



Диагностика и лечение хронического абактериального простатита категории III, ассоциированного с герпесвирусами

В.С. Степанов, З.А. Кадыров, М.В. Фаниев

Кафедра эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ, Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия

Контакты: Зиёратшо Абдуллоевич Кадыров, zieratsho@yandex.ru

Введение: одной из сложных проблем урологии остается роль герпесвирусов (ГПВ) в развитии хронического абактериального простатита (ХАП), так как этиологическая роль вирусов в развитии простатита остается труднодоказуемой и недостаточно изученной.

Цель работы: оценить информативность масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ) в диагностике и противовирусной терапии пациентов с ХАП категории III, ассоциированным с ГПВ.

Материалы и методы: обследован 61 пациент с ХАП, ассоциированным с ГПВ, обратившийся с целью обследования и лечения в возрасте от 25 до 50 лет. Кроме того, обследовано 70 пациентов, добровольно обратившихся для скринингового исследования. Исследование секрета предстательной железы (СПЖ) проводили на газовом хроматографе «Маэстро» (ООО «Интерлаб», Россия) по методике МСММ. Исследование уровня аутоантител к антигену SPR-06 и иммуноглобулинов класса IgM и IgG в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа. Всем пациентам проводили курс противовирусной терапии в сочетании с иммуномодулятором, а также антиоксидантами и альфа1-адреноблокаторами на протяжении 2 мес.

Результаты исследования: полученные нами данные показали, что у больных ХАП с клиническими симптомами этого заболевания уровень герпесвирусов в СПЖ достоверно выше по сравнению со здоровыми. Проведённая нами противовирусная терапия с иммуномодуляторами показала высокую эффективность, так как наряду с исчезновением или уменьшением клинических симптомов зафиксировано достоверное снижение уровня герпесвирусов в СПЖ от 3 до 5 раз ($p < 0,0001$), нормализация уровня соответствующих иммуноглобулинов и аутоантител к антигену SPR-06 в сыворотке крови.

Ключевые слова: герпесвирусы, секрет предстательной железы, масс-спектрометрия микробных маркеров, противовирусная и иммуномодулирующая терапия.



Diagnosis and treatment of chronic abacterial prostatitis category III associated with herpesviruses

Stepanov V.S., Kadyrov Z.A., Faniev M.V.

RUDN University, Moscow, Russia

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

Introduction: One of the difficult problems remains the role of herpes viruses in the development of chronic abacterial prostatitis, since their etiological role in the dynamics of this disease remains difficult to prove and insufficiently studied.

Purpose of the study: to assess the informativity of mass spectrometry of microbial markers in the diagnosis and antiviral therapy of patients with chronic abacterial prostatitis category III associated with herpes viruses.

Materials and Methods: 61 patients with chronic abacterial prostatitis associated with herpes viruses who applied for examination and treatment aged 25 to 50 years were examined. In addition, 70 volunteers who applied for a screening study were examined. The prostate secretion study was carried out using the Maestro gas chromatograph (Interlab LLC, Russia) using the mass spectrometry of microbial markers method. Serum levels of SPR-06 antigen autoantibodies and IgM and IgG immunoglobulins were tested. All patients underwent a course of antiviral therapy and immunomodulators, as well as antioxidants and alpha-1-blockers for 2 months.

Results: The data we obtained showed that in patients with chronic abacterial prostatitis with clinical symptoms, the level of herpesviruses in the prostate secretion is significantly higher compared to healthy ones. Our antiviral therapy with immunomodulators showed high efficacy, since along with the disappearance or reduction of clinical symptoms, there was a significant decrease in the level of herpesviruses in the RLS from 3 to 5 times ($p < 0.0001$), normalization of the level of immunoglobulins of autoantibodies to SPR-06 antigen in the blood serum.

Conclusion: The mass spectrometry of microbial markers study of prostate secretion made it possible to identify and quantify herpes viruses in patients with chronic abacterial prostatitis associated with herpes viruses (in the presence of characteristic symptoms) and to conduct effective antiviral and immunomodulatory therapy.

Keywords: herpesviruses, prostate secretion, microbial marker mass spectrometry, antiviral therapy, immunomodulatory therapy.



Введение

Хронический простатит (ХП) остается распространенным урологическим диагнозом у мужчин моложе 50 лет. Его негативное влияние на качество жизни мужчин сопоставимо с другими серьезными хроническими заболеваниями (например, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом), что требует серьезного подхода при диагностике и оценке оптимального ведения больных различными типами этого заболевания [1].

Верифицированный возбудитель при хроническом бактериальном простатите (ХБП) значительно упрощает задачу уролога в плане подбора терапии, но в то же время сложной и актуальной проблемой остается диагностика и лечение хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) или хронического абактериального простатита (ХАП) категории III как широко распространенного, недостаточно изученного, плохо поддающегося лечению социально значимого заболевания у мужчин репродуктивного и трудоспособного возраста [2–6].

Одной из малоизученных проблем остается роль патогенных и трудно культивируемых микроорганизмов (МО), ответственных за возникновение и развитие ХАП. В связи с этим интерес представляет работа З.А. Кадырова и соавт. (2024), где методом масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ) в секрете предстательной железы (СПЖ) у больных ХАП с клиническими проявлениями хронического простатита было обнаружено значительное повышение уровня (выше порогового значения) некоторых некультивируемых условно-патогенных анаэробов и транзиторных МО, что позволило рекомендовать в таких случаях антибактериальную терапию с положительным эффектом [7].

Одной из сложных проблем остается роль герпес-вирусов (ГПВ) в развитии ХАП, особенно вирусов простого герпеса типа 1 и 2 (ВПГ), так как их этиологическая роль в динамике простатита остается труднодоказуемой и недостаточно изученной. Это связано с трудностями диагностики вирусного простатита, особенно вызываемого ВПГ типа 1 и 2, что связано с отсутствием достоверных методов их обнаружения в предстательной железе [2, 8].

Герпесвирусы в настоящее время являются объектом активных научных исследований из-за высокой заболеваемости и инфицированности населения, трудности контроля за передачей вирусов, склонности к хроническому рецидивирующему течению инфекционного процесса, а также из-за существенного влияния часто рецидивирующих форм на психоэмоциональный статус пациентов (особенно при генитальной форме ГПВ), полиморфизма клинических

проявлений (от скрытого носительства до септических состояний) и сложности контроля. Доказана роль ГПВ в канцерогенезе, вторичном бесплодии, поражении нервной системы и внутренних органов [9].

