

Сравнительный анализ бактериальной популяции простаты при раке и доброкачественной гиперплазии простаты

М.И. Коган¹, Ю.Л. Набока², Л.И. Васильева², М.Б. Чибичян¹, А.В. Ильяш¹, О.Н. Васильев¹
¹НИИ урологии и нефрологии; ²кафедра микробиологии и вирусологии №1 Ростовского ГМУ, Ростов-на-Дону

Контакты: Михаил Иосифович Коган dept_kogan@mail.ru

Проведено бактериологическое исследование биоптатов предстательной железы (ПЖ) у пациентов, имеющих доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ) и рак предстательной железы (РПЖ). Выявлен широкий спектр аэробных (*Corynebacterium* sp., *Enterococcus* sp., *E. coli*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*) и неклостридиально-анаэробных (*Bacteroides* sp., *Bifidobacterium* sp., *Eubacterium* sp., *Propionibacterium* sp., *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus* sp., *Prevotella* sp., *Veilonella* sp., *Fusobacterium* sp., *Capnocytophaga ochracea*, *Streptococcus parvulus*) бактерий. Определены различия в частоте обнаружения данных микроорганизмов и уровне инфицированности ткани при ДГПЖ и РПЖ. Средний уровень обсемененности биоптатов простаты и частота выделения различных видов бактерий при ДГПЖ превышают таковые при РПЖ, причем некоторые бактерии при РПЖ не обнаруживаются вовсе.

Ключевые слова: предстательная железа, рак, гиперплазия, бактериологическое исследование, микробный спектр ткани простаты

Comparative analysis of the bacterial population of the prostate in its cancer and benign hyperplasia

M.I. Kogan¹, Yu.L. Naboka², L.I. Vasilyeva², M.B. Chibichyan¹, A.V. Ilyash¹, O.N. Vasilyev¹

¹Research Institute of Urology and Nephrology;

²Department of Microbiology and Virology, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don

A bacteriological study of prostate biopsy specimens was conducted in patients with prostate benign hyperplasia (PBH) and in those with prostate cancer (PC). It revealed a wide range of aerobic (*Corynebacterium* sp., *Enterococcus* sp., *E. coli*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*) and nonclostridial anaerobic (*Bacteroides* sp., *Bifidobacterium* sp., *Eubacterium* sp., *Propionibacterium* sp., *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus* sp., *Prevotella* sp., *Veilonella* sp., *Fusobacterium* sp., *Capnocytophaga ochracea*, *Streptococcus parvulus*) bacteria. Differences were seen in the detection rate of these microorganisms and in the level of tissue infectivity in PBH and PC. The average seeding of the prostate biopsy specimens and the detection rate of different types of bacteria in PBH were greater than those in PC; moreover, some bacteria were undetectable in PC at all.

Key words: prostate, cancer, hyperplasia, bacteriological study, microbial spectrum in prostate tissue

Введение

В исследованиях последних лет, посвященных патогенезу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), наряду с основными факторами (возраст, андрогены), определяющими развитие и прогрессию данного заболевания, потенциально важное место отводят воспалительной реакции в ткани железы [1–6]. Кроме того, в литературе все более масштабно обсуждается роль инфекции в развитии рака предстательной железы (РПЖ) [5–11].

Так, в центре изучения рака Джона Хопкинса (Балтимор, США) проведен анализ основных клинических и эпидемиологических исследований о связи инфекционного фактора с простатоканцерогенезом. Отмечено, что воспаление часто присутствует в образцах ткани предстательной железы (ПЖ), полученных при биопсии ПЖ, радикальной простатэктомии (РПЭ) и трансуретральной резекции. Кроме того, воспалительные инфильтраты часто оказываются вокруг очагов атрофии, которые характеризуются повышенной пролиферативной активностью. Эти фокусы пролиферативной вос-

палительной атрофии могут быть предшественниками ранних форм РПЖ. Исследования косвенно подтверждают роль хронического воспаления в инициации канцерогенеза путем изучения провоспалительных и противовоспалительных факторов, приводящих к повреждению клеток и мутациям ДНК [12].

