

## ХРОНИЧЕСКИЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОСТАТИТ, РАССТРОЙСТВА МОЧЕИСПУСКАНИЯ У МУЖЧИН И ФИБРОЗ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, кафедра урологии (зав. кафедрой — д.м.н., проф. Д. Ю. Пушкарь); <sup>2</sup> ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения города Москвы

А в т о р д л я с в я з и: А. В. Зайцев — д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ; e-mail: msmsu@msmsu.ru

*Целью работы было представить современный взгляд на этиологию, диагностику и лечение хронического бактериального простатита (ХБП). Лечение данного заболевания остается трудной задачей в связи с недостаточной способностью антибактериальных препаратов проникать в предстательную железу, а также ростом резистентности уропатогенов к ним. Продолжается диагностический поиск возможных возбудителей ХБП. Вопрос о взаимосвязи между ХБП и нарушением фертильности остается спорным. Фиброз предстательной железы влияет на развитие расстройств мочеиспускания/симптомов нижних мочевых путей (СНМП) и результаты оперативных вмешательств. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о потенциальной возможности регресса фиброза при устранении причины заболевания и ферментативном воздействии на этот процесс с помощью ферментных препаратов, способствующих деградации коллагена. Представлены результаты плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований по оценке безопасности, переносимости и эффективности антифибротического препарата Лонгидаза в комплексной терапии больных ХП.*

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** хронический простатит, фиброз предстательной железы, антифибротическая терапия, Лонгидаза

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю., Ходырева Л.А., Дударева А.А. Хронический бактериальный простатит, расстройства мочеиспускания у мужчин и фиброз предстательной железы. Урология. 2016;4:00–00*

Появление симптомов, обусловленных поражением нижних мочевыводящих путей (СНМП), и хронической тазовой боли (ХТБ) у мужчин вследствие заболеваний предстательной железы всегда приводит к значительному снижению качества их жизни. Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность СНМП, связанных с заболеваниями предстательной железы, сравнима с показателями встречаемости ишемической болезни сердца и сахарного диабета. По данным [1], в 2013 г. зарегистрированы 1 335 188 больных с заболеваниями предстательной железы, при этом у 276 039 диагноз был установлен впервые в жизни: на 100 тыс. взрослого мужского населения пришлось 525,4 нового случая заболевания. В 2014 г. зарегистрированы 1 365 538 больных, в 275 228 случаях диагноз был установлен впервые в жизни, отмечено 517,0 новых случаев на 100 тыс. взрослого мужского населения. Количество больных в 2014 г. в Центральном федеральном округе составило 425 322, в Северо-Западном — 147 030, в Южном — 57 423, в Северо-Кавказском — 25 194, в Приволжском — 207 729, в Уральском — 82 675, в Сибирском — 188 698, в Дальневосточном — 30 643, в Крымском — 7276. По результатам эпидемиологического исследования EpiLUTS, проведенного в США, Великобритании и Швеции, установлено, что 72,3% мужчин старше 40 лет отмечали СНМП «иногда» и 47,9% «часто». Симптомы, связанные с воспалением в предстательной железе, отечественные и зарубежные авторы выявляли в разные периоды жизни у 35–50% мужчин [2–7]. Согласно статистическим данным Национального института здоровья США, хронический простатит (ХП) занимает 5-е место

среди 20 основных диагнозов, с которыми обращаются к врачам-урологам. Хронический простатит, развивающийся у мужчин молодого и среднего возраста, ведущих активную половую жизнь, нередко осложняется нарушением копулятивной и генеративной функций. В последнее время ХП, в том числе в сочетании с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), все чаще выявляется у пожилых мужчин. Опубликованы результаты исследований, указывающие на возможную связь воспаления в предстательной железе с развитием в ней рака. Очевидно не только медицинское, но и социальное значение проблемы повышения эффективности диагностики и лечения ХП [26–30].

Классификация простатита учитывает клиническую картину заболевания, наличие в простатическом секрете лейкоцитов и бактерий. В зависимости от продолжительности симптомов простатит считают острым или хроническим (более 3 мес). Согласно классификации Национального института здоровья США (НИН, 1995), различают бактериальный простатит (острый и хронический), синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и абактериальный простатит. Антимикробная терапия показана только при остром простатите и хроническом бактериальном простатите (ХБП) [8, 9].

Хронический бактериальный простатит и ХП/СХТБ являются состояниями с гетерогенными клиническими проявлениями, обусловленными различными причинами: инфекционными, анатомическими, генетическими, эндокринными, нейромышечными, иммунологическими, психологическими.

