

УДК 616.62-085.281

Микробиологические аспекты диагностики хронического простатита

К.Г. Набер¹, М.В. Сухорукова²¹ Урологическая клиника госпиталя св. Елизаветы, Штраубинг, Германия² НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли является одним из наиболее распространенных и трудных для диагностики и лечения заболеваний в урологической практике. Согласно современным международным рекомендациям, выбор подходов к терапии хронического простатита зависит от локализации патологического процесса в мочевыводящих путях, клинической формы, а также этиологии заболевания. В данной статье представлены современ-

ные аспекты микробиологической диагностики хронического простатита, а также вопросы эпидемиологии и классификации данного заболевания. Также обсуждается роль грамположительных возможных патогенов в качестве возбудителей хронического простатита.

Ключевые слова: хронический простатит, синдром хронической тазовой боли, проба Meares–Stamey, микробиологическая диагностика, колонизация, инфекция.

Microbiological Aspects of Chronic Prostatitis

K. Naber¹, M.V. Sukhorukova²¹ Urologic Clinic, Hospital St. Elizabeth, Straubing, Germany² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome is one of the most common diseases in urology which is difficult to diagnose and treat. According to current international guidelines, choice of approach to the management of patients with chronic prostatitis depends on localization of pathological process in urinary tract, clinical type of the disease, and etiology. This paper reviews modern microbiological aspects of prostatitis, as well as its epi-

demiology and classification. The role of Gram-positive cocci and other possible pathogens as causative agents of chronic prostatitis is also discussed.

Key words: chronic prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, Meares–Stamey test, microbiological diagnosis, colonization, infection.

Контактный адрес:

Kurt G. Naber

Department of Urology, Hospital St. Elizabeth

Sr. Elisabethstr. 23, D-94315 Straubing, Germany

Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) является одним из самых распространенных и наиболее трудных для диагностики и лечения состояний в урологической практике. Согласно современным международным рекомендациям, выбор подходов к терапии ХП/СХТБ зависит от установления локализации патологического процесса в мочевыводящих путях, формы заболевания, а также вероятности вовлечения микроорганизмов в патологический процесс.

Термин «хронический простатит» подразумевает под собой целый ряд различных состояний, которые сложно дифференцировать между собой по клиническим проявлениям. В связи с этим диагностика ХП/СХТБ является проблемой, как для клиницистов, так и для врачей-микробиологов, основной задачей которых является установление локализации инфекции в мочевых путях и факта «причастности» выделенного микроорганизма к процессу в предстательной железе конкретного пациента.

Проведенные ранее исследования показывают, что с ХП связан повышенный риск развития доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы. Это делает ХП важной проблемой здравоохранения во всем мире, достойной как повышенного внимания со стороны практических врачей, так и увеличения количества клинических и научных исследований. Не случайно последнее десятилетие отличается повышением исследовательского интереса и появлением новых работ по изучению ХП и связанных с ним синдромов в разных странах [1].

История изучения хронического простатита

Простатит как отдельное клиническое состояние впервые был описан в начале XIX века. В 1815 г. Legnau охарактеризовал воспаление предстательной железы как осложнение уретрита. В 1838 г. Verdes дал точное морфологическое описание патологии предстательной железы, которое позднее, в 1906 г., было переработано и дополнено Young, Gereghty и Stevens.

На рубеже XIX–XX столетий простатит считался вторичным заболеванием, развивавшимся под воздействием различных провоцирующих факторов, например, охлаждения и др. В конце XIX века простатит был выделен в самостоятельную нозологическую единицу с хорошо описанными симптомами. Уже в XIX веке с хроническим простатитом стали связывать мужское бесплодие.

В начале XX века развитие простатита тесно связывалось с гонококковым уретритом, острая стадия которого часто прогрессировала вплоть до

развития абсцесса предстательной железы [2]. В то время активно изучалась микробная флора нормальной и инфицированной уретры. Уже тогда стало понятно, что анатомия предстательной железы предрасполагает к персистенции в ней бактерий, секрет простаты представляет собой превосходную питательную среду для их размножения, а особенности кровообращения облегчают проникновение инфекции из различных отдаленных очагов.

В 1906 г. Young, Gereghty и Stevens провели первое микроскопическое исследование секрета предстательной железы. В 1913 г. Hitchens и Brown впервые предложили методику микробиологического исследования секрета простаты. В конце 20-х гг. XX столетия на основании результатов нескольких тысяч культуральных исследований простатического секрета было установлено, что в большинстве, если не во всех, случаях простатит имел бактериальную природу.

В течение последующих десятилетий врачи проводили тщательное изучение культур микроорганизмов (преимущественно грамположительных), обнаруженных при исследовании секрета предстательной железы [2].

В 1930 г. Nickel опубликовал незадолго забытый в дальнейшем труд, в котором он подробно описал технику топоческой диагностики воспаления нижних мочевых путей у пациентов с ХП и результаты микробиологического исследования 3500 образцов секрета простаты. Патогенность выделенных бактерий изучалась путем введения взвеси бактерий лабораторным животным. Nickel пришел к выводу, что большинство образцов секрета простаты содержат бактерии, из которых патогенными являются грамотрицательные и лишь некоторые грамположительные микроорганизмы (стафилококки и стрептококки).

В 1950-х годах было установлено, что ХП может иметь и не бактериальное происхождение, а быть связанным с застойными явлениями в предстательной железе. У исследователей появлялись все более возрастающие сомнения в значении определения лейкоцитов в секрете простаты и результатов культурального исследования, а заодно и в необходимости лечения антибиотиками.

В 1968 г. E.M. Meares и T.A. Stamey опубликовали труд, начавший новую эру в диагностике и лечении заболеваний предстательной железы [3].

Эпидемиология простатита

По показателям заболеваемости, распространенности и числу ежегодных визитов в врачу простатит соперничает с раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы [2, 4].

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных проблеме ХП, сведения о распространенности этого заболевания достаточно противоречивы. Так, по данным различных авторов, от 15 до 50% мужчин в различные периоды жизни страдают от симптомов, характерных для ХП [5–7].

В США при анализе 58955 амбулаторных карт было показано, что симптомы поражения мочеполовой системы являются причиной обращения за амбулаторной помощью 5% мужчин старше 18 лет. Простатит в качестве диагноза регистрируется ежегодно у 0,7 млн пациентов в возрасте от 18 до 50 лет и у 0,9 млн пациентов старше 50 лет [8].

По данным ряда популяционных исследований, распространенность синдрома ХП среди мужчин колеблется от 2 до 12% [5, 6], а общая частота диагноза «простатит» составляет 9%. В популяции мужчин до 50 лет распространенность простатита выше – 11,5%, чем среди мужчин 50 лет и старше – 8,5% [6, 7].

В международном эпидемиологическом исследовании UREPIK, проведенном в 4 странах (Великобритания, Франция, Нидерланды, Корея) и основанном на изучении симптомов по Международной шкале оценки симптомов простатита (IPSS), была изучена распространенность симптомов простатита у 4979 мужчин в возрасте от 40 до 79 лет. У 35% мужчин наблюдался как минимум один из симптомов простатита (дизурия, дискомфорт в области промежности и полового члена) в течение последнего года, что представляло собой, по меньшей мере, дискомфорт для 8% мужчин [9].

