

Необходимость комплексного подхода к обследованию и лечению больных хроническим абактериальным простатитом

Е.В. Кульчавеня^{1,2}, А.А. Бреусов³, А.Г. Чередниченко¹, С.В. Стовбун⁴

¹ ФГБУ Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России,

² ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России,

³ Медицинский центр «Биовэр», Новосибирск,

⁴ ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Сеченова» РАН, Москва, Россия

Сведения об авторах:

Кульчавеня Е. В. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела урологии Новосибирского НИИ туберкулеза, профессор кафедры туберкулеза Новосибирского государственного медицинского университета; e-mail: urotub@yandex.ru

Kulchavenya E. V. – Dr. Sc, professor; principal researcher of Novosibirsk TB Research Institute, professor of Novosibirsk Medical University; e-mail: urotub@yandex.ru

Бреусов А. А. – к.м.н., директор медицинского центра «Биовэр», г. Новосибирск; e-mail: urotub@yandex.ru

Breusov A. A. – PhD, Head of the Medical Center "Biovar", Novosibirsk; e-mail: urotub@yandex.ru

Чередниченко А. Г. – заведующий бактериологической лабораторией Новосибирского НИИ туберкулеза; e-mail: urotub@yandex.ru

Cherednichenko A. G. – Head of the bacteriological laboratory of the Novosibirsk Scientific Research Institute of Tuberculosis; e-mail: urotub@yandex.ru

Стовбун С. В. – д. физ-мат.н., заведующий лабораторией химической физики биосистем. Институт химической физики имени Н.Н. Семенова, РАН; e-mail: urotub@yandex.ru

Stovbun S. V. – Dr.Sc., Head of the laboratory of chemical physics of biosystems. Institute of Chemical Physics named after N.N. Semenov, the Russian Academy of Sciences; e-mail: urotub@yandex.ru

В последние годы много внимания уделяют хроническому простатиту (ХП) – заболеванию, имеющему наряду с медицинским огромное социальное значение. Больные ХП – преимущественно активные мужчины репродуктивного возраста. ХП не представляет непосредственной угрозы жизни, но существенно снижает ее качество, поскольку отрицательно влияет на семейные взаимоотношения, работоспособность и т.д. ХП составляет до 40% в структуре урологического приема частных медицинских центров [1]. Несмотря на многокомпонентную длительную терапию, заболевание склонно к рецидивированию [2].

Согласно классификации Национального Института Здоровья (НИИ) США, ХП категории III-а подразумевает наличие клинической и лабораторной симптоматики ХП, т.е. в секрете предстательной железы (ПЖ) присутствует повышенное количество лейкоцитов, хотя роста микробной флоры нет. Сам факт асептического воспаления в данном случае весьма сомнителен, скорее всего имеет место неполное оснащение бактериологических ла-

бораторий [3, 4]. Кроме того, пациенты, относящиеся к категории III-а, в своей жизни получили не один курс антибактериальной терапии, что могло привести к трансформации микроорганизмов в L – формы, не дающие роста на обычных стандартных средах и персистенции их в паренхиме железы [5-7].

Считается, что в структуре ХП до 80-90% приходится на абактериальную форму заболевания (категория III-а). Для признания хронического простатита бактериальным необходимо обнаружение в специфическом для ПЖ материале (секрет, порция мочи после массажа, эякулят) при повторных обострениях (рецидивах) преимущественно одного и того же патогенного бактериального возбудителя (в особенности – отличного от микрофлоры уретры и других отделов мочевого тракта) [8].

Однако в последнее время эта точка зрения пересматривается. Во-первых, появились новые технологии, позволяющие обнаружить новые микроорганизмы в дериватах половых желез (правда, пока что их патогенная роль не доказана) [3,9-11]. Во-вторых, стали признавать внутриклеточных возбудителей этиоло-

гическим фактором ХП [2,7,12-13].

Кроме того, отсутствие роста банальной микрофлоры при воспалении любого отдела урогенитального тракта может свидетельствовать о туберкулезе [14]. В Российской Федерации эпидемическая ситуация в отношении туберкулеза во многих регионах остается напряженной [15-18], и диагностическое значение «асептического воспаления» не утратило своей актуальности.