Хронический бактериальный простатит характеризуется двумя основными признаками: рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей (МВП) и персистенцией преимущественно грамотрицательных бактерий в секрете предстательной железы. Бактериальный простатит – прежде всего бактериологический диагноз, основанный на результатах бактериологических исследований. Диагноз ХБП ставят при обнаружении патогенных бактерий в простатическом секрете гнойного характера в отсутствие других заболеваний МВП или выраженных системных симптомов, свидетельствующих в пользу острого бактериального простатита.

Среди возбудителей хронического бактериального простатита основную роль играет *E. coli*, гораздо реже встречаются другие представители семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas* spp. Роль грамположительных кокков, *Ureaplasma urealyticum* и *Chlamydia trachomatis* до сих пор подвергается сомнению, так как только на основании обнаружения специфического иммунного ответа можно считать выделенный микроорганизм непосредственным патогеном [10].

Диагноз ХБП при использовании стандартных методов диагностики подтверждается лишь у 5–10% пациентов с подозрением на эту патологию. Среди 2680 больных простатитом, наблюдавшихся в течение 10 лет в урологической клинике МГМСУ им. А. И. Евдокимова, острый бактериальный простатит имел место у 5,9% пациентов, ХБП – у 6,8% и хронический абактериальный простатит – у 87,3% [11].

Проблемы терапии бактериального простатита связаны с биологическим статусом микроорганизма, с одной стороны, и с барьером, препятствующим проникновению многих антибиотиков, с другой. Только некоторые препараты в достаточной мере способны проникать в секрет предстательной железы [9–11].

На протяжении многих лет идет изучение влияния фиброза предстательной железы на ее функцию, мужскую фертильность и расстройства мочеиспускания у мужчин. Фиброз ткани железы является результатом не только хронического воспаления в ней, но и гипоксии, оксидативного стресса и хронической ишемии [12]. Морфологические исследования ткани предстательной железы при различных формах ХП показывают, что воспалительный процесс проходит ряд стадий: альтеративную, экссудативную и пролиферативную. Завершение продуктивной фазы воспаления сопровождается формированием очага склероза [13]. Наблюдается развитие фиброза предстательной железы у отдельных категорий больных. Комплексный патоморфологический анализ биоптатов простаты рабочих химического производства, страдавших хроническим абактериальным простатитом, выявил принципиальные отличия морфологических проявлений от таковых, наблюдаемых при других формах ХП. Среди них преобладание дистрофически атрофических изменений железистых компонентов с наличием очагов простой и мелкоочаговой атрофии, редукция сосудов микроциркулярного русла, прогрессирующий фиброз стромы с феноменами перигландулярного и периваскулярного склероза, как правило, в отсутствие воспалительно-клеточной инфильтрации. Данные ультразвуковой доплерографии свидетельствовали об изменениях гемодинамики, сопровождавшихся уменьшением кровотока в предстательной железе [14].

Вопросы патогенеза и профилактики фиброза предстательной железы требуют дальнейшего изучения, поскольку этот процесс – один из основных факторов в патогенезе

развития нарушений мочеиспускания (СНМП). В эпидемиологических исследованиях доказано, что избыточное отложение коллагена и фиброз предстательной железы нарушают функцию уретры у мужчин и приводят к появлению СНМП. E. Vercovich и соавт. [15] впервые выявили обратную корреляцию результатов урофлоуметрии с фиброзом простаты и выраженностью симптомов у пациентов с ДГПЖ/СНМП. Более позднее исследование J. Ma и соавт. [16] продемонстрировало, что ткань биоптатов предстательной железы у мужчин с умеренными/выраженными СНМП имеет большую механическую ригидность и значительно более высокое содержание коллагена, чем у мужчин с отсутствием или легкими СНМП. Позднее показано более высокое содержание коллагена в ткани предстательной железы при ее воспалении по сравнению с контрольной группой [17].

Бактериальное воспаление в предстательной железе связано с усиленным синтезом коллагена, что подтверждается повышением экспрессии его генов и определением содержания введенного 3H-hydroxyproline [18]. L. Wong и соавт. [19] в эксперименте показали, что повышение содержания 3H-hydroxyproline в инфицированной простате наблюдается через день после последнего определения. Это отражает синтез коллагена *de novo*. Коллаген, синтезированный в инфицированной *E. coli* простате, имеет период полураспада 13,7 дня, т.е. он относительно менее стабилен и характеризуется тенденцией к быстрой трансформации. Разрешение хронического бактериального воспаления в простате на фоне антибактериальной терапии приводит к снижению содержания 3H-hydroxyproline, однако его уровень не полностью достигает исходных величин. Депонирование коллагена, индуцированное хроническим бактериальным воспалением в предстательной железе, частично регрессирует после купирования воспалительного процесса. Развитие фиброза в результате чрезмерного депонирования коллагена традиционно рассматривается как прогрессирующее, необратимое состояние и терминальная стадия воспалительного заболевания; однако экспериментальными и клиническими исследованиями была доказана потенциальная возможность регресса фиброзного процесса при устранении причины заболевания и ферментативного воздействия на этот процесс с помощью коллагеназ, способствующих деградациии коллагена. Эти данные подтверждают необходимость обоснованного терапевтического подхода к профилактике и лечению фиброза в предстательной железе у мужчин [19].