В проспективном многоцентровом описательном исследовании, проведенном в Италии, показано, что из 8503 мужчин, обратившихся к урологу за амбулаторной помощью, простатит был выявлен у 1148 (12,8%) пациентов в возрасте от 16 до 83 лет (средний возраст – 47,1 лет). Более $\frac{3}{4}$ пациентов были не удовлетворены качеством жизни [10].

Определение понятия «хронический простатит»

Термин «хронический простатит» охватывает широкий спектр заболеваний и процессов, происходящих в предстательной железе и нижних мочевых путях, начиная от простатодинии при неинфекционном простатите, аллергических и обменных нарушениях в ткани предстательной железы и заканчивая инфекционным простатитом. Отсутствие терминологического единства особенно актуально в случае неинфекционного ХП, который трактуется различными авторами как простатодиния, синдром хронической тазовой боли, постинфекционный

простатит, миалгия мышц тазового дна, конгестивный простатит.

Ранее использовавшийся термин «простатит» в настоящее время чаще заменяется термином синдром «хронического простатита» и подразумевает под собой целый ряд различных состояний, которые не могут быть дифференцированы между собой на основании существующих диагностических методов [11, 12].

Согласно определению Европейской ассоциации урологов (2003 г.), хроническая тазовая боль – это «незлокачественная» боль, ощущаемая в структурах, относящихся к мужскому или женскому тазу. Простатический болевой синдром – появление постоянной или повторяющейся эпизодической простатической боли, связанной с симптомами, указывающими на мочевыводящие пути, и/или с сексуальной дисфункцией при отсутствии доказанной инфекции или другой очевидной патологии [13]. Определение простатического болевого синдрома адаптировано к классификации простатита, предложенной Национальными институтами здоровья (НИИ) США, и включает состояния, названные «синдромом хронической тазовой боли».

Термин «простатит» подразумевает под собой воспаление. Однако только у 5–10% пациентов с таким диагнозом удается выявить бактериальный возбудитель [14, 15], у остальных обнаружить его не удается или нет убедительных доказательств этиологического значения выделенных микроорганизмов.

Хронический простатит/ синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) – полиэтиологичное заболевание. Несмотря на то что пациенты с ХП, как правило, получают противовоспалительную и антибактериальную терапию, качество жизни таких пациентов снижено, а эффективность эмпирической терапии во многих случаях минимальна.

Классификация хронического простатита

Адекватная классификация ХП/СХТБ очень важна, как для исследовательских целей, поскольку дает возможность получения сравнимых результатов, так и для практического здравоохранения, так как успешная терапия пациента в первую очередь зависит от точности установленного диагноза [16].

Традиционная классификация хронического простатита, используемая урологами на протяжении десятилетий, была описана G.W. Drach и соавт. в «Journal of Urology» в 1978 г. [17].

Согласно этой классификации выделяли 4 клинические формы синдрома простатита:

- острый бактериальный простатит* (ОБП);
- хронический бактериальный простатит* (ХБП);

хронический абактериальный простатит; простатодиния.

В отличие от ОБП, диагностика которого не представляет больших трудностей благодаря отчетливой клинической картине, дифференциация форм ХП в большей мере основана на результатах исследования секрета предстательной железы, а именно на следующих признаках [18]:

- наличие или отсутствие воспаления (лейкоцитов);
- наличие или отсутствие инфекции (микробов).

Однако доказательства бактериальной этиологии заболевания выявляются только у 5% пациентов с диагнозом «простатит» [14, 15, 19]. Состояние остальных 95% пациентов, согласно этой классификации, расценивается как абактериальный простатит или простатодиния (т.е. наличие воспаления без признаков инфекции) [19].

Опыт использования этой классификации на практике в последующие 20 лет привел к постепенному разочарованию, связанному с понятием «простатодиния» [20]. К концу XX в. многие исследователи пришли к пониманию того, что симптомы, характерные для ХП, во многих случаях не имеют отношения к предстательной железе вообще, а используемая терминология и диагностический алгоритм требуют дальнейшей отработки.

Эти ограничения традиционной классификационной системы привели к тому, что на Согласительной конференции по простатиту, проводившейся под эгидой Национальных институтов здоровья и Национального института по изучению диабета, болезней органов пищеварения и почек

США (NIH/NIDDK) в декабре 1995 г., для исследовательских целей была принята новая классификационная система, которая обеспечивала стандартное определение и дифференциацию различных типов простатита [21, 22].

Согласно этой классификации выделяют следующие категории простатита:

- I – острый бактериальный простатит;
- II – хронический бактериальный простатит;
- III – синдром хронической тазовой боли:
 - A – воспалительный;
 - B – невоспалительный;
- IV – бессимптомный простатит.

Клинические и лабораторные критерии различных категорий ХП представлены в табл. 1.

Категории I и II полностью соответствуют категориям острого и хронического бактериального простатита по традиционной классификации. Состояния, вошедшие в новые категории III и IV, представляют собой наиболее нерешенную проблему как традиционной, так и новой классификационных систем [23].

Для бессимптомного простатита (категория IV) характерно отсутствие клинических проявлений; заболевание выявляется при обследовании, проводимом по различным показаниям (повышенный уровень *простатспецифического антигена* – ПСА, бесплодие, лейкоцитурия и т.п.), или при гистологическом исследовании ткани предстательной железы.

При анализе новой классификации и критериев синдрома ХП обращают на себя внимание два важных момента.

Во-первых, признается, что длительная боль

Таблица 1. Классификация синдрома ХП/СХТБ [22]

Категория	Определение
I. Острый бактериальный простатит	Острая инфекция предстательной железы
II. Хронический бактериальный простатит	Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей и хроническая инфекция предстательной железы
IIIА. Воспалительный СХТБ	Дискомфорт или боль в тазовой области при отсутствии инфекционного агента при исследовании стандартными бактериологическими методами и наличие значительного количества сегментоядерных лейкоцитов в образцах, специфических для предстательной железы*
IIIВ. Невоспалительный СХТБ	Дискомфорт или боль в тазовой области при отсутствии инфекционного агента при исследовании стандартными бактериологическими методами и отсутствие или незначительное количество сегментоядерных лейкоцитов в образцах, специфических для предстательной железы*
IV. Бессимптомный простатит	Выявленные признаки воспаления и/или инфекционный агент в образцах, специфических для предстательной железы при отсутствии клинических проявлений

Примечание. * образцы, являющиеся специфическими для предстательной железы (семенная жидкость, индуцированный простатический секрет), или моча, полученная после массажа предстательной железы.

является ключевым клиническим критерием заболевания у большинства пациентов (за исключением тех, кто может быть отнесен в новую категорию «бессимптомный простатит») [16].

