

## Коррекция андрогенного дефицита при хроническом инфекционном простатите как патогенетический метод преодоления неэффективности стандартной антибактериальной терапии на фоне растущей антибиотикорезистентности

И.А. Тюзиков<sup>1</sup>, С.Ю. Калинин<sup>2</sup>, Л.О. Ворслов<sup>2</sup>, Е.А. Греков<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики», Ярославль;

<sup>2</sup>Кафедра эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников  
ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва;

<sup>3</sup>ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России, Москва

**Контакты:** Игорь Адамович Тюзиков phoenix-67@list.ru

Хронический простатит занимает большой удельный вес в структуре амбулаторной урологической патологии в нашей стране, однако результаты его стандартной фармакотерапии остаются неудовлетворительными, что сопровождается высоким риском клинического рецидивирования и прогрессированием анатомо-функциональных нарушений в предстательной железе (ПЖ). Современные методы диагностики хронического инфекционного простатита, доля которого в общей структуре воспалительных заболеваний ПЖ не превышает 10 %, основываются на рекомендованном объеме стандартных тестов, направленных лишь на выявление инфекционного агента в секрете простаты, и не учитывают степень нарушения простатического гомеостаза, ключевым моментом которого является андрогенозависимость ПЖ. Это приводит к преимущественно симптоматическому подходу в лечении хронического инфекционного простатита в современной урологической практике, основанному исключительно на антибактериальной терапии, что способствует дальнейшему росту антибиотикорезистентности простатопатогенов, неэффективности необоснованных повторных курсов антибактериальной терапии и поддерживает миф о неизлечимости хронического простатита. Вместе с тем внутривоспалительный андрогенный баланс определяет все основные функции железы, а его сохранность существенно зависит от уровня тестостерона в крови, поэтому уровень эндогенного тестостерона можно рассматривать как универсальный предиктор нарушений метаболического гомеостаза в ПЖ, приводящих к снижению бактерицидной функции железы и ее инфицированию. Эта авторская концепция позволяет рассматривать коррекцию неблагоприятного гормонально-метаболического фона, на котором разворачивается клиническая картина хронического простатита (прежде всего дефицита половых гормонов), как патогенетическую терапию всех инфекционных хронических простатитов. На ее фоне существенно облегчается реализация эффектов антибактериальной терапии, или последняя вовсе не нужна, о чем свидетельствуют приводимые в статье собственные клинические наблюдения. Такой междисциплинарный подход приведет к оптимизации фармакотерапии хронического инфекционного простатита, которая по своей сути приблизится к патогенетической, так как при планировании программы индивидуальной терапии заболевания у конкретного пациента будут учтены и местные изменения в железе, и системные факторы заболевания.

**Ключевые слова:** хронический инфекционный простатит, андрогенный дефицит, антибиотики, антибиотикорезистентность, патогенез, патогенетическая терапия

### Correction of androgen deficiency in chronic infectious prostatitis as pathogenetic method of overcoming inefficiencies standard antibiotics against the growing antibiotic resistance

I.A. Tyuzikov<sup>1</sup>, S.Yu. Kalinchenko<sup>2</sup>, L.O. Vorslov<sup>2</sup>, Ye.A. Grekov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ООО Medical Diagnosis and Prevention Center, Yaroslavl;

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Faculty for Postgraduate Training of Medical Workers,  
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow;

<sup>3</sup>Research Institute of Urology, Ministry of Health of Russia, Moscow

The chronic prostatitis occupies the big relative density in structure of an out-patient urological pathology in our country, however, results of its standard pharmacotherapy remain unsatisfactory that is accompanied by high risk clinical recurrence and progressing of anatomic and functional disorders in prostata. Modern methods of diagnostics of the chronic infectious prostatitis, which share in the general structure of inflammatory prostata diseases does not exceed 10 %, are based on the recommended volume of the standard tests directed only on revealing of the infectious agent in a prostatic secret, and do not consider degree of disorders of the prostatic homeostasis which key moment is prostata androgen-dependence. It leads to mainly symptomatic approach in treatment of a chronic infectious prostatitis in the modern urological practice, based exclusively on antibacterial therapy that promotes the further growth of prostate pathogens antibiotics resistance, inefficiencies of unreasonable repeated courses of antibacterial therapy and are supported by a myth about incurability of a chronic prostatitis.

