



Сравнительный анализ микробиоты секрета простаты у больных хроническим абактериальным простатитом категории IIIa и IIIb

З.А. Кадыров, М.В. Фаниев, Ш.В. Рамишвили, В.С. Степанов, А.В. Игнатьев, Ш.Г. Машанеишвили
ФНМО МИ, Российский университет дружбы народов (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Зиёратшо Абдуллоевич Кадыров, zieratsho@yandex.ru

Многочисленными исследованиями установлено, что хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) находится в центре внимания мирового медицинского сообщества, потому что это наиболее распространенная разновидность заболевания, лечение которого имеет в большей степени неудовлетворительные результаты.

Цель работы: провести сравнительный анализ микробиоты секрета простаты у пациентов с ХП/СХТБ IIIa и IIIb с помощью масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ).

Материал и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование с 2018 по 2023 г. в медицинском центре «СМ-Клиника». Были отобраны 205 пациентов с простатитоподобными симптомами и 70 лиц мужского пола, обратившихся с целью скринингового обследования, с отсутствием жалоб в возрасте от 25 до 50 лет. Обследуемые были разделены на три группы: 1-я группа – пациенты с ХП/СХТБ категории IIIa ($n = 120$), 2-я группа ($n = 85$) – пациенты с ХП/СХТБ категории IIIb с клиническими проявлениями хронического простатита 3-я группа ($n = 70$) – без клинических проявлений простатита / контрольная группа.

Исследование микробиоты секрета простаты проведено с использованием газового хромато-масс-спектрометра «Маэстро» (ООО «Интерлаб», Россия).

Результаты. Результаты статистического анализа показали, что уровень кокков и бацилл, анаэробов, актинобактерий, грибов и дрожжей, а также суммарных вирусов у больных ХП/СХТБ IIIa, по сравнению с больными ХП/СХТБ IIIb и контрольной группой, достоверно выше ($p = 0,0020$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p = 0,0254$; $p = 0,0254$). Выявлено, что у больных ХП/СХТБ IIIa, по сравнению с больными ХП/СХТБ IIIb и здоровыми людьми, отмечено достоверное увеличение суммарной нагрузки кокков и бацилл, анаэробов, актинобактерий, грибов и дрожжей, а также суммарных вирусов.

При анализе связи абсолютного количества микроорганизмов выявлено, что повышение уровня многих микроорганизмов ассоциируется с повышением вероятности обнаружения уровня лейкоцитов ≥ 10 . Анализ связи встречаемости отдельных микроорганизмов и значений лейкоцитов в секрете простаты ≥ 10 показал, что повышение показателей многих микроорганизмов, по сравнению с контрольной группой, увеличивало шансы наличия уровня лейкоцитов ≥ 10 в несколько раз.

Заключение. Идентификация микробных ассоциаций в секрете простаты методом МСММ и повышение суммарной нагрузки микроорганизмов у пациентов ХП/СХТБ IIIa, по сравнению с ХП/СХТБ IIIb и контрольной группой, позволяет предположить роль инфекции у определенной части больных ХП/СХТБ IIIa, что диктует необходимость изменения взгляда уролога при диагностике и стратегии лечения этих больных.

Ключевые слова: микробиом, микробиота, секрет простаты, газовая хромато-масс-спектрометрия, микроорганизмы.



Comparative analysis of the microbiota of prostate secretion in patients with chronic abacterial prostatitis of categories IIIa and IIIb

Z.A. Kadyrov, M.V. Faniev, Sh. V. Ramishvili, V.S. Stepanov, A.V. Ignatev, Sh.G. Mashaneishvili

RUDN University. Moscow, Russia

Contacts: Z.A. Kadyrov, zieratsho@yandex.ru

Numerous studies have established that chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) is the focus of attention of the global medical community, because it is the most common type of disease, the treatment of which has largely unsatisfactory results.

Purpose of the work: to conduct a comparative analysis of the microbiota of prostate secretions in patients with CP/CPPS IIIa and IIIb using mass spectrometry of microbial markers (MSMM).

Material and methods. A prospective comparative study was conducted from 2018 to 2023 at the SM-Clinic medical center. 205 patients with prostatitis-like symptoms and 70 males who applied for a screening examination with no complaints at the age of 25 to 50 years were selected. The subjects were divided into three groups: group 1 – patients with CP/CPPS category IIIa, group 2 (n = 85) patients with CP/CPPS category IIIb with clinical manifestations of chronic prostatitis and group 3 (n = 70) – without clinical manifestations prostatitis/control group. A study of the microbiota of prostate secretions was carried out using gas chromatograph mass spectrometer "Maestro" (LLC "Interlab", Russia).

Results. The results of statistical analysis showed that the level of cocci and bacilli, anaerobes, actinobacteria, fungi and yeasts, as well as total viruses in patients with CP/CPPS IIIa, compared with patients with CP/CPPS IIIb and the control group, was significantly higher ($p = 0.0020$; $p < 0.0001$; $p < 0.0001$; $p = 0.0254$; $p = 0.0254$). It was revealed that in patients with CP/CPPS IIIa, compared with patients with CP/CPPS IIIb and healthy people, there was a significant increase in the total load of cocci and bacilli, anaerobes, actinobacteria, fungi and yeasts, as well as total viruses . When analyzing the relationship between the absolute number of microorganisms, it was revealed that an increase in the level of many microorganisms is associated with an increase in the probability of detecting a leukocyte level ≥ 10 . An analysis of the relationship between the occurrence of individual microorganisms and leukocyte values in prostate secretions ≥ 10 showed that an increase in the indicators of many microorganisms, compared with the control group, increased the chances of having a leukocyte level ≥ 10 several times.

Conclusion. Identification of microbial associations in prostate secretions using the MSMM method and an increase in the total load of microorganisms in patients with CP/CPPS IIIa, compared with CP/CPPS IIIa and the control group, suggests the role of infection in a certain part of patients with CP/CPPS IIIa, which dictates the need to change the view of the urologist in the diagnosis and treatment strategy of these patients.

Keywords: microbiome, microbiota, prostate secretion, gas chromatography-mass spectrometry, microorganisms.



Актуальность

В структуре урологических болезней хронический простатит / синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ), доля которого в этой группе заболеваний составляет 9–11%, остается распространенным и трудно поддающимся лечению социально значимым недугом у мужчин репродуктивного и трудоспособного возраста [1–3]. Хронический бактериальный простатит (ХБП) не вызывает особых проблем в диагностике, так как он составляет около 10% и патогенные микроорганизмы считаются причиной этого состояния. Актуальной проблемой остается хронический абактериальный простатит (ХАП) с неблагоприятным клиническим исходом и неясной этиологией [3–5]. Нередко в таких ситуациях под маской простатита скрываются любые необъяснимые симптомы, возникающие при заболеваниях предстательной железы, начиная от воспаления, инфекции и заканчивая тазовой болью [3]. По мнению некоторых исследователей, патогенные микроорганизмы, такие как *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* и нанобактерии, считаются одними из наиболее важных причин этого состояния [3].