В обзоре R. Guiton и соавт. (2023) зафиксировано, что вирусы герпеса [ВПГ 1, 2, вирус варицелла-зостер, цитомегаловирусы (ЦМВ), вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) и вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6)] нередко инфицируют урогенитальные пути, ухудшая качество спермы, что подтверждается маркерами дисфункции органов малого таза. Вирусы могут проникать в половые органы при половом контакте или системным путем. Однако некоторые из них не повреждают органы мужских половых путей, а, скорее, воздействуют на сперматозоиды, что приводит к бесплодию [10–12]. Ранее полученные данные показали, что у больных с ХП/СХТБ достоверно чаще выявляют герпесвирусы IV–VI типа (суммарно у 19,5%), наличие которых ассоциировано также и с ухудшением качества спермы [13]. Схожие результаты получены в ряде зарубежных работ [14–16].

Вышеуказанные исследования указывают на возрастающий интерес специалистов к изучению роли ГПВ в поражении репродуктивных органов. В связи с этим «классификационная система B. Lobel и A. Rodriguez (2003) о разделении МО, ассоциированных с простатитом, на пять категорий и роль МО 5-й категории, куда входят латентные патогены, включая бактериальные биопленки, вирусы и L-формы бактерий, приобретает большую актуальность» [цитата по: 17].

Другой малоизученной и сложной проблемой остается состояние как общего, так и локального иммунного статуса и степени выраженности воспалительного процесса в предстательной железе (ПЖ), что очень важно в плане выбора метода лечения. По мнению А.А. Шульженко (2006), наиболее информативными при выявлении вирусной активности у больных генитальным герпесом являются следующие тесты: ПЦР-мазок и определение уровня специфических антител классов IgM и IgG к ВПГ. Последний является признаком, который отражает степень естественной противовирусной активности, определяет степень иммунного ответа и тактику лечения больных генитальным герпесом. При низком уровне антител и высокой частоте рецидивов показана иммуномодулирующая терапия [18].

В последние годы для определения иммунного статуса используется определение уровня аутоантител различных антигенов, специфичных к конкретному органу, по технологии ЭЛИ-Тест (группа методов, используемых для ранней диагностики заболеваний и динамического мониторинга изменений в состоянии организма человека). К примеру, аутоантитела к



антигену SPR-06 (который не экспрессируется клетками организма женщины — гендерно специфичный антиген) являются антигенами мембран сперматозоидов и клеток ткани ПЖ. Антиген SPR-06 вызывает активную иммунную реакцию женщины, если при половом акте попадает на воспаленный субстрат. Именно поэтому он является индикатором эндометрита и воспалительных процессов и имеет перспективы в доклинической диагностике соматической патологии. Отклонение уровня аутоантител выше нормы +10% в положительной зоне или ниже —15% в отрицательной зоне указывает на воспалительные изменения и снижение местного иммунного статуса в ПЖ [19–22].

Несмотря на то что при обнаружении ГПВ в СПЖ и при наличии симптомов ХП назначение противовирусных препаратов и иммуномодуляторов оправдано, эффективность терапии требует клинико-лабораторного мониторинга, что очень важно в плане дифференцированного подхода в конкретном клиническом случае.

Таким образом, идентификация вирусов у пациентов с ХП представляет собой серьезную диагностическую проблему, связанную со сложностью определения вирусной этиологии данного заболевания, поскольку на сегодняшний день не существует надежных методов для обнаружения вирусов в ПЖ, пригодных для рутинной практической работы [23].

Цель работы

Оценить информативность МСММ в диагностике и противовирусной терапии пациентов с ХАП категории III, ассоциированным с герпесвирусами.

Материалы и методы

Обследован 61 пациент с ХАП, обратившийся с целью обследования и лечения в возрасте от 25 до 50 лет. Кроме того, обследовано 70 добровольных испытуемых, обративших для скринингового исследования без жалоб. После исключения ХБП традиционным бактериологическим анализом СПЖ, мочи на выявление условно-патогенных микроорганизмов типа *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, а также при отсутствии вирусов папилломы человека всех типов, ВПГ типа 1 и 2, ЦМВ и ВЭБ по данным ПЦР у пациентов с ХАП категории III (без разделения на А и Б) проводили исследования соскоба уретры и СПЖ методом МСММ (для анализа собирали 2 или 3 порции секрета).

Пациенты с клинической симптоматикой ХП и с наличием ВПГ типа 1 и 2, ЦМВ и ВЭБ по данным МСММ вошли в группу наблюдения. Всем пациентам проводили курс противовирусной терапии валтрексом по 1 000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, им-

муномодулятором $\alpha\beta$ -интерфероном по 500 000 МЕ в ректальных свечах 2 раза в сутки в течение 10 дней, а также антиоксидантами и альфа1-адреноблокаторами на протяжении 2 мес.

Исследование СПЖ проводили на газовом хроматографе «Маэстро» (ООО «Интерлаб», Россия), по методике МСММ. Исследование уровня аутоантител к антигену SPR-06 по технологии ЭЛИ ВИСЦЕР-24 тест выполняли вручную, методом иммуноферментного анализа, на твердофазной конструкции, вручную, по запатентованной методике. Инкубировали более 18 ч в холодильной камере от +4 до +8°C. Иммуноглобулины класса IgM и IgG определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) Симптоматический ХАП оценивали с помощью анкеты NIH-CPSI (National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index-Индекс симптомов хронического простатита, 1999).

Статистическая обработка данных производилась с использованием программного обеспечения Excel 2019 (Microsoft, США) и JMP Pro 17 (SAS, США). Проверка распределения количественных показателей на нормальность выполнялась с помощью критерия Колмогорова—Смирнова с коррекцией Лиллиефорса. Во всех случаях гипотеза о нормальности была отклонена. Количественные признаки представлялись в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го квартилей [LQ; UQ]. Сравнение количественных показателей в двух независимых группах выполнялось с помощью непараметрического критерия U Манна—Уитни, в случае связанных групп применялся критерий Уилкоксона. Качественные показатели описывались в виде абсолютных и относительных значений — n (%). Сопоставление групп по качественным признакам осуществлялось с помощью точного критерия Фишера. Уровень значимости при проверке статистических гипотез соответствовал $p < 0,05$.

Результаты

У всех обследованных больных в момент осмотра или в анамнезе отмечались симптомы, характерные для ХП, а у 42 (72,2%) пациентов при первичном осмотре и в анамнезе имелись общие и местные признаки вирусных поражений, включая герпетические высыпания на наружных половых органах.

Повышение уровня ВПГ 1 и 2, по данным МСММ в соскобе уретры, было зафиксировано только у 2 пациентов, ЦМВ также у 2, ВЭБ не обнаружено. По результатам ПЦР в режиме реального времени только у 2 пациентов выявлено ВПГ 6-го типа. У здоровых в соскобе уретры по данным как МСММ, так и ПЦР вирусов не обнаружено.