R.J. Cohen, B.A. Shannon, J.E. McNeal (Университет Западной Австралии) провели культуральные исследования образцов ткани ПЖ 34 пациентов, подвергшихся РПЭ. Воспалительные изменения оценивались гистологически. Пропионибактерии оказались наиболее часто обнаруживаемыми в простатической ткани микроорганизмами (35% случаев) и имели прямую корреляционную связь с более выраженной степенью воспаления. Авторы предполагают, что инициируемое данным микроорганизмом воспаление может быть связано с развитием РПЖ [13].

В аналогичной работе приводятся результаты исследований 170 биоптатов ПЖ, полученных при РПЭ у 30 пациентов с РПЖ [14]. Использованы методики полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также классиче-

ские микробиологические методики культивирования. Результаты ПЦР-типирования указали на наличие 83 различных микроорганизмов. При микробиологическом исследовании посредством стандартных методик посева было обнаружено значительно меньшее количество видов бактерий. В целом у 87% пациентов выявлены ДНК инфекционных патогенов, однако большинство отдельных биоптатов (62%) было стерильно. Авторы сделали вывод о региональной неоднородности инфекционного поражения железы, также не выявлено достоверной связи между наличием определенных видов бактерий и выраженностью воспаления.

В другом исследовании изучены микробные ДНК в ткани ПЖ, полученной методом промежностной биопсии ПЖ у 9 пациентов с локальным РПЖ. Из 18 биоптатов 11 были положительны в отношении бактериальной ДНК, в том числе кишечных палочек и бактероидов. Ранее было установлено наличие ДНК микроорганизмов в ткани ПЖ у 77% больных с абактериальным простатитом. Авторы пришли к заключению: наличие бактериальных генов в ПЖ не является специфическим для хронического простатита и имеет место у большинства больных РПЖ [15].

На кафедре урологии Вашингтонского университета определяли ДНК бактерий при хроническом простатите и РПЖ (образцы получены при промежностной биопсии ПЖ и РПЖ). Бактериальная ДНК выявлена у 19,6% из 107 пациентов с РПЖ и у 46,4% из 170 пациентов с хроническим простатитом ($p < 0,0001$). Таким образом, обнаружение бактерий при раке оказалось значимо меньше по сравнению с простатитом [16].

В университете Умео (Швеция) изучали бактериальные РНК в образцах ПЖ 352 больных, оперированных по поводу ДГПЖ, оценивали наличие бактериальных патогенов в группе пациентов, у которых в ходе последующего мониторинга выявлен РПЖ ($n = 171$), и в группе контроля, состоящей из пациентов с ДГПЖ ($n = 181$). В 73% образцов ткани ПЖ обнаружена РНК микробов. Чаще у пациентов с РПЖ регистрировались пропионибактерии (23%) и кишечные палочки (12%). В образцах с РПЖ тяжелые гистологические воспалительные изменения выявлены в 62% по сравнению с 50% образцов с гиперплазией. Данное исследование показало, что микробный спектр при РПЖ не имеет значимых отличий от ДГПЖ, а пропионибактерии с одинаковой частотой встречаются как при РПЖ, так и при ДГПЖ [17].

Учитывая спорные вопросы в изучении данной проблемы и имеющееся многообразие разнополярных мнений по результатам работ, мы инициировали собственное исследование.

Материалы и методы

В исследование включено 68 пациентов с подозрением на РПЖ. У всех пациентов оценивали данные

