках и его метаболитов в печени и предстательной железе [Имшинецкая А. П., 1983; Чернышев В. П., 1983], связанные с этими нарушениями высокий уровень прогестерона крови, изменение гипофизарной регуляции гонад [Барабанов Л. Г., 1989] также могут обусловить сохраняющиеся после лечения хронического простатита нарушения сперматогенеза и расстройство фертильности.

Приводим клиническое наблюдение.

Больной X., 32 лет, инженер, поступил в клинику 17.10.88 г. с жалобами на боль в промежности, паховых областях с иррадиацией в поясничную область, лобок, головку полового члена, выделения из уретры по утрам. Болен в течение 7 лет. Начало заболевания связывает с перенесенной гонореей, которую "лечил самостоятельно таблетками, но не долечил". Половой жизнью живет с 19 лет. Не женат. В течение 2 лет имеет постоянную половую партнершу.

При госпитализации общее состояние больного удовлетворительное, патологии внутренних органов не выявлено. Локальный статус: губки уретры отечны, гиперемированы, уретра при пальпации уплотнена и слегка болезненна. Железа имеет форму каштана, левая доля больше правой, на ее поверхности определяются участки бугристости и западения, консистенция тестоватая, с участками уплотнения. Правая доля упруго-эластической консистенции, поверхность гладкая. Границы железы четкие. Продольная бороздка сглажена, болезненна в точке проекции семенного буторка. Семенные пузырьки и железы Купера (бульбоуретральные железы) не пальпируются. Органы мошонки без патологии.

Двухстаканная проба: в первой порции мочи — хлопья и нити в виде запятой, оседающие на дно стакана, вторая порция — светлая, прозрачная. В мазках из уретры: лейкоциты — до 30 в поле зрения, клетки эпителия и слизь в значительном количестве; грамположительные кокки и палочки, гонококки, трихомонады и гарднереллы не обнаружены. При иммунофлюоресцентном исследовании соскоба из уретры выявлены хламидии. В секрете предстательной железы — лейкоциты до 50 в поле зрения в скоплениях, лецитиновые зерна — в небольшом количестве. Тест кристаллизации секрета 2+.

На основании данных обследования, в том числе тотальной уретроскопии, установлен диагноз: хронический тотальный хламидийный уретрит (переходный инфильтрат передней части уретры, литтреит, морганит, задний грануляционный уретрит, катаральный колликулит), хронический фолликулярный простатит.

Проведено лечение: простатил по 10 мг в/м ежедневно, всего 10 инъекций; химотрипсин по 10 мг в/м ежедневно — 10 инъекций; эскузан по 15 капель внутрь до еды 3 раза в день; сустанон-250 в/м — 1 мл однократно; массаж железы через день, всего 15 процедур, чередуя с индуктотермией железы — 10 процедур; промывания уретры раствором перманганата

калия (1:10 000) ежедневно — 25 процедур; инстилляций уретры 0,5 % раствором нитрата серебра через день — 8 процедур; тампонада уретры по Башкевичу с 2 % протарголом в глицерине по 2 раза в неделю — 4 процедуры; туширование семенного буторка 10 % раствором нитрата серебра 1 раз в неделю — 5 процедур; ректальные свечи с итриолом и белладонной ежедневно на ночь; с 30.10.88 г. — курс доксицилина по 0,1 г 2 раза в день в течение 21 дня.

К концу лечения исчезла боль, нормализовались форма и поверхность предстательной железы, исчезли клинические и уретроскопические явления уретрита и колликулита, а также очаговой инфильтрации, литтреита и морганита. В контрольных мазках из уретры гонококки, трихомонады и другая микрофлора отсутствовали. В контрольных мазках из уретры гонококки, плоского эпителия и слизь 3+. В секрете железы сохранился повышенный уровень лейкоцитов — до 25 в поле зрения, лецитиновые зерна в умеренном количестве. Больной выписан на амбулаторное наблюдение. Рекомендована регулярная половая жизнь с презервативом, лечение половой партнерши по месту жительства.

При очередном контрольном исследовании 19.11.88 г. в соскобе из уретры гонококки и трихомонады, а также другая микрофлора отсутствуют. В секрете железы лейкоциты — до 15 в поле зрения, лецитиновые зерна в умеренном количестве.

26.11.88 г. больной вновь обратился в клинику с жалобами на боль в промежности с иррадиацией в головку полового члена. За день до обращения имел половую связь без презерватива с постоянной сожительницей, которая еще не лечилась, так как вернулась из длительной командировки. Боль в промежности возникла через 10 ч после полового акта.

При осмотре губки уретры гиперемированы, отечны, свободных выделений нет. Левая доля железы имеет нечеткие границы, увеличена, на ее поверхности определяются участки западения и болезненности. Продольная бороздка сглажена. Двухстаканная проба: в первой порции мочи — нити в виде запятой, оседающие на дно стакана. В мазках из уретры гонококки, трихомонады и гарднереллы не обнаружены, выявлены грамположительные палочки, лейкоциты — до 30 в поле зрения, клетки эпителия и слизь 2+. В посевах отделяемого уретры и секрета железы (после предварительного мочеиспускания) выявлен рост кишечной палочки в титре $1 \cdot 10^4$ и $1 \cdot 10^6$ КОЕ/мл соответственно.

Диагностирован первичный хронический бактериальный простатит. Назначено лечение эритромицином по 1 г/сут в течение 14 дней, что привело к клиническому и микробиологическому выздоровлению.

При обследовании половой партнерши в посевах из уретры и шейки матки выявлена кишечная палочка в титре $1 \cdot 10^4$ КОЕ/мл, в соскобе из уретры найдены хламидии.

Приведенный пример иллюстрирует развитие первичного хронического уретрогенного простатита через несколько часов после полового заражения, что, по-видимому, свидетельствует о лимфогенном пути инфицирования предстательной железы в условиях сохраняющегося после лечения нарушения барьерной функции этого органа и отсутствия сапрофитной микрофлоры.

Комплекс реабилитационных мероприятий после терапии по поводу хронического простатита следует проводить с учетом имеющихся к этому показаний.

Одним из таких показаний является олигозооспермия* II степени, сочетающаяся с высоким уровнем пролактина крови (более 300 МЕ/мл). С целью снижения его уровня в комплекс лечебных мероприятий больным хроническим простатитом включают парлодел — алкалоид спорыньи, дающий целенаправленный пролактинингибирующий эффект [Машковский М. Д., 1993]. Препарат назначают по 1 таблетке 3 раза в день ежедневно в течение 3 нед. По данным Л. Г. Барабанова (1989), его применение при хроническом гонорейном простатите с эстрогенизацией гормонального фона, наличии тестикулярной недостаточности, снижении андроген-эстрогенного коэффициента и высоком уровне пролактина крови приводило к коррекции функции гипофизарно-гонадной и гипофизарно-надпочечни-

* Транзиторная олигозооспермия I степени может отмечаться после использования в комплексной терапии хронического простатита локальной гипертермии предстательной железы.

ковой систем (восстановление уровня фолликулостимулирующего, активация лютеинизирующего и лактотропного гормонов гипофиза, андрогенеза в семенниках, уменьшение эстрагенизации гормонального фона, восстановление уровня альдостерона крови). Парлодел может использоваться, по мнению автора, при лечении больных гонорейным простатитом с гиперпролактинемией и олигозооспермией II степени.

При сексуальных расстройствах на фоне хронического трихомонадного простатита эффективен сексуалтоник афродор-2000, который применяют по 1 драже 2 раза в день в течение 30 дней. В состав препарата входят: ацеткарбромал, оказывающий мягкое седативное действие, снимающий стресс, переутомление и страх сексуальной неудачи; алколоиды, содержащиеся в коре квербахо, — активирующие кровообращение в предстательной железе; а также токоферола ацетат, способствующий повышению урона тестостерона [Абдурахманов Р. М., Закиев Р. Р., 2002].

В реабилитационных мероприятиях также нуждаются лица, у которых хронический простатит ассоциирован с хроническим спастическим колитом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [Боржиевский Ц. К., Фельдман М. Ю., 1986], геморроем [Ikeuchi T. et al., 1991] и другими заболеваниями, при которых инфекционный агент может проникать в предстательную железу лимфо- или гематогенным путем в условиях, когда железа еще не восстановила утраченные функции, в первую очередь барьерную. Таким больным следует своевременно проводить лечение сопутствующих заболеваний, в том числе хирургическое. Например, по данным Е. Б. Мазо и соавт. (1993), наличие у больных хроническим простатитом, резистентным к общепринятой комплексной терапии, выраженного варикоцеле без патоспермии может служить показанием к хирургическому лечению последнего.

Довольно высокий процент пациентов, закончивших лечение по поводу хронического простатита, нуждаются в психотерапевтическом реабилитирующем воздействии. Это обусловлено сохранением у них патопсихологического интрапунктивного типа реагирования на болезнь (которая их "психологически волнует больше, чем что-либо другое в жизни"). Такие лица, по данным А. Е. Федоренко и В. Г. Коляденко (1991), в общей структуре больных, закончивших лечение по поводу хронического простатита, составляют 24 %. Другая, более многочисленная, группа больных (около 40 %), также нуждающаяся в лечении, — это изначально "низкотревожные" пациенты, которых соматические проявления, оставшиеся после курса лечения, "лишь несколько волнуют". По данным К. J. Egan, J. N. Krieger (1994), у больных хроническим простатитом с наличием болевого синдрома (многие из которых ранее получали антибактериальную терапию по этому поводу) при обследовании с помощью теста ММРІ и собеседования с психологом в 50 % случаев было установлено наличие депрессии. Авторы отмечают, что проблема взаимоотношений с окружающими, нарушения половой функции и проявления депрессии не устраняются стандартной терапией хронического простатита. В таких случаях с целью реабилитации мужчин, закончивших курс лечения по поводу хронического простатита, рекомендуется консультация психотерапевта, которым может быть поставлен вопрос о целесообразности применения антидепрессантов, или консультация у психотерапевта супружеских пар.

В период реабилитации больной должен вести ритмичную половую

жизнь (частота зависит от половой конституции, соматического состояния и в меньшей мере от возраста), предохраняясь от реинфекции с помощью презерватива. С целью повышения устойчивости организма к уретрогенной инфекции можно применять инстилляцию уретры 0,015 % водным раствором мирамистина (на курс 15 процедур). По данным А. Ф. Возианского простатита способствовало ликвидации в комплексной терапии хронической в области промежности и внизу живота, но и дизурии, приводило к нормализации состава секрета предстательной железы и восстановлению показателей состояния местного иммунитета, в частности функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов железы.

Профилактика уретрогенных ЗППП также может проводиться 0,05 % водным раствором хлоргексидина, цидиполом или октенисептом, которые вводятся в мочеиспускательный канал мужчины в количестве 2—3 мл.

Для профилактики реинфекции после комплексной терапии хронического простатита может быть назначена поливалентная вакцина "Солкоуровак", стимулирующая формирование IgA и, таким образом, нормализующая специфические и неспецифические защитные механизмы организма против инфекций, предотвращая образование колоний микроорганизмов на эпителии мочевых путей. Защиту против повторных инфекций мочевых путей обеспечивают входящие в ее состав пять типов бактерий: *E. coli* (6 различных штаммов), *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus morgani*, *Str. faecalis*. Вакцину вводят глубоко внутримышечно в ягодицу по 0,5 мл с интервалом 1—2 нед, на курс 3 инъекции, что обеспечивает ее активность в течение года. Ревакцинацию (0,5 мл) проводят по истечении еще одного года.

В реабилитационном периоде перспективным является санаторно-курортное лечение: грязелечение, озокеритотерапия, сульфидная бальнеотерапия на курортах Кавказских Минеральных Вод (Ессентуки, Кисловодск и др.), Астраханской области (курорт Тинаки), Новгородской области (Старая Русса), Сочи (Мацеста), Украины (Моршин, Бердянск, Трускавец, Евпатория, Алушка и др.). Впрочем, как указывают О. Л. Тиктинский и С. Н. Калинина (1994), климатического санаторно-курортного лечения простатита не существует. Можно лечиться и по месту жительства, используя привозную грязь для грязевых ректальных тампонов и аппликаций в виде "трусиков".

Лечебное действие ректальных грязевых тампонов состоит из двух фаз: первая фаза — рефлекторная — представляет собой ответную реакцию на воздействие теплового фактора и проявляется значительным увеличением кровенаполнения артериол, прекапилляров и капилляров, что приводит к улучшению трофики тканей прямой кишки и предстательной железы. Вторая фаза — нейрогуморальная — основана на повышении содержания биологически активных веществ (гистамина и др.) в слизистой оболочке прямой кишки, что повышает проницаемость тканевых структур для ионизированных неорганических и органических биологически активных компонентов грязи [Боржиевский Ц. К., Фельдман М. Ю., 1986]. Комплексно воздействий грязи через стенку прямой кишки на предстательную железу способствует улучшению обменных процессов и восстановлению функции железы [Двожковский Л. Д., 1974; Вейсфельд Д. Н., Голуб Т. Д., 1980]. Лечение грязевыми ректальными тампонами (подготовленную грязь вводят ректальным шприцем в прямую кишку до ощущения наполнения в количестве 150—200 мл, экспозиция 30 мин) проводят через день, на курс 8—10 процедур.

Наряду с грязевыми ректальными тампонами применяют аппликации озокерита по типу "трусиков". Озокерит имеет большую теплоемкость и

наименьшую теплопроводность по сравнению с такими пилоидами, как грязь и парафин. Механизм лечебного действия озокерита заключается в улучшении гемодинамики и процессов репарации в предстательной железе. Противовоспалительном и болеутоляющем эффектах. Озокеритовые "трусики" назначают через день. температура озокерита 40—42 °С, экспозиция 30 мин. на курс 8—10 процедур.

В период лечения грязевыми ректальными тампонами и озокеритовыми "трусиками", усиливающими секрецию предстательной железы, рекомендуется массаж железы 2—3 раза в неделю, на курс 8—10 сеансов [Боржиевский Ц. К., Фельдман М. Ю., 1986]. Проведение такого комплекса санаторно-курортного лечения с включением в него ЛФК приводило к уменьшению уровня лейкоцитов в секрете предстательной железы и нормализации феномена его кристаллизации у подавляющего большинства пациентов.

Продолжительность периода реабилитации в каждом случае определяется индивидуально в зависимости от сохраняющихся после лечения хронического простатита отклонений от нормы.

Следует подчеркнуть, что при проведении комплекса реабилитационных мероприятий и решении вопроса о его продолжительности необходимо динамическое обследование больного, включающее исследование секрета предстательной железы, спермограммы, уровня пролактина крови и т. д.