В настоящее время микроскопия секрета простаты (СП), обычный бактериальный посев, полимеразная цепная реакция (ПЦР) часто не отражают истинного статуса возбудителей простатита в силу их ограниченности. Хронический простатит категории III (включающий тип IIIА, синдром хронической воспалительной тазовой боли и тип IIIБ – невоспалительный синдром хронической тазовой боли, согласно системе классификации синдромов простатита Национального института здравоохранения (NIH), 1998) является наиболее распространенным типом хронического простатита. Ввиду неясной этиологии этой категории простатита очень часто возникают трудности при лечении больных [3–5]. Существующие методики исследования микроорганизмов не отвечают современным требованиям, и в стремлении к поиску новых усовершенствованных способов диагностики микробных маркеров в последние годы произошли изменения в методологии проведения таких исследований. В частности, некоторые авторы используют бактериологический анализ среди пациентов на расширенном наборе питательных сред в специальных условиях культивирования, масс-спектрометрию и метод амплификации нуклеиновых кислот [3–10].

В этой связи нами использовался более доступный для практического применения метод газовой хромато-масс-спектрометрии (МСММ) биотопов [3, 11–13] – некультуральный метод идентификации микробных маркеров. Он лишен многих ограничений традиционно применяемых методик, при этом нет необходимости в сохранении жизнеспособности микроорганизмов,

что существенно упрощает процедуры отбора, транспортировки и хранения проб, позволяет достоверно обнаружить присутствие микроорганизма вне зависимости от его способности расти на искусственных питательных средах. Методика имеет широкий диагностический диапазон: единичный анализ дает информацию о количественном присутствии 57 микроорганизмов, включая анаэробы, актинобактерии, вирусы и грибы. Полный цикл анализа от момента поступления пробы в лабораторию до получения отчета составляет 2 часа. Экспрессное скрининговое исследование биоматериалов с помощью масс-спектрометрии микробных маркеров расширяет представления о микробном сообществе [11, 12].

Цель работы

Провести сравнительный анализ микробиоты секрета простаты у пациентов с ХП/СХТБ IIIа и IIIб с помощью газовой хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров.

Материал и методы

Проведено проспективное сравнительное исследование с 2018 по 2023 г. в медицинском центре «СМ-Клиника». Было отобрано 205 пациентов с простатитоподобными симптомами (тазовая боль, дискомфорт в надлонной области, частое и/или затрудненное болезненное мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, болезненность простаты, ухудшение общего самочувствия, сексуальные расстройства и раздражительность) и 70 лиц мужского пола, обративших с целью скринингового обследования, с отсутствием жалоб в возрасте от 25 до 50 лет. Обследуемые были разделены на три группы: 1-я группа (n = 120) – пациенты с ХП/СХТБ категории IIIа, 2-я группа (n = 85) – пациенты с ХП/СХТБ категории IIIб с клиническими проявлениями хронического простатита (n = 85) и 3-я группа (n = 70) – без клинических проявлений простатита/ контрольная группа.

Критериями включения явились: возраст 25–50 лет, отсутствие инфекций, передающихся половым путем, отсутствие бактериального простатита и условно-патогенных микроорганизмов по данным культуральных методов и ПЦР, минимальная вирусная нагрузка, пациенты с простатитоподобными клиническими симптомами в течение нескольких лет (более 3 лет) и наличие информированного согласия пациента участвовать в исследовании.

Критериями исключения являлись: несоответствие критериям включения; больные с острым и бактериальным простатитом; доброкачественная гиперплазия предстательной железы, онкопатология уrogenитального тракта, инфекционно-воспалительные



заболевания мочевых путей и репродуктивных органов: везикулит, уретрит, пиелонефрит и др.; инфравезикальная обструкция с наличием остаточной мочи; мочекаменная болезнь; сопутствующая сердечно-сосудистая, неврологическая, эндокринная, системная и другие патологии, которые могли повлиять на результаты исследования; любое иммунодефицитное состояние; острая психическая продуктивная симптоматика; прием антибактериальных или противовирусных препаратов за последние 3 месяца; наличие тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии; участие пациента в клинических исследованиях на момент включения в данное исследование.

Исследование микробиоты проводилось по мазкам из уретры и СП пациентов с помощью газового хроматографа по методике масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ). Методика МСММ разрешена Росздравнадзором в качестве новой медицинской технологии «Оценка микробиологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии» на территории Российской Федерации (разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010). Исследование проведено с использованием газового хромато-масс-спектрометра «Маэстро» (ООО «Интерлаб», Россия).

Метод масс-спектрометрии микробных маркеров основан на определении маркерных микроорганизмов (жирных кислот, альдегидов, спиртов и стероидов) непосредственно в клиническом материале (секрете простаты), а также в количественном выявлении состава микробного сообщества, которое кроется за набором маркеров конкретной пробы: кокков, бацилл, анаэробов, актинобактерий, вирусов, грибов, энтеробактерий, грамотрицательных палочек, хламидий (всего 60 показателей), с помощью МСММ. Таким образом, проводится прямой анализ биологической жидкости на содержание маркерных микроорганизмов, что позволяет существенно сократить время диагностики (за счет исключения стадии высеваания колоний, которая занимает не менее суток).

На I этапе на основании комплексного обследования, включающего общий анализ и посев мочи, микроскопию мазка уретры и СП (лейкоциты в мазке из уретры до 5 в п/з и в СП до 10 в п/з для ХП/СХТБ категории IIIб и более 10 в п/з для ХП/СХТБ категории IIIа), бактериологическое исследование соскоба из уретры и СП на стандартной питательной среде в типичных условиях культивирования и ПЦР диагностики в режиме реального времени (андрофлора), был исключен ХБП, условно-патогенные микроорганизмы типа *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, нанобактерии и вирусы с высокой нагрузкой.

На II этапе у пациентов ХП/СХТБ и здоровых людей осуществляется забор содержимого уретры и СП

для анализа методом МСММ после 3-суточного воздержания от половых отношений и после 4–6 часов от мочеиспускания.

Для оценки субъективных симптомов и качества жизни пациентов использовали анкету IPSS и QOL (*International Prostate Symptom Score and Quality of Life*, ВОЗ, 1994) и анкету NIH-CPSI (*National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index*, 1999). Для идентификации возбудителя чувствительности к антибиотикам использовали анализатор i-EMS фирмы *Labsystems* (Финляндия).