*At the same time, intraprostatic androgen balance defines all basic functions of gland, and its safety essentially depends on testosterone blood level, therefore endogenous testosterone level it is possible to consider as universal predictor of prostata metabolic homeostasis disorders, leading to decrease in bactericidal function of gland and infections. This author's concept allows to consider correction of an adverse hormonal and metabolic background on which the clinical picture of a chronic prostatitis (first of all, deficiency of sexual hormones) as pathogenetic therapy of all infectious chronic prostatitis against which realisation of effects of antibacterial therapy is essentially facilitated is developed or last is not so necessary, to what own clinical supervision resulted in article testify. Such interdisciplinary approach will lead to optimization of pharmacotherapy of a chronic infectious prostatitis which will come nearer inherently to pathogenetic as at planning of the program of individual therapy of disease at the concrete patient local changes in prostate, and system factors of disease will be considered also.*

**Key words:** chronic infectious prostatitis, androgen deficiency, antibiotics, antibiotics resistance, pathogenesis, pathogenetic therapy

## Введение

Воспалительные заболевания предстательной железы (ПЖ) являются одними из наиболее распространенных в урологической практике и характеризуются общеизвестной мультифакторностью патогенеза [1–7]. J.N. Krieger et al. (2008) при изучении распространенности простатита в популяции 10 671 мужчины выявили его возможные симптомы у 2,2–9,7 % респондентов, а средняя частота симптомов простатита оказалась сопоставимой с частотой ишемической болезни сердца и сахарного диабета у мужчин [3]. По данным J. Potts et al. (2007), простатит выявляется у 5–10 % мужчин в популяции [5]. J. Bergman et al. (2007) выявили воспалительные заболевания ПЖ у 16 % обследованных мужчин [6].

В 2011 г. Экспертный комитет Европейской ассоциации урологов (EAU) опубликовал предварительные рекомендации, а в 2012 г. выпустил полную новую версию уточненных рекомендаций по терминологии, диагностике и лечению урологического синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) [8]. Во введении к рекомендациям сказано, что в прошлом клинический болевой синдром в области простаты назвался «простатит», хотя доказанную бактериальную природу заболевания имеют не более 10 % всех его случаев, в отношении которых и рекомендуется использовать термин «простатит» (острый или хронический) [8]. Остальные 90 % заболевания при наличии болевого синдрома в области ПЖ должны быть классифицированы как «простатический болевой синдром» (ПБС) – постоянный или рецидивирующий болевой синдром в области ПЖ длительностью не менее 3 мес в течение последних 6 мес, который, в отличие от инфекционного простатита, имеет неинфекционную природу [8]. Если болевой синдром не локализуется четко в ПЖ, но локализуется в области малого таза, данное состояние следует классифицировать как СХТБ, который требует проведения диагностических мероприятий по уточнению его этиологии, так как его причинами могут быть патологические состояния, не имеющие прямого отношения к мочеполовой системе [8].

Наиболее важным и новым, на наш взгляд, положением, которое существенно обогатило совре-

менную методологическую базу воспалительных заболеваний ПЖ, является указание в рекомендациях EAU (2012) на то, что риск развития простатита увеличивается с возрастом [8]. С возрастом в мужской популяции наблюдается одновременное и достоверно доказанное увеличение роста заболеваемости ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, эректильной дисфункцией, симптомами нижних мочевых путей (СНМП), протекающих на фоне андрогенного дефицита, частота и выраженность которого также прогрессирует у мужчин с возрастом [9–12]. Таким образом, воспалительные заболевания ПЖ на современном этапе развития междисциплинарных связей представляются не как локальная урологическая проблема, а как возможная клиническая маска системных гормонально-метаболических нарушений у мужчин, и дефицит андрогенов является, по нашему мнению, универсальным и ключевым патофизиологическим звеном, связывающим патогенез всех вышеперечисленных заболеваний у мужчин [13–16]. Диагностика и лечение заболеваний ПЖ существенно отличаются от лечебно-диагностических мероприятий при заболеваниях других органов, и этим ключевым отличием является **андрогенозависимость ПЖ, о которой мы в погоне за инфекцией совершенно забыли** [13–16]. Современные литературные данные подтверждают нашу гипотезу [17]. Согласно крупному исследованию T.R. Trinick et al. (2011), проведенному в США и Великобритании на основании анкетирования более 10 000 мужчин (средний возраст – 52 года), оказалось, что около 80 % респондентов в этом возрасте имели симптомы возможного андрогенного дефицита, при этом частота дефицита тестостерона у мужчин моложе 40 лет также была достаточно высока [17]. В ходе исследования выявлено, что недиагностированный и нелеченный андрогенный дефицит во всех возрастных группах достоверно коррелировал с частотой ожирения (29 %), приемом алкоголя (17,3 %), заболеваниями яичек (11,4 %), простатитом (5,6 %), мочевой инфекцией (5,2 %) и сахарным диабетом 2-го типа (5,7 %) [17].