Глава 9

БОЛЕЗНЬ РЕЙТЕРА

Содержание

9.1. Этиология и патогенез	222
9.2. Клиническая картина, течение и прогноз	232
9.3. Диагностика	249
9.4. Лечение	251

Как указывалось выше, хламидии служат возбудителями большей части негонококковых уретритов, а болезнь Рейтера наиболее регулярно развивается у мужчин, страдающих именно этим видом воспаления мочеполовых органов. Поэтому многие авторы считают, что болезнь Рейтера является характерным осложнением урогенитального хламидиоза, а хламидии — непосредственной и самой частой причиной возникновения болезни Рейтера [Ковалев Ю. Н., 1987; Агабабова Э. Р., 1989; Schachter J., 1986].

Болезнь Рейтера характеризуется сочетанными поражениями мочеполовых органов в форме негонококкового (неспецифического) уретропростатита, воспалением глаз и суставов по типу асимметричного реактивного артрита. Возникает, как правило, вследствие инфицирования половым путем у лиц с генетической предрасположенностью, большей частью у носителей антигена гистосовместимости HLA-B27.

Это определение не является исчерпывающим, так как классическая триада (негонококковый уретрит, конъюнктивит и артрит) бывает далеко не у всех больных (так называемая неполная форма болезни Рейтера). Отдельные симптомы триады могут появляться не одновременно, а последовательно, со значительными интервалами. Наконец, болезнь Рейтера нередко представляет собой не триаду, а тетраду, включающую поражения кожи и слизистых оболочек. Возможны также висцеральные, неврологические и другие осложнения.

На тесную связь своеобразных острых воспалительных поражений суставов с наличием "стерильной" суставной жидкости, с передающимися половым путем негонококковыми уретритами было обращено внимание на международном симпозиуме в Монако в 1954 г. На симпозиуме было

предложено название "уретрооколоснивиальный синдром" и рекомендовано продолжить изучение этого заболевания в рамках проблемы негонококковых уретритов. Однако это название не завоевало популярности, пользуются им относительно редко. Большинство авторов применяют термины "болезнь Рейтера", "синдром Рейтера", "синдром Фассейже—Леруа—Рейтера", "реактивный уроартрит", "ревматоидоподобный артрит с очагом инфекции в мочеполовых органах", урогенный реактивный артрит, SARA (sexually acquired reactive arthritis), хламидийноиндуцированный артрит, уреоплазмаиндуцированный артрит и т. д. По-видимому, число синонимов превышает 90, но все же наиболее часто употребляется термин "болезнь Рейтера", или "синдром Рейтера", хотя этому автору и не принадлежит приоритет в описании данного заболевания.

В Международной классификации болезней 9-го пересмотра (МКБ-9) болезнь Рейтера входила в рубрику 099 "Другие венерические болезни", однако в связи с тем, что основным симптомом болезни Рейтера является суставной синдром, в МКБ-10 она была перенесена в рубрику "Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани", в подрубрику "Инфекционные артропатии" (шифр M00-M03).

Как писал J. D. Ogil (1994), "история синдрома Рейтера и реактивного артрита уступает только сифлису по запутанности и способности вызывать полемику". Ассоциация артритов с генитальными инфекциями была известна в течение нескольких столетий. По-видимому, первое известное описание этой триады сделал один из врачей Христофора Колумба после возвращения из второго плавания к берегам Америки в 1496 г. [Michle W., 1981]. Хирург Наполеона А. V. Yvan (1806) сообщал об офицере с уретритом, двусторонней офтальмией и последовательно возникшим асимметричным олигоартритом.

В. С. Brodie (1818) в своем ставшем классическим труде "Патологические и хирургические наблюдения при болезнях суставов" описал 5 больных с уретритом и полиартритом. Позже он отмечал, что иногда у этих больных развиваются конъюнктивит и ирит. В. С. Brodie и другие исследователи расценивали уретрит, сопровождающийся артритом, как гонорейный. Однако после открытия гонококка G. Neisser в 1879 г. такое положение было опровергнуто, так как появилась возможность отделить септический артрит при генерализованной гонококковой инфекции (септицемии) от асептического артрита.

Парижский дерматолог E. Vidal и окулист A. Terson сообщили в 1893 г. о заболевании, характеризующемся сочетанием уретрита, артрита, конъюнктивита, "бленнорейной кератодермии" и лимфаденита.

В 1899 г. M. P. Launois продемонстрировал связь между негонококковым уретритом, артритом, иритом, гонорейной кератодермией и кожными высыпаниями.

В 1916 г. немецкий военный врач N. Reiter описал молодого прусского солдата с негонококковым уретритом, полиартритом и конъюнктивитом после перенесенной бациллярной дизентерии. Ему удалось выделить из крови этого больного трепонемоподобный микроорганизм, названный им "spiroheta forans", который вызывал гибель животных. Повторные попытки выделить этот микроорганизм не увенчались успехом.

Несмотря на то что за 2 нед до публикации N. Reiter в немецком журнале во Франции появилась работа N. Fiessinger и E. Lerooy, наблюдавших сочетанные поражения уретры, суставов и глаз у военнослужащих во время эпидемии дизентерии в Сомме, синдром получил имя Рейтера, что и закрепилось вплоть до последнего времени в мировой литературе; это название получило широкое распространение после того, как в 1942 г. W. Bauer и E. P. Engleppro привели его в своей статье. В России первым сообщил о возникновении глазных и кожных проявлений у больного с доказанным негонококковым уретритом и артритом В. Станиславский в 1900 г.

Во время Второй мировой войны и после нее стало быстро возрастать число случаев болезни Рейтера, по-видимому, в связи с более широким знакомством практических врачей с клиническими проявлениями этого заболевания. Так, I. Raogep (1948) привел подробный анализ вспышки болезни Рейтера (344 случая) во время эпидемии дизентерии в Финляндии в годы войны. Сам N. Reiter в 1963 г. предложил классическую триаду (уретрит, конъюнктивит, артрит) называть болезнью Рейтера, если она возникает после инфекции уретры, а синдромом Рейтера — когда она является следствием ревматических заболеваний. Поэтому постдизенте-

рийные случаи нередко именуют эпидемической формой синдрома Рейтера в отличие от неэпидемической (спорадической) формы болезни.

Точных данных о заболеваемости болезнью Рейтера не имеется. Однако очевидно, что болезнь Рейтера в настоящее время является одним из самых частых видов острых и подострых артритов у мужчин молодого возраста. Ю. И. Йели-Керттула и А. Х. Вилппула (1986) утверждают, что "...синдром Рейтера, приобретенный половым путем и таким же образом поддерживаемый, возможно, является одной из основных проблем современной ревматологии". Так, при обследовании 500 мужчин с негонококковыми уретритами в Иркутском ревматологическом центре у 62 (12,4 %) [Горячев Ю. А., Аспер Т. В., 1987]. Большинство авторов-венерологов сообщают, что среди больных негонококковыми уретритами мужчин болезнь Рейтера регистрируется в 1—4 % случаев и чаще [Ильин И. И., 1991; Castegall R. D., 1975]. Следовательно, у мужчин с негонококковыми уретритами артрит развивается в 1,01 % случаев, тогда как интенсивный показатель заболеваемости урогенными реактивными артритами в Англии был всего 1,19 на 100 000 мужчин, т. е. в 845 раз меньше. Эти цифры подчеркивают закономерность возникновения реактивных артритов (и болезни Рейтера в том числе) у больных негонококковыми уретритами. Впрочем, как пишет Д. А. Бревертон (1991), "разграничение реактивных артритов и болезни Рейтера во многом является искусственным и, возможно, вскоре будет устранено", поскольку термин "реактивный артрит" обычно используют тогда, когда отсутствует "достаточный набор внесуставных проявлений для постановки диагноза болезнь Рейтера".

Группа экспертов ВОЗ (1980) утверждает, что примерно 10 % больных с хламидийной инфекцией мочеполовых органов могут иметь поражение суставов, глаз и изредка сердца. Частота болезни Рейтера в СНГ, по-видимому, столь же высока, как и в других странах. Об этом убедительно свидетельствует тот факт, что в отечественной литературе только за один 1991 год опубликованы сведения более чем о 2000 больных.

Однако это заболевание зачастую не распознается и больных лечат с разными диагнозами (ревматоидный артрит, псориатический артрит, болезнь Бехтерева, ювенильный ревматоидный артрит и др.). По данным Института ревматологии РАМН, правильный диагноз болезни Рейтера был установлен в дебюте заболевания только в 20 % случаев. Если врачи хорошо знакомы с симптоматикой болезни Рейтера, то она распознается достаточно часто, а в ряде клиник (Челябинский медицинский институт, МОНИКИ) наблюдается большое количество таких больных.

Среди 2045 больных болезнью Рейтера, данные о которых были опубликованы в СССР за 1981—1990 гг., 95,5 % связывали заболевание с половым инфицированием и возникновением воспалительного очага в мочеполовых органах. Среди 660 мужчин с доказанной и около 250 — с вероятной (малосимптомной) формой болезни Рейтера, наблюдавшихся в 1966—1989 гг. в Белградском институте ревматологии, постэнтероколитический синдром диагностирован всего у 57 (6,3 %) [Младенович В., 1991].

По данным Ю. Н. Ковалева (1987), только у 78 (12,8 %) больных из 601 в дебюте заболевания имел место энтероколит или неспецифический энтерит. И лишь у 15 (2,5 %) из этих больных в период, предшествующий воз-

никтозеном артрита, были обнаружены в посевах кала иерсинии, сальмонеллы, шигеллы Флекснера или антитела к ним в сыворотке, однако наряду с хламидиями в уретре или антителами к хламидиям в сыворотке крови.

Болезнь Рейтера по результатам 2045 обследований встречается в 15 раз чаще среди мужчин, чем среди женщин. По данным отечественной литературы, удельный вес женщин среди больных болезнью Рейтера составил 6,6 %, по нашим данным — 4,3 %, по сводной статистике V. Wright и J. Moll (1976), включающей также случаи постдисентерийного синдрома Рейтера, — 4,9 %, из 939 больных, наблюдавшихся M. Kousa (1978) — 3 %. В Англии в 1980 г. среди больных, у которых реактивный артрит сочетался с неспецифическим воспалением половых органов, женщины составили всего 5 %. Ряд авторов оценивают соотношение мужчин и женщин с болезнью Рейтера как 20:1 или даже 100:1, при постэнтероколитическом синдроме — как 16:1 [Бревертон Д. А., 1990; Miehle W., 1981]. У детей при болезни Рейтера соотношение мальчиков: девочек составляет, по данным V. Wright и J. M. H. Moll (1976), 4,5—5:1, а по данным О. В. Лысенко (2002) — 2,3:1.

9.1. Этиология и патогенез

В настоящее время многие авторы рассматривают болезнь Рейтера как мультифакторное (полиэтиологическое) заболевание со сложным патогенезом, в котором инфекционный агент играет роль пускового механизма, а затем включаются аутоиммунные и другие механизмы, причем дальнейшее течение заболевания и его рецидивы могут происходить после элиминации возбудителя. При болезни Рейтера возбудителей в суставной жидкости и синовиальной оболочке, как правило, не находят, хотя послужившая пусковым фактором инфекция обычно хорошо известна.

Большинство современных авторов считают, что симптомокомплекс венерического происхождения при болезни Рейтера в первую очередь обусловлен хламидиями*. Речь идет об урогенитальных штаммах *S. trachomatis* (серовары Д-К), которые являются наиболее частыми возбудителями негонококковых инфекций мочеполовых органов у мужчин и женщин. Болезнь Рейтера возникает у 1—4 % больных негонококковыми уретритами мужчин, но крайне редко регистрируется при отсутствии воспаления мочеполовых органов [Шубин С. В., 1984; Молочков В. А., Гостева И. В., 1996; Miehle W., 1981].

Прямые (при наличии возбудителей в мочеполовых органах) или косвенные (положительные серологические реакции с хламидийным антигеном) доказательства наличия хламидийной инфекции имеются у большинства пациентов с болезнью Рейтера. Например, Ю. Н. Ковалев (1987) нашел хламидии у 41,9 % больных, А. А. Тречиокас и соавт. (1985) — у 61,7 %, А. Л. Бакулез и соавт. (1999) — у 65,4 %, В. В. Дубенский — у 84,7 % и т. д.

В клинике кожных и венерических болезней Челябинского медицин-

* Хламидии могут быть не только пусковым фактором болезни Рейтера с реактивным артритом, но иногда служат причиной септических воспалений суставов, непосредственно проникают в их полость или синовиальную оболочку [Шаткин А. А. и др., 1973].

ского института хламидии в соскобах из уретры были обнаружены у 32,7 % больных болезнью Рейтера (при острой атаке — у 88,2 %), в клинике дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ — в 45,6 % случаев. Частью метода ПЦР, что подтверждается данными об использовании с этой целью метода ПЦР, что подтверждается данными об их обнаружении у детей, проходивших обследование в клинике Челябинского государственного медицинского института [Лысенко О. В., 2002].

Специфическую сенсibilизацию к хламидиям при болезни Рейтера обнаруживают даже чаще, чем самих возбудителей в мочеполовом тракте. Так, С. П. Кяушас (1990) установил с помощью РПГА иммунологические признаки хламидиоза у 63 % из 207 мужчин, больных болезнью Рейтера. Методом микроиммунофлюоресценции A. D. Vaughan-Jackson и соавт. (1972), M. Coussa и соавт. (1978) находили антитела к хламидиям у 80—87 % больных болезнью Рейтера, а L. H. Silveira и соавт. (1993) — у 62,1 % больных. Важно, что титр антител к хламидиям при болезни Рейтера всегда бывает существенно выше, чем при неосложненных патогонкокковых уретритах, причем по мере развития активного суставного процесса уровень антител значительно возрастает [Martin J. et al., 1984].

Таким образом, болезнь Рейтера достаточно часто осложняется негонококковыми уретритами хламидийной этиологии: примерно у $2/3$ больных выявляются те или иные признаки хламидийной инфекции. В то же время при других воспалительных заболеваниях суставов хламидии обнаруживаются редко: по данным С. В. Шубина (1981) — только в 3,7 % случаев.

Клинико-эпидемиологические наблюдения определенно указывают на инфекционную природу и высокую частоту заражения больных болезнью Рейтера половым путем. Почти у 90 % женщин — половых партнеров больных болезнью Рейтера — выявляют воспалительные поражения половых органов нередко хламидийной этиологии [Клинышкова В. М., Титов Н. В., 1985]. Ю. Н. Ковалев (1987) среди 135 женщин — половых партнеров больных болезнью Рейтера — выявил хламидии у 37,6—42,3 %, хотя использовал и не самые чувствительные методы лабораторной диагностики. Нам приходилось наблюдать эпидемиологические "цепочки", в которых у одних лиц диагностирован был лишь хламидиоз половых органов, а у других — болезнь Рейтера в полной или неполной форме.