Ультразвуковые исследования выполняли трансабдоминально и трансректально на аппарате *Samsung* (Япония), работающем в режиме реального времени.

Забор материала для последующего анализа методом масс-спектрометрии микробных маркеров осуществляли стандартным урогенитальным одноразовым зондом путем погружения его в каплю СП, размещенную на предметном стекле. Далее зонд помещали в стерильную одноразовую пробирку типа эппендорф для транспортировки и последующего анализа на газовом хроматографе с масс-спектрометрическим детектором. Для исследования материала из простаты принимали 2 или 3 порции секрета, что позволяло получить СП в чистом виде.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью прикладного пакета Statistica 10.2 (*StatSoft Inc.*, США). Описательная статистика количественных признаков (титра, частоты встречаемости) представлена в виде центральной тенденции медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля – LQ; UQ), а также среднего (M) и стандартного отклонения среднего (m). В тексте представлено как Me [LQ; UQ] и $M \pm m$. Нормальность распределения показателей определяли с помощью теста Шапиро – Уилка, сравнение независимых переменных в группах проводили с помощью непараметрических статистических методов – U-теста Манна – Уитни (принятые уровни достоверности $p < 0,05$ и $p < 0,001$).

Результаты

У обследованных пациентов и в контрольной группе определяли показатели микроорганизмов в СП, резидентных и транзитных микроорганизмов в уретре и простате у больных с простатитоподобными симптомами, суммарное содержание микроорганизмов, уровень эндотоксинов и плазмалогена, количество значимых патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (микробы, грибы, вирусы).

Согласно полученным данным статистического анализа показателей МСММ, выявлено, что у пациентов с ХП/СХТБ IIIа с уровнем лейкоцитов (ЛЦ) ≥ 10 наблюдались значительно более высокие



Таблица 1. Абсолютные показатели МСММ простаты в группе пациентов с ХП/СХТБ IIIa, IIIб и контрольной группе (Me [Q25; Q75])

Показатель 10 ⁵ клеток/мл	ХАП IIIa; ЛЦ ≥ 10 (n = 120)	ХАП IIIб; ЛЦ < 10 (n = 85)	Контроль (n = 70)	p-value
Кокки, бациллы	452,0 [251,5; 989,5]*	235,0 [86,0; 664,5]	245,0 [92,0; 426,0]	<0,0001
Анаэробы	4 780,0 [2 568,0; 7 343,0]*	1 965,0 [1 185,0; 5 338,0]	1 515,5 [797,5; 2 743,75]	<0,0001
Актинобактерии	347,0 [165,0; 632,5]**	208,0 [96,0; 410,0]	132,0 [62,75; 264,25]	<0,0001
Энтеробактерии	35,50 [13,5; 80,25]	20,50 [10,75; 31,75]	20,50 [13,5; 32,75]	0,2489
Грамотрицательные палочки	55,50 [34,5; 119,0]	64,50 [12,25; 97,5]	58,50 [30,0; 86,25]	0,7462
Грибы, дрожжи	54,0 [13,75; 167,0]*	17,0 [6,0; 60,0]	13,0 [3,0; 28,0]	<0,0001
Вирусы	13,0 [5,0; 32,0]	32,50 [25,0; 46,5]**	5,50 [4,25; 10,75]	0,0074
Резидентные микроорганизмы	5 357,0 [2 791,0; 8 370,0]*	2 270,0 [1 248,0; 6 334,0]	1 710,5 [963,25; 3 272,0]	<0,0001
Транзиторные микроорганизмы	316,0 [146,5; 585,0]**	258,0 [93,0; 472,0]	153,0 [71,25; 299,5]	0,0003
В норме не встречаются	44,50 [13,0; 107,0]	45,50 [18,75; 78,0]	27,0 [13,0; 59,0]	0,1137
Сумма	5 979,5 [3 232,0; 9 411,5]*	2 390,0 [1 523,0; 7 033,0]	2 152,0 [1 196,75; 3 612,5]	<0,0001
Плазмалоген, мкг/л	3,69 [0,66; 16,30]**	1,69 [0,31; 5,01]	1,0 [0,24; 3,13]	0,0008
Эндотоксин, сумма	0,15 [0,04; 0,5]	0,08 [0,0; 0,29]	0,06 [0,0; 0,27]	0,0095

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

концентрации различных микроорганизмов (включая анаэробы, актинобактерии, грибы, дрожжи) и увеличение общей суммы микроорганизмов по сравнению с группой с ХП/СХТБ категории IIIб и контрольной группой. Полученные результаты могут указывать на наличие связи между уровнем ЛЦ и изменением микрофлоры простаты у пациентов с абактериальным простатитом (табл. 1).

Средние значения микроорганизмов в группе «Кокки, бациллы» по количеству кокко-бациллярной флоры в группах в целом были сопоставимы, однако пациенты с ХП/СХТБ IIIa (ЛЦ ≥ 10) значительно различались по количеству *Streptococcus mutans* (анаэробные) ($p = 0,0005$). Это может указывать на специфическую роль *Streptococcus mutans* в патогенезе абактериального простатита у пациентов с высоким уровнем лейкоцитов.

Значительные различия в количестве анаэробов были выявлены для нескольких видов (*Clostridium ramosum*, *Eubacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Propionibacterium freudenreichii*), особенно в группе с ХП/СХТБ IIIa. Остальные анаэробы не продемонстрировали статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$).

Достоверные различия в количестве актинобактерий наблюдались для *Actinomyces viscosus*, *Corynebacterium* spp. и *Rhodococcus* spp. ($p < 0,05$). Эти результаты могут указывать на специфическую роль данных микроорганизмов в контексте ХП/СХТБ IIIa, особенно при высоком уровне ЛЦ. Для остальных изученных видов актинобактерий статистически значимых различий в количестве между группами не обнаружено ($p > 0,05$).

Статистически значимых различий по количеству энтеробактерий между группами пациентов с ХП/СХТБ и контрольной группой выявлено не было ($p > 0,05$). Однако в группе здоровых людей *Enterobacteriaceae* spp. и *Helicobacter pylori* не выявлены.

Аналогичная ситуация зафиксирована в количестве грамотрицательных палочек ($p > 0,05$): в группе здоровых людей *Porphyromonas* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и *Stenotrophomonas maltophilia* не выявлены.

Статистически значимые различия по средним величинам грибов и дрожжей наблюдались только для *Aspergillus* spp. ($p = 0,0316$) и *Candida* spp. ($p = 0,0002$). Остальные виды грибов не показали статистически значимых различий в количестве между исследуемыми группами.