Иммуномодуляторы широко применяют в лечении многих инфекционных заболеваний урогенитального тракта [19], а в случае, например, вируса папилломы человека они являются препаратом выбора, поскольку этиотропной терапии для аногенитального папилломатоза не существует [20]. Любое хроническое воспаление сопровождается снижением иммунитета. Иммуноотропные препараты позволяют компенсировать этот дефект, что подтверждено многими исследованиями [21-25]. Однако эффективность комплексного лечения больных хроническим абактериальным простатитом с использованием иммуномодуляторов изучена недостаточно.

Цель исследования – доказать присутствие того или иного патогена в деривате половых желез у больных хроническим абактериальным простатитом и эффективность комплексной терапии с использованием иммуномодулятора (панавир) у этих больных.

Дизайн исследования: нерандомизированное сравнительное двунаправленное случай-контроль.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включили две группы больных абактериальным ХП категории III-а по 28 пациентов в каждой. Основную группу (ОГ) набирали проспективно, группу сравнения (ГС) – ретроспективно.

Критерии включения:

1. Возраст от 18 до 60 лет;
2. Сумма баллов по шкале NIH-CPSI (National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index) не менее 15 в течение не менее шести месяцев;
3. Наличие в нативном препарате секрета ПЖ, полученном путем изгоняющего массажа предстательной железы, не менее 15 лейкоцитов в поле зрения при световой микроскопии;
4. Отсутствие роста патогенной микрофлоры в секрете ПЖ / эякуляте;
5. Согласие на участие в исследовании (для ОГ).

Критерии исключения:

1. Возраст моложе 18 и старше 60 лет;
2. Любые онкологические заболевания;
3. Любые соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации;
4. ВИЧ-инфекция в любой стадии;
5. Алкоголизм и наркомания;
6. Наличие инородных тел в мочевом пузыре;
6. Бессимптомное течение заболевания или сумма баллов по шкале NIH-CPSI менее 15;
7. Рост патогенной микрофлоры

в секрете ПЖ / эякуляте в титре более 10^3 КОЕ/мл.

Все пациенты проходили стандартное обследование, включавшее определение простатоспецифического антигена (ПСА), 3-стаканную пробу мочи, биохимический анализ мочи, пальцевое ректальное исследование (ПРИ) ПЖ. Всем выполняли клиническое и бактериологическое исследование секрета ПЖ. Также больные самостоятельно заполняли опросник NIH-CPSI, переведенный на русский язык.

Видовую идентификацию микроорганизмов проводили методом время пролетной масс-спектрометрии и на микробиологическом анализаторе Phoenix 100 (BectonDickinson, США). Исследование соскоба уретры на *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma parvum* и *urealythicum*, на *Mycobacterium tuberculosis*, а также на вирусы (вирус герпеса и папилломы человека без типирования) выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Все пациенты, у которых были выявлены внутриклеточные возбудители, получали антибактериальную терапию доксициклином (юнидокс солютаб) в дозе 300 мг однократно в первый день, и затем по 100 мг дважды в день в течение 14 дней. Девять больных, у которых был обнаружен вирус герпеса, принимали фамцикловир (фамилар) по 250 мг трижды в день в течение 10 дней. Учитывая выраженную интенсивность боли, все пациенты также принимали кетопрофен (фламаксфорте) по 100 мг однократно в день в течение 7 дней. С целью миорелаксации и улучшения агрегации эритроцитов пациенты обеих групп принимали бенциклон (галидор) по 100 мг дважды в день в течение двух недель. Таким образом, базовая этиопатогенетическая терапия была идентичной.

Также пациентам основной группы дополнительно был проведен курс лечения панавиром внутривенно по 5 мл болюсно, по схеме:

первые 3 инъекции через 24 часа, 4-5 инъекции – через 48 часов. То есть панавир вводили пациентам основной группы в 1-й, 3-й, 5-й, 8-й и 11-й день лечения.

Обследование проводили до начала лечения, через 10 ± 1 дней для оценки переносимости панавира, через 15 ± 2 дня для оценки непосредственных результатов комплексного лечения, через 90 ± 3 дней для оценки результатов. При контрольном обследовании через две недели исследовали секрет ПЖ методом световой микроскопии нативного мазка и анализировали повторно заполненные опросники, а весь спектр обследования повторяли через 3 месяца, степень эрадикации возбудителя оценивали методом ПЦР.