О хламидийной этиологии болезни Рейтера также свидетельствует обнаружение хламидий и их антигенов в суставной жидкости и периактикулярных тканях пораженных суставов, особенно в начальной стадии заболевания.

В соответствии с современными представлениями сустав можно рассматривать как структуру, которая по своему анатомическому положению и биологическим особенностям облегчает повторяющуюся фиксацию антигенного материала и тем самым может расцениваться как потенциальный очаг местной антигенной стимуляции [Сигидин Я. А., 1994]. Как подчёркивает N. Zvaifler (1985), суставы являются поверхностными структурами и в связи с этим часто подвергаются небольшим травмам, приводящим к незначительно выраженным воспалительным изменениям с вероятным поступлением в суставную полость компонентов плазмы и реакцией на них синовиальных клеток. Значительная часть покровных синовиальных клеток (синовиоциты А) являются активными фагоцитами и способны за-

хватывать инфекционный или любой другой антигенный (либо аутоантигенный) материал, циркулирующий в крови, протекающей через синовиальную мембрану.

Впервые об обнаружении хламидий в пунктате из пораженного сустава сообщили J. Schachter и соавт. (1966). Позже А. А. Шаткин и соавт. (1973) изолировали хламидии из суставной жидкости у 1 из 4 больных (у 2 были неидентифицированные образования, похожие на хламидии). С. В. Шубин и соавт. (1986) выявили антигены хламидий в суставном выпоте пораженных суставов у 33 из 57 больных болезнью Рейтера. При этом лишь у 3 из этих больных хламидии имели типичные морфологические структуры, тогда как у 30 определялись мелкие образования, характерные для персистентной инфекции в культурах клеток (L-формы). А. С. Keat обнаружил антиген хламидий в биотипах синовиальной оболочки больных болезнью Рейтера с помощью иммунофлюоресцентной методики и электронной микроскопии после иммунопероксидажной обработки материала [Myint S., 1990].

М. U. Rahman и соавт. (1992) сообщили об обнаружении интактной хламидийной РНК и ДНК в биоптатах синовиальной ткани у больных, тогда как роста хламидий в культуре клеток синовиальных оболочек и уретры у них не отмечено. На основании полученных данных авторы делают вывод о важной роли на любой стадии болезни Рейтера не только присутствующих в синовиальной ткани хламидийных антигенов, но и интактных клеток этих микроорганизмов. Такого же мнения придерживаются А. М. Bantleg и соавт. (1994), подчеркивающие, что невозможность выявления хламидий при культуральном исследовании синовиальных тканей пораженных суставов объясняется локализацией закономерно обнаруживаемых ими хламидийных антигенов с помощью гибридомной технологии внутри клеток субсиновиального слоя.

Хламидийные артриты экспериментально воспроизведены у лабораторных животных. R. J. Gilbert и соавт. (1973) выделенными из сустава больного хламидиями интраартикулярно заразили кроликов и обезьян. Экспериментальные хламидийные артриты у животных чаще представляют собой септические артриты, отличаясь тем самым от артритов при болезни Рейтера, которые являются результатом "стерильного", реактивного воспаления.

Накопленные данные делают весьма вероятной гипотезу о хламидийной этиологии болезни Рейтера. Тем не менее все же возникают вопросы. В частности, почему это осложнение бывает у 1—4 % больных негонококковым уретритом, тогда как хламидии служат причиной 50—60 % случаев? Какие возбудители вызывают болезнь Рейтера в случаях, когда ни у самого больного, ни у его полового партнера нет хламидийной инфекции?

На первый вопрос частично отвечают полученные в последние годы данные о возникновении болезни Рейтера преимущественно у инфицированных хламидиями лиц, предрасположенных к суставным поражениям (см. далее). Кроме того, выдвинуто предположение, что не все серовары хламидий обладают артрогенными свойствами, т. е. все штаммы хламидий, полученные от больных болезнью Рейтера, принадлежат к одному иммунотипу. Эти штаммы в противоположность большинству штаммов хламидий при локализации поражений только в половых органах имеют некоторые биологические особенности, гетерогенность по типоспецифическим анти-

генным характеристикам и более высокие патогенные свойства [Шаткин А. А. и др., 1983].

Сложнее ответить на второй вопрос. Высказывается гипотеза о возможном развитии болезни Рейтера под влиянием гонококка, генитальных микоплазм или еще не выявленного предающегося половым путем возбудителя [Pollock P. S., Handsfield H. H., 1984; Liebling M. R. et al., 1994]. Известно, что примерно в 15—20 % случаев болезни Рейтера предшествует гонококковый уретрит. Сообщалось также об обнаружении с помощью ПЦР в синовиальной жидкости гонококков у 9 из 311 больных с этим заболеванием [Liebling M. R. et al., 1994]. Однако болезнь Рейтера, как правило, возникает тогда, когда гонококки полностью элиминированы из организма, причем противогонококковая терапия не может предотвратить развития птомов уретрита. Чтобы отграничить такие случаи от типичного септического гонорейного артрита, был предложен термин "постгонорейный артрит". Многочисленные наблюдения показали, что "постгонорейный артрит" (в том числе по частоте признаков хламидийной инфекции) ничем не отличается от обычных форм болезни Рейтера, возникающих после негонококковых уретритов [Порудоминский И. А., 1958].

Известны случаи появления болезни Рейтера на фоне гонорейного поражения уретры [Топоровский Л. М. и др., 1984] или глаз [Boik K., Kunde G., 1972], но противогонорейные препараты, устраняя симптомы гонореи, не влияют на течение болезни Рейтера. Если болезнь Рейтера можно расценить как закономерное осложнение негонококковых уретритов, то у больных гонореей она регистрируется в виде исключения. Так, И. И. Ильин (1966) среди 2109 больных негонококковыми уретритами мужчин наблюдал развитие болезни Рейтера в среднем у 2 % (среди больных хламидийным уретритом у 7,56 %), среди 2141 больного гонореей — лишь у 0,16 %. Э. Р. Агабабова и соавт. (1984) отмечают: "Возможность развития при гонорее реактивного артрита в настоящее время у подавляющего большинства исследователей вызывает сомнение". Не исключается возможность того, что гонококки способствуют активации, обострению ранее существовавшей у больного латентной инфекции другого рода, в частности хламидиоза, которая становится пусковым фактором болезни Рейтера. К сожалению, эту иницирующую инфекцию не всегда удается выявить.

В последние годы вновь в качестве агента, способного стимулировать развитие болезни Рейтера, стали называть один из видов генитальных микоплазм — *U. urealyticum*. Гипотеза о причинной роли микоплазм в развитии этого заболевания в прошлом имела отдельных сторонников [Шахова Ф. Б., 1963].

Микоплазмы обнаруживали в половых органах и суставном выпоте больных и их половых партнеров; проводились успешные эксперименты на зараженных лабораторных животных. Ряд авторов вызвали у животных микоплазменные артриты с отложением иммунных комплексов в синовиальной оболочке. Роль *M. hominis* и других классических микоплазм в отношении негонококковых уретритов и болезни Рейтера была затем отвергнута, но это не относится к уреоплазмам, которые способны вызвать первичное воспаление мочеполовых органов человека при половом инфицировании. Поэтому D. Taylor-Robinson и соавт. (1994) и др. допускают, что

уреаплазмы могут быть пусковым фактором болезни Рейтера. S. Nogowitz и соавт. (1994), исследовав отделяемое уретры, цервикального канала, синовиальную жидкость у 31 больного соответствующим заболеванием, используя культуральные, иммунофлюоресцентные и гибридные методы исследования, в 74 % случаев выявили наличие *U. urealyticum*. Авторы отметили также способность клонов мононуклеарных клеток синовиальной жидкости и периферической крови к пролиферации в ответ на стимуляцию антигенами уреаплазм. В то же время у 11 % больных выявлены *S. trachomatis* (в культуре клеток) или их антитела в синовиальной жидкости. Эти данные, по-видимому, указывают на то, что иногда болезнь Рейтера может быть обусловлена и уреаплазменной инфекцией.

В патогенезе болезни Рейтера имеется ряд невыясненных вопросов. Неясно, почему инфекционное воспаление слизистых оболочек мочеполовых органов обуславливает системное заболевание, если гематогенное распространение возбудителей не доказано, а возникающие экстрагенитальные поражения имеют, как правило, реинфекционную, возможно, аутоиммунную, природу, и играет ли оно роль в развитии его обострений. Резистентность к антибиотикам, подавляющим все микроорганизмы, считающиеся пусковыми факторами болезни Рейтера, некоторые особенности течения и результаты параклинических исследований дают возможность полагать, что в патогенезе болезни Рейтера большую роль играют неинфекционные факторы.

В первую очередь имеется в виду предрасположенность к заболеваниям суставов. О случаях болезни Рейтера у родственников сообщали K. R. Gough (1962) и др. G. W. Csonka (1969) установил, что 15 % близких родственников таких больных страдали различными ревматическими заболеваниями, тогда как среди родственников больных гонореей и неосложненными негонококковыми уретритами они наблюдались лишь у 2 %. J. C. Lawrence (1974), обследовав 110 близких родственников больных болезнью Рейтера, установил, что у них клинически выраженный сакроилеит встречался в 8 раз, а псориаз — в 14 раз чаще, чем в популяции. Эти данные, как и более упорное течение болезни в "семейных" случаях, позволили предположить роль генетических факторов в патогенезе болезни Рейтера.

Открытие лимфоцитарных антигенов гистосовместимости у человека (система HLA) подтвердило это предположение. Антигены, располагаясь на поверхности мембраны большинства клеток, являются иммунологическими и генетическими маркерами, тесно связанными с 6-й хромосомой человека. В 1973 г. D. A. Brewerton и соавт. в Лондоне и K. Aho и соавт. в Финляндии обратили внимание на то, что антиген HLA-B27 встречается у 90 % больных болезнью Рейтера, тогда как в соответствующих популяциях он выявляется лишь в 8—14 % случаев. Дальнейшие наблюдения в разных странах показали, что этот антиген закономерно (в 80—95 % случаев) обнаруживается у больных болезнью Рейтера, анкилозирующим спондилоартритом, иерсиниозным реактивным артритом, но редко встречаются у здоровых людей и при других видах патологии [Ковалев Ю. А. и др., 1983; Kousa M., 1978].

Болезнь Рейтера и анкилозирующий спондилоартрит часто диагностируются в Скандинавии, где антиген B27 имеется у 14 % населения, реже — в Англии и других странах Европы, среди белого населения США, у которых средняя частота B27 в популяции равна 7—8 %. В средней полосе Рос-

сии и на Южном Урале этот антиген обнаруживается у 7—12 % населения, у аборигенов Центральной Австралии он совсем не выявляется, но у них не встречаются ни болезнь Рейтера, ни анкилозирующий спондилоартрит.

Предполагают, что связь между болезнью Рейтера и антигеном B27 состоит в наличии у некоторых людей аномального гена, который определяет (или неадекватную иммунную реакцию) на некоторые бактериальные антигены, в том числе на хламидии. Недавно было высказано предположение, что антигены B27 сами ограничивают синовиальные цитотоксические CD4+ Т-клетки со специфичностью [Hermann E. et al., 1994], а также что B27-ассоциированные артриты опосредуются иммунным комплексом антигена HLA-B27 [Kollner N. et al., 1994].

Выдвигают и другое объяснение: антиген B27 настолько схож с предполагаемым возбудителем болезни Рейтера, что организм не вырабатывает защитных антител, предшествующих диссеминации инфекции [Svejgaard A. et al., 1974].

Нельзя не заметить, что гипотеза об "антигенной мимикрии" противоречит как предположению о полиэтиологичности болезни Рейтера и сходных с нею синдромов дизентерийного, иерсиниозного, сальмонеллезного и другого происхождения, так и современной концепции о патогенезе реактивных артритов и болезни Рейтера, которые не являются следствием гематогенной диссеминации бактерий, а представляют собой результат иммунного воспаления. В. А. Насонова и соавт. (1981) считают, что наличие общей антигенной детерминанты у возбудителей болезни и антигенов HLA ведет к слабой элиминации микроорганизмов, возникновению латентной инфекции и формированию аутоиммунного процесса. Роль латентной хламидийной инфекции в рецидивировании болезни Рейтера поддерживают также M. U. Rahman и соавт. (1992).

Установлено, что риск развития болезни Рейтера и других реактивных артритов при инфицировании соответствующим возбудителем в 10—25 раз выше у лиц, являющихся носителями антигена B27 [Kousa M., 1978].

Возникает также вопрос: как влияет отсутствие или наличие антигена B27 на клиническую картину и течение болезни Рейтера? Мнения по этому поводу довольно противоречивы. Одни авторы утверждают, что при отсутствии антигена B27 заболевание течет легче, не имеет склонности к хронизации и рецидивам; другие не находят существенной разницы в течении болезни Рейтера у лиц с B27 и при его отсутствии. Наконец, многие полагают, что антиген B27 обуславливает предрасположенность не только к артритам вообще, но лишь к сакроилеиту и спондилиту [Mladenovic V., 1980].

Особенно тяжелая форма болезни Рейтера описывается у больных с синдромом приобретенного иммунодефицита. Около 80 % этих больных имеют антиген HLA-B27. В патогенезе заболевания, помимо иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией, по мнению E. M. Alman и соавт. (1994), важное значение имеет относительное повышение числа CD8+ клеток.

Не вполне ясно, почему возникает болезнь Рейтера у лиц, в фенотипе которых отсутствует B27. Правда, приблизительно 70 % таких больных — обладатели антигенов системы HLA, которые перекрестно реагируют с B27, в том числе с B7, B22 и B42 [Arnett F. C. et al., 1977]. Согласно 24-му

обзору по ревматическим заболеваниям (1981), для болезни Рейтера характерно более частое, чем в здоровой популяции, носительство не только антигенов HLA-B27, но и B22 и B42.

М. З. Братанова и соавт. (1983) сообщают, что у больных болезнью Рейтера, имеющих, помимо антигена B27, также антиген A2, процесс обычно течет тяжелее, а при наличии антигена B35 — легко, без поражений позвоночника. Напротив, Ю. И. Ковалев (1987) нашел сочетание антигенов HLA-B27 + B35 у 75 % больных с затяжным, хроническим течением болезни Рейтера.