пальцевого ректального исследования (ПРИ), уровень простатспецифического антигена (ПСА) сыворотки крови и дополнительные ПСА-параметры (плотность ПСА, коэффициент соотношения свободного и общего ПСА), результаты ультразвукового исследования — УЗИ (объем ПЖ и гипоехогенные очаги), наличие инфекции нижних мочевых путей (ИНМП), выполняли пункционную биопсию ПЖ. Показанием к выполнению пункционной биопсии ПЖ был уровень ПСА >4 нг/мл и/или подозрительные очаги в ПЖ, выявленные с помощью ПРИ и УЗИ. Методика биопсии включала забор 12, 14, 16 биоптатов ПЖ трансректальным доступом под ультразвуковым наведением. Помимо основных биоптатов для морфологического исследования дополнительно, не меняя положения датчика ультразвукового аппарата, проводили забор биоптатов для бактериологического исследования: по 1 из периферической и центральной зон обеих долей ПЖ — всего 4 биоптата. Для исключения контаминации инфекционными агентами исследуемого материала в прямую кишку за 30 мин до биопсии вводили 20 мл 0,02% раствора хлорофиллипта. Посев биоптатов (156 биоптатов от пациентов с ДГПЖ, 116 — от пациентов с РПЖ) проводили на расширенный набор питательных сред (7) для определения аэробных и неклостридиально-анаэробных бактерий. Посевы инкубировали в аэробных и анаэробных (10% CO_2 , 10% H_2 , 80% N_2) условиях культивирования. Идентификацию выделенных бактерий проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим признакам с помощью энтеро-, стафило-, неферм-, анаэротестов (Lachema, Чехия).

В зависимости от результатов морфологического исследования пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — 39 (57,4%) пациентов с ДГПЖ, 2-я группа — 29 (42,6%) пациентов с РПЖ (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметр	1-я группа, n = 39	2-я группа, n = 29
Возраст, лет	64,6 ± 1,4 (44–81)	67,3 ± 1,5 (47–80)
ПСА, нг/мл	8,6 ± 0,9 (1,2–28,8)	22,2 ± 4,9 (1,2–100)
Плотность ПСА, нг/мл/см ³	0,15 ± 0,08	0,19 ± 0,04
с/о ПСА, %	14,8 ± 1,4	10,1 ± 1,5
ПРИ, n (%)*	7 (17,95%)	18 (62,1%)
Объем ПЖ, см ³	63,9 ± 7,9 (29–288)	56,2 ± 4,7 (23–121)
Гипоехогенные очаги, n (%)	14 (35,9%)	12 (41,4%)
ИНМП, n (%)**	15 (38,5%)	6 (20,7%)

Примечание. с/о ПСА — коэффициент соотношения свободного и общего ПСА; *% пациентов, имеющих подозрительные очаги; **% пациентов, имеющих лейкоциты в общем анализе мочи.

Таблица 2. Частота выделения бактерий и средний уровень обсемененности биоптатов при ДГПЖ и РПЖ

Бактерии	1-я группа, n = 39			2-я группа, n = 29		
	Количество биоптатов, n	Частота обнаружения, %	Среднее значение 10 × КОЕ/мл	Количество биоптатов, n	Частота обнаружения, %	Среднее значение 10 × КОЕ/мл
Аэробы						
<i>Enterococcus sp.</i>	3	1,18	2,66 ± 0,33	8	4,81	1,12 ± 0,12
<i>Corynebacterium sp.</i>	1	0,39	4,0	2	1,20	1,5 ± 0,5
<i>E.coli</i>	6	2,37	3,83 ± 0,9	0	0	–
<i>S.haemolyticus</i>	2	0,79	3,5 ± 2,5	0	0	–
<i>S.hominis</i>	5	1,97	3,4 ± 0,67	0	0	–
Анаэробы						
<i>Bacteroides fragilis</i>	32	12,64	2,48 ± 0,23	25	15,06	1,8 ± 0,22
<i>Bacteroides vrealyticus</i>	5	1,97	4,0 ± 0,31	2	1,20	3,0
<i>Bifidobacterium sp.</i>	8	3,16	3,37 ± 0,46	2	1,20	1,5 ± 0,5
<i>Capnocytophaga ochracea</i>	2	0,79	3,0	0	0	–
<i>Eubacterium sp.</i>	37	14,62	3,1 ± 0,23	15	9,03	2,6 ± 0,33
<i>Propionibacterium sp.</i>	46	18,18	2,78 ± 0,19	22	13,25	2,18 ± 0,24
<i>Peptococcus sniger</i>	61	24,11	2,14 ± 0,15	27	16,26	2,11 ± 0,24
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	21	8,30	2,85 ± 0,28	25	15,06	2,56 ± 0,33
<i>Prevotella melaninogenica</i>	1	0,39	1,0	3	1,80	3,33 ± 0,33
<i>Streptococcus parvulus</i>	6	2,37	3,5 ± 0,22	4	2,40	2,7 ± 0,62
<i>Veillonella sp.</i>	6	2,37	2,33 ± 0,33	10	6,02	1,8 ± 0,29
<i>Fusobacterium sp.</i>	4	1,58	3,0 ± 0	2	1,20	1,0

Примечание. КОЕ – количество колониеобразующих единиц.