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с помощью пакетов статистических программ Microsoft Excel 2007 и Statistica for Windows 6.0. Определяли среднюю арифметическую (\bar{x}), отклонение от средней арифметической, рассчитывали среднее квадратическое отклонение (σ) и среднюю ошибку относительной величины (m). Для решения вопроса о случайности расхождений наблюдаемых средних (относительных) величин производили расчет средней ошибки разности двух средних. Полученные результаты представляли как среднее \pm ошибка средней ($M \pm m$). Посредством сравнения средних значений двух выборок совокупностей (M_1 и M_2) вычисляли t-критерий Стьюдента и определяли уровень значимости p . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Под нашим наблюдением находилось 58 пациентов в возрасте от 24 до 47 лет (в среднем $36 \pm 6,9$). Давность заболевания колебалась от 4 до 17 лет, в среднем $7,4 \pm 2,6$ года. Все это время больные наблюдались у уролога с диагнозом «ХП» (без указания категории). Судя по

выпискам из амбулаторных карт, доступных для анализа, при стандартном посеве секрета ПЖ и/или эякулята у всех пациентов результат был отрицательный в течение как минимум шести месяцев до включения в исследование.

При включении в исследование больные отвечали критериям диагноза «хронический простатит категории III-а», поскольку у всех пациентов число лейкоцитов в секрете ПЖ превышало 15 в поле зрения, в дериватах половых желез патогенная микрофлора не была обнаружена. Однако молекулярно-генетическими методами у всех пациентов обнаружили ДНК внутриклеточных патогенов: *Chlamydia trachomatis* (17 пациентов), *Ureaplasma urealyticum* (15 больных), *Mycoplasma genitalium* (22 пациента), а также *virus Herpes* (9 пациентов) и вирус папилломы человека (ВПЧ) у 5 больных (табл. 1). Эти возбудители формально не относятся к этиологическим факторам ХП, тем не менее, поддерживают воспаление в ПЖ.

Сумма выделенных микроорганизмов/вирусов в каждой группе

превышает число пациентов/100%, поскольку практически у всех присутствовала ассоциация различных патогенов, причем у 7 пациентов наряду с уропатогенами был найден вирус герпеса, у двух – вирус герпеса и вирус папилломы человека, у трех – вирус папилломы человека в сочетании с другими внутриклеточными паразитами. У 8 пациентов урогенитальный герпес проявлялся характерными высыпаниями, а у одного была латентная форма инфекции. Все пятеро инфицированных ВПЧ ранее подвергались деструкции папиллом (трое – трижды, двое – дважды); на момент включения в исследование видимые папилломы отсутствовали. Несмотря на существенные различия в частоте выявления *Virus Herpes* 1-2 и *Ureaplasma parvum*, мы сочли группы сопоставимыми, поскольку ассоциация патогенов нивелировала это различие.

Ведущей жалобой при обращении была боль в области промежности с иррадиацией в органы мошонки, боль при эякуляции. Интенсивность боли по шкале NIH-CPSI составила в среднем 8,7 балла в

группе ОГ и 8,3 – в группе ГС, нарушение мочеиспускания больные оценили в среднем в 4,6 баллов в группе ОГ и в 4,7 балла – в гр. ГС. Качество жизни по шкале симптомов составило 7,6 и 7,8 баллов соответственно. Сумма баллов по шкале NIH-CPSI была в ОГ 20,9, и в группе сравнения – 20,8. Различия результатов анкетирования между группами статистически не достоверны ($p > 0,05$). Сопоставление выраженности симптоматики представлено на рисунке 1.

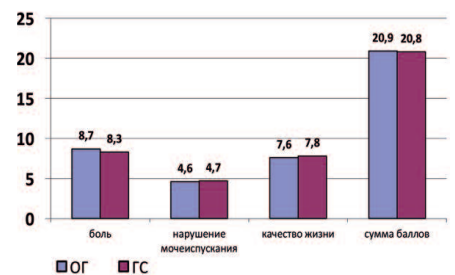


Рис. 1. Выраженность симптомов в баллах по шкале NIH-CPSI у больных ХП

Таким образом, по выраженности симптоматики обе группы больных были идентичны.

Комплексную терапию в течение двух недель завершили все пациенты; незначительные побочные эффекты, не потребовавшие отмены доксициклина, были отмечены у одного пациента в ГС; все пациенты основной группы перенесли внутривенное вливание панавира хорошо.