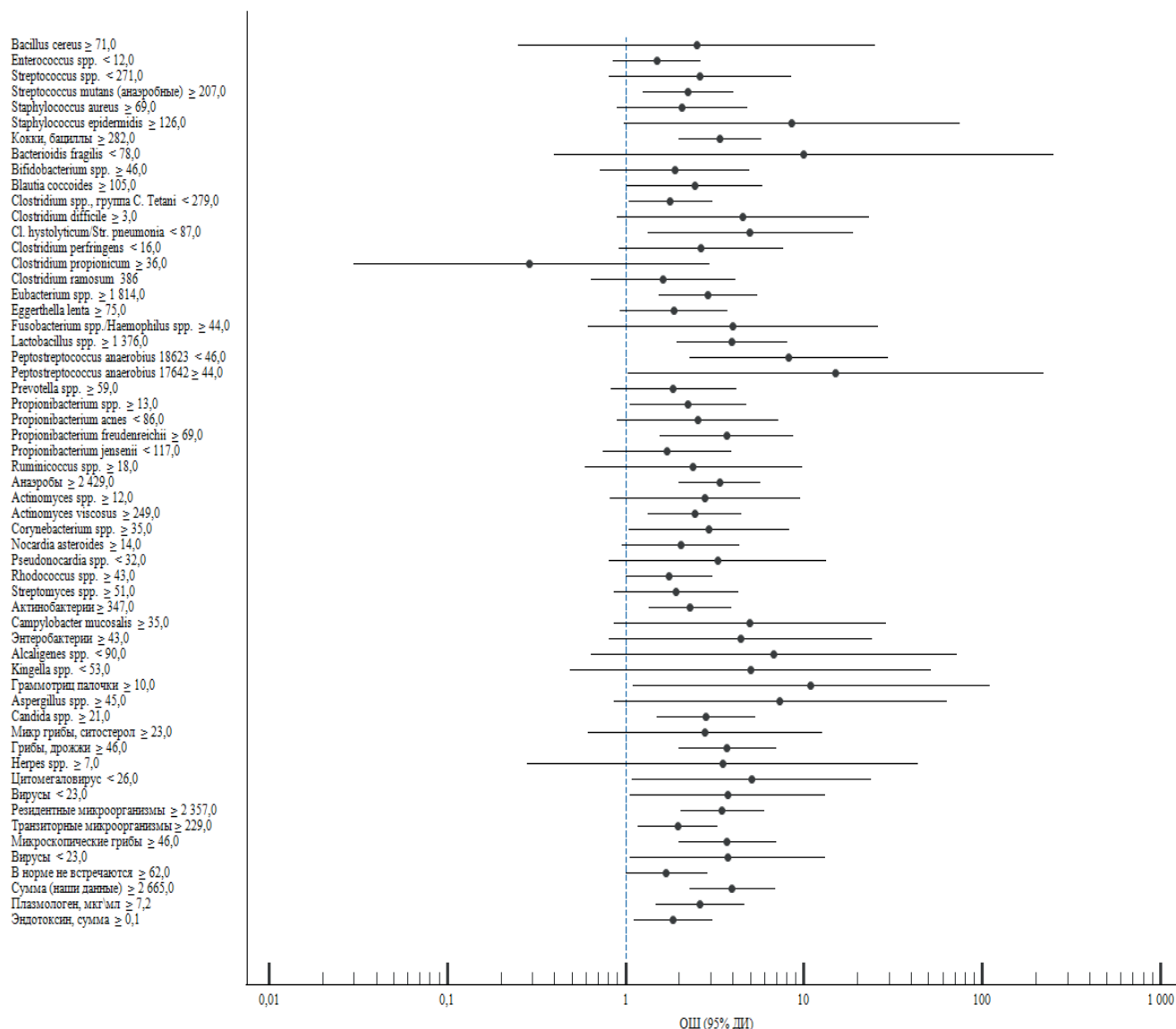


Рисунок 1. Анализ связи абсолютного количества микроорганизмов в СП по данным МСММ простаты у больных ХАП категории ХП/СХТБ IIIa

Уровень резидентных и транзитных микроорганизмов, а также суммарная нагрузка микроорганизмов у пациентов с ХП/СХТБ IIIa достоверно были повышены по сравнению с больными ХП/СХТБ IIIb и здоровыми людьми ($p < 0,00010$; $p = 0003$; $p < 0,0001$).

Анализ связи абсолютного количества микроорганизмов в СП по данным МСММ простаты у больных ХАП категории ХП/СХТБ IIIa показал (рис. 1), что повышение уровня *Streptococcus mutans* (анаэробные) $\geq 207,0/105$ клеток/мл ассоциируется с повышением вероятности обнаружения уровня ЛЦ ≥ 10 в 2,23 раза ($p = 0,0065$). Увеличение количества кокков и бацилл $\geq 282,0/105$ клеток/мл сопровождалось увеличением вероятности наличия уровня ЛЦ ≥ 10 в 3,38 раза ($p < 0,0001$), *Eubacterium* spp. до значения $\geq 1 814,0$ в 2,9

раза ($p = 0,0008$), *Lactobacillus* spp. до значения $\geq 1 376,0$ в 3,92 раза ($p < 0,0001$), *Peptostreptococcus anaerobius* 18623 $< 46,0$ в 8,2 раза ($p = 0,0002$), *Peptostreptococcus anaerobius* 17642 $\geq 44,0$ в 15 раз ($p = 0,0308$). Увеличение числа *Actinobacilli* до 347,0 и более связано с увеличением шансов наличия уровня ЛЦ ≥ 10 в 2,29 раза ($p = 0,0018$), грамотрицательных палочек $\geq 10,0$ в 10,91 раза ($p = 0,0166$), *Candida* spp. $\geq 21,0$ в 2,83 раза ($p = 0,0011$), микрогрибов, дрожжей $\geq 46,0$ в 3,71 раза ($p < 0,0001$). Повышение уровня цитомегаловируса более 26,0 сопровождалось увеличением вероятности наличия уровня ЛЦ ≥ 10 в 5,07 раза ($p = 0,0299$).