Болезнь Рейтера поражает преимущественно молодых мужчин сексуально активного возраста (возраст большинства больных 20—25 лет), хотя описаны случаи заболевания у детей, подростков, пожилых мужчин и женщин. Соотношение между женщинами и мужчинами в группе больных болезнью Рейтера 1:20—1:100, а при постэнтероколитическом синдроме — 1:10 [Miehle W., 1981]. Ю. Н. Ковалев (1987) наблюдал 2,68 % женщин в группе взрослых больных болезнью Рейтера насчитывающей 261 человек; V. Wright и J. M. H. Moll (1976) — 4,9 % из 939 больных (сводная статистика, охватывающая также случаи постдизентерийного синдрома); M. Kousa (1978) — 3 % из 173 больных. В Англии в 1980 г. среди больных, у которых артрит сочетался с неспецифическим воспалением мочеполовых органов, женщины составляли всего 5 %.

Такие данные заставляли думать, что предрасположенность к болезни Рейтера связана с полом. Однако P. S. Pollock и N. N. Handsfield (1984) полагают, что различие заболеваемости мужчин и женщин объясняется недостатками диагностики, а также тем, что многие большие группы больных болезнью Рейтера наблюдались в военных госпиталях. Лишь отдельные авторы говорят о примерно равном соотношении мужчин и женщин, больных болезнью Рейтера. V. I. Yli-Kerttula и соавт. (1983) диагностировали болезнь Рейтера или подозрение на нее у 73 женщин и 72 мужчин.

Все же связь заболеваемости с полом при болезни Рейтера нам кажется доказанной, и не только статистическими данными. Во-первых, половой диморфизм имеет место при большинстве ревматических заболеваний. Это нередко связывают с гормональным статусом больных, отражающимся как на неравномерном распределении заболеваемости среди мужчин и женщин, так и на различиях в клинической картине, что соответствует концепции влияния половых гормонов на аутоиммунные процессы [Алекберова З. С., Фоломеев М. Ю., 1985]. Во-вторых, сведения о редкости болезни Рейтера у женщин подтверждаются многолетними наблюдениями венерологов и ревматологов больниц, обслуживающих разнополое гражданское население. В-третьих, даже среди детей, у которых к тому же бывает постэнтерический синдром, чем болезнь Рейтера венерического происхождения, соотношение между девочками и мальчиками составляет от 1:3,2 до 1:4,5—5 [Лысенко О. В., 2002; Wright V., Moll J. M. N., 1976]. Наконец, эпидемиологические наблюдения многих авторов убедительно демонстрируют, что у половых партнеров мужчин с болезнью Рейтера выявляется, как правило, неспецифическое воспаление мочеполовых органов и только крайне редко классическая триада или "неполная форма" болезни Рейтера.

Особую роль в патогенезе болезни Рейтера многие авторы отводят инфекционному воспалению мочеполовых органов, которое, по-видимому, не только является исходным очагом возможной диссеминации патоген-

ных микроорганизмов, но и ведет к изменению реактивности организма. Особое значение придается воспалению предстательной железы, которое одни авторы [Rosenthal L. et al., 1971, и др.] находят у большинства мужчин с болезнью Рейтера, а другие [Ковалев Ю. Н., Ильин И. И., 1993; Мочески у всех больных. Важной является роль поражения предстательной железы при развитии этого заболевания и у детей, о чем свидетельствуют данные О. В. Лысенко (2002), в соответствии с которыми при тщательном обследовании простатит был выявлен у 95 % мальчиков с наличием болезни Рейтера.

Предположение о важной роли предстательной железы в патогенезе болезни Рейтера и других реактивных уроартритов было выдвинуто еще в 30-е годы. Высказывалось мнение, что причина преимущественного поражения мужчин сакроилеитом заключена в анатомических особенностях простатовезикулярной лимфатической сети. В 1963 г. A. Grimble нашел гемагглютинирующие аутоантитела к ткани предстательной железы у 20 из 21 больного с болезнью Рейтера, тогда как антитела к другим органам встречаются редко. Наличие аутоиммунных процессов при болезни Рейтера, в первую очередь связанных с воспалением предстательной железы, было затем показано в ряде работ И. И. Ильина и Ю. Н. Ковалева (1970—1983) и А. Н. Бонева (1985). Они обнаружили связь между титром противотканевых антител и длительностью (стадией) заболевания. У лиц с затяжным течением болезни наибольшая выраженность клинических симптомов обычно совпадала с высоким титром преципитирующих антител к гомологичным антигенам.

Ю. Н. Ковалев (1987) выявил антитела не только к ткани предстательной железы (у 96,7 % больных болезнью Рейтера II стадии), но и к синовиальной оболочке сустава (у 88,7 %), сосудистой оболочке глаза (у 30,6 %), коже (у 14,5 %). Им также обнаружены отложения иммунных комплексов и C₃ компонента комплемента в ткани предстательной железы, пораженных суставов и глаз при болезни Рейтера, что подтверждает гипотезу об аутоиммунном звене в патогенезе этого заболевания. Позже с помощью ПИФ в кожных высыпаниях больных болезнью Рейтера были обнаружены отложения депозитов IgG, IgM и C₃ компонента комплемента, протеина chsp60 и специфического липополисахарида хламидий [Magro S. M. et al., 1995].

По-видимому, следует принимать во внимание и тот факт, что у большинства больных болезнью Рейтера воспаление мочеполовых органов обусловлено хламидиями. Хламидии, как и другие микроорганизмы с облигатным внутриклеточным паразитированием, обладают высокой способностью к развитию аутоиммунной реакции [Glynn L. E., 1982; Mazolli S. et al., 1996].

К тому же перекрестное реагирование между некоторыми граммотрицательными микроорганизмами (все предполагаемые возбудители болезни Рейтера и синдрома энтерического происхождения граммотрицательны) и антигенами HLA-B27 может привести к аутоиммунным реакциям [Ebringer A. et al., 1976].

Длительное антигенное раздражение при персистирующей хламидийной инфекции мочеполовых органов иногда способствует появлению циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с патогенным потенциалом; ЦИК у

больных болезнью Рейтера находили Ю. Н. Ковалев (1987) и др. Патогенное значение ЦИК при болезни Рейтера признается не всеми, но аутоиммунный патогенез ее, по-видимому, не вызывает сомнений. Лимфоцитоплазмаферез — удаление из крови лимфоцитов, играющих важную патогенетическую роль в аутоиммунном воспалении, — ведет к снижению уровня ЦИК и дает положительный эффект при болезни Рейтера [Гембицкий Е. В., Глазунов А. В., 1985]. По нашим данным, на снижении уровня ЦИК и нормализации иммунного статуса основан клинический эффект фотофереза, который мы включали в комплекс терапии при болезни Рейтера.

Таким образом, хроническое инфекционное воспаление предстательной железы является важным звеном в патогенезе болезни Рейтера. Санация ее не только предотвращает инфекционные генерализованные осложнения, но и устраняет причины аутосенсibilизации. У больных с неизлеченным воспалением предстательной железы болезнь Рейтера течет наиболее упорно, имеет тенденцию к хронизации и рецидивам. Излечение урогенитального очага инфекции способствует более быстрому регрессированию поражений суставов и других органов.

В течении болезни Рейтера можно выделить две стадии. Стадия I — **инфекционно-токсическая**, когда образуется первичный очаг манифестной или латентной инфекции в мочеполовых органах, который по ряду причин становится исходным пунктом диссеминации возбудителей и поражения отдельных органов, в первую очередь суставов, и источником токсемии. В этот ранний период болезни при ликвидации воспаления в мочеполовых органах этиотропная терапия обычно успешна. Если лечение не дает эффекта, позднее развиваются иммунопатологические реакции, которые и выходят на первый план вместо инфекционного воспаления. Во II стадии — **аутоиммунной** — устранение инфекционного агента уже существенно не влияет на течение болезни, при которой формируются персистирующие или рецидивирующие очаги иммунного воспаления в суставах или других органах.

Гипотеза о стадийности течения болезни Рейтера, выдвинутая и обоснованная И. И. Ильиным и Ю. Н. Ковалевым (1974—1985), находит подтверждение в опытах на животных: при экспериментальном хламидийном артрите возбудители выявляются только в начальной фазе заболевания, при затянувшемся воспалении хламидии не обнаруживаются, а морфологический субстрат соответствует аутоиммунным, "реактивным" артритам. Важное значение иммунопатологических реакций в патогенезе болезни Рейтера признают практически все современные исследователи [Шубин С. В., 1984; Агабабова Э. Р., 1989; Catterall R. D., 1975]. В недавно проведенном исследовании нам удалось установить, что выявленные в семенной жидкости противохламидийные секреторные IgA чаще всего ассоциировались со II (аутоиммунной) стадией болезни Рейтера.

Особенности патогенеза болезни Рейтера у женщин изучены недостаточно. Как правило, в хорошо документированных случаях болезни Рейтера у женщин выявляются эндоцервицит и уретрит часто хламидийной этиологии, иногда аднексит, которые, вероятно, являются первичным очагом инфекции с последующей сенсibilизацией организма [Ковалев Ю. Н. и др., 1980; Willkens R. F. et al., 1981].

По данным А. В. Бакулева и соавт. (1999), самыми частыми признаками поражения мочеполового тракта при болезни Рейтера являются эндоцерви-

цит и сальпингоофорит, тогда как вульвагинит и уретрит встречаются реже.

Болезнь Рейтера у женщин протекает несколько легче, чем у мужчин, — чаще со стертыми формами урогенитального синдрома, реже сопровождается повторными атаками, реже ведет к хронизации суставного процесса, реже дает тяжелые висцеральные осложнения. О более легком течении болезни у женщин говорит, например, тот факт, что хронизация суставного синдрома имела место у 37 (23,9 %) мужчин из 155 и только у 1 (5 %) из 20 женщин [Сидельникова С. М. и др., 1986].

D. L. Smith и соавт. (1980) сообщили о 29 женщинах, у которых клиническая картина, HLA-фенотип и течение процесса полностью соответствовали болезни Рейтера у мужчин. I. Angulo-Cuesta и соавт. (1994) описали развитие болезни Рейтера у ВИЧ-инфицированной женщины-наркоманки. Авторы подчеркивают, что манифестация этого аутоиммунного заболевания может существенно утяжелять прогноз ВИЧ-инфекции, а последняя отрицательно влияет на течение неврологического и урогенитального синдромов.

У детей болезнь Рейтера диагностируется редко. Чаще наблюдаются ее неполные формы, трудные для диагностики. У детей старшего возраста и подростков половой путь инфицирования не является исключением [Ковалев Ю. Н., Ильин И. И., 1979; Iverson J. M. I. et al., 1975]. В других случаях заражение которыми произошло от больных матерей во время родов или позже. Например, R. K. Forster и соавт. (1970) выявили хламидии у детей, которых лечили от хламидийного конъюнктивита 7 лет назад. Персистенцию хламидий у детей, перенесших конъюнктивит новорожденных, описали также E. Rees и соавт. (1981).

K. Petsson и соавт. (1981) находили хламидии у 50 % новорожденных, инфицированных при прохождении родовых путей матерей, больных урогенитальным хламидиозом. Если инфицированные новорожденные не были своевременно санированы, хламидии у них могут сохраняться неопределенно долго в мочеполовых органах, конъюнктиве, ротоглотке. В. В. Делекторский и соавт. (1990) утверждают, что вялотекущая хламидийная инфекция встречается у 7—10 % детей из "хламидийных семей", причем персистенция и размножение возбудителей возможны не только в цилиндрическом, но и в многослойном плоском эпителии. Вялотекущая хламидийная инфекция мочеполовых органов служит причиной развития аутоиммунных реакций, а ее обострение под влиянием различных факторов, в том числе вследствие кишечных инфекций или простудных заболеваний, может способствовать развитию болезни Рейтера у предрасположенных лиц [Агабабова Э. Р., 1991]. Вспышка болезни Рейтера у детей, инфицированных во время родов, чаще происходит примерно в 3—4-летнем возрасте, но бывает и позднее [Iverson J. M. I. et al., 1975].

Приведенные данные позволяют допустить, что патогенез болезни Рейтера у детей идентичен таковому у взрослых и хламидии играют роль основного пускового фактора и выявляются не только в половых органах, но и непосредственно в суставной жидкости [Лысенко О. В. и др., 1995]. О вовлечении же в патологический процесс предстательной железы свидетельствуют ее воспалительные изменения, выявляемые гистологически [Ю. Н. Ковалев и др., 1998] или с помощью УЗИ [Лысенко О. В., 2002].

Ряд авторов отмечают корреляцию между антигеном HLA-B27 и развитием болезни Рейтера у детей [Лысенко О. В., 2002; Cuttica R. J. et al., 1992].

Среди заболевших болезнью Рейтера детей, так же как и среди взрослых, преобладают лица мужского пола. Так, R. J. Cuttica и соавт. (1992) указывают, что среди наблюдаемых ими больных было 22 мальчика и только 4 девочки. В группе больных, наблюдаемых О. В. Лысенко (2002), соотношение мальчики : девочки было 2,3:1.

9.2. Клиническая картина, течение и прогноз*

Клиническая картина болезни Рейтера состоит из уретрита, артрита и конъюнктивита. Нередко наблюдается поражение кожи и слизистых оболочек половых органов и полости рта, иногда сердечно-сосудистой системы и других органов. Однако в начале заболевания все симптомы триады присутствуют не всегда. Примерно у 40 % больных отдельные признаки болезни Рейтера появляются через 1—3 мес и позднее после начала заболевания.

При болезни Рейтера, как правило, вначале возникает очаг инфекции в мочеполовых органах; остальные симптомы появляются спустя более или менее продолжительное время или при рецидивах.

Однако уретрит и простатит при болезни Рейтера могут протекать с минимальными симптомами, не вызывая субъективных расстройств. Поэтому некоторые больные либо вообще не замечают этих поражений, либо не придают им значения, не связывают эти симптомы с поражением суставов. Вследствие этого у больных, обратившихся в ревматологические, терапевтические, неврологические или глазные клиники, симптомы поражения мочеполовых органов часто остаются не выявленными или на них обращают внимание позднее, при рецидивах болезни. Так, из 276 мужчин, поступивших в клинику кожных и венерических болезней Челябинского государственного медицинского института и клинику дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНКИ, артрит был диагностирован у 100 % больных, уретрит — лишь у 88 %, а простатит — у 62,5 %, тогда как при дальнейшем обследовании в клиниках эти поражения были выявлены у всех 100 % больных. Только 193 (72,3 %) больных считали первым симптомом уретрит, 65 (24,4 %) — артрит, 5 (1,5 %) — поражение глаз, 3 (0,7 %) — поражение кожи.