Через две недели была отмечена положительная динамика по всем параметрам, более выраженная в ОГ. Достоверные различия получены по параметрам «боль», «качество жизни» и по сумме баллов; мочеиспускание улучшилось в обеих группах одинаково. При контрольном обследовании через три месяца вновь достоверно лучшие показатели были отмечены в ОГ. Ни у одного пациента, получавшего иммунотропную терапию, не было обострения заболевания, в то время как в группе сравнения таковых было двое (табл. 2).

Через три месяца интенсивность боли по шкале NIH-CPSI составила в среднем 2,7 балла в ОГ и

Таблица 1. Виды внутриклеточных возбудителей, выделенных у пациентов обеих групп до лечения

Возбудитель	1-я группа (основная) n=28		2-я группа (гр. сравнения) n=28		p
	абс	%	абс	%	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	9	32,1	8	28,6	>0,05
<i>Ureaplasma parvum</i>	5	17,6	8	28,6	<0,05
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	8	28,6	7	25,0	>0,05
<i>Mycoplasma genitalium</i>	12	42,9	10	35,7	>0,05
<i>Virus Herpes 1-2</i>	9	32,1	6	21,4	<0,05
<i>Virus Papilloma humanis spp</i>	5	17,6	3	10,7	>0,05

Таблица 2. Результаты анкетирования по шкале NIH-CPSI

Домен	Основная группа			Группа сравнения			p
	исходно	через 2 нед.	через 3 мес	исходно	через 2 нед.	через 3 мес	
Боль	8,7	3,5*	2,7**	8,3	4,6*	4,7**	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
Нарушение мочеиспускания	4,6	2,9*	1,8**	4,7	3,0*	3,5	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
Качество жизни	7,6	5,1*	3,4**	7,8	5,8*	8,1	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
Сумма баллов	20,9	11,5*	7,9**	20,8	13,4*	16,3	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечание: *различие достоверно между исходным показателем и через 2 недели внутри группы; **различие достоверно между исходным показателем и через 3 мес. внутри группы. > p_1 – различие между ОГ и ГС через 2 недели, p_2 – различие между ОГ и ГС через 3 мес.

4,7 – в ГС, нарушение мочеиспускания больные оценили в среднем в 1,8 баллов в основной группе и в 3,5 балла – в ГС. Качество жизни по шкале симптомов составило 3,4 и 8,1 баллов соответственно. Сумма баллов была в основной группе снизилась с 20,9 до 7,9, и в группе сравнения – с 20,8 до 16,3.

В ОГ через три месяца после завершения терапии идентифицировали патогены у 5 пациентов (17,8%): ДНК хламидии была обнаружена у двух больных (7,1%), микоплазмы – у трех (10,7%), у одного (3,6%) сохранялся ВПЧ в ассоциации с микоплазмой. В ГС инфекционный агент был найден у 12 больных (42,8%): хламидии по-прежнему присутствовали у трех пациентов (10,7%), уреоплазма суммарно – у 7 (25,0%), и микоплазма – у 4 (14,3%); в 5 случаях сохранялась ассоциация микроорганизмов, том числе в трех – с ВПЧ. Вирус герпеса не определялся ни у одного пациента как в основной, так и в контрольной группе. Эрадикация ВПЧ наступила у трех пациентов из пяти в ОГ, в ГС этот вирус по-прежнему присутствовал у всех пациентов, вошедших в исследование.

Таким образом, в основной группе больных ХП курс комплексной этиопатогенетической терапии привел к эрадикации инфекционного агента у 23-х больных; эффективность лечения составила 82,1%. В группе сравнения у 12 пациентов элиминации возбудителя добиться не удалось; эффективность лечения составила 57,1% ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Реальная частота абактериального простатита не известна, поскольку уровень оснащения бактериологических лабораторий и подходы к обследованию пациентов различны не только в разных регионах, но существенно отличаются между государственными клиниками и частными медицинскими центрами. Недооценка внутриклеточных возбудителей и вирусов как этиологического фактора ХП ведет к хронизации заболевания и неудачам в лечении.

Включение в схему этиопатогенетической терапии иммуномодулятора существенно повысило эффективность лечения.

Аналогичные эффекты были зарегистрированы при лечении больных папилломавирусной инфекцией (ПВИ) гениталий, которая характеризуется полиморфными многоочаговыми поражениями кожи и слизистых оболочек генитального тракта [26-31]. Проведенное нами ранее исследование показало высокую эффективность иммуномодулятора изопринозина у больных хроническим простатитом, инфицированных ВПЧ [20].