### **Механизмы бактерицидной функции предстательной железы**

В норме адекватно функционирующая ПЖ способна самостоятельно осуществлять защиту от любой инфекционной агрессии, в основе которой лежат механизмы местного и общего характера [2, 4, 18–20].

*Основные местные механизмы бактерицидной функции ПЖ* [2, 4, 18–20]:

- Синтез простатическим эпителием ионов цинка и лимонной кислоты, которые входят в состав семенной плазмы. Цинк является необходимым ко-фактором целого ряда ферментных систем простатического эпителия, которые обеспечивают антимикробную защиту и обладают выраженными антиоксидантными свойствами, что имеет большое значение для поддержания нормального метаболизма простаты в условиях внутриорганного оксидативного стресса, индуцированного микроорганизмами и их токсинами, проникающими в железу. Лимонная кислота необходима не только для утилизации фруктозы в жизненном цикле сперматозоидов, но и обладает определенными бактерицидными свойствами.

- Синтез простатическим эпителием иммуноглобулинов классов А, G, S и спермина. Спермин — химическое вещество класса алифатических полиаминов, которое участвует в клеточном метаболизме и образуется из спермидина.

- Простатический синтез лизоцима — антибактериального агента, который является ферментом класса гидролаз, разрушающего клеточные стенки бактерий путем гидролиза пептидогликана клеточной стенки бактерий муреина.

- Нейтрофильные лейкоциты, которые в незначительном количестве в норме практически всегда находятся в составе простатического секрета, являются важнейшими регуляторами бактерицидной функции простаты, так как выделяют ряд биологически активных веществ, обладающих выраженными иммуномодулирующими эффектами. Среди них следует назвать, прежде всего, индуцибельную NO-синтазу (iNOS), которая представляет собой суперактивный радикалоокислитель, действующий бактерицидно в отношении многих микроорганизмов. Кроме того, лейкоциты в ПЖ обладают способностью синтезировать эластазу, которая регулирует вязкость секрета простаты, оказывая влияние на уровень концентрации простатического специфического антигена (ПСА). Вязкость сперме придает гликопротеин семеногелин, который образуется в семенных пузырьках. Функции семеногелина до конца не известны, предполагается, что он связывается с лигандами на поверхности сперматозоидов и поддерживает их в неактивном состоянии [20]. Во время эякуляции к сперматозоидам и соку семенных пузырьков подмешивается сок ПЖ, который содержит ПСА. Эта серин-протеаза разрушает семеногелин, что при-

водит к разжижению спермы и предположительно переводит сперматозоиды в активное состояние (наряду с прочими факторами). Нарушения разжижения эякулята (вискозипатия) указывают на дисфункцию ПЖ [20].

- Макрофаги, фагоцитирующие сперматозоиды (сперматофаги) — крупные большие клетки со светлой, часто вакуолизированной цитоплазмой. Они обеспечивают клеточный иммунитет ПЖ и обнаруживаются при воспалительных и конгестивных процессах в простате.

- Семенные пузырьки, наряду с простатой, участвуют в обеспечении местного иммунитета синтеза секрета, играющего роль защитного коллоида. Кроме того, эпителий семенных пузырьков вырабатывает фруктозу, которая является источником энергии спермы.