Средние показатели ВПГ 1 и 2, ЦМВ и ВЭБ,



по данным МСММ СПЖ у пациентов с ХАП, ассоциированным с герпесвирусами, составили 36,5 [25; 64,5]; 51,5 [22,75; 124]; 13,5 [5,75; 32,25] условных единиц соответственно и у здоровых — 2,4 [1,6; 2,8]; 6,5 [3,5; 11,75]; 2,2 [2,0; 2,25] соответственно ($p < 0,0001$; табл. 1). Повышение уровня ВПГ в СПЖ выявлено у всех пациентов, ЦМВ у 44 (72,1%) и ВЭБ у 28 (45,9%) пациентов.

Табл. 1. Средние показатели выявленных вирусов по данным МСММ СПЖ у пациентов с ХАП и здоровых [Me (Q25; Q75)]

Показатель (условные единицы)	Больные ХАП (n = 61)	Здоровые (n = 70)	p
ВПГ 1 и 2	36,5 [25; 64,5]	2,2 [2; 2]	<0,0001
ЦМВ	51,5 [22,75; 124]	6,5 [3,5; 11,75]	<0,0001
ВЭБ	13,5 [5,75; 32,25]	2,1 [2; 2,25]	0,0017

Результаты ПЦР в режиме реального времени СПЖ у пациентов с ХАП, ассоциированным с ГПВ, показали наличие *Human herpes virus VI* типа (Binary) у 2 пациентов и *Human papillomavirus 59* у 1 здорового. Других МО и вирусов у здоровых и больных не выявлено ($p = 1,0000$; табл. 2).

Одним из важных показателей как патогенности ГПВ, так и эффективности проводимой терапии является концентрация вирусов в СПЖ. В связи с этим нами изучены показатели уровня ГПВ в СПЖ до и после лечения в динамике, наряду с клинической картиной. Средние показатели ВПГ 1 и 2, ЦМВ и ВЭБ, по данным МСММ СПЖ, у пациентов с ХАП, ассоциированным с ГПВ, после лечения составили 9,00 [3,00; 14,00] (до лечения 36,5 [25; 64,5]); 13,00 [7,50; 30,50] (до лечения 51,5 [22,75; 124]); 4,00 [1,00; 11,00] (до лечения 13,5 [5,75; 32,25]) условных единиц соответственно. В результате проведенного лечения концентрация ГПВ в СПЖ уменьшилась от 3 до 5 раз в СПЖ ($p < 0,0001$; табл. 3).

Табл. 2. Результаты ПЦР у пациентов с вирусным простатитом и группы контроля

Показатель	Вирусный простатит			Контроль			Уровень P (df = 1)
	N	Абс.	%	N	Абс.	%	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	49	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Mycoplasma hominis</i>	49	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Mycoplasma genitalium</i>	49	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Ureaplasma species</i>	49	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Ureaplasma parvum</i>	49	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Trichomonas vaginalis</i>	49	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Gardnerella vaginalis</i>	49	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Candida albicans</i>	49	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Fungi</i>	49	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	49	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Enterococcus faecium</i>	58	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Enterococcus faecalis</i>	58	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Cytomegalovirus (CMV)</i>	58	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Herpes simplex virus I+II типов</i>	58	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Human herpes virus VI типа (Binary)</i>	58	2	3,45	22	0	0,00	1,0000
<i>Human herpes virus VI типа</i>	58	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Human herpes virus 8-го типа</i>	60	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Human papillomavirus 6-го типа</i>	60	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Human papillomavirus 11-го типа</i>	60	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Human papillomavirus 44 (Binary)</i>	60	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Human papillomavirus 16</i>	60	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Human papillomavirus 18</i>	60	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
<i>Human papillomavirus 26</i>	60	0	0,00	22	0	0,00	1,0000



Табл. 2. Результаты ПЦР у пациентов с вирусным простатитом и группы контроля. Окончание

Показатель	Вирусный простатит			Контроль			Уровень Р (df = 1)
	N	Абс.	%	N	Абс.	%	
Human papillomavirus 31	60	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
Human papillomavirus 33	60	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
Human papillomavirus 35	60	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
Human papillomavirus 39	60	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
Human papillomavirus 45	60	0	0,00	22	0	0,00	1,0000
Human papillomavirus 51	60	0	0,00	20	0	0,00	1,0000
Human papillomavirus 52	60	0	0,00	20	0	0,00	1,0000
Human papillomavirus 53	60	0	0,00	20	0	0,00	1,0000
Human papillomavirus 56	60	0	0,00	20	0	0,00	1,0000
Human papillomavirus 58	60	0	0,00	20	0	0,00	1,0000
Human papillomavirus 59	60	0	0,00	20	1	20,00	0,0005
Human papillomavirus 66	60	0	0,00	20	0	0,00	1,0000
Human papillomavirus 68	59	0	0,00	20	0	0,00	1,0000
Human papillomavirus 73	58	0	0,00	20	0	0,00	1,0000
Human papillomavirus 82	58	0	0,00	20	0	0,00	1,0000

Табл. 3. Средние показатели выявленных вирусов по данным МСММ СПЖ у пациентов до и после лечения (Me [Q25; Q75])

Показатель	До лечения	После лечения	Динамика для кол-ва	Р
ВПГ	36,50 [25,00; 64,50]	9,00 [3,00; 14,00]	-75,34%	<0,0001
ЦМВ	51,50 [22,75; 124,00]	13,00 [7,50; 30,50]	-74,76%	<0,0001
ВЭБ	13,50 [5,75; 32,25]	4,00 [1,00; 11,00]	-70,37%	0,018
Вирусы	82,00 [45,00; 156,00]	20,50 [4,00; 32,00]	-75,00%	<0,0001