Известно, что склеротический, т.е. продуктивный, процесс в соединительной ткани чаще всего является следствием иммунного воспаления по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа. Одним из ключевых звеньев в формировании продуктивного процесса воспаления в соединительной ткани является стимуляция функции фибробластов макрофагальными цитокинами. Следовательно, очевидно, что для лечения склеротического процесса в простате необходимо комплексное воздействие как на сформировавшуюся соединительную ткань, так и на иммунновоспалительный процесс, вызывающий ее формирование.

Недостаточное проникновение препаратов в предстательную железу, очаг воспаления у больных ХП отрицательно сказывается на результатах лечения. Причины этого феномена связывают с персистенцией экссудативной и пролиферативной фаз воспаления, что ведет к гиперплазии соединительной ткани на фоне склерозирования. Пролiferация соединительной ткани при ХП ограничи-

вадет доступ лекарственных препаратов к тканям предстательной железы. Попытка организма изолировать очаг воспаления становится препятствием на пути проникновения лекарственных средств туда, где они больше всего нужны.

Взаимосвязь между ХП и нарушением фертильности остается вопросом, требующим дальнейшего изучения. Имеются доказательства негативного влияния ХП и инфекций урогенитального тракта на качество эякулята [20]. Хроническое воспаление обуславливает увеличение выраженности перекисного окисления липидов, снижение антиоксидантной функции (возрастает уровень диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, снижается активность каталазы и супероксиддисмутазы) и как результат – формирование оксидативного стресса, что вызывает снижение фертильности [21]. Хроническая генитальная инфекция может также способствовать выработке антиспермальных антител – еще одного фактора бесплодия. Здоровая семенная плазма обладает выраженным противовоспалительным эффектом, в первую очередь обусловленным высоким содержанием лизоцима, поэтому при простатите и везикулите спермия носит транзитный характер, для ее выявления необходимы повторные исследования [22]. Наиболее сильное отрицательное влияние на оплодотворяющую способность эякулята оказывают инфекции, передаваемые половым путем, а также туберкулез [23].

В многоцентровом исследовании [24] были проанализированы клинико-анамнестические и микробиологические факторы риска снижения фертильности у 3174 мужчин с ХП в возрасте от 20 до 45 лет, состоявших в гетеросексуальных брачных отношениях и живших регулярной половой жизнью. Обследование пары и исследование спермы проведены в соответствии с требованиями ВОЗ. Лейкоцитоспермия имела место у 19% мужчин из бесплодных пар. Хронический простатит при этом в 54% случаев ассоциировался с аэробной бактериальной инфекцией, в 9% – с хламидийной, в 12% – с уреа- и микоплазменной. Установлено, что концентрация спермальных лейкоцитов и выраженность клинических симптомов (боль и дизурия) не являются независимыми факторами риска развития бесплодия. Для бесплодных мужчин характерно увеличение частоты встречаемости *E. coli* и появление бактериальных ассоциаций на фоне снижения антибактериальной резистентности спермальной плазмы. Факторами риска снижения фертильности при ХП также являются продолжительность анамнеза и частота обострений, наличие фиброза и простатолитов, функциональная обструкция простатовезикулярного комплекса [24].

Этиология рака предстательной железы (РПЖ) мультифакториальна, имеют значение возраст, диета, раса и семейный анамнез. Вместе с тем известно, что длительные воспалительные процессы связаны с риском развития рака и предстательная железа, по мнению ряда экспертов, не является исключением. Проведен ряд преclinical клинических морфологических клеточных и молекулярных исследований, направленных на уточнение роли ХП в этиологии и патогенезе РПЖ [25–27]. Сообщалось, что средняя продолжительность периода между эпизодом острого бактериального простатита и выявлением РПЖ составила 12,2 года [28].

В течение 5 лет наблюдения в 20% случаев у больных ХП и у 6% больных без хронического воспаления в предстательной железе по данным биопсии простаты был диагностирован рак [29]. По результатам морфологического и иммуногистохимического исследования ткани предстательной железы, удаленной при радикальной простатэк-

томии, показано, что все зоны пролиферативной воспалительной атрофии (proliferative inflammatory atrophy, PIA) были пролиферативными в результате воспаления и часто пролиферирующие клетки относились к фенотипу незрелых секреторных клеток [30]. Пролиферирующие атрофические клетки (PIA) могут быть незащищенными против генотоксического воздействия свободных радикалов, возрастающего числа мутаций и хромосомных aberrаций, в конечном счете приводящих к неопластическому процессу и его прогрессированию, хотя с этим утверждением согласны не все исследователи [31]. J. König и соавт. [32], изучив ткани после трансуретральной резекции предстательной железы, выявили различия в экспрессии хемокинов, хемокиновых рецепторов, Toll-like-рецепторов и энзима COX-2 в тканях ДГПЖ и РПЖ, что подтверждает роль различных воспалительных каскадов в развитии этих заболеваний [32].