Мы наблюдали больных болезнью Рейтера, которые в начале заболевания получали лечение по поводу другой патологии у дерматологов ("бленнорейная" кератодермия была принята за грибковое поражение кожи, а малосимптомный уретрит не выявлен), невропатологов (острая боль в пояснице, обусловленная сакроилеитом и межпозвоночным артритом, боль, вначале расцененная как люмбаго), терапевтов и ревматологов (болезнь

Рейтера принимали за ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит и т. д.), окулистов (при длительном и безуспешном лечении идиодиклит со снижением остроты зрения расцениваемого как самостоятельное заболевание). Во всех случаях не проводилось тщательного обследования мочеполовых органов, а наличие у некоторых больных повышенного количества лейкоцитов в анализах мочи игнорировалось. Мы с осторожностью относимся к сообщениям о больных болезнью Рейтера, у которых якобы нет и не было воспаления мочеполовых органов. В частности, F. C. Agnett и соавт. (1976) утверждают, что болезнь Рейтера может проявиться только одним периферическим артритом у лиц, в фенотипе которых имеется HLA-B27. По-видимому, при целенаправленном урологическом исследовании таких больных были обнаружены те или иные признаки поражения мочеполовых органов.

Наблюдаемый нами больной Д., 29 лет, в течение 2 лет лечился у офтальмолога в связи с рецидивирующим задним увеитом, осложнившимся вторичной отслойкой сетчатки. Лишь при появлении артрита была заподозрена болезнь Рейтера. Мочеполовой очаг инфекции (хронический хламидийный уретропростатит) обнаружен нами во время консультации. При уточнении анамнеза оказалось, что увеиту предшествовал уретрит, вскоре исчезнувший после лечения антибиотиками.

Неодновременность возникновения (или выявления врачом) симптомов характерной триады служит причиной разногласий в описании последовательности поражений отдельных органов при болезни Рейтера. Поэтому своевременно эта болезнь диагностируется лишь у 20 % больных [Агабабова Э. Р. и др., 1978]. Вследствие этого не имеет практического значения разделение болезни Рейтера на классическую триаду и "неполную форму" (уретрит + артрит или уретрит + артрит + поражение глаз). Все клинические, иммунологические, рентгенологические и лабораторные показатели в таких случаях совпадают, а при достаточно длительном наблюдении (если не наступило стойкого излечения) обнаруживаются характерная триада или другие доказательства принадлежности заболевания к "сексуально приобретенным реактивным артритам" [Шубин В. С. и др., 1983; Calin A., 1981, и др.]. Ю. Н. Ковалев (1987) классическую триаду (или тетраду с поражением кожи) выявил у 191 (75,2 %) больного болезнью Рейтера, а у 63 (24,8 %) — лишь уретропростатит и артрит, причем почти у половины из них поражения глаз и (или) кожи возникли спустя 1—4 мес после госпитализации.

Относительно точное представление о последовательности и сроках появления тех или иных симптомов болезни Рейтера можно получить только у больных, которые сами заметили уретрит, возникший после половой связи. В наших клиниках у 72,5 % больных вслед за уретритом зарегистрирован артрит, у 14,8 % артрит предшествовало поражение глаз, а у 12,6 % — высыпания на коже или слизистых оболочках (табл. 9).

Поражения мочеполовых органов чаще проявляются в виде хламидийного, реже трихомонадного или "неспецифического" уретрита, который возникает обычно через 7—30 дней после половой связи. Уретрит редко бывает острым, с выраженными дизурическими расстройствами. Как правило, речь идет о подострых или малосимптомных формах уретрита со скудными выделениями и без заметных субъективных расстройств. Часто только обнаружение в соскобе со слизистой оболочки повышенного количества лейкоцитов, наличие патологических включений в моче и

* Раздел написан совместно с Н. М. Мыловым.

Таблица 9. Последовательность возникновения симптомов болезни Рейтера у лиц, первоначально заметивших у себя уретрит

Последовательность симптомов	Число больных	Время появления артрита после уретрита				
		до 30 дней	1—3 мес	4—6 мес	6—12 мес	более года
Уретрит → артрит → конъюнктивит	71	51	7	6	4	3
Уретрит → конъюнктивит → артрит	29	13	9	2	2	3
Уретрит → кожные поражения → артрит	25	15	6	2	1	1
Уретрит → артрит (неполные формы болезни Рейтера)	63	39	12	3	4	5

уретроскопические данные позволяют доказать воспаление мочеиспускательного канала.

Уретриту практически всегда сопутствует простатит или простатовезикулит. Уретрит может длиться месяцами и годами, хотя бывает и спонтанная ремиссия уретрита при сохранении других признаков болезни Рейтера. При урологическом обследовании в таких случаях диагностируют хронический простатит. Так, В. Т. Goh и соавт. (1983) описали 2 больных болезнью Рейтера без уретрита, из предстательной железы которых были изолированы хламидии.

Простатит при болезни Рейтера характеризуется субъективно бессимптомным, но очень упорным течением. Лишь немногих больных беспокоят боль и другие нарушения, обусловленные простатитом. Обычно простатит обнаруживается только при урологическом обследовании с многократной микроскопией секрета. Острые формы простатита с выраженным болевым синдромом и абсцессом предстательной железы у больных болезнью Рейтера описаны в виде исключения. Нередко терапевтическое исследование предстательной железы, грубый массаж ее в целях получения секрета, особенно при остром течении болезни Рейтера, приводят к обострению других симптомов — артрита или увеита (**симптом умышленной провокации**) [Ильин И. И., 1966; Rosenthal L. et al., 1971].

Редко у больных мужчин встречаются острый эпидидимит, куперит, острый цистит, пиелонефрит и некоторые другие более редкие осложнения мочеполовых органов, которые не имеют никаких особенностей, специфических только для болезни Рейтера.

О поражениях мочеполовых органов у больных болезнью Рейтера женщин уже упоминалось. Следует подчеркнуть, что из-за отсутствия или незначительности субъективных расстройств мочеполовых органов проследить динамику развития болезни Рейтера у женщин обычно не удается. Умеренные болевые ощущения у немногих женщин возникают при развитии хламидийного сальпингита и своеобразном поражении наружных половых органов — ширцинарном или язвенном вульвите.

Поражение опорно-двигательного аппарата (прежде всего суставов) представляет собой, как правило, наиболее выраженное проявление болезни Рейтера, часто доминирующее в клинической картине и определяющее тяжесть заболевания и его прогноз. Патология суставов носит ярко выраженный воспалительный характер, т. е. является артритом, который возникает обычно через 7—30 дней после начала уретрита. К началу артрита ин-

фекционный процесс в урогенитальной сфере уже не ограничивается поражением уретры, а захватывает предстательную железу. Поражения суставов возникают чаще через 7—30 дней после того, как больной заметил признаки уретрита, но иногда развиваются через месяцы и годы. Так, срок возникновения простатита после дебюта уретрита у 62,8 % больных не превышал 1 мес, у 18,1 % составлял от 1 до 3 мес, у 6,9 % больных — от 4 до 6 мес, у 5,8 % — от 7 до 12 мес, у 6,4 % — более года [Ковалев Ю. Н., 1987].

На первом этапе у большинства пациентов поражение суставов носит характер моноартрита или олигоартрита, с течением времени (в случаях хронизации процесса) суставной синдром становится полиартикулярным. Обычно артрит суставов конечностей отличается остротой воспаления, протекает с выраженным отеком периартикулярных тканей, их болезненностью, гиперемией и гипертермией, наличием выпота в полости сустава; во многих случаях артрит сопровождается общими реакциями в виде лихорадки, слабости [Шубин С. В., 1981]. В противоположность сказанному поражение крестцово-подвздошных суставов и позвоночника не вызывает сильных болей и даже может иметь субклиническое течение.

Излюбленной локализацией артрита при болезни Рейтера являются суставы нижних конечностей: коленные, голеностопные, плюснефаланговые и межфаланговые. При поражении суставов пальцев стоп часто можно видеть так называемую лучевую локализацию, т. е. поражение всех суставов одного пальца, что сопровождается диффузным равномерным припуханием мягких тканей и придает пальцу вид "сосиски" (рис. 18).

В развернутых случаях болезни воспаление способно поражать любой сустав. Описаны артриты всех суставов рук, крестцово-подвздошных суставов, дугоотростчатых и атлантозубовидных суставов позвоночника, височно-нижнечелюстных, грудиноключичных и других суставов [Агабабова Э. Р. и др., 1980; Шубин С. В., 1981; Картвелишвили Е. Ю., 1990; Картвелишвили Е. Ю. и др., 1991; Forrester D. M., 1990; Halla Y. T. et al., 1988]. По данным U. Deesamchok и T. Tumrasvin (1993), периферические суставы были поражены у 88,2 %, а крестцово-подвздошные — у 22 % лиц с болезнью Рейтера. По сводной статистике W. Wright и Y. Moll (1976), при болезни Рейтера обычно бывают поражены 5 или 6 суставов. В клинике кожных и венерических болезней Челябинского государственного университета при развернутой картине болезни Рейтера полиартрит зарегистрирован у 64,2 % больных, олигоартрит — у 31,4 %, моноартрит — у 4,8 %, а среднее число пораженных суставов составило 5,87.



Рис. 18. "Сосисковидная" деформация III пальца кисти (радиальный артрит межфаланговых суставов), поражение потевых валиков и потевых пластинок стоп; конусовидные роговые папулы. Кера-тодермия.



Рис. 19. Болезнь Рейтера. Резкая атрофия мышц плечевого пояса. Кератодермия.

Характерная для дебюта болезни Рейтера асимметрия артрита суставов ног сохраняется и при генерализации патологического процесса, но при этом часто меняется сторона поражения (например, при правостороннем артрите голеностопного сустава присоединяется поражение левого коленного); эта особенность получила в литературе наименование симптома "лестницы".

Во многих случаях болезни Рейтера уже на ранней стадии возникает, а затем быстро прогрессирует **мышечная атрофия**, способная достигать тяжелых степеней (рис. 19, 20). Патогенез мышечной атрофии неясен; вероятно, она является результатом нервно-трофических нарушений.

Важную особенность болезни Рейтера представляют собой частые поражения внесуставных элементов опорно-двигательного аппарата: бурситы, тендиниты, фасцииты, периоститы, патология мест прикрепления к костям связок и сухожилий (так называемые энтезопатии) с образованием остеофитов (шпор) [Агабабова Э. Р., 1989; Mladenovic V. et al., 1974]. Особенно характерна локализация названных изменений в области пяточных бугров, это сопровождается обычно сильными и упорными талалгиями.

Наличие подпяточных бурситов, ахиллобурситов, периоститов и шпор пяточных костей дает основания подозревать у молодых пациентов болезнь Рейтера даже при отсутствии других клинических симптомов этого заболевания [Агабабова Э. Р., 1989].

Поражение позвоночника встречается гораздо реже артрита суставов конечностей, может протекать как атипичный анкилозирующий спонди-



Рис. 20. Болезнь Рейтера. Артрит правого тазобедренного и крестцово-подвздошного суставов. Атрофия мышц ягодицы и бедра. Псориазiformные высыпания.

лит, но во многих случаях процесс ограничивается сакроилеитом, который у части больных не имеет четких клинических проявлений и распознается только рентгенологически.

Рентгенологические изменения костно-суставной системы при болезни Рейтера изучены менее подробно, чем при многих других заболеваниях, поражающих кости и суставы (например, ревматоидном артрите, болезни Бехтерева). Разработка данного вопроса продолжается и не потеряла актуальности, поскольку рентгенологическое исследование оказывает существенную помощь в постановке диагноза (особенно в проведении дифференциальной диагностики), представляет собой метод объективной прижизненной оценки патоморфологических изменений и эволюции болезни, а также в значительной степени ее прогноза.

Рентгенодиагностика болезни Рейтера оказывается возможной несмотря на то, что все встречающиеся при ней рентгенологические симптомы не являются патогномичными. Рентгенологический диагноз основывается на учете не только самих симптомов, но и их сочетаний, локализации, выраженности, сроков появления, темпов и направленности эволюции. Выделен целый ряд особенностей рентгенологической картины болезни Рейтера, позволяющих проводить дифференциальную диагностику со сходными заболеваниями (прежде всего с ревматоидным и псориатическим артритом, с болезнью Бехтерева).

Основной рентгенологической методикой, наиболее широко используемой при диагностике болезни Рейтера, является стандартная (экранная)



Рис. 21. Дистальные отделы стоп. Асимметричный артрит, поражение III плюснефалангового сустава правой стопы.

вая диагностика поражений позвоночника и таза при болезни Рейтера базируется также главным образом на стандартной рентгенографии с использованием современных усиливающих экранов, но возможности ее здесь намного меньше, чем в случаях артрита суставов конечностей. Расширяют диагностические возможности классической методики (стандартной рентгенографии), но не заменяют ее компьютерная томография и ядерно-магнитно-резонансная томография, являющиеся новейшими техническими достижениями, которые все больше внедряются в практику и быстро совершенствуются; в настоящее время их следует рассматривать как дополнительные виды исследования, необходимые в сложных, диагностически трудных случаях.

При диагностике вызванных болезнью Рейтера поражений опорно-двигательного аппарата имеет несомненные перспективы использование ультразвукового исследования. Это обусловлено наиболее высокой информативностью данного вида исследования в отношении патологии мягких тканей, частое и тяжелое поражение которых как раз свойственно болезни Рейтера.

Как и другие хронические артриты, болезнь Рейтера на ранней стадии поражения сустава вызывает в его области припухание мягких тканей, остеопороз и кистовидные просветления костной ткани. На рентгенограммах коленных суставов в разгар воспалительного процесса можно обнаружить скопление внутрисуставного экссудата [Смирнов А. В., 1995]. При хронизации артрита присоединяются сужение суставных щелей, эрозии костей, подвывихи. В дистальных отделах стоп при болезни Рейтера часто бывает асимметричный по тяжести или даже односторонний артрит плюснефаланговых суставов. В отличие от ревматоидного артрита чаще поражаются I, II и III плюснефаланговые суставы (рис. 21).

Клинически и рентгенологически поражение дистальных отделов стоп при болезни Рейтера бывает в ряде случаев схоже с подагрическим артритом — при локализации артрита в I плюснефаланговом суставе с высокой местной активностью воспалительного процесса и с псориатическим арт-

рентгенография. Она имеет чрезвычайно высокую информативность при исследовании суставов конечности, превзойти которую способны лишь немногие другие методики: рентгенография с использованием специальных пленок с повышенным фотографическим разрешением, безэкранный рентгенография, микрофокусная рентгенография с прямым или непрямым (оптическим) увеличением изображения [Лебанин А. Л. и др., 1992]. Луче-

ритом — при "лучевой" локализации и симптоме "сосиски" [Смирнов А. В. и др., 1994].

Эрозивный артрит суставов дистальных отделов стоп при болезни Рейтера, как правило, не достигает значительной тяжести и распространенности, здесь нет склонности к образованию анкилозов, казуистикой являются случаи остеолита. В области диафизов плюсневых и фаланговых костей стоп изредка встречаются периоститы, которые носят линейный характер и имеют небольшую выраженность [Смирнов А. В., 1995].