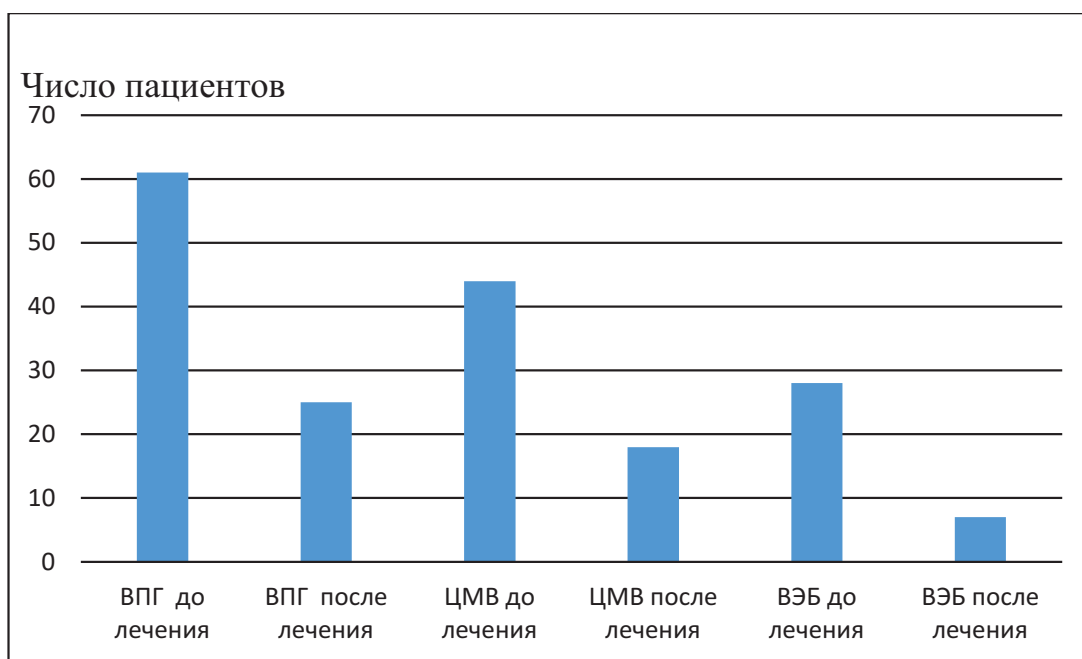


Рис. 1. Динамика обнаружения герпесвирусов до и после лечения

Таблица 4. Динамика показателей иммуноглобулинов IgM и IgG у больных ГПВ в процессе лечения

Показатель	N	M (SD)	95%CI для среднего	m	Me (Q25%; Q75%)	min	max
ГПВ IgM (до лечения)	48	1,00 (3,19)	(0,07–1,92)	0,46	0,15 (0,00; 0,40)	0,00	15,00
ГПВ IgM (после лечения)	48	0,03 (0,10)	(0,00–0,06)	0,01	0,00 (0,00; 0,00)	0,00	0,40
ГПВ IgG (до лечения)	48	5,89 (8,82)	(3,32–8,45)	1,27	1,20 (0,00; 8,25)	0,00	33,00
ГПВ IgG (после лечения)	48	1,33 (3,53)	(0,30–2,35)	0,51	0,00 (0,00; 0,70)	0,00	18,00

После проведенного лечения ВПГ обнаружен у 25 (41,2%) пациентов, причем среди них у 11 (18%) человек ГПВ находился на низком уровне (1–6 условных единиц); ЦМВ обнаружен у 18 (41%) из 44 пациентов и ВЭБ – у 7 (25,0%) из 28. При этом уровень ГПВ достоверно снизился в каждом конкретном случае. Таким образом, количество вирус-положительных проб после лечения снизилось на 55,7%, что является статистически значимым ($p < 0,001$; рис. 1).

Другим направлением нашего исследования явилось изучение динамики показателей специфических антител классов IgM и IgG к ГПВ в процессе лечения. При этом нужно отметить, что повышение уровня IgM зафиксировано только у 4 пациентов, что указывает на обострение хронического заболевания, а повышение уровня IgG выше нормы – у 25 (41,0%) пациентов.

Среднее значение IgM ГПВ до лечения составляло 1,00 ($\pm 3,19$), 95%-й ДИ находился в пределах 0,07–1,92, а медиана составила 0,15 [0,00; 0,40]. После лечения уровень IgM резко снизился до 0,03 ($\pm 0,10$), а 95%-й ДИ до 0,00–0,06 ($p < 0,0001$). Медиана кватили

достигли нуля. Динамика показателей и полученные результаты могут свидетельствовать об эффективном подавлении активности антител класса М (табл. 4).

Среднее значение IgG ГПВ до лечения составило 5,89 ($\pm 8,82$), 95%-й ДИ находился в пределах 3,32–8,45, медиана 1,20 [0,00; 8,25]. Максимальное значение составляло 33,00. После лечения среднее значение снизилось до 1,33 ($\pm 3,53$), доверительный интервал до 0,30–2,35, а медиана составила 0,00 [0,00; 0,70]. В табл. 4 представлена динамика показателей ($p < 0,0001$).

Динамика уровня IgM и IgG у пациентов в сыворотке крови показала достоверное снижение показателей по всей группе через 1 и 3 мес. после лечения (рис. 2). Показатели IgM нормализовались у всех 4 пациентов, а IgG у 16 из 25 (64%; $p < 0,0001$). При этом у всех пациентов с повышенным уровнем иммуноглобулинов IgG на фоне терапии показатели снизились от 2 до 12 раз (рис. 3).

Кроме иммуноглобулинов, определение степени выраженности воспалительного процесса и состояние местного иммунного статуса в простате до и после лечения оценивали на основании исследования уровня

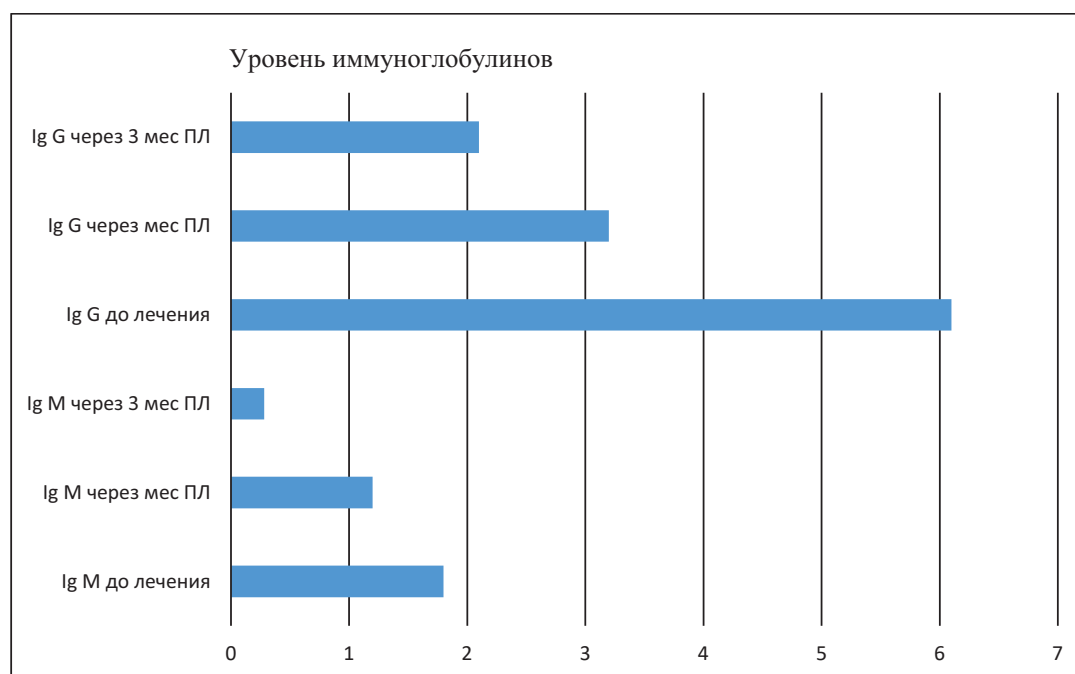


Рис. 2. Динамика уровня IgM и IgG до и после лечения противовирусными препаратами