Во-вторых, термин «синдром хронической тазовой боли» (категория III по классификации NIH) принят для характеристики пациентов с симптомами простатита небактериального происхождения и отражает факт возможной заинтересованности других органов в развитии симптомов. Эти пациенты, доля которых составляет 90–95%, не имеют острого уретрита, заболеваний мочевыводящих путей, в том числе новообразований, значимых стриктур уретры или неврологических заболеваний, касающихся функции мочевого пузыря. Деление на 2 категории (ША – воспалительный СХТБ и ПШВ – невоспалительный СХТБ) зависит от обнаружения признаков воспаления (сегментоядерных лейкоцитов) в образцах, специфических для предстательной железы. Полученные ранее данные позволяют считать обоснованными разные терапевтические подходы к лечению этих двух групп пациентов [19, 24, 25].

Таким образом, данная классификация полностью признает тот факт, что до конца неизвестно, имеется ли на самом деле инфекция в предстательной железе у пациентов с клиническими симптомами, но без доказанной бактериальной природы заболевания [16, 26].

На основании проведенных исследований установлено, что определения и диагностические критерии новой классификации могут служить отправной точкой, как для изучения этиологии заболевания, так и для лечения пациентов с ХП [19].

Микробиологическая диагностика простатита

Согласно диагностическим критериям, положенным в основу современной классификации ХП, диагностика и установление формы заболевания возможно только на основании результатов микробиологического исследования.

Основная проблема микробиологической диагностики синдрома ХП заключается в том, что любой материал, доступный для исследования (свободно выпущенная моча, семенная жидкость, ИПС, моча, полученная после массажа простаты), проходит через уретру. В случае положительного результата микробиологического исследования врач сталкивается с проблемой определения того, являются ли обнаруженные микроорганизмы результатом контаминации сапрофитами переднего отдела уретры или представляют собой этиологически значимых возбудителей воспалительного процесса в предстательной железе.

Учитывая вышесказанное, основной задачей микробиолога при проведении диагностики синдрома ХП/СХТБ является установление факта «причастности» выделенного микроорганизма к предстательной железе конкретного пациента.

Выделение микроорганизмов с неустановленной патогенностью в отношении мочевыводящих путей представляет собой источник возможных ошибок, как для микробиолога, так и для лечащего врача. С одной стороны, видовая идентификация и определение чувствительности микроорганизмов с недоказанным патогенным для мочевыводящих путей потенциалом являются необоснованными расходами лабораторных ресурсов. С другой стороны, подобная информация, представленная в заключении лаборатории, может быть расценена лечащим врачом как показание для назначения антибактериальной терапии, возможно неоправданной. В связи с этим совместные усилия специалистов лаборатории и клиницистов должны быть направлены на получение доказательных данных об этиологической значимости выделяемых микроорганизмов.

Диагностика ОБП не представляет трудностей для врача и основывается на клинических проявлениях заболевания: лихорадка, симптомы острой *инфекции мочевыводящих путей* (ИМП) – боль и нарушения мочеиспускания по ирритативному или обструктивному типу, а также на выявлении пиурии при лабораторном исследовании мочи и бактериурии при исследовании средней порции мочи, обусловленной типичными уропатогенами, такими как *Escherichia coli*. Массаж предстательной железы в этом случае противопоказан.

Хронический простатит традиционно характеризуется наличием воспаления и инфекции в ткани предстательной железы, объективными показателями которых является наличие лейкоцитов и бактерий в образцах, полученных после массажа предстательной железы, или в семенной жидкости. Таким образом, диагностика и классификация ХП должны быть основаны на микроскопической и бактериологической оценке образцов, специфических для предстательной железы: *индуцированный простатический секрет* (ИПС), семенная жидкость, моча, полученная после массажа простаты, или биоптат предстательной железы.

Наиболее часто используемым методом бактериологической диагностики ХП является количественное сегментированное бактериологическое исследование мочи и секрета предстательной железы (так называемая 4-стаканная проба), описанное Е.М. Meares и Т.А. Stamey [3].

Диагностическая ценность микроскопического

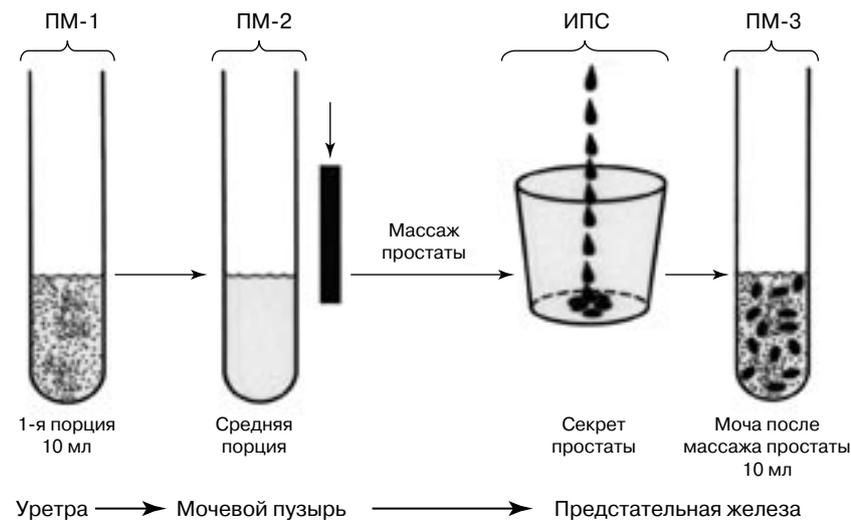


Схема количественного сегментированного бактериологического исследования по методу Meares – Stamey (4-стаканная проба)

и бактериологического исследования ИПС были описаны еще в 1920-30 гг. [23]. В 1968 г. Meares и Stamey вновь представили эту диагностическую технику, дополнив ее исследованием первой порции мочи для исключения контаминации микроорганизмами, колонизирующими уретру, последующих образцов, специфических для предстательной железы [3].

Метод заключается в последовательном количественном бактериологическом исследовании первой (уретральной) порции мочи, средней (пузырной) порции мочи, ИПС и/или третьей порции мочи, полученных после массажа предстательной железы (рисунок).

Сравнение количества выделенных бактерий в каждой исследуемой порции позволяет сделать заключение о локализации выделенных микроорганизмов в мочевыводящих путях обследуемых пациентов, давая, таким образом, возможность дифференцировать ХБП и состояния, не имеющие бактериальной этиологии (СХТБ, бессимптомный простатит), а также дифференцировать ХБП от других форм ИМП, таких как цистит или уретрит [16].

Критерием «причастности» к процессу в предстательной железе выделенных грамотрицательных бактерий с доказанными уропатогенными свойствами является обнаружение бактерий одного вида в ИПС и порции мочи, полученной после массажа простаты, в концентрации, в 10 и более раз превышающей их концентрацию в первой и второй порциях мочи [3, 21].

В отличие от грамотрицательных уропатогенов роль грамположительных кокков в развитии ХП обсуждается уже более трех десятилетий. Ряд авто-

ров считают, что при выделении грамположительных бактерий в ИПС и 3-й порции мочи в количестве, в 10 и более раз превышающем их количество в первой и второй порциях, является доказательством их роли в развитии ХБП и показанием для назначения антибактериальной терапии [27, 28]. Другие исследователи полагают, что грамположительные микроорганизмы не обладают патогенными для мочевыводящих путей свойствами, редко вызывают бактериурию и, таким образом, являются причиной бактериального простатита в небольшом числе случаев [29].