Группы не имели значимых различий по возрасту, объему ПЖ, показателям ПСА-параметров, наличию ИНМП и гипеохогенных очагов ПЖ ($p > 0,05$). Достоверные различия получены при сравнении групп по среднему уровню ПСА и данным ПРИ ($p < 0,05$). В группе с РПЖ у 18 (62,1 %) пациентов опухоль не распространялась за пределы капсулы железы, у 11 (37,9 %) диагностирован местно-распространенный рак.

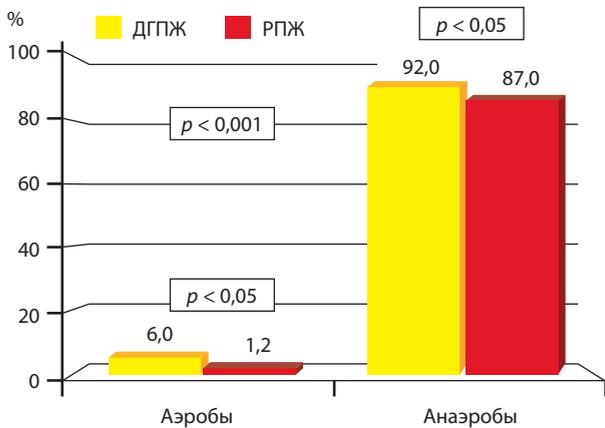
В обеих группах изучали микробный спектр и уровень обсемененности ткани ПЖ.

Результаты и обсуждение

В ткани ПЖ выявлен широкий спектр аэробных (*Corynebacterium sp.*, *Enterococcus sp.*, *E. coli*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*) и неклостридиально-анаэробных (*Bacteroides sp.*, *Bifidobacterium sp.*, *Eubacterium sp.*, *Propionibacterium sp.*, *Peptococcusniger*, *Peptostreptococcus sp.*, *Prevotella sp.*, *Veilonella sp.*, *Fusobacterium sp.*, *Capnocytophaga ochracea*, *Streptococcus parvulus*) бактерий (табл. 2).

При сравнении частоты выделения данных бактерий в биоптатах с РПЖ и ДГПЖ отмечено, что при РПЖ не обнаружены кишечные палочки, коагулазоотрицательные стафилококки и *Capnocytophaga ochracea*. Частота выделения пептококков (24,1 %), эубактерий (14,6 %), пропионибактерий (18,2 %) была достоверно выше при ДГПЖ по сравнению с РПЖ, где данные бактерии выделены в 16,3; 9,0 и 8,3 % случаев соответственно ($p < 0,05$). В то же время при РПЖ чаще встречались пептострептококки (15,1 %) и энтерококки (4,8 %) в сравнении с ДГПЖ, где частота их выделения равнялась 8,3 и 1,2 % соответственно ($p < 0,05$).

Сравнивая средний уровень обсемененности по каждому микроорганизму в отдельности, выявили, что при ДГПЖ данный показатель выше, исключение составляют лишь превотеллы. Достоверные различия в группах получены между уровнем обсемененности коринебактериями, энтерококками, бактероидами и бифидобактериями. При РПЖ в 5 раз чаще, чем при ДГП,



Частота выделения аэробов и анаэробов

встречались стерильные биоптаты ($p < 0,001$). Средний уровень обсемененности биоптатов с ДГПЖ составил $10^{2,66 \pm 0,09}$ КОЕ/мл, при РПЖ — $10^{1,89 \pm 0,10}$, КОЕ/мл ($p < 0,001$).