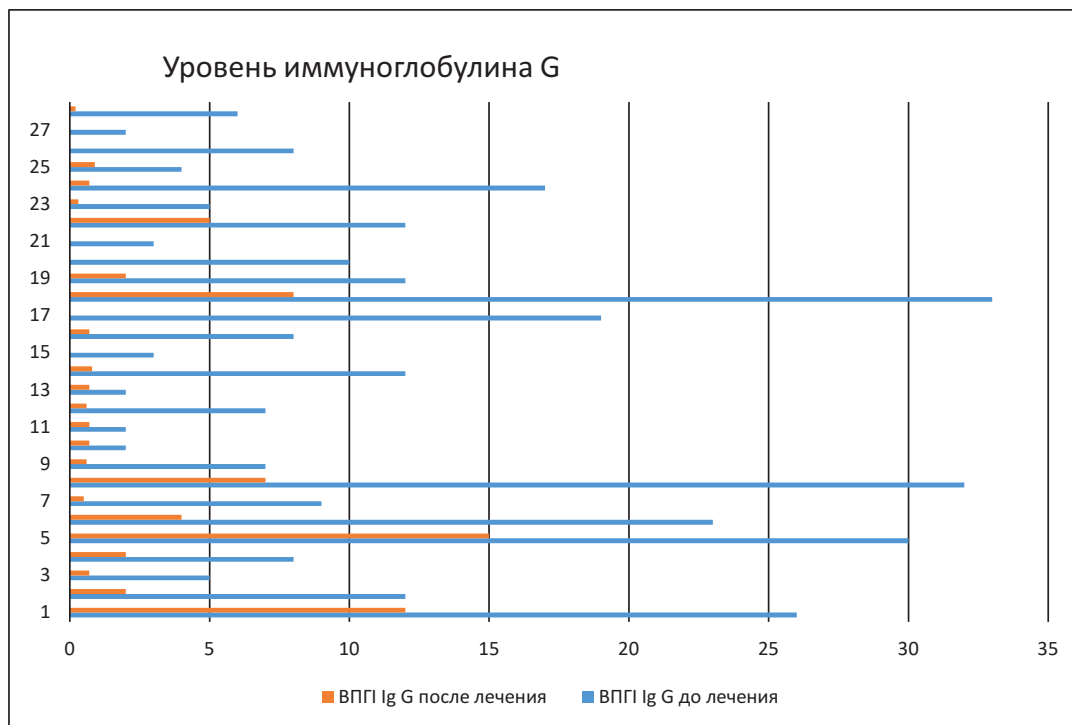


Рис. 3. Динамика уровня IgG до и после лечения

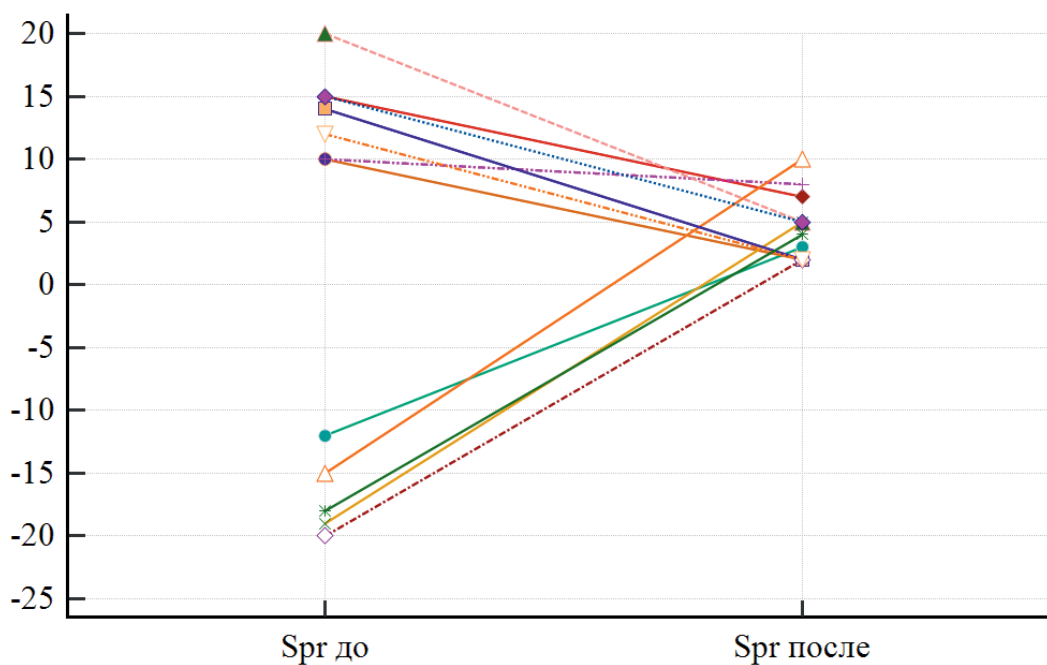


Рис. 4. Динамика уровня аутоантител к антигену SPR-06 в сыворотке крови до и после лечения

аутоантител к антигену SPR-06 в сыворотке крови по технологии ЭЛИ-Тест. Анализ показал, что независимо от исходного уровня после лечения уровень аутоантител у всех больных снизился (табл. 5).

До лечения среднее значение уровня аутоантител к антигену SPR-06 составило 1,00 с большим стандартным отклонением 16,05, что указывает на высокий разброс данных. 95%-й ДИ для среднего значения находился в

Таблица 5. Динамика показателей уровня аутоантител к антигену SPR-06 в сыворотке крови в процессе лечения

Уровень аутоантител к антигену SPR-06	N	M (SD)	95%CI для среднего	m	Me (Q25%; Q75%)	min	max
До лечения	22	1,00 (16,05)	(-9,19...11,19)	4,63	10,00 (-15,75; 14,25)	-20,00	20,00
После лечения	22	4,58 (2,64)	(2,90...6,26)	0,76	4,50 (2,00; 5,50)	2,00	10,00