Более того, известно, что *коагулазонегативные стафилококки* (КНС) являются сапрофитной микрофлорой переднего отдела уретры, поэтому их появление в ИПС и увеличение концентрации в 10 раз по сравнению с 1-й порцией мочи может рассматриваться как контаминация секрета предстательной железы при прохождении через соответствующие отделы мочевыводящих путей. Поэтому, согласно рекомендациям Т.А. Stamey, связывать источник происхождения КНС с предстательной железой можно лишь в том случае, если их количество не только в ИПС, но и в 3-й порции мочи, полученной после массажа, в 10 и более раз превышает количество, обнаруженное в 1-й (уретральной) порции мочи [30].

Согласно критериям микробиологической диагностики ХП, используемым в Японии [31], свидетельством локализации выделенных бактерий в предстательной железе, являются:

- обнаружение бактерий в ИПС или в 3-й порции мочи при их отсутствии в 1-й и 2-й порциях в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл или $\geq 10^4$ КОЕ/мл при обнаружении только грамположительных кокков, или
- обнаружение бактерий в ИПС и в 3-й порции мочи в концентрации, в 10 и более раз превышающей их концентрацию в 1-й и 2-й порциях мочи.

Маркером воспаления в ткани предстательной железы считается обнаружение 10 и более сегментоядерных лейкоцитов в поле зрения при исследовании ИПС с помощью микроскопии высокого разрешения ($\times 400$) [31, 32].

При отсутствии других заболеваний мочевыводящих путей или общей симптоматики, свидетельствующей в пользу ОБП, состояние пациента расценивается как:

Таблица 2. Интерпретация результатов теста Meares – Stamey и пре- и постмассажного теста (ППМТ)

Категория простатита	Критерий	Проба Meares – Stamey			Пре- и постмассажный тест		
		уретральная моча (ПМ-1)	пузырная моча (ПМ-2)	секрет простаты (ИПС)	моча после массажа простаты (ПМ-3)	моча до массажа	моча после массажа
ОБП	Лейкоциты	+++	+++				
	Количество бактерий	>10 ⁵ КОЕ/мл	>10 ⁵ КОЕ/мл			Массаж простаты противопоказан	
ХБП	Лейкоциты	0	±	+++	+++	±	+++
	Количество бактерий	Мало	Мало	>10 ⁴ КОЕ/мл	>10 ⁴ КОЕ/мл	Мало	>10 ⁴ КОЕ/мл
СХТБ воспалительный	Лейкоциты	0	0	+++	+++	+++	+++
	Количество бактерий	0	0	0	0	0	0
СХТБ невоспалительный	Лейкоциты	0	0	0	0	0	0
	Количество бактерий	0	0	0	0	0	0
Цистит	Лейкоциты	+++	+++	+	+++	+++	+++
	Количество бактерий	>10 ⁵ КОЕ/мл	>10 ⁵ КОЕ/мл	Вариабельно	>10 ⁵ КОЕ/мл	>10 ⁵ КОЕ/мл	>10 ⁵ КОЕ/мл
Уретрит	Лейкоциты	++	+	0	+	++	+
	Количество бактерий	Вариабельно	0	0	0	Вариабельно	Вариабельно

• ХБП (категория II) – при обнаружении признаков воспаления и бактерий, локализирующихся в предстательной железе;

• воспалительный СХТБ (категория IIIA) – при обнаружении признаков воспаления ткани предстательной железы и отсутствии бактериального возбудителя при использовании классических методов бактериологического исследования;

• невоспалительный СХТБ (категория IIIB) – при отсутствии признаков воспаления и бактерий в предстательной железе (табл. 2).

Несмотря на высокую практическую значимость, «золотой стандарт» диагностики, которым является сегментированное количественное бактериологическое исследование по методу Meares – Stamey, редко применяется в урологической практике и почти не используется врачами общей практики [19], что связано с относительной трудоемкостью метода.

Упрощенным вариантом топической диагностики ИМП является *пре- и постмассажный тест* (ППМТ), также известный под названием 2-стаканная проба и предложенный J.C. Nickel в 1997 г. [33]. Этот тест, преимуществами которого являются меньшие временные затраты и более низкая стоимость, заключается в микроскопическом и бактериологическом исследовании мочи, полученной до и после проведения массажа предстательной железы.

По результатам исследования по методу Meares – Stamey или ППМТ только на основании обнаруженного количества лейкоцитов и результатов количественного бактериологического исследования пациенты без клинических симптомов уретрита могут быть стратифицированы с точностью 90% [33] в следующие категории по классификации НИН: ХБП (категория II), воспалительный СХТБ (категория IIIA), невоспалительный СХТБ (категория IIIB) (см. табл. 2).

При подозрении на сопутствующий цистит необходимо проведение повторного исследования через 3 дня лечения препаратом, не проникающим в ткань предстательной железы (например, нитрофурантоин в дозе 50 мг 4 раза в сутки).

Подчеркивая преимущества ППМТ, по сравнению с классическим тестом Meares – Stamey, как сами авторы методики, так и другие исследователи [16, 34], признают, что ППМТ может использоваться для скрининга пациентов с клиническим синдромом ХП, а при выделении бактерий, источником которых является предстательная железа, рекомендуют обязательно проводить 4-стаканную пробу, в частности для исключения субклинического уретрита. В любом случае, проведение ППМТ, который является упрощенным методом, значи-

тельно лучше, чем отсутствие микробиологической диагностики вообще [14, 16].

В настоящее время сохраняется исследовательский интерес к проблеме значимости отдельных лабораторных критериев, используемых для диагностики ХП. В отличие от такого симптома как боль, данные о том, что воспаление является неотъемлемой частью синдрома ХП, являются более противоречивыми. По классификации NIH, в зависимости от обнаруженного количества лейкоцитов в образцах, специфических для предстательной железы, выделяют 2 категории:

- категория IIIA (воспалительный СХТБ) – ≥ 10 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии высокого разрешения ($\times 400$);
- категория IIIB (невоспалительный СХТБ) – отсутствие лейкоцитов в образцах.

Однако основной вопрос заключается в другом: действительно ли количество лейкоцитов в ИПС у пациентов с СХТБ выше, чем у здоровых мужчин? В исследовании A.J. Schaeffer и соавт. [35] показано, что, несмотря на широкое использование данного критерия для разделения двух групп, признаки воспаления встречаются и у мужчин без симптомов ИМП. Такой критерий, как 10 и более лейкоцитов в поле зрения при микроскопии ИПС был положительным у 13 из 119 мужчин без признаков ИМП. В то же время, данные, полученные J.C. Nickel и соавт. [36], подтверждают существование статистически значимых различий между количеством лейкоцитов в ИПС у пациентов с синдромом ХП/СХТБ и здоровых мужчин, несмотря на высокую частоту обнаружения лейкоцитов в специфических для предстательной железы образцах у здоровых лиц. Так, 10 и более лейкоцитов в поле зрения при микроскопии ИПС было выявлено у 32% из 463 пациентов с клиническим синдромом ХП/СХТБ и у 20% из 121 здоровых мужчин [36].