Бактерицидная функция, как и все другие физиологические функции ПЖ, обеспечивается в процессе естественного метаболизма и энергетического обмена, которые существенно зависят от уровня андрогенной насыщенности мужского организма, что позволяет использовать некоторые параметры секрета ПЖ (в частности, уровень в нем цинка и лимонной кислоты, феномен кристаллизации секрета в виде листа папоротника) в качестве дополнительных лабораторных критериев адекватного уровня мужских половых гормонов [21]. Таким образом, в проблеме хронического инфекционного простатита возникает новый аспект, который связан с пониманием роли тестостерона как ключевого системного фактора, обеспечивающего все основные функции железы (уровень метаболизма, энергетического баланса, кровообращения, иннервации, мышечного тонуса, железистой секреции, инкреции, эвакуации), прямо или косвенно участвующие в реализации бактерицидных эффектов ее секрета.

### **Тестостерон, простатическая инфекция и бактерицидная функция предстательной железы**

Анатомо-физиологическим обоснованием роли андрогенов в обеспечении бактерицидной функции ПЖ является доказанное наличие в простате огромного количества андрогеновых рецепторов, реализующих эффекты тестостерона через поддержание адекватного синтеза в ПЖ как 5 $\alpha$ -дигидротестостерона (система простатических 5 $\alpha$ -редуктаз), так и оксида азота NO — основного простатического вазомодулятора (система эндотелиальных (eNOS) и нейрональных (nNOS) NO-синтаз (NOS)) и иммунокорректора (система индуцибельной (iNOS) NO-синтазы) [22–27]. Оксид азота NO является важнейшим регулятором региональной простатической гемодинамики, так как в ней имеется экспрессия гена NO-синтазы — основных ферментов синтеза оксида азота NO [22]. При дефиците андрогенов происходит уменьшение экспрессии гена NOS (NO-синтазы) и снижение синтеза NO в простате, что ведет к нарушению простатического кровотока [23, 24].

В литературе сообщается о снижении NO-зависимой иннервации ПЖ на фоне более низких уровней оксида азота (NO) и NOS-активности в ее транзиторной зоне [24, 25]. Это может приводить к усилению пролиферации гладких мышц, увеличению железы в размерах и последующим СНМП [24]. Распределение eNOS и nNOS говорит, что NO является важнейшим регулятором региональной простатической гемодинамики [23–25]. Нарушения функционирования NOS и вызванный этим дефицит оксида азота (NO) в сосудистой стенке могут играть важнейшую роль в развитии тазового атеросклероза, и многочисленные исследования на животных показали эту связь в лабораторных моделях ишемической простатопатии [26, 27]. У кроликов с лабораторной моделью тазового атеросклероза развивался фиброз мочевого пузыря, гладкомышечная атрофия, уменьшалась эластичность детрузора, так же как хроническая простатическая ишемия приводила к стромальному и капсулярному фиброзу железы, ее железистой кистозной атрофии, что вызывало нарушение расслабления гладких мышц и увеличение массы клеток ПЖ [26, 27]. В ишемизированных моделях ПЖ отмечалось уменьшение расслабления гладких мышц, регулируемых через NO-зависимый механизм, подобно аналогичному механизму в кавернозных телах, т. е. наблюдались нарушения эвакуаторной функции простаты [27]. Частота андрогенного дефицита при инфекционном простатите составляет, по оценке различных исследователей, от 37 до 64 % [28–30].

По нашему мнению, именно дефицит вазодилатирующих андрогенозависимых эффектов оксида азота NO в простате является новым кардинальным патогенетическим механизмом персистенции инфекции в простате, который объясняет многие *парадоксы и проблемы современной антибактериальной терапии инфекционного простатита, результаты которой по-прежнему остаются неудовлетворительными* [13, 15, 28]. Назовем некоторые из них.

Во-первых, в настоящее время общепризнанными простатопатогенами являются аэробные бактерии кишечной группы, против которых и направлен основной удар единственной группы антибактериальных препаратов, рекомендованных для лечения инфекционного простатита, — фторхинолонов [8]. Согласно рекомендациям EAU (2012) антибиотики при инфекционном простатите позволяют лишь провести санацию органа, но не излечить пациента [8]. Мы согласны с этим положением, как и с данными некоторых отечественных авторов, что современные стандартные методы микробиологической диагностики инфекции в простате не позволяют идентифицировать анаэробную инфекцию, роль которой при инфекционном простатите в настоящее время все чаще обсуждается [31]. По данным М.И. Когана и соавт. (2012), в этиологической структуре инфекционного простатита доминиру-