Данные литературы последних 10 лет подтверждают, что хроническое воспаление в предстательной железе может участвовать в развитии и прогрессировании хронических заболеваний предстательной железы, таких как ДГПЖ и РПЖ, хотя доказательств этой причинно-следственной связи пока не получено. Воспаление должно рассматриваться в качестве нового домена в фундаментальных и клинических исследованиях с участием больных ДГПЖ и РПЖ [27, 33]. Комплексная терапия ХП и своевременное начало медикаментозного лечения ДГПЖ, имеющей прогрессирующий характер, служат ключом к успеху в контроле над СНМП [34].

Ряд исследований последних лет указывает на роль фиброза в предстательной железе и парауретрального фиброза в нарушении проходимости везикоуретрального анастомоза (ВУА) после радикальной простатэктомии, в том числе высокотехнологичной робот-ассистированной операции [35]. М.Б. Чибичян и соавт. [36] представили результаты исследования, проведенного с целью выявления причин возникновения стенозирующего процесса в зоне ВУА после радикальной простатэктомии (РПЭ). Установлено, что в группе пациентов, у которых после РПЭ развился стеноз ВУА, имелась более выраженная воспалительная реакция в простате с экстракапсуляризацией процесса и вовлечением мышечнотканых перипростатических структур, следовательно, данный феномен является фактором риска развития стенотических осложнений в зоне везикоуретрального сегмента после РПЭ [36].

Предпринимались попытки подавлять воспаление и препятствовать формированию рубцов глюкокортикоидами, а размягчать очаги склероза с помощью энзимотерапии. Однако применение глюкокортикоидов чревато развитием тяжелых осложнений. Ферментные же препараты не просто доставить в очаг воспаления и обеспечить там стабильность их энзиматической активности. Так, казалось бы, патогенетическая терапия классическими препаратами гиалуронидазы (лидаза, ронидаза, hyalidasa и т.д.) оказалась малоэффективной по причине быстрой инактивации, их действия лишь на завершающих стадиях образования соединительной ткани. Решение проблемы эффективного воздействия на фиброзный процесс лежит на пути стабилизации фермента гиалуронидазы и подавления синтеза макрофагами фибробластстимулирующих факторов (цитокинов) при их высоком уровне в организме.

Более 10 лет в клинической практике в России с целью профилактики и лечения фиброза различной локализации успешно применяется отечественный комплексный лекарственный препарат «Лонгидаза» (ООО «НПО Петровакс Фарм»), представляющий собой конъюгат гиалуронидазы

## Показатели эффективности Лонгидазы у пациентов с ХП

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
КИ-ХП, баллы (до лечения/после лечения)	33/8	31/17
Эффективность, %	82,1	71,4
Отсутствие эффекта, %	17,8	28,5
Отличный и хороший результат, %	57	32

с высокомолекулярным носителем. Лонгидаза – комплексное лекарственное средство, обладающее ферментативной (гиалуронидазой) активностью пролонгированного действия. Лонгидаза обладает всем спектром фармакологических свойств, присущих лекарственным средствам с гиалуронидазной активностью, но ее терапевтический эффект как ферментного препарата значительно выше благодаря пролонгированному действию, стабилизации фермента, повышению устойчивости к действию ингибиторов, наличию других фармакологических свойств, привнесенных в препарат носителем: противовоспалительных (складывающихся из антирадикальных, антиоксидантных и хелатирующих свойств) и проводниковых. В 2004–2005 гг. в урологической клинике МГМСУ им. А. И. Евдокимова было проведено слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование по оценке безопасности, переносимости и эффективности Лонгидазы (ЛОНГИДАЗА® лиофилизат) в комплексной терапии больных ХП (II фаза) [37]. В исследование были включены 56 больных хроническим неспецифическим простатитом, случайным образом разделенных на две группы по 28 человек, сопоставимых по основным прогностическим признакам: основную и контрольную. Все пациенты получали стандартную терапию в соответствии с тяжестью основного заболевания (в том числе антимикробную). Возраст пациентов варьировался от 19 до 48 лет (средний – 38,4 года). В основной группе (6 пациентов с ХБП [категория II] и 22 – с хроническим абактериальным простатитом [категория III A]) пациенты наряду со стандартной терапией получали Лонгидазу 3000 МЕ для инъекций. Лечение данным препаратом продолжалось в течение 50 дней (одна инъекция внутримышечно в 2 мл 0,5%-ного раствора новокаина через 5 дней, № 10). Пациенты контрольной группы получали стандартную терапию и плацебо. Пациенты, участвовавшие в исследовании, не получали других ферментных и иммуномодулирующих препаратов.