Поскольку бактериальный простатит является локальной инфекцией, результаты последовательно проведенных исследований могут различаться у одного и того же пациента. В настоящее время нет убедительных доказательств того, что пороговое значение лейкоцитов (10 в поле зрения) и количество бактерий 10^3 КОЕ/мл простатического секрета являются достоверными критериями диагностики ХП. Учитывая это, многие исследователи ведут поиск дополнительных маркеров воспалительного процесса в простатической и семенной жидкости. К таким маркерам относятся: содержание ионов цинка, церулоплазмина, S_3 фракции комплемента, эластазы нейтрофилов и др.

Интересный подход к диагностике синдрома ХП был описан L.J. Li и соавт. [37]. Исследователи

предложили оценивать концентрацию эндотоксина грамотрицательных бактерий в секрете простаты или моче, полученной после массажа предстательной железы. Согласно полученным данным, у пациентов с ХП, вызванным грамотрицательными бактериями или ассоциацией грамотрицательных и грамположительной микрофлоры, уровень эндотоксина в образцах, полученных после массажа предстательной железы, был достоверно выше, чем во 2-й порции мочи, а уровень эндотоксина в ИПС был достоверно выше, чем у здоровых лиц контрольной группы. У пациентов с воспалительным СХТБ (категория IIIA) уровень эндотоксина в моче, полученной после массажа предстательной железы, был достоверно выше, чем во 2-й порции мочи. У пациентов с невоспалительным СХТБ (категория IIIB) не было выявлено различий между концентрацией эндотоксина в исследуемых образцах, а также между уровнем эндотоксина в образцах этой и контрольной группы пациентов. На основании этих результатов исследователи предположили, что этиология и патогенез воспалительного СХТБ могут быть сходны с ХП, вызванным грамотрицательными бактериями [37].

Полученные данные позволили авторам обосновать еще один аргумент в пользу назначения антибактериальных препаратов широкого спектра действия для лечения пациентов с воспалительным СХТБ, а также рекомендовать определение уровня эндотоксина в образцах, специфических для предстательной железы, для решения вопроса об антибактериальной терапии и прогнозирования ее результатов.

Микробиологические аспекты хронического простатита

Проникновение бактерий в предстательную железу является результатом восходящего инфицирования из уретры или рефлюкса инфицированной мочи в проток предстательной железы, открывающийся в заднем отделе уретры. Другим возможным вариантом инфицирования предстательной железы является проникновение бактерий из прямой кишки путем прямой инвазии, лимфогенным или гематогенным путем. Результатом воспалительного ответа макроорганизма на инфекцию является увеличение количества сегментоядерных лейкоцитов и макрофагов в секрете простаты [29].

ХП представляет собой заболевание, основными клиническими критериями диагностики которого являются: боль и/или дискомфорт в области таза и дизурия, существующие в течение 3 и более месяцев, а также эпизоды рецидивирующей ИМП, вызванной одним и тем же уропатогеном (обычно

Escherichia coli, реже другими грамтрицательными бактериями и энтерококками) [38]. Именно этот последний признак является ключевым в диагностике ХП. Подтверждение того, что очагом инфекции является именно предстательная железа, может быть получено при исследовании мочи и секрета предстательной железы, а также других образцов, специфических для предстательной железы, в период между эпизодами симптоматической бактериурии. Таким образом, выполнение количественного сегментированного бактериологического исследования по методу Meares – Stamey является важным диагностическим шагом для пациентов с подозрением на ХП (категория II) [39].

Традиционно ведущую роль в развитии бактериального простатита многие авторы оставляют за грамтрицательными бактериями, являющимися возбудителями ИМП, в первую очередь *E. coli*. Другие представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp.), а также *Pseudomonas aeruginosa* реже обнаруживаются у пациентов с ОБП и ХП [11, 15, 16, 32, 40].

A. Andreu и соавт. сравнили вирулентные свойства 30 штаммов *E. coli*, выделенных у мужчин с острым (n=7) и хроническим (n=23) простатитом и 120 штаммов *E. coli*, выделенных у женщин с острым циститом (n=60), острым пиелонефритом (n=30) и осложненными ИМП (n=30). На основании полученных данных исследователи пришли к выводу, что штаммы *E. coli*, являющиеся возбудителями простатита, обладают таким же профилем уропатогенных свойств, что и штаммы, вызывающие острые неосложненные ИМП у женщин, при этом главными факторами патогенности простатических штаммов являются гемолизин и цитотоксический некротизирующий фактор 1 [41].

До настоящего времени остаются сомнения в отношении возможной этиологической роли в развитии ХП грамположительных микроорганизмов, особенно *Enterococcus* spp., а также *Staphylococcus aureus* и КНС (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* и др.). Наибольшие трудности связаны с ответом на вопрос о том, являются ли данные микроорганизмы контаминантами исследуемых образцов или этиологически значимыми бактериальными возбудителями у пациентов с соответствующими симптомами [40].

Анализ микробиологических данных, проведенный НИН (США), показал высокую распространенность грамположительных микроорганизмов в специфических для предстательной железы образцах у пациентов с клиническим диагнозом ХП/СХТБ [36].

Исследования двух последних десятилетий, наряду с подтверждением преимущественного этиологического значения уропатогенных грамтрицательных бактерий (*E. coli* и других *Enterobacteriaceae*), свидетельствуют об увеличении частоты выявления грамположительных бактерий, соответствующих установленным критериям ХП. Так, доля выделенных грамположительных бактерий у пациентов с ХБП в 1990-1992 гг. в Германии составила 23%, а в 1993–1996 гг. – 40% [42, 43]. Ведущие американские исследователи докладывают о более высокой частоте выявления грам(+) микроорганизмов у данной категории пациентов – 81,5% в 1995–1995 гг. и 85% в 2000–2001 гг. [27].

В то же время, недавно опубликованные данные J.N. Kriger и соавт. свидетельствуют о том, что локализация (источник происхождения) грамположительных бактерий в мочевыводящих путях редко воспроизводима. Так, при проведении серии повторных исследований (от 2 до 4 раз) по методу Meares – Stamey у 27 (94%) из 29 пациентов, у которых ранее как минимум 1 раз выделялись грамположительные кокки, не удалось получить подтверждения локализации грамположительных бактерий в мочевыводящих путях [44].

Еще больше противоречий вносят данные приведенного выше исследования [36], показывающие, что у здоровых мужчин также обнаруживается «простатическая» локализация подобных грам(+) и грам(-) микроорганизмов. Таким образом, вопрос о том, имеет ли в последнее время место изменение эпидемиологии ХБП в пользу грам(+) микроорганизмов, остается открытым.