Увеличение количества вирусов более 23,0/105 клеток/мл связано с увеличением вероятности наличия уровня ЛЦ ≥ 10 в 3,72 раза ($p = 0,0341$). Рост

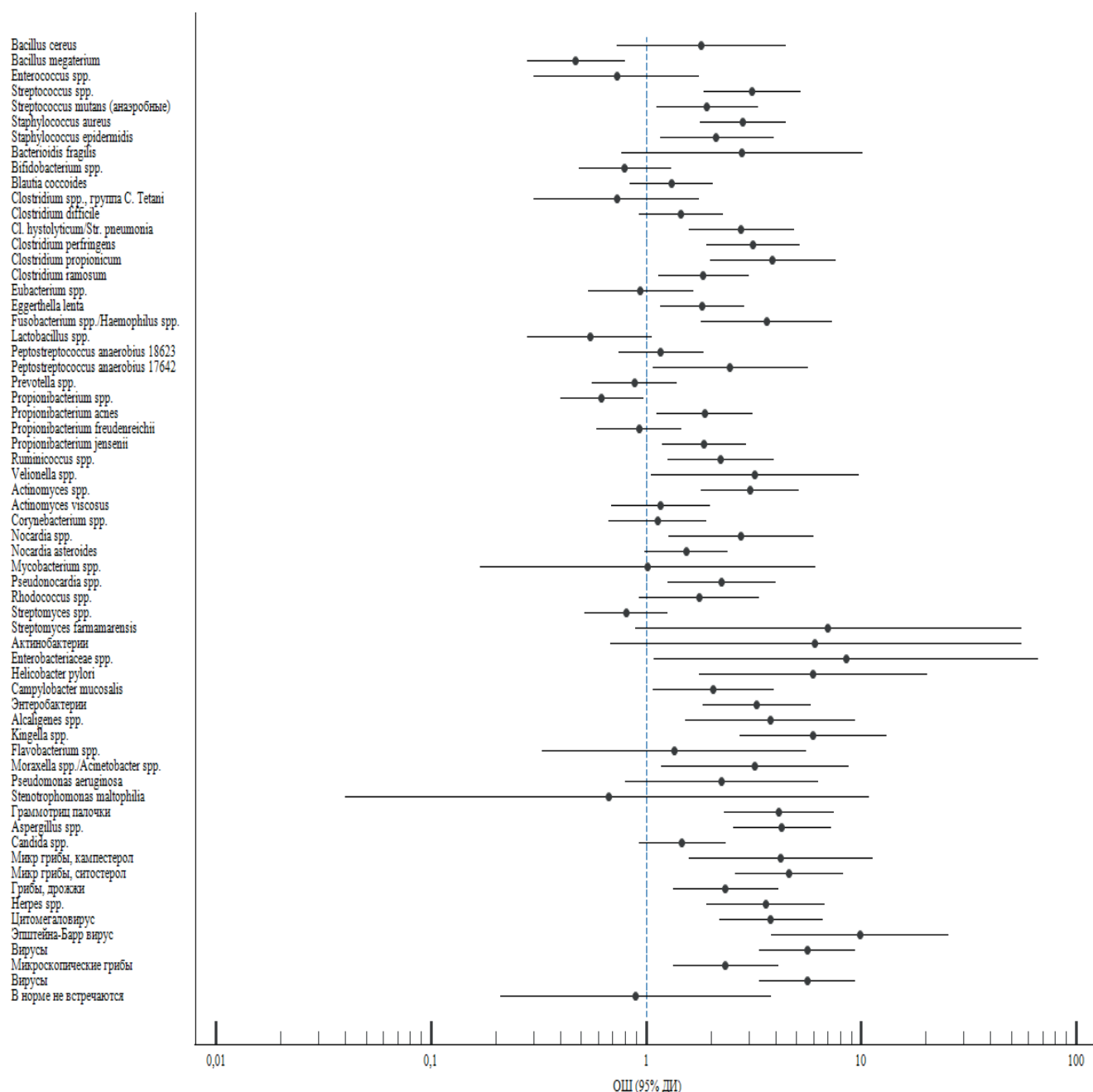


Рисунок 2. Анализ связи встречаемости отдельных микроорганизмов по данным МСММ простаты с уровнем ЛЦ в СП ≥ 10

содержания резидентных микроорганизмов $\geq 2357,0/105$ клеток/мл ассоциируется с увеличением шансов наличия уровня ЛЦ ≥ 10 в 3,46 раза ($p < 0,0001$), транзитных микроорганизмов $\geq 229,0$ в 1,96 раза ($p = 0,0088$), микро-скопических грибов $\geq 46,0$ в 3,71 раза ($p < 0,0001$).

Повышение значения суммы микроорганизмов $\geq 2665,0/105$ клеток/мл сопровождается увеличением вероятности наличия уровня ЛЦ ≥ 10 в 3,95 раза ($p < 0,0001$).

Анализ связи встречаемости отдельных микроорганизмов по данным МСММ простаты с уровнем ЛЦ ≥ 10

показал (рис. 2), что выявление *Bacillus megaterium* ассоциировано со снижением шансов наличия уровня ЛЦ ≥ 10 ($p = 0,0040$). Наличие *Streptococcus* spp. повышает шансы наличия ЛЦ ≥ 10 в 3,09 раза ($p < 0,0001$), встречаемость *Streptococcus* – в 1,92 раза ($p = 0,0162$), *Staphylococcus aureus* – в 2,82 раза ($p < 0,0001$), *Staphylococcus epidermidis* – в 2,12 раза ($p = 0,0135$), *Clostridium perfringens* – в 3,14 раза ($p < 0,0001$), *Clostridium propionicum* – в 3,86 раза ($p < 0,0001$), *Cl. histolyticum/Str. pneumonia* – в 2,77 раза ($p = 0,0003$).

Присутствие *Fusobacterium* spp./*Haemophilus* spp. в



3,63 раза увеличивало шансы наличия уровня ЛЦ ≥ 10 ($p = 0,0001$), *Actinomyces* spp. — в 3,03 раза ($p < 0,0001$), *Nocardia* spp. — в 2,75 раза ($p = 0,0081$), *Helicobacter pylori* — в 5,97 раза ($p = 0,0013$).

Наличие *Campylobacter mucosalis* ассоциировано с увеличением шансов наличия уровня ЛЦ ≥ 10 в 2,05 раза ($p = 0,0251$), *Enterobacteriaceae* spp. — в 8,51 раза ($p = 0,0148$), *Kingella* spp. — в 5,97 раза ($p < 0,0001$), *Aspergillus* spp. — в 4,27 раза ($p < 0,0001$). Встречаемость вирусов также связана с увеличением шансов наличия уровня ЛЦ ≥ 10 в 5,61 раза ($p < 0,0001$).

Наличие микрогрибов, ситостерола связано с увеличением шансов наличия уровня ЛЦ ≥ 10 в 4,61 раза ($p < 0,0001$), грибов, дрожжей — в 2,34 раза ($p = 0,0023$), *Herpes* spp. — в 3,59 раза ($p < 0,0001$).

Выявление цитомегаловируса и вируса Эпштейна — Барр также связано с увеличением шансов наличия уровня ЛЦ ≥ 10 в 3,8 раза ($p < 0,0001$) и в 9,86 раза ($p < 0,0001$).

Таким образом, анализ показал, что у больных ХП/СХТБ IIIa по сравнению с ХП/СХТБ IIIб и контрольной группой для многих микроорганизмов была характерна более высокая микробная нагрузка с более высоким разбросом значений, а также взаимосвязь абсолютного количества микроорганизмов в СП (и встречаемости отдельных микроорганизмов в том числе) с количеством ЛЦ в СП.