Об эффективности лечения судили по динамике клинических и лабораторных показателей, параметров иммунного статуса больных, а также ультразвукографической картины. Для оценки клинической картины была применена шкала суммарной оценки симптомов ХП (СОС-ХП, О. Б. Лоран, А. С. Сегал, 2001) [38]. В результате лечения наблюдалась существенная положительная динамика среднего суммарного индекса симптоматики и индекса качества жизни у пациентов основной группы: клинический индекс ХП (КИ-ХП) в основной группе снизился на 25 баллов, в контрольной – на 14, индекс симптомов ХП (ИС-ХП) – на 18 и 10 баллов соответственно. В основной группе отмечено статистически значимое повышение показателя фагоцитарной активности, снижение содержания IgM по сравнению с показателями до лечения. Количество лейкоцитов в секрете уменьшилось в основной группе с  $1,8 \pm 0,5$  до  $0,9 \pm 0,7$  млн/мл, в контрольной – с  $1,7 \pm 0,6$  до  $1,3 \pm 0,5$

млн/мл. Эффективность лечения в группе, получавшей Лонгидазу, в зависимости от активности воспалительного процесса составила от 76 до 84% (82,1%), в контрольной группе – 71,4% (см. таблицу). При применении препарата не отмечено местных и общих побочных, а также аллергических реакций. Лонгидаза повышает эффективность комплексной терапии больных ХП (в сочетании с антибиотиками или после устранения микробного агента) и абактериальном простатите с целью достижения регресса воспалительных изменений, положительно влияя на клинико-лабораторные, иммунологические и ультразвукографические показатели [37, 39].

В. П. Авдошин и соавт. [40] провели сравнительное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование по применению Лонгидазы (ЛОНГИДАЗА® суппозитории) больными ХП. Основная группа ( $n=25$ ) помимо стандартной терапии получала Лонгидазу 3000 МЕ в виде ректальных свечей в количестве 20 свечей на курс (по 1 свече через день, № 10, затем по 1 свече через 2 дня, № 10), который составил 49 дней. Клинический индекс ХП в основной группе снизился с  $27 \pm 9$  до  $13 \pm 6$  балла, в группе сравнения – с  $25 \pm 8$  до  $19 \pm 6$ . В группе, получавшей антисклеротическую терапию, отмечено уменьшение фиброза предстательной железы, обогащение сосудистого рисунка (сосудистая плотность до лечения –  $0,92 \pm 0,03$  см<sup>2</sup>, после –  $1,49 \pm 0,04$ ), повышение скорости потока крови в сосудах предстательной железы по данным доплерографического УЗИ (средняя линейная скорость до лечения –  $5,87 \pm 0,41$  см/с, после –  $7,21 \pm 0,43$ ).

Достигнутый эффект применения препарата в комплексном лечении ХП можно связать с противовоспалительной активностью ЛОНГИДАЗЫ® на всех этапах гиперплазии соединительной ткани и формирования рубца, а также облегчением проникновения антибактериальных средств в пораженную ткань. В 2015 г. ВОЗ присвоила препарату Лонгидаза международное непатентованное наименование (МНН) – бовгиалуронидаза азоксимер (bovhyaluronidase azoximer) [41].

Медикаментозное лечение ХП должно быть мультимодальным с применением препаратов разных фармакологических групп, имеющих разные механизмы действия. При бактериальном простатите сохраняется роль антибактериальных препаратов, однако в настоящее время клиницисты сталкиваются с растущей резистентностью микроорганизмов к антибиотикам, которые не одинаково проникают в ткань предстательной железы. В то же время антибактериальная терапия не приводит к полному регрессу процесса депонирования коллагена, индуцированного хроническим бактериальным воспалением в предстательной железе. Клинически важным направлением в комплексном лечении ХП является раннее назначение ферментных препаратов с целью профилактики и лечения фиброза в предстательной железе. Развитие фиброза усиливает выраженность СНМП у больных как ХП, так



и ДГПЖ и РПЖ, оказывая неблагоприятное воздействие на результаты оперативных вмешательств при этих заболеваниях. Наличие фиброза относится к факторам риска снижения фертильности при ХП.