Несмотря на существующие диагностические критерии, этиология СХТБ остается неизвестной, хотя многие исследования свидетельствуют о возможности бактериальной природы этого заболевания [29]. Достижения микробиологической диагностики (использование специализированных сред, электронная микроскопия, полимеразная цепная реакция) во многом позволяют предположить инфекционную природу СХТБ, которая обычно не выявляется при проведении культуральных методов, используемых в клинических микробиологических лабораториях.

Ряд работ посвящен поиску доказательств того, что СХТБ может также иметь инфекционную природу [45, 46]. В качестве возможных возбудителей данного состояния предлагается целый ряд микроорганизмов: *Chlamydia trachomatis* [47–50], стафилококки [28], коринеформные бактерии [51, 52], некоторые вирусы [53, 54]. В то же время другим исследователям не удавалось найти подтверждение этим данным [55].

Роль ряда микроорганизмов, являющихся основной причиной уретритов у мужчин, таких как *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia* spp., *Ureaplasma* spp., *Trichomonas vaginalis*, в этиологии простатита активно обсуждается уже более тридцати лет. Несмотря на бурное развитие современных методов диагностики, в том числе и молекулярно-генетических, возможности установления причинно-следственной связи между выявлением данных микроорганизмов у пациента с синдромом ХП/СХТБ и предстательной железой, как источником их происхождения, ограничены.

Особое внимание уделяется возможности участия в развитии ХП *Chlamydia trachomatis*, как микроорганизма, обладающего высоким патогенным потенциалом в отношении репродуктивной системы [56]. Несмотря на проведение в последние десятилетия большого количества исследований, этиологическое значение *C. trachomatis* остается недоказанным в связи с невысоким методологическим качеством этих исследований. Так, исследования, подтверждающие роль *C. trachomatis*, либо проводились с использованием неспецифических серологических методов [57], либо в них не исключалась контаминация [58], либо отсутствовала соответствующая контрольная группа [59].

Ряд исследователей в качестве основного доказательства этиологического значения *C. trachomatis* приводят эффективность терапии, проводимой антибактериальными препаратами, потенциально активными против данного возбудителя, у пациентов с синдромом ХП и выделением *C. trachomatis* из клинического материала [50, 60–62]. В настоящее время имеется всего один систематический обзор, посвященный роли *C. trachomatis* при ХП, в котором подчеркивается, что проблема «носительство этих микроорганизмов в уретре или инфекция предстательной железы?» не может быть разрешена с помощью доступных микробиологических методов [63].

По мнению ряда авторов, частым, но редко выявляемым состоянием, является ХП, вызванный *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma genitalium* [64, 65]. Однако убедительных доказательств этиологического значения *Mycoplasma hominis*, *M. genitalium* и *U. urealyticum*, которые встречаются и у здоровых людей без клинических симптомов, не получено. В исследованиях с использованием биопсийного материала не было обнаружено доказательств роли этих микроорганизмов в этиологии ХП [66].

В литературе есть данные о возможной этиологической роли в развитии простатита трудно культивируемых коринеформных бактерий, в частности *Corynebacterium minutissimum* и *Corynebacterium* группы ANF, которые могут не обнаруживаться

при рутинном бактериологическом исследовании ИПС [51]. В 1995 г. Р. Riegel и соавт. сообщили о выявлении нового вида коринеформных бактерий *Corynebacterium seminale*, который они обнаружили при инфекциях нижних отделов мочевыводящих путей у мужчин. Авторы описали 12 штаммов, 7 из которых были выделены в высокой концентрации (10^4 – 10^5 КОЕ/мл) из семенной жидкости пациентов с ХП, страдающих бесплодием. Другие 5 штаммов были обнаружены в материале из уретры, в моче и крови пациентов [52]. Имеющиеся данные о случаях выявления коринеформных бактерий у мужчин с ИМП и инфекциями репродуктивной системы должны приниматься во внимание при проведении микробиологических исследований и включать как оценку распространенности данных бактерий среди нормальной микрофлоры мочевыводящих путей, так и возможность их клинического значения [24].

Анаэробные бактерии, будучи широко распространенными представителями кожи и слизистых оболочек, часто являются причиной развития инфекций эндогенного происхождения [67]. Данные о клиническом значении анаэробов при ИМП ограничены. Сообщается о вовлечении их в патологический процесс при следующих формах ИМП: пара- и периуретральный абсцесс, острый и хронический простатит, абсцесс предстательной железы и мошонки, перипростатическая флегмона, абсцесс почки, паранефральный и ретроперитонеальный абсцесс.

Имеются отдельные сообщения об увеличении количества анаэробных бактерий в моче, полученной после массажа предстательной железы у мужчин, обследованных по поводу бесплодия. Докладывается об увеличении частоты случаев выявления ИМП, связываемых с анаэробами, с 2% перед трансуретральной резекцией предстательной железы до 14% после проведения данного вмешательства. В другом исследовании бактериурия, обусловленная анаэробными микроорганизмами, обнаружена всего у 5 (4,3%) пациентов, подвергшихся трансректальной биопсии простаты. Выявленные в данных исследованиях анаэробные бактерии были представлены в основном грамтрицательными палочками (*Bacteroides fragilis*, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.), в также *Clostridium* spp. (включая *Clostridium perfringens*), *Peptostreptococcus* spp., *Actinomyces* spp. [67].

Обращает на себя внимания тот факт, что увеличение частоты бактериурии, связываемой с анаэробами, описанное в большинстве приведенных исследований, обнаружено после проведения оперативных вмешательств или инвазивных манипуляций,

которые могли способствовать проникновению эндогенных микроорганизмов в предстательную железу.

С целью определения этиологического значения облигатных анаэробов при ХП Е. Nagy и соавт. провели обследование пациентов, у которых при проводимых ранее бактериологических исследованиях не было обнаружено возбудителя в образцах, специфических для предстательной железы [68]. Культуральному исследованию с целью обнаружения анаэробных бактерий подвергали отделяемое уретры и ИПС. Из 109 обследованных пациентов у 71 были обнаружены в среднем 4,2 (от 3 до 5 и более) анаэробных микроорганизмов. У 48 пациентов были обнаружены только анаэробные бактерии в большом количестве (10^6 КОЕ/мл) и у 8 пациентов – аэробно-анаэробные ассоциации. Наиболее часто встречались *Peptostreptococcus* spp. (51 штамм), *Propionibacterium* spp. (31 штамм), *Bacteroides* spp. (60 штаммов), *Prevotella* spp. (36 штаммов), *Porphyromonas* spp. (35 штаммов) и др. В то же время анаэробные бактерии в уретральных образцах были обнаружены только у 9 из 30 пациентов с уретритом, а в семенной жидкости здоровых добровольцев анаэробов обнаружено не было. На основании проведенных исследований авторы сделали заключение, что анаэробные бактерии могут быть этиологическими агентами ХБП, особенно в случаях длительного течения заболевания, устойчивого к терапии, а метод выделения анаэробных микроорганизмов может быть рекомендован для включения в схему лабораторной диагностики ХП [68].