Частота выделения анаэробов при ДГПЖ составила 92%, при РПЖ — 87% ($p < 0,05$), в то время как аэробы при ДГПЖ выявлены в 6% случаев, а при РПЖ в 1,2% случаев ($p < 0,05$). Таким образом, при ДГПЖ в сравнении с РПЖ частота выделения как аэробов, так и анаэробов выше. В целом частота выделения анаэробов в группах значительно выше, чем аэробов, как при РПЖ, так и при ДГПЖ ($p < 0,001$) (см. рисунок).

Анализ уровня инфицированности и микробиологического спектра периферической зоны ПЖ в сравнении с центральной зоной не выявил значимых различий как при РПЖ, так и при ДГПЖ ($p > 0,05$).

Этиологический спектр микроорганизмов, встречаемых в одной ПЖ, шире при ДГПЖ по сравнению с РПЖ ($p < 0,05$). При ДГПЖ выделялось до 9–11 видов бактерий в одной ПЖ, а при РПЖ в большинстве случаев (86%) — это 2–3 вида бактерий (табл. 3).

Выводы

Определены достоверные отличия в спектре и количестве микробного ансамбля в биоптатах РПЖ в сравнении с ДГПЖ. Средний уровень обсемененности биоптатов ПЖ и частота выделения различных видов бактерий при ДГПЖ превышают таковые в сравнении с РПЖ, причем некоторые бактерии при РПЖ не обнаруживаются вовсе. При ДГПЖ в сравнении с РПЖ частота выделения как аэробов, так и анаэробов достоверно выше. Частота выделения анаэробов значительно выше, чем аэробов, как при РПЖ, так и при ДГПЖ. Различий в спектре микроорганизмов и уровне инфицированности центральной и периферической зон ПЖ не выявлено.

Таблица 3. Количество видов бактерий, встречаемых в одной ПЖ

Количество видов	1-я группа (n = 39), %	2-я группа (n = 29), %
0	—	3,45
1	12,8	13,8
2	35,6	48,4
3	20,4	24
4	10,6	3,45
5	15,4	6,9
9	2,6	—
12	2,6	—

Таким образом, исследованиями установлена бактериальная обсемененность ПЖ во всех случаях ДГПЖ и в 96,6% случаев РПЖ. Только в 12,8% наблюдений ДГПЖ и 13,8% наблюдений РПЖ имела место моноинфекция, во всех остальных случаях отмечена микстинфекция. Доминирующими бактериями ПЖ при ДГПЖ и РПЖ являлись пептококки, пропионибактерии, эубактерии, бактероиды, пептострептококки. Причем обнаруженные нами различия в спектре бактерий ПЖ при ДГПЖ и РПЖ требуют дальнейшего исследования, так как могут привести к результатам, специфическим для того или иного поражения ПЖ. Необходимы также исследования относительно роли некоторых микроорганизмов (пропионибактерий, энтерококков, пептострептококков) в развитии и прогрессии РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fibbi B., Penna G., Morelli A. et al. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Int J Androl* 2010; 33(3):475–88.
2. Lucia M.S., Lambert J.R. Growth factors in benign prostatic hyperplasia: basic science implications. *Curr Urol Rep* 2008; 9(4):272–8.
3. Robert G., Descazeaud A., Nicolatiew N. et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis. *Prostate* 2009; 69(16):1774–80.
4. Kwon Y.K., Choe M.S., Seo K.W. et al. The effect of intraprostatic chronic inflammation on benign prostatic hyperplasia treatment. *Korean J Urol* 2010; 51(4):266–70.
5. Sciarra A., Di Silverio F., Salsiccia S. et al. Inflammation and chronic prostatic diseases: evidence for a link? *Eur Urol* 2007; 2(4):964–72.
6. Sciarra A., Mariotti G., Salsiccia S. et al. Prostate growth and inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 108(3–5):254–60.
7. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Фиев Д.Н. и др. Возможно ли влияние микоплазменной инфекции на патогенез рака предстательной железы. *Онкоурология* 2010; (1):28–32.
8. Sugar L.M. Inflammation and prostate cancer. *Can J Urol* 2006; 13(Suppl 1):46–7.