Обсуждение

В настоящее время этиология и патогенез ХАП остаются окончательно неясными, и, по мнению многих авторов, на это оказывают влияние многие факторы [3, 7, 14–15]. Особую сложность вызывает роль возможных патогенных микроорганизмов в развитии ХП/СХТБ. Классификация возможных патогенных микроорганизмов, связанных с простатитом [цитата по 4, 5], представлена пятью категориями:

- 1) общепризнанные патогенные микроорганизмы,
- 2) патогены, с высокой долей вероятности связанные с простатитом,
- 3) возможные патогены,
- 4) общепризнанные непатогены,
- 5) латентные некультивируемые патогены, включая бактериальную биопленку, вирусы и бактерии с дефицитом клеточной стенки.

В связи с этим общепризнано, что ХБП вызывается одним или несколькими патогенами [4, 8, 15–18].

Согласно классификации фенотипирования UPOINT (2009), в развитии ХБП главная роль придается идентификации лишь грамотрицательной (энтеробактериальной) и энтерококковой флоры — облигатных возбудителей [3–5], однако продолжают споры о роли инфекции в развитии ХАП III типа [4, 8, 19, 20]. Например, М.И. Коган и соавт. (2020), используя

расширенный набор питательных сред и особые условия культивирования, идентифицировали в СП у больных с ХБП и ХП/СХТБ широкий спектр поликомпонентных ассоциаций микроорганизмов, практически идентичный по своему таксономическому составу [4]. Авторы в группе больных ХП/СХТБ IIIa в отсутствие резидентов семейства *Enterobacteriaceae* отметили значительное увеличение удельного веса грамположительной флоры (*Corynebacterium* spp. и *Enterococcus* spp.), а также представителей неклостридиальных анаэробных бактерий (*Peptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Veilonella* spp.), коагулазонегативных стафилококков (*S. haemolyticus*, *S. warneri*) и других микроорганизмов. В итоге на основании полученных данных была отмечена роль инфекции в развитии ХП/СХТБ и предлагалось изменить подходы к диагностике и терапии этой категории больных [5].

В нашем исследовании проведен сравнительный анализ микробиоты больных ХП/СХТБ IIIa и IIIб типа и относительно здоровых людей. Полученные данные показали, что СП как у здоровых, так и у больных ХП/СХТБ мужчин обсеменены различными микроорганизмами. Использование нами метода ГХМС позволило расширить спектр исследуемых микроорганизмов, включая некультивируемые, и идентифицировать в СП как у исследуемых без жалоб, так и пациентов с простатитоподобными симптомами широкий спектр поликомпонентных ассоциаций микроорганизмов, практически идентичный по своему таксономическому составу. Выявлено, что у больных ХП/СХТБ IIIa по сравнению с больными ХП/СХТБ IIIб и здоровыми пациентами отмечено достоверное увеличение суммарной нагрузки кокков и бацилл, анаэробов, актинобактерий, грибов и дрожжей, а также суммарных вирусов. Кроме того, выявлено достоверное повышение суммарной нагрузки резидентных (постоянных) и транзиторных условно-патогенных микроорганизмов и эндотоксина. Таким образом, повышение уровня микроорганизмов и ЛЦ более 10 в поле зрения в СП у больных с ХП/СХТБ IIIa (по сравнению с пациентами с ХАП IIIб и контрольной группой) указывает на вероятную связь инфекции с воспалительным процессом в простате.

В исследовании нами выявлено, что повышение уровня многих микроорганизмов ассоциируется с повышением вероятности обнаружения ЛЦ ≥ 10 , в частности *Streptococcus mutans* (анаэробные), некоторых кокков и бацилл, *Eubacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Actinobacilli*, грамотрицательных палочек, *Candida* spp., дрожжей, цитомегаловируса и вирусов. Кроме отдельных групп микроорганизмов, выявлено,



что в целом рост содержания транзитных и резидентных микроорганизмов, микрогрибов ассоциируется с увеличением уровня ЛЦ. Также повышение значения общей суммы микроорганизмов сопровождается увеличением вероятности наличия уровня ЛЦ ≥ 10 .

Анализ связи встречаемости отдельных микроорганизмов СП по данным МСММ с уровнем ЛЦ ≥ 10 в СП показал, что выявление *Bacillus megaterium* ассоциировано со снижением шансов наличия уровня ЛЦ ≥ 10 ($p = 0,0040$). Однако наличие *Streptococcus* spp., *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium propionicum*, *Cl. histolyticum*/Str. *Pneumonia*, *Fusobacterium* spp. / *Haemophilus* spp., *Actinomyces* spp., *Nocardia* spp., *Helicobacter pylori*, *Campylobacter mucosalis*, *Enterobacteriaceae* spp., *Kingella* spp., *Aspergillus* spp., микрогрибов, грибов, дрожжей, ситостерола и вирусов увеличивало шансы обнаружения уровня ЛЦ ≥ 10 в несколько раз. При этом выявлено, что увеличение количества таких микроорганизмов, как *Clostridium propionicum*, *Fusobacterium* spp./*Haemophilus* spp., *Actinomyces* spp., *Helicobacter pylori*, *Enterobacteriaceae* spp., *Kingella* spp., *Aspergillus* spp., микрогрибов, ситостерола и вирусов, связано с увеличением уровня ЛЦ в 3,03–8,51 раза. Самые высокие цифры зафиксированы при повышении уровня *Helicobacter pylori* (в 5,97 раза), *Kingella* spp. (в 5,97 раза) и *Enterobacteriaceae* spp. (в 8,51 раза).

Полученные нами данные о достоверно повышенной нагрузке многих микроорганизмов у больных ХП/СХТБ IIIa, по сравнению с ХАП IIIb и контрольной группой, указывают на их роль в развитии и поддержании хронического воспалительного процесса в предстательной железе. Раньше неоднократно упоминалось о роли этих микробов в развитии инфекции эндогенного происхождения, включая простатит [18, 20–21].

С одной стороны, полученные нами результаты исследования СП методом МСММ и выявленные микроорганизмы показывают, что простата не является стерильным органом и многие выявленные инфекции относятся к кластеру обсуждаемых штаммов согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов [18]; с другой стороны, классификационная система В. Lobel и соавт. [5], основанная на разделении бактерий на пять классов, также остается актуальной. В частности, наши и другие исследования показали, что вероятные патогены (грамположительные микроорганизмы — *Enterococcus* spp. и *S. Aureus*), возможные патогены (коагулазонегативные стафилококки, неклостридиальные анаэробные бактерии, грибы рода *Candida*), признанные непатогенными для простаты таксоны микроорганизмов (*Lactobacillus*, *Corynebacterium* spp.), а также

некультивируемые микробы и вирусы по уровню отличаются между больными ХП/СХТБ IIIa и ХАП IIIb и здоровыми мужчинами, что не исключает их роль в развитии хронического простатита [18].