ет неклостридиальная анаэробная инфекция, частота выявления которой достигает при использовании специальных питательных сред 100 %, при этом у 95 % больных выявляются микробные ассоциации (микстинфекция) в образцах секрета простаты [31]. Эти данные совпадают с нашими собственными ранее опубликованными результатами исследований [28]. Таким образом, современный микробный пейзаж инфекционного простатита весьма далек от общепризнанных этиологических данных, а потому антибактериальная терапия, направленная лишь на кишечную палочку, *a priori* не имеет 100 % эффективности даже при доказанном инфекционном простатите, так как использование стандартных микробиологических методик не позволяет рутинно выявлять анаэробы в секрете простаты [30, 31]. Теперь становится совершенно очевидным, почему дефицит простатического кровотока вследствие андрогенного дефицита приводит к более тяжелому и длительному течению хронического инфекционного простатита — создается тканевая гипоксия, благоприятствующая персистенции анаэробов, роль которых в этиологии инфекционного простатита сегодня явно недооценивается [13, 28, 30, 31]. Патогенетическим решением данной проблемы, по нашему мнению, является не столько совершенствование методов лабораторной идентификации возбудителей инфекционного простатита, сколько обязательный скрининг на тестостерон у всех пациентов с клинико-лабораторной картиной инфекционного воспаления в простате перед любым видом антибактериальной терапии, которая должна быть обязательно целенаправленной, т. е. назначаться с учетом результатов индивидуальной антибиотикограммы секрета железы у каждого конкретного пациента. Более того, мы считаем, что уровень эндогенного тестостерона может рассматриваться как предиктор бактериальной обсемененности ткани ПЖ, а выявление микроорганизмов в простате у мужчин с нормальным уровнем тестостерона в крови требует проведения повторных микробиологических исследований для исключения артифициальной бактериальной загрязненности образцов секрета ПЖ на разных этапах забора и исследования материала. К сожалению, на практике неэффективность первого и недостаточно длительного курса антибиотикотерапии при инфекционном простатите является показанием для смены препарата и назначения повторных курсов терапии антибиотиками, заранее обреченной на неудачу. Это приводит к формированию резистентных штаммов, росту антибиотикорезистентности в целом, формированию мифов о неизлечимости хронического простатита, а самое главное негативное последствие состоит в том, что мы уже сегодня «теряем» фторхинолоны как единственный класс рекомендованных антимикробных препаратов для терапии инфекционного простатита, так как в России резистентность к стандар-



рту этой группы – ципрофлоксацину – превышает допустимый порог в 10 %, в связи с чем в России XXI века фторхинолоны уже не являются препаратами выбора при инфекции мочевой системы [32]. Результаты собственных исследований подтверждают это положение [28]. Так, при обследовании 70 больных с инфекционным хроническим простатитом на фоне сахарного диабета 2-го типа нами установлено, что при наличии у них признаков диабетической урогенитальной нейропатии и андрогенного дефицита частота выделения инфекционного агента из секрета простаты была статистически выше в 1,7 раза, чем при отсутствии указанных неблагоприятных гормонально-метаболических факторов ( $p < 0,05$ ) [28]. Чувствительность выделенных микроорганизмов не позволяла использовать режим эмпирической антибактериальной терапии у данных больных, так как даже фторхинолоны демонстрировали превышающий 10 % допустимый порог резистентности (средний уровень чувствительности ципрофлоксацина составил 89,2 %) [28]. Диабетическая нейропатия и андрогенный дефицит являются патогенетическими факторами персистенции и антибиотикорезистентности инфекции в простате у больных сахарным диабетом 2-го типа, так как способствуют нарушению нормального метаболизма ПЖ и неадекватной доставке антибиотика в очаг воспаления в ней вследствие индуцируемых ими глубоких нарушений регионарного простатического кровообращения и иннервации. Поэтому проводить антибактериальную терапию у этих больных следует только на основе бактериологического исследования секрета ПЖ (т. е. она должна носить исключительно индивидуальный целенаправленный характер). Это дополнительное подтверждение того, что с клинической точки зрения инфекция в простате есть отражение сложных взаимоотношений «микроорганизм – макроорганизм», а инфекционный процесс развивается в простате, которая не является лабораторной моделью, а находится внутри организма со всеми его гормонально-метаболическими особенностями [28]. Поэтому экстраполировать результаты определения чувствительности микроорганизма, полученные при исследовании *in vitro*, на процессы *in vivo* в корне неверно, и нужно искать современные альтернативные пути более адекватной оценки антибиотикочувствительности, чтобы использовать их в клинической практике у пациентов с различными особенностями гормонально-метаболического гомеостаза.