Гораздо более высокую диагностическую ценность имеет обнаружение рентгенологических изменений в проксимальных отделах стоп, поражение которых особенно свойственно именно болезни Рейтера и гораздо реже встречается при других заболеваниях. Ахиллобурсит вызывает утолщение мягких тканей и затемнение участка между ахилловым сухожилием и задневерхней стороной пяточного бугра, что указывает на значительное скопление воспалительного экссудата в пораженной слизистой сумке. Подпяточный бурсит проявляется на рентгенограммах менее отчетливо, в выраженных случаях можно видеть утолщение мягких тканей снизу пяточного бугра. Воспалительный процесс в пяточных областях не ограничивается поражением мягких тканей и вызывает также изменения костей. На боковой рентгенограмме обнаруживаются эрозии задней и нижней поверхности пяточного бугра, к которым довольно скоро присоединяются первые признаки образования остеофитов (шпор) в местах прикрепления (рис. 22). Одновременно с названными изменениями пяточных костей могут развиваться периоститы, которые локализуются преимущественно на задневерхних поверхностях и имеют обычно бахромчатый характер (рис. 23). Важно отметить, что при болезни Рейтера рентгенологические изменения в пяточных областях являются, как правило, двусторонними. Если проводимая терапия начата рано и достигает эффекта, то прогрессирование перечисленных рентгенологических симптомов прекращается и они могут претерпевать даже обратное развитие. В случаях с неблагоприятной эволюцией выраженность изменений усиливается, особенно часто больших размеров достигают шпоры. В период текущего воспалительного процесса контуры шпор неровные (рис. 24). В литературе такие шпоры получили наименование "пушистых" или "рыхлых". С течением времени при уменьшении активности патологического процесса контуры шпор становятся ровными и четкими.

Во всех случаях болезни Рейтера при рентгенографии пяточных костей целесообразно захватывать все проксимальные отделы стоп, так как пато-



Рис. 22. Проксимальный отдел стопы. Эрозивные изменения задней и нижней поверхности бугра пяточной кости, начальные явления формирования остеофита ("шпоры") на нижней поверхности пяточного бугра.



Рис. 23. Пяточная кость. Периостальные изменения.

логический процесс может при этом локализоваться в предплюсневых суставах, вызывая эрозивный артрит (рис. 25). Этот артрит обычно небольшой тяжести, однако при неблагоприятном течении болезни он способен достигать значительной выраженности и приводить к многочисленным эрозиям костей и анкилозированию. При хроническом течении болезни можно встретить в проксимальных отделах стоп маленькие кальцинаты мягких тканей в местах расположения слизистых сумок и по ходу сухожилий и мышц (рис. 26).

Артрит голеностопных, коленных и тазобедренных суставов при болезни Рейтера не имеет ярких рентгенологических особенностей и.

кроме асимметричности, совпадает с картиной поражения этих суставов при ревматоидном артрите, болезни Бехтерева и псориатическом артрите.

Суставы верхних конечностей вовлекаются в патологический процесс при болезни Рейтера гораздо реже, чем суставы ног. Асимметрия поражения мало свойственна этой локализации. Для болезни Рейтера характерно относительно легкое течение артрита суставов рук, хотя в редких случаях и здесь могут развиваться тяжелые изменения.

Из различных локализаций патологического процесса в осевом скелете при болезни Рейтера



Рис. 24. Пяточная кость. На нижней поверхности пяточного бугра — остеофит ("шпора") в сочетании с участком деструкции.



Рис. 25. Проксимальный отдел стопы. Эрозивные изменения нижних поверхностей пяточной и кубовидной костей.

дромом. Во многих работах прошлых лет, посвященных рентгенологической характеристике болезни Рейтера, традиционно подчеркивалось положение, что для болезни Рейтера характерен односторонний сакроилеит. В последние годы проведена проверка этого на большом материале. Показано, что сакроилеит при болезни Рейтера почти всегда двусторонний, а асимметрия может касаться лишь степени тяжести изменений [Смирнов А. В. и др., 1994; Prohaska E. et al., 1986]. Непосредственно по рентгенологической симптоматике сакроилеит при болезни Рейтера ничем не отличается от такового при других заболеваниях. Вместе с сакроилеитом в отдельных случаях обнаруживается симфизит.

В грудном и поясничном отделах позвоночника болезнь Рейтера изредка вызывает анкилоз сегментов за счет образования синдесмофитов. Кроме того, в нижней трети грудного и в верхней половине поясничного отделов можно встретить кальцинаты паравертебральных мягких тканей (рис. 27).

Учитывая частоту и диагностическое значение рентгенологических симптомов болезни Рейтера, следует считать рациональным объемом исследования рентгенографию дистальных отделов стоп в прямой проекции, проксимальных отделов стоп в боковой проекции и обзорный снимок таза (с экранированием голеней у лиц мужского пола). Из-за медленных

наибольшее значение имеет сакроилеит (особенно при дифференциальной диагностике с ревматоидным артритом). По данным разных авторов [Шубин С. В., 1981; Смирнов А. В., 1995; Prohaska E. et al., 1986], сакроилеит можно обнаружить у 1/3 пациентов с болезнью Рейтера, причем в основном при хроническом течении заболевания. Сакроилеит обычно не определяет тяжести болезни Рейтера, может протекать с незначительным болевым син-



Рис. 26. Проксимальный отдел стопы. Кальцинаты мягких тканей вблизи нижней поверхности кубовидной кости.



Рис. 27. Поясничный отдел позвоночника. Паравертебральный кальцинат по левой стороне позвоночника на уровне диска L₄-L₅.

темпов эволюции рентгенологических изменений повторная рентгенография (для оценки динамики патологического процесса) показана не ранее чем через 5—6 мес для суставов конечностей и 10—12 мес для таза и позвоночника.

Поражение глаз обычно протекает в форме легкого двустороннего конъюнктивита (рис. 28), длящегося 5—7 дней и исчезающего без лечения. Бывают более короткие (1—3 дня) и более затяжные формы. Конъюнктивит средней тяжести и тяжелый иногда сочетается с эписклеритом и кератитом, последний изредка осложняется изъязвлением роговицы.



Рис. 28. Двусторонний конъюнктивит средней тяжести у больного болезнью Рейтера.

дней и подошв, распространенная "бленнорейная" кератодермия, эрозии слизистых оболочек рта, псориазиформные эритематозно-сквамозные высыпания, полиморфные эритемы, уртикарные и узелковые высыпания, паронихии, поражения ногтей. Они встречаются более чем у половины больных. Так, М. Kousa (1978) находил их у 74 % больных болезнью Рейтера, Ю. Н. Ковалев (1987) — у 61.4 %.

Цирциарный баланит — воспаление головки полового члена — является наиболее ранним поражением кожи при болезни Рейтера, появляется обычно в первые дни после инфицирования. В первой стадии болезни Рейтера он выявляется у 34.4 %, во второй — у 11 %. Он характеризуется ярко-красными поверхностными эрозиями, которые иногда поражают не только головку полового члена, но и препуциальный мешок, имеют тенденцию сливаться в большие очаги с фестончатыми, четко очерченными краями (рис. 29). Иногда очаги могут изъязвляться. Цирциарный баланит может через несколько недель после появления спонтанно разрешиться, но рецидивирует во время обострения болезни.

Ксеротический баланит проявляется паракератотическими папулами, возникающими на месте эрозий головки полового члена. Обычно служит проявлением второй стадии болезни Рейтера. Клинически характеризуется папулами, покрытыми корками или чешуйками, располагающимися на слегка инфильтрированном основании (рис. 30). Существует от нескольких недель до многих месяцев, хорошо поддается местной терапии, рецидивирует при обострении болезни Рейтера.

Поражения слизистых оболочек при

Реже и позже, чем конъюнктивит, возникают иридоциклит и задний увеит.

Рецидивирующий иридоциклит и задний увеит могут привести к заметному снижению остроты зрения и даже к слепоте. Ю. Н. Ковалев и И. И. Ильин (1984) описали экссудативную отслойку сетчатки и вторичную глаукому у больных болезнью Рейтера.

Поражения кожи и слизистых оболочек при болезни Рейтера многообразны. К ним относятся цирциарный и ксеротический баланит, "бленнорейная" кератодермия ла-



Рис. 29. Цирциарный баланит у больного болезнью Рейтера.



Рис. 30. Ксеротический баланит с желтовато-коричневыми папулами при болезни Рейтера.

Рис. 31. Кольцевидные очаги на языке при болезни Рейтера.

болезни Рейтера локализуются на небе (цирцинарный уранит), слизистой оболочке щек, десен, языка, губах. Они начинаются с безболезненных пятен, на поверхности которых образуются эрозии или изъязвления с участками десквамации слизистой оболочки белесоватого цвета, которые могут располагаться кольцевидно на языке, напоминая "географический язык" (рис. 31). Мы считаем эрозии слизистой оболочки полости рта с участками

десквамации слизистой оболочки типичными симптомами болезни Рейтера, помогающими дифференциальной диагностике в сомнительных случаях. Они обнаруживаются одинаково часто при первой и второй стадиях болезни Рейтера.

Бленнорейная кератодермия отличает болезнь Рейтера от гонорейного артрита и других воспалительных поражений суставов. Кератодермия начинается с высыпаний на подошвах (значительно реже на ладонях) красных пятен, которые затем трансформируются в пустулы, а позднее — в конусовидные роговые папулы или толстые, покрытые корками бляшки (рис. 32). Бленнорейная ке-



Рис. 32. Кератодермия подошв у больного болезнью Рейтера.

ратодермия может локализоваться и на других участках кожи (рис. 33) или иметь распространенный характер. Недавно описана бленнорейная кератодермия головки полового члена у обрешанного пациента с болезнью Рейтера [Edirisinhe D. N. et al., 2002].

Диссеминированные псориазиформные высыпания, как и распространенная кератодермия, обычно появляются в поздней стадии у больных с тяжелыми формами болезни Рейтера. Они



Рис. 33. Папулезный кератодермический очаг на туловище при болезни Рейтера.

представляют собой розовые или красные папулы или бляшки, покрытые мягкими корко-чешуйками (рис. 34).

Распространенные кератодермии, а также псориазиформные высыпания обычно сопутствуют наиболее тяжелым формам болезни Рейтера. По данным С. М. Magro и соавт. (1995), гистологическая картина псориазиформных высыпаний при болезни Рейтера проявляется особенностями, характерными для пустулезного псориаза в сочетании с поверхностным лейкокластическим васкулитом, признаки которого в наибольшей степени выявляются в капиллярах сосочков дермы. Мы также наблюдали у больного болезнью Рейтера подобные гистологические признаки в псориазиформных очагах на коже голеней (рис. 35—37). При прямом методе иммунофлюоресценции в псориазиформных, кератодермических



Рис. 34. Псориазиформные высыпания в области голеней у больного болезнью Рейтера.



Рис. 35. Псориазиформный элемент при болезни Рейтера: паракератоз, акантоз, неспецифический воспалительный инфильтрат дермы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 80$.

очагах и в видимо здоровой коже больных со II стадией болезни Рейтера выявляются диффузные отложения IgG в основном веществе сосочкового, верхней части сетчатого слоев дермы (рис. 38, 39). Это может использоваться при диагностике и дифференциальной диагностике болезни Рейтера.

При болезни Рейтера часто поражаются ногти с развитием подногтевого гиперкератоза, утолщением и ломкостью ногтевых пластинок.

Поражения внутренних органов в первую очередь

проявляются нарушением сердечной деятельности. Чаще всего в остром периоде болезни наблюдается преходящая тахикардия. У 10—35 % больных на ЭКГ выявляют различные отклонения. Субъективные расстройства и патологические изменения при исследовании бывают реже, чем изменения на ЭКГ. Обычно обнаруживают мио- или перикардит, изменения венечных сосудов, аортит. Описан полный сердечный блок с последующим развитием аортальной недостаточности, которая в ряде случаев приводила к летальному исходу или требовала пересадки клапана [Hoogland V. T. et al., 1994]. Отмечали также

плеврит, гломерулонефрит [Inglis F. G. et al., 1994] и пиелонефрит разной тяжести, флебиты, лимфадениты, различные гастроинтестинальные нарушения, включая ишемический колит [Lempp F. et al., 1985]. Наблюдавшиеся у некоторых больных вторичные амилоидоз, желудочные кровотечения и др., по-видимому, были обусловлены не болезнью Рейтера, а побочным действием лекарственных средств (кортикостероидные гормоны, салицилаты и др.).



Рис. 36. Псориазиформный элемент при болезни Рейтера, деталь предыдущего препарата: васкулиты в сосочковом слое дермы с полиморфно-клеточным воспалительным инфильтратом стенок сосудов микроциркуляторного русла. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 250$.

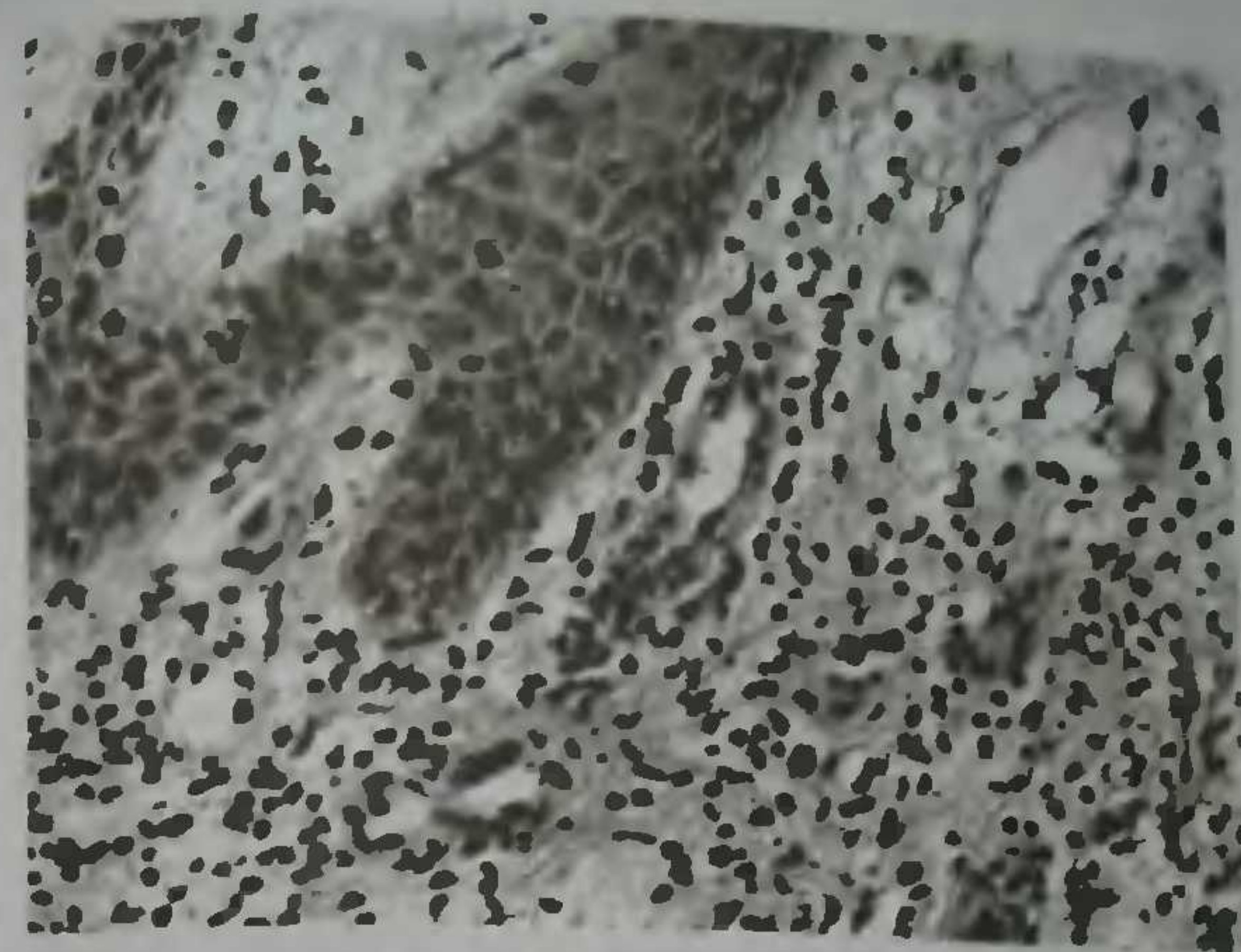


Рис. 37. Псориазиформный элемент при болезни Рейтера, деталь препарата, представленного на рис. 35. Экзоцитоз с лейкоцитарной инфильтрацией поверхностных слоев эпидермиса. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 250$.