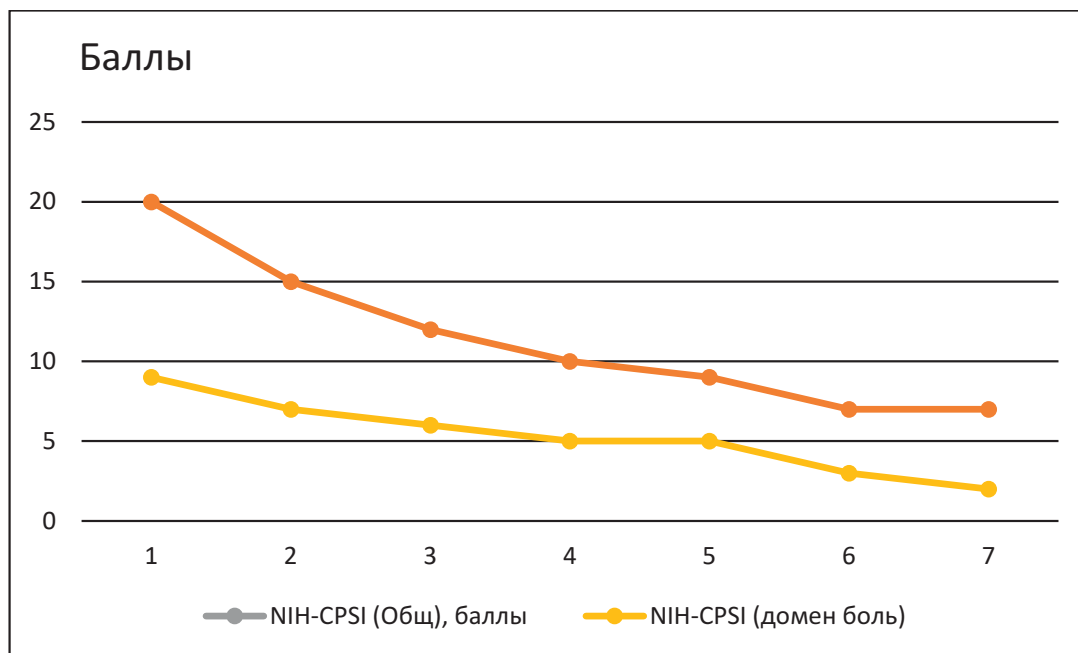


Рис. 5. Сумма баллов по опросникам NIH-CPSI до и после лечения

пределах от -9,19 до 11,19. Медиана составила 10,00 [15,75; 14,25], минимальное значение -20,00, а максимальное -20,00. После лечения наблюдалось значительное улучшение: среднее значение повысилось до 4,58 ($\pm 2,64$), 95%-й ДИ сузился до 2,90–6,26, а медиана составила 4,50 [2,00; 5,50]. Минимальные и максимальные значения сузились до диапазона 2,00–10,00, что в целом указывает на значительное снижение вариативности показателя после проведенного лечения ($p = 0,0003$).

Динамика уровня аутоантител к антигену SPR-06, представленная на рис. 4, также подтверждает положительный эффект лечения. Уровень аутоантител к антигену SPR-06 стабилизировался, что может указывать на уменьшение аутоиммунной активности ($p = 0,0003$).

Динамика симптомов ХП согласно опроснику NIH-CPSI как основной показатель эффективности лечения показала достоверное улучшение клинической картины по сравнению с исходными данными (рис. 5). При этом отмечено достоверное улучшение общих симптомов: с $16,4 \pm 3,4$ балла до лечения против $7,4 \pm 2,6$ балла после лечения, так и болевого домена - с $7,2 \pm 2,3$ балла до лечения против $3,1 \pm 1,2$ балла после лечения (рис. 5; $p < 0,0001$).

Обсуждение

Исследования последних десятилетий свидетельствуют о широкой распространенности ХП/СХТБ, а также многофакторности его этиологии и патогенезе, в котором роль МО не до конца ясна. Недооценка внутриклеточных возбудителей (особенно вирусов) как этиологического фактора ХП и воспалительного процесса в других половых органах может привести к хронизации заболевания, неудачам в лечении. В частности, одной из проблем является роль ВПГ в поражении мужских половых органов, так как способы выявления его в тканях ПЖ значительно затруднены [23–29].

Ранее в своих работах В.П. Ковалык и соавт. исследовали роль ГПВ IV–VI типа у больных ХАП и показали, что доля их выявления (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 6-го типа и ВПЧ) у мужчин с урогенитальными инфекционно-воспалительными заболеваниями составила 3,9; 6,4; 10,3 и 14,6 % соответственно, при их отсутствии в контрольной группе мужчин. Эти вирусы в 87,5 % были обнаружены в клеточной фракции эякулята и приводили к 1,5–2-кратному уменьшению доли морфологически нормальных форм сперматозоидов. Пациенты с клинической картиной ХАП, ассоциированного с ВПГ IV–VI типов и ВПЧ,



часто требовали курсового лечения (36,9%), в анамнезе чаще имели инфекции, передаваемые половым путем (45,6%), депрессию (70,9%) и тревогу (28,1%). Противовирусная терапия приводила к достоверному снижению (минимум в 5 раз) или полному отсутствию вирусной нагрузки (в среднем на 69,5%). На основании своих исследований авторы высказали предположение о патогенетической связи между ГПВ, мужским бесплодием и ХП/СХТБ [30, 31].

В нашей работе для определения ГВП использовался метод МСММ, позволяющий выделить более широкий спектр микробов, в том числе вирусов и других возбудителей. В основном исследовались уровни ВПГ 1-го и 2-го типов, которые не всегда диагностируются методом ПЦР в режиме реального времени, и параллельно у определенного количества больных выявлялись ЦМВ и ВЭБ. Роль ЦМВ и особенно ВЭБ в развитии ХП пока весьма сомнительна, однако ВПГ типа 1 и 2 имеют прямое отношение к поражению репродуктивных органов. Полученные нами данные показали, что у больных ХАП с клиническими симптомами уровень ГПВ в СПЖ достоверно выше по сравнению со здоровыми. С одной стороны, по данным ПЦР в режиме реального времени эти вирусы не выявлены. С другой стороны, результаты МСММ соскоба уретры показали наличие ГПВ у единичных пациентов, что связано с быстрым смыыванием их мочой или, возможно, малой чувствительностью метода, что требует дальнейшего исследования.

В.П. Ковалык и соавт. (2023) методом ПЦР в режиме реального времени в эякулятах и секрете простаты у 20 из 65 пациентов выявили ДНК вируса герпеса. Однако авторы не обнаружили наиболее распространенные ГПВ, ассоциированные с генитальным герпесом и ХП, а именно ВПГ 1-го и 2-го типа в СПЖ. Авторы объясняют это либо низкой концентрацией ВПГ 1-го и 2-го типа, либо недостаточно высокой чувствительностью наборов для детекции вирусной ДНК, либо состоянием латенции ВПГ 1-го и 2-го типа, при котором вирус находится в нервных клетках в эпизодном состоянии и не реплицируется [32, 33]. В связи с этим можно констатировать, что информативность метода МСММ при выявлении ГПВ, особенно ВПГ 1-го и 2-го типа, высокая.