Во-вторых, дефицит простатического кровообращения на фоне дефицита тестостерона приводит к нарушению доставки антибиотика в очаг воспаления в простате, так как микроциркуляторное русло в условиях андрогенного дефицита «закрыто» вследствие ангиоспазма и простатической эндотелиальной дисфункции, резистентных к обычным стандартным сосудорасширяющим препаратам (трентал, пентоксифиллин), которые пытаются использовать урологи для «включения микроциркуляции».

Совершенно очевидно, что современные ангиопротекторы не в состоянии полноценно реализовать вазодилатирующие эффекты тестостерона, опосредованные системой фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) и оксида азота NO. Поэтому патогенетическим методом восстановления простатического кровообращения будет являться нормализация уровня эндогенного тестостерона с назначением ингибиторов ФДЭ-5 как средств патогенетической коррекции любой эндотелиальной дисфункции, включая простатическую [13, 15, 28, 33–35].

В-третьих, одним из возможных объяснений нахождения лейкоцитов в секрете простаты при его цитологических исследованиях на фоне стерильных бактериологических посевов может быть эффект системного хронического воспаления, индуцируемого метаболическими факторами, и липотоксичность жировой ткани [36–38]. Ожирение стимулирует рост адипоцитов, что сопровождается реализацией цитокиновых механизмов, ведущих к макрофагальной инфильтрации жировой ткани [36–38]. Макрофагальное проникновение далее способствует персистенции провоспалительного статуса жировой ткани и может быть связано с секрецией адипоцитами специфических адипокинов, таких как интерлейкины-1 $\beta$ , -6, -8, а также С-реактивный белок и фактор некроза опухоли TNF- $\alpha$ , которые поддерживают асептическое системное воспаление, вызывая каскадные цитокиновые реакции в ПЖ [37–39]. Таким образом, воспалительные изменения в простате могут быть следствием не только андрогенного дефицита, но и тесно ассоциированных с ним компонентов метаболического синдрома, а это в корне меняет отношение к простатиту только как к локальной урологической проблеме. Игнорирование роли половых гормонов в патогенезе воспалительных заболеваний ПЖ является, по нашему мнению, одной из главных причин как роста антибиотикорезистентности простатопатогенов вследствие нерациональной и хаотичной антибиотикотерапии простатитов, так и неудовлетворительной эффективности даже «комплексной» терапии заболевания, потому что в ее основе сегодня лежит исключительно симптоматический подход! Игнорирование роли системных гормонально-метаболических факторов патогенеза инфекционного простатита также привело к тому, что мы не имеем сегодня эффективных средств патогенетической терапии любых форм простатитов.

Эффекты тестостерона универсальны, а применительно к простате высокоспецифичны [13–16, 22–29, 39] (рис. 1).

На основании собственных клинических исследований нам очевидна патогенетическая тактика лечения инфекционного простатита, которая способствует решению стратегических задач, а именно:

- полной нормализации всех нарушенных компонентов системного гормонально-метаболического гомеоста-

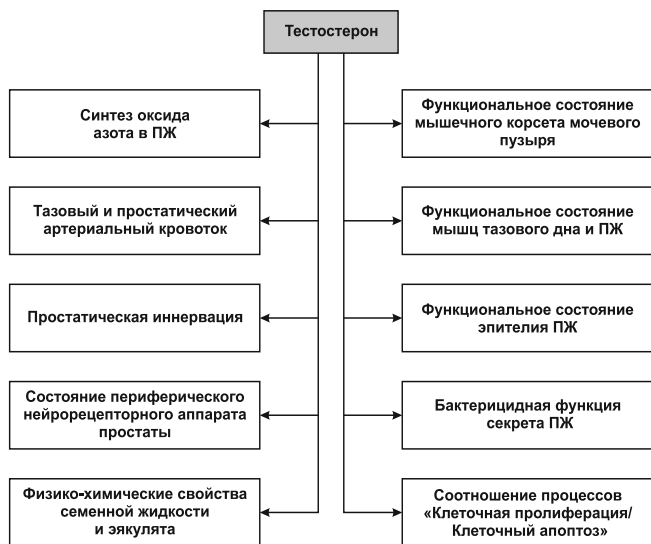


Рис. 1. Основные эффекты тестостерона на ПЖ (адаптировано из [13–16, 22–29, 39])