T. vaginalis является этиологическим агентом при различных урологических инфекциях, включая простатит. Однако для доказательства роли трихомонад при простатите, как и в случае с другими микроорганизмами, требуется исследование нескольких образцов клинического материала (отделяемое уретры, первая порция мочи, семенная жидкость) с использованием чувствительных и специфических методов исследования. По данным различных авторов, *T. vaginalis* выявлялась в осадке мочи, секрете и паренхиме предстательной железы, а общая распространенность трихомониаза среди мужчин с симптомами ХП колеблется от единичных случаев до 85% [59]. Таким образом, точная роль *T. vaginalis* как возбудителя ХП остается неопределенной. В то же время следует признать, что специфическая диагностика является необходимой, так как лечение трихомониаза требует назначения antimicrobных препаратов, которые редко используются для эмпирической терапии урогенитальных инфекций, в частности ХП у мужчин.

N. gonorrhoeae в доантибиотическую эру рассматривался как наиболее частый возбудитель простатита и причина большинства абсцессов предстательной железы. Однако гонококковые простатиты стали редкостью после того, как антибиотики широко вошли в клиническую практику. В некоторых исследованиях сообщается об обнаружении антигонококковых антител при отрицательных результатах культурального исследования, другие исследования свидетельствуют о редком выявлении *N. gonorrhoeae* в качестве возбудителя простатита [29].

Следует особенно отметить, что данные молекулярного типирования с использованием универсальных праймеров позволяют предположить наличие патогенных бактерий в предстательной железе, которые не могут быть выявлены рутинными бактериологическими методами [46].

Наибольшая проблема заключается в интерпретации полученных результатов микробиологических исследований, так как перечисленные выше микроорганизмы могут являться частью собственной микрофлоры пациента и контаминировать все исследуемые образцы при их прохождении через дистальный отдел уретры [29]. Вероятно, идеальным материалом для микробиологической диагностики ХП могла бы быть ткань предстательной железы. Однако работ, описывающих исследование такого рода образцов, проведено мало, интерпретация результатов этих исследований осложняется наличием в секрете простаты веществ, подавляющих жизнедеятельность некоторых микроорганизмов, а также наличием у большинства пациентов нескольких курсов предшествующей антибактериальной терапии.

Не менее важной проблемой является получение доказательств наличия у выделяемых из клинического материала микроорганизмов патогенных свойств в отношении предстательной железы. Так как микроорганизмы (как внеклеточные, так и внутриклеточные) распространены повсеместно, то для доказательства их роли в развитии заболевания недостаточно лишь выявления факта их присутствия.

В то же время концепция нормальной микрофлоры – статистическая концепция, которая исходит из положения об иммунной компетенции большинства популяции. Поэтому необходимо помнить о патогенных свойствах любых микроорганизмов, являющихся представителями собственной микрофлоры, у пациентов с недостаточно изученными заболеваниями, одним из которых является синдром ХП/СХТБ.

Степень вероятности вовлечения различных микроорганизмов в этиологию и патогенез синдрома ХП/СХТБ представлена в табл. 3.

Таблица 3. Возбудители бактериального простатита [19, 26]

Оценочная категория	Микроорганизмы
Доказанная патогенность для предстательной железы	Грамотрицательные уропатогены (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.)
Вероятная связь с простатитом	<i>Enterococcus faecalis</i>
Предполагаемая (маловероятная) связь с простатитом	Анаэробные бактерии <i>Chlamydia</i> spp. КНС <i>Corynebacterium</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Trichomonas</i> spp. <i>Ureaplasma</i> spp. <i>Candida</i> spp.
Доказанное отсутствие патогенности для предстательной железы	Дифтероиды Лактобактерии
Некультивируемые микроорганизмы	Бактерии в биопленках

Таким образом, несмотря на стремительное развитие микробиологии, широкое внедрение в клиническую практику молекулярных методов исследования, решить вопрос о том, «когда выявленные мик-

роорганизмы являются «невинными свидетелями», а когда возбудителями заболевания, с помощью существующих в настоящее время диагностических методов не представляется возможным» [11].

Литература

- Krieger J.N. Classification, epidemiology and implications of chronic prostatitis in North America, Europe and Asia. *Minerva Urol Nefrol* 2004; 56:99-107.
- Nickel C.J. Prostatitis: evolving management strategies. *Urol Clin North Am* 1999; 26:737-57.
- Meares E.M., Stamey T.A. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968; 5:492-518.
- Moon T.D. Questionnaire survey of urologists and primary care physicians' diagnostic and treatment practices for prostatitis. *Urology* 1997; 50:543-7.
- Roberts R.O., Jacobson D.J., Girman C.J., et al. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a community based cohort of older men. *J Urol* 2002; 168:2467-71.
- Alexander R.B. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Ann Intern Med* 2004; 141:581-9.
- Nickel J.C., Downey J., Hunter D., Clark J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. *J Urol* 2001; 165:842-5.
- Collins M.M., Stafford R.S., O'Leary M.P., Barry M.J. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol* 1998; 159:1224-8.
- Boyle P., Robertson C., Mazetta C., et al.; UrEpiK Study Group. The prevalence of lower urinary tract symptoms in men and women in four centres. The UrEpiK study. *BJU Int* 2003; 92:409-14.
- Rizzo M., Marchetti F., Travaglini F., et al. Prevalence, diagnosis and treatment of prostatitis in Italy: a prospective urology outpatient practice study. *BJU Int* 2003; 92:955-9.
- Naber K.G., Weidner W. Chronic prostatitis – an infectious disease? *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:157-61.
- Krieger J.N., Egan K.J., Ross S.O., et al. Chronic pelvic pains represent the most prominent urogenital symptoms of «chronic prostatitis». *Urology* 1996; 48:715-22.
- European Association of Urology. Guidelines on chronic pelvic pain, 2003. Available from www.uroweb.org.
- Набер К. Оптимальная терапия инфекций мочевыводящих путей. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 1999; 1:23-30.
- Weidner W., Schiefer H.G., Krauss H., et al. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1461 patients. *Infection* 1991; 19(Suppl. 3): S119-S125.
- Naber K.G. Chronic (Bacterial) Prostatitis. Lectures in Hospital Infections. Part Two: Complicated Urinary Tract Infections. London: 2003. P. 13-31.
- Drach G.W., Fair W.R., Meares E.M., Stamey T.A. Classification of benign diseases associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia? *J Urol* 1978; 120:266.
- Lumms W.E., Thompson I. Prostatitis. *Emerg Med Clin North Am* 2001; 19:691-707.
- Nickel J.C., Weidner W. Chronic Prostatitis: Current Concepts and Antimicrobial Therapy. *Infect Urol* 2000; 13(Suppl.):22-8.
- Nickel J.C. Prostatitis: myths and realities. *Urology* 1998; 51:362-6.
- Krieger J.N., Nyberg L.M., Nickel J.C. for the International Prostatitis Collaborative Network. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999; 282:236-7.