Проведенная нами противовирусная терапия в сочетании с иммуномодуляторами показала высокую эффективность, так как наряду с исчезновением или уменьшением клинических симптомов зафиксировано достоверное снижение уровня ГПВ в СПЖ от 3 до 5 раз ($p < 0,0001$), что является хорошим прогностическим фактором проводимой терапии. В дополнение к вышесказанному нами отмечено достоверное снижение показателей соответствующих иммуноглобулинов в сыворотке крови, что еще раз подчеркивает эффективность проводимой терапии.

Интересным и многообещающим, на наш взгляд, является исследование аутоантител к антигену SPR-06, который показывает состояние местного иммунного статуса и степень выраженности воспалительного процесса в простате. Нами зафиксирована нормализация уровня аутоантител к антигену SPR-06 у пациентов с повышенным их уровнем и снижением у остальных больных в процессе лечения.

Заключение

Исследование СПЖ методом МСММ позволило идентифицировать и провести количественную оценку ГПВ в нем. Повышение уровня этих вирусов в СПЖ при наличии симптомов, характерных для ХП, в течение длительного времени и малой эффективности стандартной терапии больных, с одной стороны, диктует необходимость исследования СПЖ на предмет выявления ГПВ, которые стимулируют иммунный ответ и поддерживают воспалительный процесс за счет клеточного и гуморального иммунитета, с другой — позволяет провести специфическую противовирусную терапию и улучшить результаты диагностики и лечения ХАП. Исследование уровня ГПВ, иммуноглобулинов и аутоантител к антигену SPR-06 до и после лечения с учетом клинической симптоматики позволяет объективизировать эффективность противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Полученные данные диктуют необходимость поиска принципиально новых подходов к диагностике и лечению больных ХАП на основании измененных представлений о возможной роли ГПВ в развитии и поддержании воспалительного процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pendegast H.J., Leslie S.W., Rosario D.J. Chronic Prostatitis and Chronic Pelvic Pain Syndrome in Men. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
2. 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. DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-3-36-42 [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.) DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-3-36-42].
3. Magistro G.M., Wagenlehner F.M.E., Pilatz A. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urologie 2023;62(6):590–596. doi: 10.1007/s00120-023-02089-2.
4. Аполихин О.И., Комарова В.А., Никушина А.А. и др. Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008–2017 гг. Экспериментальная и клиническая урология 2019;2:4–13. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12 [Apolihin O.I., Komarova V.A., Nikushina A.A., Sivkov A.V. Prostate diseases in the Russian Federation: statistical data for 2008–2017.



- Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology 2019;2:4–13. (In Russ.) DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12].
5. Monavari S.H., Vaziri M.S., Khalili M. et al. Asymptomatic seminal infection of herpes simplex virus: impact on male infertility. *J Biomed Res* 2013;27:56–61. DOI: 10.7555/JBR.27.20110139.
 6. 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. DOI: 10.17116/klinderma2022210141 [Kovalyk V.P., Gomberg M.A., Yurlov K.I., Kush A.A. Clinical features of chronic prostatitis associated with herpesviruses. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology* 2022;21(1):41–45. (In Russ.) DOI: 10.17116/klinderma2022210141].
 7. Кадыров З.А., Фаниев М.В., Рамишвили Ш.В. и др. Микробиота секрета предстательной железы у больных хроническим абактериальным простатитом. *Андрология и генитальная хирургия* 2024;25(1):73–86. DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-1-73-86 [Kadyrov Z.A., Faniev M.V., Ramishvili Sh.V. et al. Microbiota of prostate secretion in patients with chronic abacterial prostatitis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2024;25(1):73–86. (In Russ.) DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-1-73-86].
 8. Кисина В.И., Гушин А.Е., Забиров К.И. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 144 с. [Kisina V.I., Gushchin A.E., Zabirow K.I. Sexually transmitted infections. Moscow; GEOTAR-Media Publ., 2020. 144 p. (In Russ.)].
 9. Викулов Г.Х. Иммунологические аспекты герпесвирусных инфекций. *Клиническая дерматология и венерология* 2015;14(5):104–116. DOI: 10.17116/klinderma2015145104-114 [Vikulov G.Kh. Immunological aspects of herpesvirus infections. *Russian Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology* 2015;14(5):104–116. (In Russ.) DOI: 10.17116/klinderma2015145104-114].
 10. Guiton R., Drevet J.R. Viruses, bacteria and parasites: infection of the male genital tract and fertility. *Basic Clin Androl* 2023;33:19. DOI: 10.1186/s12610-023-00193-z.
 11. Afrakhteh H., Joharinia N., Momen A. et al. Relative frequency of hepatitis B virus, human papilloma virus, Epstein-Barr virus, and herpes simplex viruses in the semen of fertile and infertile men in Shiraz, Iran: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed* 2021;19(8):699–706.
 12. Davis N.G., Silberman M. Acute Bacterial Prostatitis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. PubMed: 29083799.
 13. Evdokimov V.V., Naumenko V.A., Tulenev Y.A. et al. Quantitative DNA evaluation of the high carcinogenic risk of human papilloma viruses and human herpes viruses in males with fertility disorders. *Vopr Virusol* 2016;61(2):63–68. PMID: 27451497.
 14. Xiao J., Ren L., Lv H. et al. Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study. *Urol Int* 2013;91(4):410–416. PMID: 23970289. DOI: 10.1159/000350934.
 15. Yoon G.S., Nagar M.S., Tavora F., Epstein J.I. Cytomegalovirus prostatitis: a series of 4 cases. *Int J Surg Pathol* 2010;18(1):55–59. PMID: 18701513. doi: 10.1177/1066896908321182.
 16. Mohseni M., Mollaei H.R., Arabzadeh S.A. Frequency of cytomegalovirus in fertile and infertile men, referring to Afzalipour Hospital IVF Research Center, Kerman, IRAN: A case-control study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2018;16(7):443–446.
 17. 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: 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: 10.18565/urology.2020.2.16-22].
 18. Шульженко А. Е. Стандартные и альтернативные подходы к диагностике и лечению герпесвирусных инфекций: дис. ... д. м.н. М., 2006. 246 с. [Shulzhenko A.E. Standard and alternative approaches to the diagnosis and treatment of herpes virus infections. Dissertation of a doctor of medical sciences. Moscow, 2006. 246 p. (In Russ.)].
 19. Акрамова Х., Ахмедова Д., Хайбуллина З. Аутоантитела, профили иммунореактивности и их связь с заболеваниями. *Журнал кардиореспираторных исследований* 2022;3(1):13–18. DOI: 10.5281/zenodo.6401027 [Akramova Kh.A., Akhmedova D.I., Khaybullina Z.R. Autoantibodies, immunoreactivity profiles and their connection with diseases. *Zhurnal kardiorespiratornykh issledovaniy = Journal of cardiorespiratory research* 2022;3(1):13–18. (In Russ.) DOI: 10.5281/zenodo.6401027].
 20. Габитова Д.М. Применение диагностических тест-систем-маркерных аутоантител для оценки системных изменений в организме. *Sciences of Europe* 2017;15(15):35–40. [Gabitova D. Assessment of the patient's organs and systems based on changes in the content of autoantibody. *Sciences of Europe* 2017;15(15):35–40. (In Russ.)].
 21. Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: Миклош, 2010. 220 с. [Poletaev A.B. Physiological immunology (natural autoantibodies and nanomedicine problems). Moscow; Miklos Publ., 2010. 220 p. (In Russ.)].
 22. Спиридинова Н.В., Басина Е.И., Клыкова О.В., Щукин В.Ю. Способ диагностики вероятности развития локального воспаления в миомадном узле. Патент RU 2 592 242 C2. Опубл.: 20.07.2016. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2592242C2_20160720 [Spiridinova N.V., Basina E.I., Klykova O.V., Shchukin V.YU. Diagnostic technique for determining probability of local inflammation development in myomatous nodule. Patent RU 2 592 242 C2. Published: 20.07.2016. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2592242C2_20160720].
 23. Herpes simplex virus. WHO. 5 April 2023. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus> (accessed: 15.11.2022).
 24. Yas A., Mansouri Gh.E., Iranifard E. et al. The Impact of herpes simplex virus on semen parameters in men with idiopathic infertility: a systematic review. *Int J Fertil Steril* 2023;17(3):152–159. DOI: 10.22074/ijfs.2022.552037.1289.
 25. Кадыров З.А., Рамишвили Ш.В., Степанов В.С. и др. Хронический простатит, ассоциированный с герпесвирусами. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2024;8(4):221–227. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-6 [Kadyrov Z.A., Ramishvili Sh.V., Stepanov V.S. et al. Chronic prostatitis associated with herpesviruses. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = Russian Medical Inquiry* 2024;8(4):221–227. (In Russ.) DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-6].
 26. Коган М.И., Ибишев Х.С., Набока Ю.Л. и др. Расширенное бактериологическое исследование как ключ к пересмотру антибактериальной терапии хронического бактериального простатита. *Урология* 2023;1:5–11. DOI: 10.18565/urology.2023.1.5-11 [Kogan M.I., Ibishev K.S., Naboka Y.L. et al. Extended culture study as a keypoint to rethinking antibiotic therapy for chronic bacterial prostatitis. *Urologiya* 2023;1:5–11. DOI: 10.18565/urology.2023.1.5-11].
 27. Lobel B., Rodriguez A. Chronic prostatitis: what we know, what we do not know, and what we should do! *World J Urol* 2003;2:57–63. DOI: 10.1007/s00345-003-0336-1.
 28. 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 (дата обращения: 17.05.2024) [Osipov G.A., Rodionov G.G. Application of the method of mass spectrometry of microbial markers in clinical