Отмечены различные нарушения периферической (невралгии, невриты, периферические парезы) и центральной нервной системы (энцефалиты), вегетативные расстройства, амиотрофии. При тяжелом, затяжном течении болезни Рейтера возможны функциональные расстройства нервной деятельности: депрессия, раздражительность, нарушения сна и т. п.

Клинические особенности болезни Рейтера у детей наиболее убедительно изложены в исследовании О. В. Лысенко (2002) и представлены в табл. 10. По ее дан-

ным, основанным на обследовании 115 больных, неполная форма болезни Рейтера (поражение суставов + мочеполовых органов) отмечалась в 27 (23,4 %); полная форма (поражение суставов + мочеполовых органов + глаз) — в 67 (58,3 %) случаях; у 3 (2,6 %) имелась тетрада симптомов с по-



Рис. 38. Срез биоптата кожи с псориазиформного очага поражения при болезни Рейтера. Диффузная фиксация IgG в сосочковом и сетчатом слоях дермы. Метод прямой иммунофлюоресценции. Микроскоп "Laborlux" (Leica). $\times 120$.



Рис. 39. Срез биоптата клинически непораженной кожи больного болезнью Рейтера. Диффузная фиксация IgG в сосочковом и сетчатом слоях дермы. Метод прямой иммунофлюоресценции. Микроскоп "Laborlux" (Leica). $\times 120$.

ражением глаз; у 14 (12,2 %) больных — пентада симптомов с поражением суставов + мочеполовых органов + глаз + кожи + внутренних органов).

Течение болезни Рейтера отличается таким же разнообразием, как и выраженность отдельных симптомов. Изредка встречается самопроизвольное излечение через 2—7 нед. В других случаях уретрит и глазные проявления исчезают, а суставные прогрессируют. Общая продолжительность приступа, как правило, 2—6 мес. **Острая форма болезни Рейтера**, как и **затяжная** (с продолжительностью приступа до года), заканчивается полной клинической ремиссией независимо от тяжести заболевания. Реже встречается текущая с самого начала **хроническая форма** болезни Рейтера, при которой особенно часто в процесс вовлекаются пояснично-подвздошные и межпозвоночные суставы, могут образовываться анкилозы и стойкие поражения суставов и связочного аппарата стоп, ведущие к ограничению трудоспособности и инвалидности.

Повторные приступы являются характерной и неизбежной особенностью болезни Рейтера, причем частота рецидивов пропорциональна длительности наблюдения [Клинышкова В. М., Титов Н. В., 1985]. Однако при тщательной санации мочеполового очага инфекции частота повторных приступов не так высока: она зарегистрирована у 8,3 % больных (средний срок наблюдения 7 лет).

У детей течение заболевания также рецидивирующее, но клинико-лабораторные ремиссии более стойкие, чем у взрослых [Лысенко О. В., 2002].

Рецидивировать могут как вся триада (тетрада), так и отдельные симптомы. Наиболее часто и упорно на фоне сохранившегося или обострившегося воспаления в мочеполовых органах рецидивируют артриты, реже — ирит и увеит. В некоторых случаях повторные случаи были обусловлены **реинфекцией**.

Прогноз в острых случаях болезни Рейтера благоприятный. Как правило, даже при отсутствии адекватной терапии острый приступ самоограничивается, наступает клиническое излечение суставных и глазных пораже-

Таблица 10. Клинические особенности болезни Рейтера у детей (по О. В. Лысенко, 2002)

Симптомы	Частота, %	Клинические особенности
Поражение мочеполовых органов	100	У 31% предшествовали суставному синдрому; у 14,8% были первым проявлением болезни; у 74% сопровождался наличием простатита
Уретрит:	97,5	
острый	13,8	
подострый	43,8	
асимптомный	40	
Простатит	92	Предстательная железа пальпаторно не изменена — у 58; плотная — у 10; рыхлая — у 5; бугристая — у 3
Суставной синдром	100	
Мышечные атрофии	40	Асимметричность поражения суставов, умеренный или выраженный характер синовита, бурсит, ахиллодиния, наличие симптома "спирали" Ранние
Патология глаз:		
конъюнктивит	57	Цирциарный баланит/баланопостит — 7%; псориазиформные высыпания — 2%; гиперкератоз ладоней/подошв — 3%
кератоконъюнктивит	3,5	
увеит	9,5	
Поражение кожи и слизистых оболочек	9,6	
Поражение нервной системы	2,6	

ний. В затяжных случаях и при хронической форме болезни Рейтера возможны инвалидизация и летальные исходы. Частота **инвалидизации** колеблется от 0,9 % [Ломыскин А. И., Товстолес К. Ф., 1982] до 26 % [Fox R. et al., 1979]. Особенно часто инвалидность развивается при болезни Рейтера с хроническим течением и обширными кератодермиями или псориазиформными высыпаниями [Dryll A. et al., 1969]. **Летальность**, по данным J. G. Bernard и соавт. (1964), составляла 0,35—0,4 %, однако И. И. Ильин и Ю. Н. Ковалев (1985) зарегистрировали летальные исходы в 1,2 %, R. Fox и соавт. (1979) — в 1,5 % случаев.

9.3. Диагностика

При типичной триаде диагноз болезни Рейтера прост. Он затруднен, если во время первого приступа болезни отсутствуют отдельные симптомы. При достаточно длительном наблюдении в большинстве случаев выявляются все признаки заболевания [Catterall R. D., 1975]. Малосимптомный очаг воспаления в мочеполовых органах часто остается незамеченным, но периодический лейкоцитоз при анализах мочи дает повод к тщательному урологическому обследованию. При "неполной форме" болезни Рейтера диагноз не вызывает сомнения, если наряду с неспецифическим уретритом и артритом (или уретритом и конъюнктивитом) имеется кератодермия или цирциарный баланит.

А. Бонев (1985) считает, что диагноз болезни Рейтера может быть подтвержден в сомнительных случаях "биологической" триадой: присутствием

хламидий в урогенитальном очаге, выявлением аутоантител к ткани предстательной железы и наличием антигена HLA-B27.

Прочие лабораторные исследования малохарактерны; они отражают главным образом активность и тяжесть болезни. Болезнь Рейтера относится к серонегативным артритам, поэтому ревматоидный фактор обычно не обнаруживается. При остром приступе суставного синдрома СОЭ значительно повышается (30—60 мм/ч и более) и долго сохраняется на высоком уровне даже после клинического излечения. Титр антистрептолизин низкий, но уровень α_2 -глобулинов в сыворотке крови часто повышен. Синовиальная жидкость стерильна, число лейкоцитов в ней умеренно увеличено (до 50 000 в 1 мм³), активность комплемента нормальная или высокая. Другие изменения, так называемые клетки Рейтера — клетки Pekin, диагностического значения не имеют [Stiel P. et al., 1982].

В биоптате кожных поражений рядом авторов выявлена гистологическая картина, характерная для пустулезного псориаза, в сочетании с признаками лейкоцитарного васкулита [Magro S. M. et al., 1995]. Патоморфологическая основа поражений синовиальных оболочек пораженных суставов при болезни Рейтера подобна другим реактивным артритам. С. М. Сидельникова и соавт. (1985) считают, впрочем, что при болезни Рейтера патоморфологические признаки хронического синовита отличаются от синовитов при ревматоидном артрите и болезни Бехтерева более поверхностной локализацией.

При дифференциальной диагностике принимают во внимание следующее:

- **постэнтерический синдром Рейтера** (анамнез, отсутствие первичного поражения половых органов, отсутствие хламидийной инфекции у больного и полового партнера, наличие сальмонеллеза, иерсиниоза и т. д.);
- **гонорейный артрит** (гонококкемия при наличии гонококков в гнойной синовиальной жидкости, быстрая деструкция суставных поверхностей при неправильном лечении, высокая эффективность антибиотиков);
- **ревматоидный артрит** (положительные реакции Ваалера—Розе, лактес-тест, дерматоловая проба). Сложности могут возникнуть при дифференцировании серонегативных форм ревматоидного артрита с быстро прогрессирующим течением от случаев болезни Рейтера, когда в клинической картине преобладают суставные поражения, осложнения со стороны глаз еще не развились, а воспаление мочеполового тракта осталось невыявленным. При ревматоидном артрите дифференциально-диагностическое значение имеют исследование синовиальной жидкости, выявляющее ее воспалительный характер, наличие ревматоидного фактора, высокий рагоцитоз, снижение общей гемолитической активности комплемента, а также характерные гистологические изменения при биопсии синовиальной оболочки сустава [Агабабова Э. Р., 1986]. Кроме того, ревматоидный артрит, как правило, имеет неуклонно прогрессирующее течение, встречается преимущественно у женщин, при нем преобладает симметричное поражение верхних конечностей, а крестцово-подвздошные сочленения также симметрично вовлечены в патологический процесс только в далеко зашедших случаях [Агабабова Э. Р., 1984];

- **анкилозирующий спондилоартрит**, для которого характерны: моноолигоартрит преимущественно нижних конечностей, включая тазобедренные, медленное прогрессирование, утренняя скованность и болевых и пяточных костей, частое обызвествление сакроилеит, экзостозы така; нехарактерны — частое и выраженное вовлечение связок позвоночничурсы пяточных областей, сосискообразная деформация пальцев стоп, "умышленной провокации" после массажа предстательной железы;
- **подагра**: приступы острого моноартрита с утренними болями, деформация, тугоподвижность суставов; образование тофусов — отложения уратов в околосуставных тканях, хрящах, синовиальных оболочках чаще на ушных раковинах, локтевых поверхностях предплечий, в области пяточных сухожилий; гиперурикемия, гиперурикозурия иногда с функциональными нарушениями и структурными изменениями почек, нефролитиазом, обнаружением кристаллов уратов в синовиальной жидкости;
- **псориатический артрит**: асимметричный моноолигоартрит, характерная локализация в области дистальных межфаланговых суставов кистей, мутилирующий артрит, веретенообразная отечность с малиновой окраской кожи суставов пальцев, сакроилеит, спондилоартрит, изменения ногтей по типу "наперстка" или "масляных пятен", более интенсивные костные деструкции на рентгенограмме — остеолитический процесс с разноосевыми смещениями костей, периостальные наслоения, признаки паравертебральной кальцификации, псориатические бляшки на коже [Насонова В. А., Астапенко М. Г., 1989]; наличие иммуногенетических маркеров псориаза — антигенов HLA-B13, -B17, -B37 [Kousa M. et al., 1976]; положительная реакция микропреципитации с антигеном из псориатических чешуек [Ковалев Ю. Н., 1987]; повышение уровня сывороточных IgA к цитokerатину 18 и эпидермальным кератинам [Borg A. A. et al., 1994].

9.4. Лечение

В ряде руководств указывается, что на течение болезни Рейтера никакая терапия заметного влияния не оказывает. Так, J. T. Sharp (1973) пишет: "Лечение неудовлетворительно, так как ни один метод не дает лечебного эффекта". V. Wright и J. M. Moll (1976) утверждают: "До сих пор нет метода, который мог бы предотвратить болезнь Рейтера от прогрессирования, вызвать существенное снижение длительности данной атаки и предупредить развитие последующих атак". Поэтому многие ученые вообще не рассматривают вопросы лечения болезни Рейтера как своеобразной нозологической формы, а дают симптоматические рекомендации, направленные на смягчение или устранение того или иного признака болезни, прежде всего суставных поражений.

Однако все чаще появляются сообщения, что активная противохламидиозная терапия, начатая в ранние сроки болезни, в сочетании с санацией мочеполового очага инфекции, в первую очередь хронического простатита, обеспечивает хороший клинический эффект, предотвращает рецидивы и

переход болезни в хроническую форму. Поэтому Э. Р. Агабабова и соавт. (1984) считают, что лечение болезни Рейтера должно быть комплексным, т. е. одновременно направленным на возбудителя болезни и различные стороны патогенеза, длительным (до выздоровления или стойкой ремиссии) и этапным (в стационаре, поликлинике и на курорте).

Исходя из гипотезы хламидийной этиологии и стадийности течения болезни Рейтера, была разработана методика этапного лечения, дающая обнадеживающие результаты [Ковалев Ю. Н., Ильин И. И., 1980]. Очевидно, что ликвидация инфекции предотвращает или прерывает начавшееся заболевание только в той стадии, когда аутоиммунные процессы не вышли на первый этап. В противном случае антибактериальная терапия уже не способна существенно повлиять на механизм иммунного воспаления. Конечно, меры по устранению очага инфекции в мочеполовых органах, особенно в предстательной железе и семенных пузырьках, необходимы, чтобы исключить продолжающееся антигенное раздражение, предотвратить рецидивы болезни Рейтера и не допустить заражения полового партнера.