9. Palapattu G.S., Sutcliffe S., Bastian P.J. et al. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis* 2005;26(7):1170–81.
10. Bastian P.J., Nuhn P., Stadler T.C. et al. Prostatic inflammation and prostate cancer. *Urologe A* 2010; 49(5):636–8.
11. Namiki K., Goodison S., Porvasnik S. et al. Persistent exposure to mycoplasma induces malignant transformation of human prostate cells. *PLoS One*. 2009;4 (9): e6872.
12. Elizabeth A. Platz, Angelo M. De Marzo. Epidemiology of inflammation and prostate cancer. *J Urol* 2004;171(2):36–40.
13. Cohen R.J., Shannon B.A., McNeal J.E. et al. Propionibacterium acnes associated with inflammation in radical prostatectomy specimens: a possible link to cancer evolution? *J Urol* 2005;173(6):1969–74.
14. Sfanos K.S., Sauvageot J., Fedor H.L. et al. A molecular analysis of prokaryotic and viral DNA sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer indicates the presence of multiple and diverse microorganisms. *Prostate* 2008;68(3):306–20.
15. Keay S., Zhang C.O., Baldwin B.R. et al. Polymerase chain reaction amplification of bacterial 16s rRNA genes in prostate biopsies from men without chronic prostatitis. *Urology* 1999;53(3):487–91.
16. Krieger J.N., Riley D.E., Vesella R.L. et al. Bacterial dna sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer and chronic prostatitis. *J Urol* 2000; 164(4):1221–8.
17. Alexeyev O., Bergh J., Marklund I. et al. Association between the presence of bacterial 16S RNA in prostate specimens taken during transurethral resection of prostate and subsequent risk of prostate cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 2006; 17(9):1127–33.

Новый способ реконструкции шейки мочевого пузыря во время радикальной простатэктомии у пациентов с локализованным раком предстательной железы (клиническое исследование)

Ю.В. Толкач¹, С.Б. Петров², S. Schelin³, М.В. Резванцев⁴

¹Кафедра урологии ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург;

²отделение урологии Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, МЧС России;

³Section of Urology, Department of Surgery, Kalmar Country Hospital, Kalmar, Sweden;

⁴кафедра автоматизации управления медицинской службой (с военно-медицинской статистикой) ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Контакты: Юрий Владимирович Толкач yuri.tolkach@gmail.com

Радикальная простатэктомия является «золотым стандартом» лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы. Недержание мочи — одно из наиболее частых осложнений операции. В данном исследовании мы приводим сравнение показателей эффективности новой методики реконструкции шейки мочевого пузыря глубоким дорсальным швом в области выходного отверстия через все слои стенки (n = 39) и стандартной методики реконструкции в виде «теннисной ракетки» (n = 45). Использование новой методики позволяет добиться лучших результатов в отношении удержания мочи в ранние сроки после операции (до 6-го месяца наблюдения), в более поздние сроки эффективность сопоставима с таковой в контрольной группе. Эффективность исследуемой методики связана с формированием пассивного «запирающего» механизма в области шейки мочевого пузыря, что подтверждается результатами анатомического исследования.

Ключевые слова: радикальная простатэктомия, недержание мочи, удержание мочи, реконструкция шейки мочевого пузыря

A new method of bladder neck reconstruction during the radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer

Yu. V. Tolkach¹, S. B. Petrov², S. Schelin³, M. V. Rezvancev⁴

¹Department of Urology, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg;

²A.M. Nikiforov Department of Urology, All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Emergency Ministry of Russia;

³Section of Urology, Department of Surgery, Kalmar Country Hospital, Kalmar, Sweden;

⁴Department of Medical Service Control Automation (with Military Medical Statistics), S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

Radical prostatectomy is a «gold standard» for treatment of the patients with a localized prostate cancer. Urinary incontinence is one of the two most common complications of this operation. In this article we report a study aimed to compare the efficacy parameters linked to post-operative continence in 39 patients with new technique for reconstruction of the bladder neck during the radical prostatectomy using a deep suture of the bladder wall dorsally to the neck aperture with 45 patients in control group with a standard type of reconstruction in the form