Использование Лонгидазы на фоне стандартной терапии способствует исчезновению или уменьшению симптомов ХП, регрессу воспалительно-пролиферативных изменений в предстательной железе и снижает частоту рецидивов. С учетом современного понимания патогенеза и патоморфологии ХП целесообразно применять Лонгидазу не только в терапии этого заболевания, но и с целью профилактики фиброзных изменений в предстательной железе.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. The incidence rates in adult population of Russia in 2014. Statistical materials. Part II, II. FGBU «Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizatsii i informatizatsii zdavoohranenija» Minzdrava Rossii. Russian (Заболеемость взрослого населения России в 2014 году. Статистические материалы. Часть II, III. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России).
2. Kan D.V., Segal A.S., Kuz'menko A.N. Diagnosis and treatment of chronic nonspecific prostatitis. Metodicheskie rekomendacii. M., 1980. S. 30. Russian (Кан Д.В., Сегал А.С., Кузьменко А.Н. Диагностика и лечение хронического неспецифического простатита. Методические рекомендации. М., 1980. С. 30).
3. Coyne K.S., Sexton C.C., Thompson C.I. et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. BJU Int. 2009;104:352–360.
4. Lopatkin N.A. Guideline for urology. M., 1998. T. 2. S. 393–440. Russian (Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. М., 1998. Т. 2. С. 393–440).
5. Krieger J.N., Lee S.W., Jeon J., Cheah P.Y., Liong M.L., Riley D.E. Epidemiology of prostatitis. Int J Antimicrob Agents. 2008;31(Suppl 1):S85–S90.
6. Pavone-Macaluso M. Chronic Prostatitis Syndrome: A Common, but Poorly Understood Condition. Part I. EAU-EBU Update Series 2007;5:1–15.
7. Schaeffer A.J., Anderson, Krieger J.N., Lobel, Naber K.G., Nakagawa, Nickel J.C., Nyberg, Weidner W. WHO Consultation, Paris 2005.
8. Krieger J.N., Nyberg L., Nickel J.C. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA. 1999;281:236–237.
9. Wagenlehner F.M., Naber K.G. Prostatitis: the role of antibiotic treatment. World J Urol. 2003;21(2):105–108.
10. Schaeffer A.J., Weidner W., Barbalis G.A. Summary Consensus Statement: Diagnosis and Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. Eur Urol. 2003;(Suppl. 2):1–4.
11. Loran O.B., Pushkar' D.Ju., Segal A.S., Judovskij S.O. Our understanding of chronic prostatitis. Farmateka. 2002;10:69–75. Russian (Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Сегал А.С., Юдовский С.О. Наше понимание хронического простатита. Фарматека. 2002;10:69–75).
12. Thurmond P., Jing-Hua Yang, Yedan Li, Lerner L.B., Azadzi K.M. Structural modifications of the prostate in hypoxia, oxidative stress, and chronic ischemia. Korean J Urol. 2015;56(3):187–196. doi: 10.4111/kju.2015.56.3.187.
13. Kudrjavtsev Ju.V., Chumakov A.M. Morphological changes in the prostate gland in chronic prostatitis. Proceedings of the Conference «Modern aspects of diagnosis and treatment of chronic prostatitis». Kursk, 2000. S. 81–82. Russian (Кудрявцев Ю.В., Чумаков А.М. Морфологические изменения в предстательной железе при хроническом простатите. Материалы конференции «Современные аспекты диагностики и лечения хронического простатита». Курск, 2000. С. 81–82).
14. Nejmark A.I., Kiptilov A.V., Lapij G.A. Clinical and pathomorphological features of chronic prostatitis in chemical industry workers. Urologia. 2015; 6:68–73. Russian (Неймарк А.И., Киптилов А.В., Лапий Г.А. Клинические и патоморфологические особенности хронического простатита у рабочих химического производства. Урология. 2015; 6:68–73).
15. Bercovich E., Barabino G., Pirozzi-Farina F., Deriu M. A multivariate analysis of lower urinary tract ageing and urinary symptoms: the role of fibrosis. Archivio italiano di urologia, andrologia: organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica/Associazione ricerche in urologia. 1999;71(5):287–292.
16. Ma J., Gharaee-Kermani M., Kunju L., Hollingsworth J.M., Adler J., Arruda E.M., Macoska J.A. Prostatic fibrosis is associated with lower urinary tract symptoms. J Urol. 2012;188(4):1375–1381.
17. Cantiello F., Cicione A., Salonia A., Autorino R., Tucci L., Madeo I., Damiano R. Periurethral fibrosis secondary to prostatic inflammation causing lower urinary tract symptoms: a prospective cohort study. Urology. 2013;81(5):1018–1023.
18. Wong L., Hutson P.R., Bushman W. Prostatic Inflammation Induces Fibrosis in a Mouse Model of Chronic Bacterial Infection. PloS one. 2014;9(6):e100770.
19. Wong L., Hutson P.R., Bushman W. Resolution of chronic bacterial-induced prostatic inflammation reverses established fibrosis. Prostate. 2015;75(1): 23–32. doi: 10.1002/pros.22886.
20. Vicari E., Calogero A.E., Condorelli R.A., Vicari L.O., La Vignera S. Male accessory gland infection frequency in infertile patients with chronic microbial prostatitis and irritable bowel syndrome: transrectal ultrasound examination helps to understand the links. J Androl. 2012;33(3):404–411. doi: 10.2164/jandrol.111.014654. Epub 2011 Aug 25.
21. Tsiporenko S.Iu. Influence of Hepatomax on male fertility. Fiziol Zh. 2013;59(3):119–125.
22. Wolff H. The biologic significance of white blood cells in semen. Fertil Steril. 1995;63(6):1143–1157.
23. Osadchij A.V., Kul'chavenia E.V. Reproductive dysfunction as a result of infectious and inflammatory diseases. Urologia. 2015; 5:104–109. Russian (Осадчий А.В., Кульчавеня Е.В. Репродуктивная дисфункция как следствие инфекционно-воспалительных заболеваний. Урология. 2015; 5:104–109).
24. Bozhedomov V.A., Semenov A.V., Konyshov A.V., Lipatova N.A., Patsanovskaja G.M., Bozhedomova G.E., Tret'jakov A.V. Reproductive function in men with chronic prostatitis: clinical-anamnestic and microbiological aspects. Urologia. 2015; 1:70–78. Russian (Божедомов В.А., Семенов А.В., Конышев А.В., Липатова Н.А., Пацановская Г.М., Божедомова Г.Е., Третьяков А.В. Репродуктивная функция мужчин при хроническом простатите: клинико-анамнестические и микробиологические аспекты. Урология. 2015; 1:70–78).
25. Sandhu J.S. Prostate Cancer and Chronic Prostatitis. Current Prostate Reports. 2007;5:191–195.
26. Omabe M., Ezeani M. Infection, inflammation and prostate carcinogenesis. Infection, Genetics and Evolution. 2011;11:1195–1198.
27. De Nunzio C., Kramer G., Marberger M., Montironi R., Nelson W., Schröder F., Sciarra A., Tubaro A. The Controversial Relationship Between Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer: The Role of Inflammation. Eur Urol. 2011;60(1):106–117. doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.055.
28. Roberts R.O., Bergstralh E.J., Bass S.E., Lieber M.M., Jacobsen S. J. Prostatitis as a Risk Factor for Prostate Cancer. Epidemiology. 2004;15:93–99.
29. MacLennan G.T., Eisenberg R., Fleshman R.L. The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: a 5-year followup study. J Urol 2006;176:1012–1016.
30. DeMarzo A.M., Platz E.A., Sutcliffe S. et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. Nat Rev Cancer. 2007;7:256–269.
31. Perletti G., Montanari E., Vral A., Gazzano G., Marras E., Mione S., Magri V. Inflammation, prostatitis, proliferative inflammatory atrophy: 'Fertile ground' for prostate cancer development? Mol Med Rep. 2010;3(1):3–12. doi: 10.3892/mmr.00000211.
32. Konig J.E., Senge T., Allhoff E.P., Konig W. Analysis of the inflammatory network in benign prostate hyperplasia and prostate cancer. Prostate 2004;58:121–129.
33. Konoplia A.I., Teodorovich O.V., Shatohin M.N., Gavriluk V.P., Mavrin M.Ju. Chronic prostatitis, prostate adenoma and immunity: violations and correction. Urologia. 2013;4:99–103. Russian (Конопля А.И., Теодорович О.В., Шатохин М.Н., Гаврилюк В.П., Маврин М.Ю. Хронический простатит, аденома предстательной железы и иммунитет: нарушения и коррекция. Урология. 2013;4:99–103).
34. Aliaev Ju.G., Vinarov A.Z., Demidko Ju.L., Spivak L.G. Treatment of chronic prostatitis as prevention of possible development of prostate adenoma. Urologia. 2012; 2:39–40. Russian (Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Демидко Ю.Л., Спивак Л.Г. Лечение хронического простатита как профилактика возможного развития аденомы предстательной железы. Урология. 2012; 2:39–40).
35. Momozono H., Miyake H., Miyazaki A., Fujisawa M. Significance of urethral fibrosis evaluated by preoperative magnetic resonance imaging as a predictor of continence status after robot-assisted radical prostatectomy. Int J Med Robot. 2015. doi: 10.1002/rcs.1673.
36. Chibichian M.B., Kogan M.I., Lapteva T.O., Belousov I.I., Ivanov A.G., Chernogubova E.A. Periprostatic inflammation as a risk factor for the development of stenosis of vesico-urethral anastomosis after radical