При остром течении болезни Рейтера терапию начинают с ингибирующих хламидии препаратов (например, тетрациклин по 2—3 г в сутки в течение 4—7 нед). Это лечение сочетают с осторожной местной терапией урогенитального очага инфекции, дезинтоксикационными и десенсибилизирующими (гемодез, унитиол и др.) препаратами, нестероидными противовоспалительными препаратами (вольтарен, индометацин, диклофенак и др.). Кортикостероидные гормоны в I стадии болезни применяют лишь в очень тяжелых случаях с выраженной интоксикацией, высокой лихорадкой. Одной из наиболее частых причин смерти больных болезнью Рейтера является осложнение лекарственной терапии, в первую очередь кортикостероидной. Злоупотребление ею при лечении этой болезни встречается, к сожалению, нередко. Уместно напомнить, что применение кортикостероидов при любом недостаточно этиологически выясненном или не прикрытом антибиотиками инфекционном заболевании может привести к летальному исходу.

Больные болезнью Рейтера должны быть госпитализированы, но им противопоказан полный покой; напротив, необходимы постоянные активные движения в пораженных суставах, чтобы не допустить развития контрактур, особенно в затянувшихся и хронических случаях.

Во II стадии болезни Рейтера — стадии иммунного воспаления — наряду с антибактериальной терапией решающее значение приобретают иммунодепрессивные средства (глюкокортикоиды, биосупрессоры, препараты группы хингамина и т. д.). Цитостатики, в частности метотрексат (по 25—50 мг внутрь или в/м 1 раз в 7—10 дней) или проспидин (100 мг/сут), показаны при наличии распространенных псориазiformных высыпаний и кератодермии, препараты золота (кризанол) — при тенденции к затяжному течению и в хронических случаях, а также если не удалось добиться санации воспалительного очага в предстательной железе. В последние годы с целью повышения эффективности противохламидийной терапии при болезни Рейтера мы использовали метод лимфотропного введения в голень таких антибиотиков, как ровамицин, ципробай, абактал, рифогал.

Разрешению инфильтративных процессов в предстательной железе способствуют лидаза, трипсин, коллалазин, лизоцим, рибонуклеаза, раверон, простатилен. Однако применение пирогенала, а также рекомендуемых не-

которыми авторами тималина, Т-активина и ряда других иммуностропных препаратов в стадии обострения не показано из-за возможности активации симптомов болезни Рейтера.

В последние годы появились сообщения о целесообразности включения в курс терапии болезни Рейтера препаратов интерферона: человеческого лейкоцитарного интерферона (по 12 капель в каждую половину носа 5 раз в сутки в течение 12 дней) [Лобановский Г. И. и др., 1985] или в форме ректальных суппозиторий по 40 тыс. МЕ через день, на курс 400 тыс. МЕ [Дубенский В. В., 1999], лейкинферона (внутримышечно по 10 тыс. МЕ через день в течение 20—30 дней) [Дубенский В. В., 1999] и др., а также индукторов интерферона, в частности неовира (внутримышечно по 2 мл 12,5 % раствора через день, на курс — 5—10 инъекций) [Бакулев А. Л. и др., 1999]. Индукторы интерферона (предпочтительно циклоферон) также включают в комплекс терапии болезни Рейтера у детей [Лысенко О. В., 2002].

Ряд авторов сообщают о высокой эффективности при болезни Рейтера бромкриптина (парлодела), который назначается внутрь по 2,5—5 мг/сут в течение нескольких недель [Bravo G. et al., 1992]. Препарат стимулирует постсинаптические дофаминовые рецепторы гипоталамуса, повышает чувствительность яичек к гонадотропину, оказывает тормозящее влияние на секрецию пролактина и соматотропина.

При значительном выпоте в суставную сумку в период острой атаки рекомендуется удаление синовиальной жидкости с последующим введением в полость сустава кортикостероидных гормонов (дипроспан, гидрокортизон, кеналог-40). Упорные, хронически протекающие суставные процессы со склонностью к анкилозированию лечат внутрисуставным введением цитостатиков (проспидин, метотрексат, фторафур и др.).

К уменьшению отека, гиперемии, боли в суставах и утренней скованности быстро приводит проводимая нами экстракорпоральная фотохимиотерапия (фотоферез), которая заключается в следующем: за 1,5—2 ч до процедуры принимают оксаролен-ультра (8МОП) из расчета 10 мг/кг. Затем извлекают (цитоферез) лимфоциты из 1 л крови и подвергают их ультрафиолетовому облучению на аппарате "Приз-2" в течение 30 мин. Мощность УФ-излучения 15 мВт/см². Обработанную таким образом плазменную лейкоцитарную взвесь реинфузируют. Курс лечения 4 сеанса (2 сеанса в 1 нед).

Кроме того, проводят симптоматическое лечение. По показаниям назначают анаболические гормоны, препараты калия, противокандидозные антибиотики и др. При упорных синовитах с большим выпотом, болезненных бурситах, фасциитах допустимы внутрисуставное введение кортикостероидов, фонофорез гидрокортизона, электрофорез нестероидных противовоспалительных средств в 50 % растворе димексида. А. Л. Бакулев и соавт. (1999) рекомендуют магнитно-лазерную терапию пораженных суставов на аппарате "Аола", сочетающем постоянное магнитное поле и инфракрасное лазерное излучение (продолжительность сеанса до 10 мин, на курс 10—15 процедур). При амиотрофиях назначают массаж, АТФ и т. д. Для местного лечения офтальмий рекомендуется глазные капли "софрадекс" (4—6 раз в сутки) или раствор интерферона [Дубенский В. В., 1999]. Лечение пораженной кожи проводится мазями с глюкокортикоидами (элоком и др.), при цирклярном баланите назначают крем тридерм или раствор куриазина, при

ксеротическом баланите — мази тридерм, элоком и др. При эрозивных процессах во рту назначают полоскания с раствором фурациллина, марганцовокислого калия, натрия гидрокарбоната, солкосерил-дентальную пасту [Бакулев А. П. и др., 1999]. Транквилизаторы и психотерапия не противопоказаны, так как успех лечения, особенно в тяжелых и хронических случаях, во многом зависит от усилий, терпения и веры в выздоровление.

Профилактика. Лица, перенесшие болезнь Рейтера, после наступления клинической ремиссии должны состоять на учете и периодическом диспансерном наблюдении (первый год ежеквартально, последующие 6 лет один раз в год) у венеролога и ревматолога. Непременным условием при этом является контроль за состоянием мочеполовых органов даже при отсутствии жалоб, так как латентное воспаление предстательной железы может быть причиной рецидива болезни. Одновременно проводят бактериологический, гематологический, иммунологический и рентгенологический контроль. Если хронический простатовезикулит сохраняется, несмотря на лечение, то предотвратить повторные поражения суставов и глаз можно с помощью длительного приема хингамина (делагил, плаквенил и т. п.) или препаратов золота и периодических поддерживающих курсов санации простатовезикулярного очага (массаж, введение антибиотиков и кортикостероидов трансуретрально и пр.).

Своевременное выявление начинающегося обострения позволяет купировать или смягчить рецидив болезни. Переболевшим следует избегать переохлаждения, проводить осторожное закаливание, лишь постепенно возвращаться к прежним физическим нагрузкам. После выписки из стационара желательно продолжить лечение в соматических санаториях общего типа.

Половые контакты больных должны быть обследованы. Даже при отсутствии клинических признаков урогенитальной инфекции назначают профилактическое лечение препаратами тетрациклина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей монографии, основанной на данных мировой литературы, материалах наших научных исследований и многолетнем практическом опыте, мы освещаем проблему простатита с точки зрения возможности ее комплексного решения, предлагаем оригинальную концепцию патогенеза хронического простатита, классификацию и новые подходы к его лечению. При этом считаем целесообразным еще раз обратить внимание практических врачей на важнейшие для понимания этой проблемы аспекты.

1. Хронический уретрогенный простатит является осложнением соответствующего воспаления мочеиспускательного канала, вызванного возбудителями ЗППП (хламидиями, уреаплазмами, гонококками, трихомонадами, гарднереллами, вирусом простого герпеса I и II типов, грибами рода *Candida* и их ассоциациями и/или условнопатогенными микроорганизмами (кишечной палочкой, золотистым стафилококком и т. д.).

2. Обычно уретриты, осложняющиеся хроническим уретрогенным простатитом, являются хроническими, сопровождающимися, как правило, очаговыми инфильтративными изменениями и эндоуретральными осложнениями — литтреитом, морганитом, колликулитом.

3. Клиническая картина хронического уретрогенного простатита и ассоциирующегося с ним уретрита вне зависимости от вида вызвавших эти процессы микроорганизмы одинакова.

4. Патогенная и условно-патогенная микрофлора, вызвавшая поражение уретры, должна расцениваться и как возбудитель соответствующего простатита.

5. Обследование больных хроническим уретрогенным простатитом должно быть комплексным, основанным на данных этиологической и топической (уретроскопической, ультразвуковой и т. д.) диагностики.

6. Лечение больных хроническим уретрогенным простатитом должно быть комплексным, включающим патогенетическую (иммунотерапию, ферментотерапию, физиотерапию, местное лечение) и этиотропную терапию. Патогенетическая терапия предшествует этиологической, и лишь в отдельных случаях может проводиться одновременно. Только в I (инфекционной) стадии хронического простатита (срок заболевания до 2 мес) и при отсутствии хронического уретрита можно ограничиться лишь этиотропной терапией.

7. В комплексном лечении хронического хламидийного простатита и безуспешно леченных хронических уреаплазменных, гонорейных, бактериальных простатитов оправдана лимфотропная антибиотикотерапия.

8. Болезнь Рейтера — самая частая причина суставной патологии у мужчин в возрасте наибольшей половой активности, всегда ассоциируется с поражением предстательной железы, обычно с хроническим хламидийным простатитом. Лечение больных болезнью Рейтера в I (инфекционно-токси-

ческой) стадии основано на этиотропной антибиотикотерапии, применении дезинтоксикационных, гипосенсибилизирующих, симптоматических препаратов, местном лечении предстательной железы и уретры. Во II стадии (стадии иммунного воспаления) оно должно быть дополнено кортикостероидными гормонами, цитостатиками, плазмо- и фотоферезом.

9. Критериями излеченности хронического уретрогенного простатита являются восстановление структуры предстательной железы и уретры, нормализация анализов отделяемого уретры с элиминацией микроорганизмов, вызывавших воспаление.

10. Полноценное обследование больного хроническим уретрогенным простатитом должно включать также обследование его половой партнерши. Лечение обоих половых партнеров предотвращает возможность реинфекции и снижает частоту бесплодных браков.

11. После окончания лечения хронического уретрогенного простатита у пациентов нередко не успевают нормализоваться основные функции предстательной железы, состояние местного противомикробного иммунитета уретры, состав секрета предстательной железы (уровень лейкоцитов, лецитиновых зерен, секреторных антибактериальных иммуноглобулинов, свободного цинка и т. д.). В таких случаях должны проводиться реабилитационные мероприятия, направленные на восстановление секреторной и барьерной функций предстательной железы, восстановление защитной микрофлоры уретры, нормализацию гормонального фона, ликвидацию неврогенных осложнений.

12. После окончания лечения по поводу хронического уретрогенного простатита больному разрешается половая жизнь с использованием презерватива. Половая жизнь без презерватива возможна только при условии излечения половой партнерши.

Предложенный в монографии этапный метод лечения хронического уретрогенного простатита любой этиологии, основанный на патогенетической, этиотропной терапии и реабилитационных мероприятиях, позволил добиться наилучших результатов у абсолютного большинства наших пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Абасов Э. Ш., Павлов В. П. К вопросу о диагностике моноартрита // Ревматология. — 1985. — № 3. — С. 10—14.
- Абдурахманов Р. М., Закиев Р. Р. Применение сексуалтоников в лечении хронических посттрихомонадных простатитов // Материалы конференции, посвященной памяти профессора А. Л. Машкиллеясона. — М., 2002. — С. 86—87.
- Агабабова Э. Р. Артриты, сочетающиеся со спондилоартритом // Клиническая ревматология: Руководство для врачей / Под ред. В. А. Насоновой и М. Г. Астапенко. — М., 1989. — С. 338—380.
- Агабабова Э. Р. Болезнь Рейтера // Клиническая ревматология. — М., 1989. — С. 348—356.
- Агабабова Э. Р. Дифференциальная диагностика серонегативных артритов // Тер. архив. — 1986. — № 7. — С. 149—154.
- Агабабова Э. Р., Сидельникова С. М., Шубин С. М. Диагностика и лечение урогенных артритов: Методические рекомендации. — М., 1984.
- Агабабова Э. Р., Сидельникова С. М., Шубин С. М., Трушина Л. С. Симптоматика поражения позвоночника при болезни Рейтера и псориатическом артрите // Тер. архив. — 1980. — № 52. — С. 33—53.
- Акулович А. И. Патогенез, диагностика и лечение неспецифического простатита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1982.
- Акулович А. И., Будревич А. Е. Диагностика хронического неспецифического застойного простатита // Материалы 3-го Всесоюзного съезда урологов. — Минск, 1984. — С. 259.
- Алекберова З. С., Фоломеев М. Ю. Половой диморфизм при ревматических заболеваниях // Ревматология. — 1985. — № 2. — С. 58—61.
- Анри-Сюше Ж. Хламидиозы в гинекологии (частота, значимость, лечение и профилактика) // Актуальные микробиологические и клинические проблемы хламидийных инфекций: Сб. науч. трудов / Под ред. А. А. Шаткина, Ж. Орфила. — М., 1990. — С. 46—51.
- Антоньев А. А., Баткаев Э. А., Масюкова С. А. и др. К вопросу о диагностике и лечении урогенитального хламидиоза // Диагностика, терапия и профилактика заболеваний, передающихся половым путем. — Свердловск, 1988. — С. 120—128.
- Анчупане И. С. Урогенитальный трихомониаз и смешанные трихомонадно-гонорейно-хламидийные инфекции (особенности эпидемиологии в Латвии, совершенствование диагностики и лечения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1992.
- Аполичин О. Н., Сивков А. В., Горюнов В. Г., Минаков Н. К. Микроволновая гипертермия и термотерапия в лечении заболеваний предстательной железы // Урол. и нефрол. — 1995. — № 1. — С. 44—48.
- Арнольди Э. К. Хронический простатит: проблемы, перспективы, опыт. — Ростов н/Д.: "Феникс", 1999.
- Афонин А. В. Диагностика и лечение больных хроническим уретропростатитом, осложненным инфекциями урогенитального тракта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
- Бакалова Л. А., Халатов О. Л. Сравнительное изучение микрофлоры уретры у здоровых мужчин и у мужчин с анаэробными уретритами // Тез. докл. 7-го Российского съезда дерматологов и венерологов. — Казань, 1996. — Ч. 3. — С. 130—131.