22. National Institutes of Health. Summary Statement. National Institutes of Health/National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases workshop on chronic prostatitis. Bethesda, USA. 1995.
23. Nickel J.C. Prostatitis: lessons from the 20th century. *Br J Urol* 2000; 85:179-84.
24. Domingue G.J. Sr., Hellstrom W.J. Prostatitis. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:604-13.
25. Naber K.G. The role of quinolones in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Infection* 1991; 19(Suppl. 3):S170-S177.
26. Nickel J.C. Chronic prostatitis: an infectious disease? *Infect Urol* 2000; 13:31-8.
27. Bundrick W., Heron S.P., Ray P., et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study. *Urology* 2003; 62:537-41.
28. Nickel J.C., Costerton J.W. Coagulase-negative staphylococcus in chronic prostatitis. *J Urol* 1992; 147:398-400.
29. Domingue G.J. Microbiological aspects of prostatitis. In: *Textbook on prostatitis*. Oxford: ISIS Medical Media Ltd.; 1999. P. 69-81.
30. Stamey T.A. Comment to Fawler&Mariano. *J Urol* 1984; 132:471-3.
31. Arakawa S., Matsui T., Gohji K., et al. Prostatitis – the Japanese viewpoint. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11:201-3.
32. Naber K.G. Prostatitis, Epididymitis and Orchitis. London: Mosby; 1999. p. 58.1-58.6.
33. Nickel J.C. The Pre and Post Massage Test (PPMT): a simple screen for prostatitis. *Tech Urol* 1997; 3:38-43.
34. Nickel J.C. Prostatitis. Is it time to change the rules? *Contemporary urology* 2000; 64-84.
35. Schaeffer A.J., Wendel E.F., Dunn J.K., Grayhack J.T. Prevalence and significance of prostatic inflammation. *J Urol* 1981; 125:215-9.
36. Nickel J.C., Alexander R.B., Schaeffer A.J., et al. Leukocytes and bacteria in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls. *J Urol* 2003; 170:818-22.
37. Li L.J., Shen Z.J., Lu Y.L., Fu S.Z. The value of endotoxin concentrations in expressed prostatic secretions for the diagnosis and classification of chronic prostatitis. *BJU Int* 2001; 88:536-9.
38. Wagenlehner F.M., Weidner W., Sorgel F., Naber K. The role of antibiotics in chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26:1-7.
39. Nickel J.C. Classification and diagnosis of prostatitis: a gold standard? *Andrologia* 2003; 35:160-7.
40. Nickel J.C., Moon T. Chronic bacterial prostatitis: an evolving clinical enigma. *Urology* 2005; 66:2-8.
41. Andreu A., Stapleton A.E., Fennell C., et al. Urovirulence determinants in *Escherichia coli* strains causing prostatitis. *J Infect Dis* 1997; 176:464-9.
42. Naber K.G. Lomefloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:18-27.
43. Naber K.G., Busch W., Focht J. Ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, non-comparative multicentre clinical trial with long-term follow-up. The German Prostatitis Study Group. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14:143-9.
44. Krieger J.N., Ross S.O., Limaye A.P., Riley D.E. Inconsistent localization of gram-positive bacteria to prostate-specific specimens from patients with chronic prostatitis. *Urology* 2005; 66:721-5.
45. Krieger J.N., Riley D.E. Bacteria in the chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: molecular approaches to critical research questions. *J Urol* 2002; 167:2574-83.
46. Krieger J.N., Riley D.E., Roberts M.C., Berger R.E. Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis. *J Clin Microbiol* 1996; 34:3120-8.
47. Skerk V., Krhen I., Lisic M., et al. 4.5- or 6.0-gram dose in the treatment of patients with chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis* – a randomized study. *J Chemother* 2004; 16:408-10.
48. Skerk V., Schonwald S., Krhen I., et al. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21:457-62.
49. Skerk V., Schonwald S., Krhen I., et al. Aetiology of chronic prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19:471-4.
50. Smelov V., Perekalina T., Artemenko N., et al. *Chlamydia trachomatis* survival in the presence of two fluoroquinolones (lomefloxacin versus levofloxacin) on patients with chronic prostatitis syndrome. *Andrologia* 2005; 37:61-4.
51. Domingue G.J., Human L.G., Hellstrom W.J. Hidden microorganisms in “abacterial” prostatitis/prostatodinia. *J Urol* 1997; 157:952.
52. Riegel P., Ruimy R., de Briel D., et al. *Corynebacterium seminale* sp. nov., a new species associated with genital infections in male patients. *J Clin Microbiol* 1995; 33:2244-9.
53. Benson P.J. Cytomegalovirus prostatitis. *Urology* 1992; 40:165-7.
54. Doble A., Harris J.R., Taylor-Robinson D. Prostatodynia and herpes simplex virus infection. *Urology* 1991; 38:247-8.
55. Shortliffe L.M., Sellers R.G., Schachter J. The characterization of nonbacterial prostatitis: search for an etiology. *J Urol* 1992; 148:1461-6.
56. Ostaszewska I. *Chlamydia trachomatis* as a probable cause of prostatitis. *Int J STD/AIDS* 2000; 11:482-3.
57. Mardh P.A., Ripa K.T., Colleen S., et al. Role of *Chlamydia trachomatis* in non-acute prostatitis. *Br J Vener Dis* 1978; 54:330-4.
58. National guideline for the management of prostatitis. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). *Sex Transm Infect* 1999; 75(Suppl. 1):S46-S50.
59. Krieger J.N., Ross S.O., Berger R.E., Riley D.E. Cryptic microorganisms and prostatitis. In: *Textbook on prostatitis*. 1999. p. 139-148.
60. Skerk V., Schonwald S., Krhen I., et al. Comparative analysis of azithromycin and clarithromycin efficacy and

- tolerability in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. J Chemother 2002; 14:384-9.
61. Skerk V., Schonwald S., Krhen I., et al. Azithromycin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. J Chemother 2001; 13:664-5.
62. Smelov V., Gorelov A., Smelova N., Krylova T. Single-drug or combined antibacterial therapy in the treatment of patients with chronic prostatitis and *Chlamydia trachomatis*? Int J Antimicrob Agents 2004; 23(Suppl. 1): S83-S87.
63. Weidner W., Diemer T., Huwe P., et al. The role of *Chlamydia trachomatis* in prostatitis. Int J Antimicrob Agents 2002; 19:466-70.
64. Krieger J.N., Riley D.E. Prostatitis: what is the role of infection. Int J Antimicrob Agents 2002; 19:475-9.
65. Potts J.M., Sharma R., Pasqualotto F., et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* with abnormal reactive oxygen species levels and absence of leukocytospermia. J Urol 2000; 163:1775-8.
66. Ohkawa M., Yamaguchi K., Tokunaga S., et al. *Ureaplasma urealyticum* in the urogenital tract of patients with chronic prostatitis or related symptomatology. Br J Urol 1993; 72:918-21.
67. Brook I. Urinary tract and genito-urinary suppurative infections due to anaerobic bacteria. Int J Urol 2004; 11:133-41.
68. Nagy E., Szoke I., Torok L., Pajor L. The role of anaerobic bacteria in prostatitis. Adv Exp Med Biol 2000; 485:289-99.