- prostatectomy. *Urologiia*. 2015;6:52–57. Russian (Чибичян М.Б., Корган М.И., Лаптева Т.О., Белоусов И.И., Иванов А.Г., Черногубова Е.А. Перипростатическое воспаление как фактор риска развития стеноза везико-уретрального анастомоза после радикальной простатэктомии. *Урология*. 2015;6:52–57).
37. *Pushkar' D.Ju., Zajitsev A.B., Segal A.C.* Longidaza in the treatment of chronic prostatitis. *Urologiia*. 2006;6:26–28. Russian (Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Сегал А.С. Лонгидаза в лечении хронического простатита. *Урология*. 2006;6:26–28).
  38. *Loran O.B., Segal A.S.* *Urologiia*. 2001; 5:16–19. Russian (Лоран О.Б., Сегал А.С. *Урология*. 2001; 5:16–19).
  39. *Hodyreva L.A., Dudareva A.A., Karpov V.K.* Longidaza in the treatment of chronic prostatitis. Effective pharmacotherapy. *Effektivnaja farmakoterapija. Urologiia i nefrologiia*. 2014;32(3):24–27. Russian (Ходырева Л.А., Дударева А.А., Карпов В.К. Лонгидаза в комплексной терапии хронического простатита. Эффективная фармакотерапия. *Урология и нефрология*. 2014;32(3):24–27).
  40. *Avdoshin V.P., Andriuhin M.I., Mihajlikov T.G.* Experience in the use of enzyme therapy in the treatment of chronic prostatitis. *Consilium medicum*. 2008;4:114–117. Russian (Авдошин В.П., Андриухин М.И., Михайликов Т.Г. Опыт применения ферментной терапии в комплексном лечении хронического простатита. *Consilium medicum*. 2008;4:114–117).
  41. WHO Drug Information 2015; Volume 29: 3.