Таким образом, полученные нами результаты МСММ СП показывают разнообразную микробиоту, отличающуюся как по уровню суммарной нагрузки, так и по составу у больных ХП/СХТБ IIIa с одной стороны и ХП/СХТБ IIIb и здоровых (отсутствие некоторых штаммов у здоровых) с другой, что изменяет наши взгляды на роль инфекции в развитии ХП/СХТБ IIIa. В этой связи мы согласны с мнением М.И. Когана и соавт. (2020), что простата не является стерильным органом и определение роли различных таксонов микроорганизмов в развитии релевантного воспалительного процесса, а также разделение облигатных уропатогенов и транзитной резидентной флоры позволит пересмотреть представленные в различных исследованиях данные по распространенности ХП/СХТБ IIIa на уровне 40–65%. В итоге встает вопрос об изменении подходов к диагностике и терапии ХБП и ХП/СХТБ IIIa, что в свою очередь требует пересмотра классификации NIH-NIDDK (1995) [4].

Заключение

Расширенное бактериологическое исследование простатического секрета методом МСММ позволило идентифицировать и провести количественную оценку бактерий различных групп, вирусов, грибов, т.е. поликомпонентных микробных ассоциаций, оценить биохимическую активность присутствующей микрофлоры, минимизировать требования к забору материала (отсутствует необходимость в специальных средах и условиях транспортировки, кроме как замораживание, появляется возможность исследовать ткани, накопившие микробные маркеры, и иные среды присутствия микроорганизмов). Полученные данные оцениваются при наличии простатитоподобных симптомов в течение длительного времени и отсутствии эффекта от терапии ХП/СХТБ. Присутствие некоторых микроорганизмов и повышенное суммарное их количество у больных с ХП/СХТБ IIIa, по сравнению с ХП/СХТБ IIIb и здоровыми людьми, указывает на связь инфекции и повышенного уровня лейкоцитов в СП, что диктует необходимость антибактериальной терапии. При этом настораживает появление новых методов диагностики, которые требуют уточнения и осмысления, так как присутствие кокков, бацилл, анаэробной и другой микрофлоры, грибковой флоры и вирусов фиксируется не только у больных, но и у здоровых людей; при этом остаются до конца не выясненными пределы нормы и патологии.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ковалык В.П., Гомберг М.А., Юрлов К.И., Куш А.А. Клинические особенности хронического простатита, ассоциированного с герпесвирусами. Клиническая дерматология и венерология. 2022;21(1):41-45.
Kovalyk VP, Gomberg MA, Yurlov KI, Kushch AA. Clinical features of chronic prostatitis associated with herpesviruses. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2022;21(1):41-45. (In Russ., In Engl.) <https://doi.org/10.17116/klinderma2022101141>.
2. Аполихин О.И., Комарова В.А., Никушина А.А., Сивков А.В. Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008–2017 гг. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(2):4–13. J. Apolihi O.I., Komarova V.A., Nikushina A.A., Sivkov A.V. Prostate diseases in the Russian Federation: statistical data for 2008–2017. Experimental and clinical urology. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12, page 4–13.
3. Кадыров З.А., Степанов В.С., Рамишвили Ш.В., Машанеишвили Ш.Г. Диагностика хронического абактериального простатита. Андрология и генитальная хирургия 2019;20(3):36–42. (In Russ.) [Kadyrov Z.A., Stepanov V.S., Ramishvili Sh.V., Mashaneishvili Sh.G. Diagnostics of chronic nonbacterial prostatitis. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2019;20(3):36–42. (In Russ.)].
4. Коган М.И., Набока Ю.Л., Исмаилов Р.С. Микробиота секрета простаты: сравнительный анализ хронического простатита категорий II и IIIA. Урология 2020;2:16–22. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.2.16-22>. [Kogan M.I., Naboka Y.L., Ismailov R.S. Prostatic secretion microbiota: a comparative analysis of the chronic prostatitis II and IIIA category. Urologiya 2020;2:16–22. (In Russ.) DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.2.16-22>].
5. Коган М.И., Ибишев Х.С., Набока Ю.Л., Гудима И.А., Исмаилов Р.С. Расширенное бактериологическое исследование как ключ к пересмотру антибактериальной терапии хронического бактериального простатита / М.И. [Коган, Х.С. Ибишев, Ю.Л. Набока, И.А. Гудима, Р.С. Исмаилов // Журнал Урология. – 2023. – N 1. – С.5–11. Kogan M.I., Ibishev K.S., Naboka Y.L., Gudima I.A., Ismailov R.S. Extended culture study as a keypoint to rethinking antibiotic therapy for chronic bacterial prostatitis // Urologiya. – 2023. – Vol. 1. – N. 1. – P. 5–11. doi: 10.18565/urology.2023.1.5-11].
6. Локшин К.Л. Простатит: что нового и полезного в фундаментальных и клинических исследованиях? Вестник урологии 2017;5(4):69–78. DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-4-69-78. [Lokshin K.L. Prostatitis: what's new in basic science and clinical studies? Vestnik Urologii = Urology Herald 2017;5(4):69–78. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-4-69-78].
7. Magistro G. Chronische Prostatitis/chronisches Beckenschmerzsyndrom [Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome] / G. Magistro, C.G. Stief, F.M.E. Wagenlehner // Urologe A. – 2020. – № 59 (6). – PP. 739–748.
8. Magistro G. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / G. Magistro, F.M.E. Wagenlehner, A. Pilatz // Urologie. – 2023. – №62(6). – PP. 590–596.
9. Magri V. Multidisciplinary approach to prostatitis / V. Magri, M. Boltri, T. Cai et al. // Arch Ital Urol Androl. – 2019. – № 90 (4). – PP. 227–248.
10. Черногубова Е.А. Маркёры воспаления при разных формах хронического абактериального простатита. Вестник урологии 2018;6(2):44–53. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-2-44-53. [Chernogubova E.A. Markers of inflammation in different forms of chronic abacterial prostatitis. Vestnik Urologii = Urology Herald 2018;6(2):44–53. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-2-44-53].
11. Осипов Г.А., Родионов Г.Г. Применение метода масс-спектрометрии микробных маркеров в клинической практике. Поликлиника. Спецвыпуск: Лаборатория ЛПУ 2013;2:68–73. URL: https://www.poliklin.ru/imagearticle/201302_LAB/68-73.pdf [Osipov G.A., Rodionov G.G. Application of the method of mass spectrometry of microbial markers in clinical practice. Poliklinika. Spetsvypusk: Laboratoriya LPU = Polyclinic. Special issue: Laboratory of LPU 2013;2:68–73. (In Russ.) URL: https://www.poliklin.ru/imagearticle/201302_LAB/68-73.pdf].
12. Писанов Р.В. Идентификация микроорганизмов с применением газовой хромато-масс-спектрометрии / Р.В. Писанов, Е.С. Шипко, О.В. Дуванова, Д.И. Симакова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – N 97(4). – С. 356–362. [Pisanov R.V. Identification of microorganisms using gas chromatography-mass spectrometry / R.V. Pisanov, E.S. Shipko, O.V. Duvanova, D.I. Simakova // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. – 2020. – N 97(4). – С. 356–362].
13. Глуховец Б.И., Ходарева А.Г. Анализ микробиоценоза репродуктивной системы методом хромато-масс-спектрометрии: практическое пособие. СПб., 2016. 61 с. [Glukhovets B.I., Khodareva A.G. Analysis of microbiocenosis of the reproductive system by chromatomass spectrometry (Practical Manual). St. Petersburg, 2016. 61 p. (In Russ.)].
14. Cai T., Mazzoli S., Meacci F. et al. Epidemiological features and resistance pattern in uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology 2011;49(3):448–454. DOI: 10.1007/s12275-011-0391-z.
15. Strockij A.V., Gavrushev A.A., Rubanik L.V., Poleshchuk N.N. Is a nonbacterial prostatitis nonbacterial? Urology 2015;(4):102–106. PMID: 26665775.
16. Кадыров З.А., Степанов В.Н., Фаниев М.В., Рамишвили Ш.В. Микробиота органов урогенитальной системы. Урология 2020;1:116–120. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.1.116-120>. [Kadyrov Z.A., Stepanov V.N., Faniev M.V., Ramishvili S.V. Microbiota of the urogenital organs. Urologiya 2020;1:116–120. (In Russ.) DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.1.116-120>].
17. Осипов Г.А., Зыбина Н.Н., Родионов Г.Г. Опыт применения масс-спектрометрии микробных маркеров в лабораторной диагностике. Медицинский алфавит 2013;1(3):64–67. [Osipov G.A., Zybyina N.N., Rodionov G.G. Experience of Using Mass Spectrometry of Microbe Markers in Laboratory Diagnostics. Medicinskij alfavit = Medical alphabet 2013;1(3):64–67. (In Russ.)].
18. Nickel JC, Stephens A, Landis JR, Chen J, Mullins C, van Bokhoven A, Lucia MS, Melton-Kreft R, Ehrlich GD; MAPP Research Network. Search for Microorganisms in Men with Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Culture-Independent Analysis in the MAPP Research Network. J Urol. 2015 Jul;194(1):127–35. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.037.
19. Набер К.Г., Сухорукова М.В. Микробиологические аспекты диагностики хронического простатита. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2006;8(1):4–17. URL: <https://cmac-journal.ru/en/publication/2006/1/cmac-2006-t08-n1-p004/cmac-2006-t08-n1-p004.pdf>. [Naber K., Sukhorukova M.V. Microbiological Aspects of Chronic Prostatitis. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2006;8(1):4–17. (In Russ.) URL: <https://cmac-journal.ru/en/publication/2006/1/cmac-2006-t08-n1-p004/cmac-2006-t08-n1-p004.pdf>].
20. Pickard R.S., Bonkat G., Bartoletti R. et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. Arnhem, Netherlands, 2017. Part 19. 78 p.
21. Doiron, R.C. Male CP/CPPS: where do we stand? / R.C. Doiron, D.A. Shoskes, J.C. Nickel. – Text : unmediated // World J Urol. – 2019. – Vol. 37, no. 6. – P. 1015–1022. – DOI: 10.1007/s00345-019-02718-6.