за, включая андрогенный дефицит и компоненты метаболического синдрома (системная метаболическая терапия);

- полной нормализации всех нарушенных компонентов местного гормонально-метаболического гомеостаза в ПЖ (локальная метаболическая терапия);
- назначению целенаправленной индивидуальной антимикробной терапии (антибиотикограмма) в достаточных дозах и рекомендованной длительности курса терапии (4–6 нед) [8];
- постепенному переходу от антибактериальной терапии к обсуждению возможностей индивидуальной бактериофаготерапии инфекционных поражений ПЖ как таргетной противомикробной терапии, не угнетающей собственный иммунитет.

Это позволит перейти к патогенетической профилактике рецидивов заболевания и обеспечит полное излечение больного и повышение качества всех сторон его жизни. Таким образом, инфекция в простате может рассматриваться как критерий декомпенсации ее метаболизма на фоне дефицита основного гормона ее жизнеобеспечения – тестостерона – со снижением всех и прежде всего бактерицидной функции органа.

Понимание этого позволит осуществить революционный прорыв в терапии воспалительных заболеваний ПЖ, о чем свидетельствуют наши клинические наблюдения. Ниже приводим одно из них.

#### Клиническое наблюдение

**Пациент В.** 36 лет обратился в клинику с жалобами на постепенное ослабление половой функции (снижение частоты и качества адекватных эрекций), редкие утренние эрекции, постоянные боли в промежности. Либи́до снижено. Отмечает повышенную утомляемость, отсутствие мотиваций для физической активности. Тазовый болевой синдром

наблюдается в течение 2 лет. До обращения в клинику лечился у районного врача-уролога по месту жительства в связи с поставленным диагнозом хронического простатита. Диагноз был установлен на основании чувствительности простаты при пальцевом ректальном исследовании.

Других уточняющих исследований проведено не было. Получал курсы антибиотиков, массажи ПЖ, венотонизирующие препараты. Эффект от лечения был нестойким. Рецидивы болевого синдрома в течение последних 6 мес практически ежемесячно.

Из анамнеза установлена прибавка в весе в течение последних 2 лет. Попытки снизить массу тела диетическими мероприятиями эффекта не имели. Результаты анкетирования пациента В. до лечения и через 3 мес терапии представлены в табл. 1.

**Результаты объективного обследования.** Окружность талии – 111 см (ожирение). Вес – 104 кг. Кожный дермографизм смешанный. Симптом «грязных локтей» (признак инсулинорезистентности).

**Результаты урогенитального объективного исследования.** Половые органы сформированы правильно. Размер яичек по орхидометру Прадера по 20 см<sup>3</sup> каждое, эластичные, безболезненные. Выраженная двусторонняя липомастия. При-

Таблица 1. Результаты анкетирования пациента В. 36 лет до лечения и через 3 мес лечения андрогенами

Шкала	До лечения	Через 3 мес лечения
IPSS-QL	3 (однократная ноктурия)	0
AMS	29	18
МИЭФ-5	18	20
CPSP-QL (болевая шкала простаты)	18	2

знаки недавно купированной паховой эпидермофитии в пахово-мошоночных складках. При пальцевом ректальном исследовании ПЖ увеличена, гладкая, слегка чувствительная при пальпации, контуры ровные, срединная бороздка сглажена.

**Ультразвуковое исследование (УЗИ) ПЖ.** Размер простаты 28 см<sup>3</sup>, неоднородная, по данным доплерографии простатический кровоток снижен, имеется его абсолютное обеднение в периферических зонах. Объем остаточной мочи – нет.

По результатам цитологического исследования секрета ПЖ – сниженное количество лецитиновых зерен, лейкоциты 2–5 в поле зрения, единичная кокковая и бациллярная микрофлора.