Поступила 26.05.16

Принята в печать 21.06.16

Received 26.05.16

Accepted 21.06.16

#### BACTERIAL PROSTATITIS AND PROSTATIC FIBROSIS: MODERN VIEW ON THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS

*A.V. Zaitsev<sup>1</sup>, D.Yu. Pushkar<sup>1</sup>, L.A. Khodyreva<sup>2</sup>, A.A. Dudareva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>SBEI HPE MSMSU n.a. A.I. Evdokimov of RMPH, Moscow;

<sup>2</sup>Government of Moscow Department of Health «Scientific Research Institute of HealthCare Organization of and Medical Management Moscow Department of HealthCare»

Treatments of chronic bacterial prostatitis (CP) remain difficult problem. Bacterial prostatitis is a disease entity diagnosed clinically and by evidence of inflammation and infection localized to the prostate. Risk factors for UTI in men include urological interventions, such as transrectal prostate biopsy. Ensuing infections after prostate biopsy, such as UTI and bacterial prostatitis, are increasing due to increasing rates of fluoroquinolone resistance. The increasing

global antibiotic resistance also significantly affects management of UTI in men, and therefore calls for alternative strategies. Prostatic inflammation has been suggested to contribute to the etiology of lower urinary tract symptoms (LUTS) by inducing fibrosis. Several studies have shown that prostatic fibrosis is strongly associated with impaired urethral function and LUTS severity. Fibrosis resulting from excessive deposition of collagen is traditionally recognized as a progressive irreversible condition and an end stage of inflammatory diseases; however, there is compelling evidence in both animal and human studies to support that the development of fibrosis could potentially be a reversible process. Prostate inflammation may induce fibrotic changes in periurethral prostatic tissues, promote urethral stiffness and LUTS. Patients experiencing CP and prostate-related LUTS could benefit from anti-inflammatory therapies, especially used in combination with the currently prescribed enzyme treatment with Longidase. Treatment results showed that longidase is highly effective in bacterial and abacterial CP. Longidase addition to standard therapeutic methods significantly reduced the disease symptoms and regression of inflammatory-proliferative alterations in the prostate.

Key words: prostate, prostatitis, prostatic fibrosis, enzyme treatment, Longidase

*Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Zaitsev A.V., Pushkar D.Yu., Khodyreva L.A., Dudareva A.A. Bacterial prostatitis and prostatic fibrosis: modern view on the treatment and prophylaxis. Urologiia. 2016;3:38–43 (in Russian).*

#### Сведения об авторах:

Зайцев А.В. — д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ»; e-mail: msmsu@msmsu.ru

Пушкарь Д.Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ»; e-mail: msmsu@msmsu.ru

Ходырева Л.А. — д.м.н., зав. отделом ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: niiozmm@zdrav.mos.ru

Дударева А.А. — к.м.н., вед. научный сотрудник ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: niiozmm@zdrav.mos.ru