Полученные нами данные позволяют утверждать, что, во-первых, под маской абактериального простатита протекает латентно инфекционный. Назвать его бактериальным неправильно, поскольку выявленные патогены не относятся к классу бактерий. Микоплазма – это грамотрицательный одноклеточный микроорганизм, который является представителем класса молликутов. Он занимает промежу-

точное положение между грибами, вирусами и бактериями. К классу микоплазм относят и уреоплазмы. Не относятся к бактериям и вирусы. Складывается странная ситуация: возбудители есть, воспаление присутствует, но, поскольку собственно бактерии не выявляют, простатит считается абактериальным – фактически являясь инфекционным. Таким больным показан особый подход к лечению, поскольку микоплазмы и уреоплазмы располагаются внутриклеточно, и доступны воздействию далеко не каждого антибиотика, в отношении вирусов антибиотика вообще не эффективны. Положение усугубляется преобладанием ассоциаций микроорганизмов; моноинфекция встречается редко. Сказанное выше обуславливает выбор антибактериальных препаратов, способствующих проникать внутрь клетки, в сочетании с иммуномодулятором, способствующим выработке эндогенного интерферона.

ВЫВОДЫ

1. Больных хроническим абактериальным простатитом категории III-а необходимо обследовать на внутриклеточные инфекции и вирусы, которые также могут поддерживать воспаление ПЖ;
2. Включение иммуномодулятора в схему стандартной этиопатогенетической терапии больных хроническим «абактериальным» простатитом, ассоциированным с внутриклеточными инфекциями и вирусами, обусловило повышение эффективности на 25,0%. ■

Ключевые слова: хронический абактериальный простатит, внутриклеточные возбудители, вирусы, лечение.

Key words: chronic abacterial prostatitis, intracellular pathogens, viruses, treatment.

Резюме:

Введение: причина рецидивов хронического простатита (ХП) нередко заключается в неправильном определении его категории. Считается, что 90% ХП – абактериальный, но так ли это?

Цель исследования: доказать присутствие того или иного патогена в деривате половых желез у больных хроническим абактери-

Summary:

The necessity of a complex approach to examination and treatment of patients with chronic abacterial prostatitis

E. V. Kulchavenya, A. A. Breusov, A. G. Cherednichenko, S. V. Stovbun

альным простатитом и эффективность комплексной терапии с использованием иммуномодулятора (панавир) у этих больных.

Материал и методы: в исследование включили две группы больных абактериальным ХП категории III-а по 28 пациентов в каждой. Все пациенты проходили стандартное обследование, включая исследование на внутриклеточные возбудители и вирусы. Комплексная терапия включала доксициклин (юнидокс солутаб); при обнаружении вируса герпеса - фамцикловир (фамилар). Также пациентам основной группы (ОГ) дополнительно был проведен курс лечения панавиром внутривенно.

Результаты: при включении в исследование больные отвечали критериям диагноза «хронический простатит категории III-а»: у всех пациентов число лейкоцитов в секрете предстательной железы (ПЖ) превышало 15 в поле зрения, в дериватах половых желез рост патогенной микрофлоры получен не был. Молекулярно-генетическими методами обнаружили ДНК *Chlamydia trachomatis* (17 пациентов), *Ureaplasma urealyticum* (15 больных), *Mycoplasma genitalium* (22 пациента), *virus Herpes* (9 пациентов) которые формально не относятся к этиологическому фактору ХП, тем не менее, поддерживают воспаление в ПЖ. У всех присутствовала ассоциация патогенов.

Через три месяца после завершения комплексной терапии интенсивность боли по шкале National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) составила в среднем 2,7 балла в ОГ и 4,7 в группе сравнения (ГС), нарушение мочеиспускания - 1,8 баллов в ОГ и в 3,5 балла - в ГС. Качество жизни по шкале симптомов составило 3,4 и 8,1 баллов соответственно. Сумма баллов была в ОГ снизилась с 20,9 до 7,9, и в ГС - с 20,8 до 16,3.

Комплексная терапия с применением иммуномодулятора оказалась более эффективной и в отношении эрадикации возбудителя. В ОГ методом ПЦР ДНК хламидии была идентифицирована у 2-х больных (7,1%), а микоплазмы - у 3-х (10,7%); в ГС хламидии присутствовали у 3-х пациентов (10,7%), уреоплазма суммарно - у 7 (25,0%), и микоплазма - у 4 (14,3%). Таким образом, в целом в основной группе инфекционный агент был найден у 5-и больных (17,6%), а в группе сравнения - у 12 (42,8%), что в три раза выше.