- practice. Poliklinika. Specvypusk: Laboratorija LPU 2013;2:68–73. (In Russ.) URL: https://www.poliklin.ru/imagearticle/201302_LAB/68-73.pdf (accessed: 17.05.2024)].
29. Брагина Е.Е. Вирусное инфицирование сперматозоидов. Часть 2. Герпесвирусы человека, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, вирус Зика (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):20–30. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-20-30 [Bragina E.E. Viral infection of sperm. Part 2. Human herpes viruses, human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, Zika virus (review). Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2020;21(4):20–30. (In Russ.) DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-20-30].
30. Ковалык В.П., Гомберг М.А., Брагина Е.Е. и др. Роль герпесвирусов при мужском бесплодии. РМЖ. Медицинское обозрение 2021;5(3):123–129. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-3-123-129 [Kovalyk V.P., Gomberg M.A., Bragina E.E. et al. Herpesvirus role in male infertility. RMZh. Meditsinskoe obozrenie = Russian Medical Inquiry 2021;5(3):123–129. (In Russ.) DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-3-123-129].
31. Ковалык В.П., Гомберг М.А., Юрлов К.И., Куш А.А. Хронический простатит, ассоциированный с герпесвирусами: диагностика и эффективность противовирусной терапии. Клиническая дерматология и венерология 2021;6:60–65. DOI: 10.17116/klinderma20212006160 [Kovalyk V.P., Gomberg M.A., Yurlov K.I., Kushch A.A. Chronic prostatitis associated with herpesviruses: diagnosis and efficacy of antiviral therapy. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian journal of clinical dermatology and venereology 2021;6:60–65. (In Russ.) DOI: 10.17116/klinderma20212006160].
32. Ковалык В.П., Владимиров Е.В., Колиева Г.Л. и др. Цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр и вирус герпеса 6 типа в качестве инфекций, передаваемых половым путем: обзор литературы. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2023;2:50–65. DOI: 10.24412/2312-2935-2023-2-50-65 [Kovalyk V.P., Vladimirova E.V., Kolieva G.L. et al. Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and herpes virus type 6 as sexually transmitted infections: a literature review. Sovremennye problemy zdavookhraneniya i meditsinskoi statistiki = Current problems of health care and medical statistics 2023;2:50–65. (In Russ.) DOI: 10.24412/2312-2935-2023-2-50-65].
33. Ковалык В.П., Евдокимов В.В., Малиновская В.В. и др. Анализ результатов комплексного лечения пациентов с хроническим простатитом при обнаружении герпесвирусов в урогенитальном тракте. Лечащий врач 2016;12/16:11–19. URL: <https://www.lvrach.ru/2016/12/15436628> (дата обращения: 16.10.2024) [Kovalyk V.P., Evdokimov V.V., Malinovskaya V.V. et al. Analysis of the results of complex treatment of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with detection of herpes viruses in the urogenital tract. Lvrach.ru 2016;12/16:11–19. (In Russ.) URL: <https://www.lvrach.ru/2016/12/15436628> (accessed: 16.10.2024)].

Вклад авторов:

Степанов Владимир Сергеевич — написание текста, сбор материала, 50%
Кадыров Зиёратшо Абдуллоевич — концепция и дизайн исследования, 30%
Михаил Владимирович Фаниев — написание текста, сбор материала, 20%

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах:

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>

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

Михаил Владимирович Фаниев — канд. мед. наук, доцент кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ РУДН; Москва, Author ID 1056145, <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>, faniev.mv@gmail.com

Contributors:

Stepanov Vladimir Sergeevich — writing text, collecting material, 50%
Kadyrov Ziyoratsho Abdulloevich — study concept and design, 30%
Mikhail Vladimirovich Faniev — writing text, collecting material, 20%

Financing. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

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.

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>

Mikhail V. Faniev M.D. Cand.Sc.(Med) Assoc.Prof. of the Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Moscow, Author ID 1056145, <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>, e-mail: faniev.mv@gmail.com