Вклад авторов

Кадыров Зиёратшо Абдуллоевич: концепция и дизайн исследования, 30%
Фаниев Михаил Владимирович: написание текста, сбор материала, 10%
Рамишвили Шота Владимирович: обработка материала, 20%
Степанов Владимир Сергеевич: написание текста, сбор материала, 20%
Игнатьев Алексей Владиславович: сбор материала, 10%
Машанеишвили Шакро Геннадьевич: сбор материала, 10%

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа проведена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Информация об авторах

Кадыров Зиёратшо Абдуллоевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ РУДН; e-mail: zieratsho@yandex.ru. Author ID: 6602093282; orcid.org/0000-0002-1108-8138

Фаниев Михаил Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ РУДН. Moscow, Russia, e-mail: faniev@mail.ru. Author ID: 6602093282; <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>.

Рамишвили Шота Владимирович — заочный аспирант кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ РУДН. Moscow, Russia, e-mail: shota-r@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>.

Степанов Владимир Сергеевич — ассистент кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ РУДН. Moscow, Russia, e-mail: stepanovvs1@yandex.ru/ <https://orcid.org/0000-0003-0525-3026>

Игнатьев Алексей Владиславович — аспирант кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ РУДН. Moscow, Russia, e-mail: ignatiev1234567@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-0525-3026>

Машанеишвили Шакро Геннадьевич — заочный аспирант кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ РУДН. Moscow, Russia, e-mail: shako713@list.ru orcid.org 0000-0002-0448-6859.

Information about authors

Kadyrov Zieratsho Abdulloevich — MD, professor, the head of the department of endoscopic urology and ultrasound diagnostic of faculty of continuous medical education of medical institute in "Peoples' Friendship University of Russia", Moscow, Russia, e-mail: zieratsho@yandex.ru. Author ID: 6602093282; orcid.org/0000-0002-1108-8138.

Faniev Mikhail Vladimirovich — MD, dosent of the department of endoscopic urology and ultrasound diagnostic of faculty of continuous medical education of medical institute in "Peoples' Friendship University of Russia", Moscow, Russia, e-mail: faniev@mail.ru. Author ID: 6602093282; <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>.

Ramishvili Shota Vladimirovich — postgraduate student of the Department of endoscopic urology of the FNO MI RUDN. e-mail: shota-r@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3089-7184>

Stepanov Vladimir Sergeevich — assistant of the department of endoscopic urology of faculty of continuous medical education of medical institute in "Peoples' Friendship University of Russia", Moscow, Russia. e-mail: stepanovvs1@yandex.ru/ <https://orcid.org/0000-0003-0525-3026>

Ignatev Aleksei Vladislavovich — postgraduate student of the Department of endoscopic urology of the FNO MI RUDN. e-mail: uro.ignatiev@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0009-1696-9522>

Mashaneishvili Shakro Gennadievich — postgraduate student of the Department of endoscopic urology of the FNO MI RUDN. e-mail: shako713@list.ru/ orcid.org 0000-0002-0448-6859.