Выводы: 1. Больных хроническим абактериальным простатитом категории III-а необходимо обследовать на внутриклеточные инфекции и вирусы, которые также могут поддерживать воспаление простаты.

2. Включение в комплекс этиопатогенетического лечения иммуномодуляторов существенно повышает эффективность терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Introduction: The emergence of chronic prostatitis (CP) is often due to incorrect determination of the category of the disease. It is considered that in 90% of cases, CP has abacterial aetiology, which is, however, debatable.

Aim: To determine the structure of chronic abacterial prostatitis and the effectiveness of complex therapy in patients with this disease.

Materials and methods: The study included two groups of patients with abacterial CP (IIIa category), each consisted of 28 patients. All patients underwent standard examination, which included screening for intracellular pathogens and viruses. Complex therapy involved the administration of doxycycline (Unidox Solutab) and famciclovir (Familiar), upon detection of herpes simplex virus. Patients from the main group also received panavir intravenously. The screening for pathogens was performed by PCR.

Results: At the beginning of the study, the patients had the criteria for being diagnosed with category IIIa chronic prostatitis. In all of them, the number of observable leukocytes in prostate sections was not higher than 15; no development of pathogenic microflora was present in the derivatives of gonads. Molecular-genetic approach revealed DNA of *Chlamydia trachomatis* (17 patients), *Ureaplasma urealyticum* (15 patients), *Mycoplasma genitalium* (22 patients), and *Virus herpes* (9 patients), which are not related to the aetiology of CP but play a role in the maintenance of inflammation in the prostate. All patients had mixed composition of pathogens.

According to NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index scale, the mean intensity of pain scored 2.7 in the main group (MG) and 4.7 in the comparison group (CG); urination disorders scored 1.8 in the MG and 3.5 in the CG. The quality of life scored 3.4 and 8.1, respectively, according to the symptoms scale. The sum of scores decreased from 20.9 to 8.9 in the MG and from 20.8 to 16.3 in the CG.

Complex therapy combined with immunomodulation was shown to be more effective also for pathogen eradication. In the MG, chlamydia were identified in 2 (7.1%) patients and mycoplasma - in 3 (10.7%); in the CG, chlamydia were still present in 3 patients (10.7%), ureoplasma - in 7 (25.0%) and mycoplasma in 4 (14.3%). Therefore, pathogens were identified in 5 patients (17.6%) in the main group and in 12 patients (42.8%) in the comparison group, which is three times higher.

Conclusions: 1. Patients with chronic abacterial prostatitis IIIa category are subject to screening for intracellular infections and viruses, which also can maintain prostate inflammation

2. The addition of immunomodulation therapy into the complex of aetiopathogenetic treatment significantly increases the effectiveness of the therapy.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Шевченко С.Ю., Потапов В.В., Зулин Я.В. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(1):16-18.
2. Gasperi M, Krieger JN, Forsberg C, Goldberg J, Buchwald D, Afari N. Chronic prostatitis and comorbid non-urological overlapping pain conditions: A co-twin control study. *J Psychosom Res* 2017;102:29-33. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.09.005.
3. Xiao J, Ren L, Lv H, Ding Q, Lou S, Zhang W, Dong Z. Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study. *Urol Int* 2013;91(4):410-6. doi: 10.1159/000350934.
4. Cai T, Bartoletti R. Re: Park. The presence of *Chlamydia* is associated with increased leukocyte counts and pain severity in men with chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2015;85(6):1522-3. doi: 10.1016/j.urology.2015.03.023.
5. Pasini M, Kotarski V, Škerk V, Markotić A, Andrašević AT, Lepej SŽ, et al. The significance of *Chlamydia trachomatis* in prostatitis syndrome. *J Chemother* 2014;26(6):382-4. doi: 10.1179/1973947814Y.0000000165.
6. Cai T, Pisano F, Magri V. *Chlamydia trachomatis* infection is related to premature ejaculation in chronic prostatitis patients: results from a cross-sectional study. *J Sex Med* 2014;11(12):3085-92. doi: 10.1111/jsm.12699.
7. Park H, Sim SM, Lee G. The presence of *Chlamydia* is associated with increased leukocyte counts and pain severity in men with chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2015;85(3):574-9. doi: 10.1016/j.urology.2014.11.008.

8. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al. EAU Guidelines on urinary and male genital tract infections. 2002. P. 49-55. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/URINARY-AND-MALE-GENITAL-TRACT-INFECTIONS-2001.pdf>
9. Olin SJ, Bartges JW. Urinary tract infections: treatment/comparative therapeutics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2015;45(4):721-46. doi: 10.1016/j.cvsm.2015.02.005.
10. La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, Franchina C, Scalia G, Morgia G et al. Prevalence of human papilloma virus infection in patients with male accessory gland infection. *Reprod Biomed Online* 2015;30(4):385-91. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.12.016.
11. Naumenko V, Tyulenev Y, Kurilo L, Shileiko L, Sorokina T, Evdokimov V et al. Detection and quantification of human herpes viruses types 4-6 in sperm samples of patients with fertility disorders and chronic inflammatory urogenital tract diseases. *Andrology.* 2014;2(5):687-94. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00232.x.
12. Papeš D, Pasini M, Jerončić A, Vargović M, Kotarski V, Markotić A, Škerk V. Detection of sexually transmitted pathogens in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain: a prospective clinical study. *Int J STD AIDS* 2017;28(6):613-615. doi: 10.1177/0956462417691440.
13. Sanchez LR, Bresler ML, Godoy GJ, Salazar FC, Mackern-Oberti JP, Cuffini C, et al. Chronic infection of the prostate by chlamydia muridarum is accompanied by local inflammation and pelvic pain development. *Prostate* 2017;77(5):517-529. doi: 10.1002/pros.23291.
14. Кульчавеня Е. В., Краснов В.А., Мордык А.В. Альманах внепочечного туберкулеза. Новосибирск: Сибпринт, 2015. – 247 с.
15. Kulchavenya E. Extrapulmonary tuberculosis: are statistical reports accurate? *Ther Adv Infect Dis* 2014; 2(2) 61-70: doi: 10.1177/2049936114528173
16. Осадчий А.В., Кульчавеня Е.В., Рейхруд Т.А., Нарышкина С.Л., Кожевникова Е.В., Хомяков В.Т. Социально-демографическая характеристика больных туберкулезом легких и внепочечных локализаций. *Туберкулез и болезни легких* 2015;(2):46-48.
17. Кульчавеня Е.В., Ковешникова Е.Ю., Жукова И.И. Клинико-эпидемиологические особенности современного туберкулезного спондилита. *Туберкулез и болезни лёгких* 2013;(1):41-45.
18. Figueiredo AA, Lucon AM, Srougi M. Urogenital Tuberculosis. *Microbiol Spectr* 2017;5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0015-2016. Review.
19. Tse BN, Adalja AA, Houchens C, Larsen J, Inglesby TV, Hatchett R. Challenges and Opportunities of Nontraditional Approaches to Treating Bacterial Infections. *Clin Infect Dis* 2017;65(3):495-500. doi: 10.1093/cid/cix320.
20. Бреусов А.А., Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Филимонов П.Н. Оптимальный подход к комбинированному лечению больных урогенитальным папилломатозом. *Урология* 2015;(5):118-123.
21. Балабанова Р., Егорова О., Сажина Е. Панавир при ревматоидном артрите, ассоциированном с герпетической инфекцией. *Врач* 2009;(12):49-53.
22. Гребнева Г., Гребнева О., Ишмулова О. Панавир для ускорения элиминации вирусов при хроническом гепатите. *Врач* 2010;(7):36-37.
23. Ковчур П.И., Бахлаев И.Е. Эффективность препарата «Панавир» в лечении хронических папилломавирусных заболеваний шейки матки. *Вестник РУДН, серия Медицина* 2011;(1):24-28.
24. Стовбун С., Сафронов Д., Кучеров В. Панавир: эффективность в регенеративной терапии дуоденальных язв. *Врач* 2011;(10):51-52.
25. Трубицина И., Чикунова Б., Стовбун С., Сафронов Д., Кучеров В. Специфическая активность препарата Панавир в заживлении экспериментальной язвы желудка. *Врач* 2011;(10):63-67.
26. Suligoi B, Vittori G, Salfa MC, Timelli L, Corsini D, Fattorini G et al. Prevalence and incidence of external genital warts in a sample of Italian general female population. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):126. doi: 10.1186/s12879-017-2202-6.
27. Dhumale SB, Sharma S, Gulbake A. Ano-genital warts and HIV status- a clinical study. *J Clin Diagn Res* 2017;11(1):WC01-WC04. doi: 10.7860/JCDR/2017/24610.9171.
28. Cortés-Gutiérrez EI, Dávila-Rodríguez MI, Fernández JL, de la O-Pérez LO, Garza-Flores ME, Eguren-Garza R, Gosálvez J. The presence of human papillomavirus in semen does not affect the integrity of sperm DNA. *Andrologia* 2017 Mar 6. doi: 10.1111/and.12774.
29. Kim SM. Human papilloma virus in oral cancer. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2016;42(6):327-336. doi: 10.5125/jkaoms.2016.42.6.327.
30. Smelov V, Bzhalava D, Arroyo Mühr LS, Eklund C, Komyakov B, Gorelov A, Dillner J, Hultin E. Detection of DNA viruses in prostate cancer. *Sci Rep* 2016;6:25235. doi: 10.1038/srep25235.
31. Роговская С., Подзолкова А., Оламова Н. Генитальные кондиломы: терапия и профилактика. *Врач* 2010;(12):46-49

REFERENCES (1, 14, 16, 17, 20-25, 31)

1. Kulchavenya E.V., Kholobin D.P., Shevchenko S.Yu., Potapov V.V., Zulin Ya.V. Chastota khronicheskogo prostatita v strukture ambulatornogo urologicheskogo priema. [The frequency of the chronic prostatitis in the outpatient practice]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya.* 2015;(1):16-18
14. Kulchavenya EV, Krasnov VA, Mordyk AV. Almanakh vnelegochnogo tuberkuleza. Novosibirsk: Sibprint, 2015. 247 p.
16. Osadchiy A.V., Kulchavenya E.V., Reyhrud T.A., Naryishkina S.L., Kozhevnikova E.V., Homyakov V.T. Sotsialno-demograficheskaya harakteristika bolnykh tuberkulezom legkih i vnelegochnykh lokalizatsiy. [Socio-demographic characteristics of patients with pulmonary tuberculosis and extrapulmonary localization]. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2015;(2):46-48.
17. Kulchavenya E.V., Koveshnikova E.Yu., Zhukova I.I. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti sovremennogo tuberkuleznogo spondilita. [Clinical-epidemiological features of modern tuberculosis spondilites]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2013;(1):41-45.
20. Breusov A.A., Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Filimonov P.N. Optimalnyi podkhod k kombinirovannomu lecheniyu bol'nykh urogenital'nym papillomatozom. [Optimal approach to combined treatment of patients with urogenital papillomatosis]. *Urologiya* 2015;(5):118-123.
21. Balabanova R., Egorova O., Sazhina E. Panavir pri revmatoidnom artrite, assotsirovannom s gerpeticheskoy infektsiyey. [Panavir in herpetic infection-complicated rheumatoid arthritis]. *Vrach* 2009;(12):49-53.
22. Grebneva G., Grebneva O., Ishmulova O. Panavir dlya uskoreniya eliminatsii virusov pri khronicheskom gepatite. [Panavir for acceleration of viral elimination in chronic hepatitis]. *Vrach* 2010;(7):36-37
23. Kovchur P.I., Bakhlav I.E. Effektivnost' preparata «Panavir» v lechenii khronicheskikh papillomavirusnykh zabozevaniy sheiki matki. [The effectiveness of the drug "Panavir" in the treatment of chronic papillomavirus diseases of the cervix]. *Vestnik RUDN, seriya Meditsina* 2011;(1): 24-28
24. Stovbun S, Safronov D, Kucherov V. Panavir: effektivnost' v regenerativnoi terapii duodenal'nykh yazv. [Panavir: efficacy in regenerative therapy for duodenal ulcers]. *Vrach* 2011;(10):51-52.
25. Trubitsina I., Chikunova B., Stovbun S., Safronov D., Kucherov V. Spetsificheskaya aktivnost preparata Panavir v zazhivlenii eksperimentalnoy yazvy zheludka. [Specific activity of panavir in healing experimental gastric ulcer]. *Vrach* 2011;(10):63-67.
31. Rogovskaya S., Podzolkova A., Olamova N. Genitalnyie kondilomy: terapiya i profilaktika. [Genital condylomas: therapy and prevention]. *Vrach* 2010;(12):46-49.