**Бактериологический посев секрета простаты** – рост *E. coli*, тип  $10^4$  КОЕ/мл.

Результаты биохимических и гормональных исследований до и через 3 мес после начала терапии представлены в табл. 2.

Пациенту выставлен **клинический диагноз**: Ожирение. Инсулинорезистентность. Дислипидемия. Андрогенный дефицит. Эректильная дисфункция. Простатостаз. Хронический инфекционный простатит.

**Таблица 2.** Результаты биохимических и гормональных исследований пациента В. до и через 3 мес после начала терапии андрогенами

Показатель	До лечения	Через 3 мес лечения
Общий тестостерон	2,89 нг/мл	6,1 нг/мл
Глобулин, связывающий половые гормоны	13,61 нмоль/л	30,2 нг/мл
Расчетный свободный тестостерон	205 пкмоль/л	325 пкмоль/л
Лютеинизирующий гормон	2,92 мМЕ/мл	2,4 мМЕ/мл
Пролактин	349,7 мМЕ/мл	245,7 мМЕ/мл
Тиреотропный гормон	1,45 мкМЕ/мл	1,45 мкМЕ/мл
Инсулин	30,3 МЕ/мл	12,4 МЕ/мл
С-пептид	4,1 нг/мл	3,9 нг/мл

**Назначенное лечение в течение 3 месяцев включало в себя:**

- Правильное питание.
- Эспа-Липон по 600 мг внутривенно ежедневно на физиологическом растворе № 10, далее прием препарата внутрь по 300 мг 1 раз в сутки утром.
- Гель тестостерона 1 % (Андрогель) по 50 мг ежедневно на кожу.
- Варденафил внутрь через день по 10 мг на ночь.
- Метформин по 1000 мг внутрь 2 раза в сутки.

**При этом никаких антибиотиков, нестероидных противовоспалительных средств,  $\alpha$ -адреноблокаторов, свечей и массажей простаты не назначалось!**

Через 3 мес на фоне повышения уровня общего тестостерона крови до 10,1 нг/мл окружность талии уменьшилась на 11 см. За первый месяц терапии масса тела снизилась на 5 кг, за 2-й — на 3 кг, за 3-й — на 2 кг. Общая потеря массы тела за 3 мес составила 10 кг.

Нормализовались все показатели нарушенного метаболизма, в том числе ликвидирована инсулинорезистентность (см. табл. 2). Наблюдалось стойкое усиление либидо на фоне резкого повышения физической активности и правильно подобранного пищевого набора. Утренние

эрекции каждое утро, половая жизнь полноценная. Рецидивирования ПБС не было ни при каких обстоятельствах. В течение 3 мес атак пахового кандидоза также не было.

По данным контрольного УЗИ объем простаты с 28 см<sup>3</sup> уменьшился до 22 см<sup>3</sup> (–22 % от исходного объема).

### Комментарии к клиническому наблюдению

Данное клиническое наблюдение показывает, что у пациента имел место выраженный простатостаз на фоне андрогенного дефицита и метаболического синдрома, которые явились причиной снижения половой активности и, как следствие, застойных явлений в ПЖ. На фоне простатической конгестии произошло инфицирование простаты кишечной палочкой. Проведение у больного гормонально-метаболического скрининга, который, к сожалению, не входит в стандарты обследования больных инфекционным простатитом, позволило уйти от неправильной интерпретации клинических данных, расставить правильные приоритеты в окончательном диагнозе и назначить патогенетическое лечение вместо нередко назначаемой в этих случаях симптоматической терапии антибиотиками и массажами простаты. Это позволило уже за 3 мес лечения ликвидировать причины возникновения симптомов, которые в течение года были резистентны к стандартной терапии «хронического простатита» у этого пациента. Уменьшение объема ПЖ на фоне терапии андрогенами свидетельствовало о наличии у больного именно простатостаз, а не доброкачественной гиперплазии простаты. Поэтому мы считаем, что во всех похожих клинических случаях у молодых мужчин с увеличенной простатой и метаболическим синдромом необходимо выявлять и корректировать системные факторы патогенеза заболеваний простаты, а не уходить «в дебри неэффективной антибактериальной терапии».

### Заключение

В истории урологии не было и, пожалуй, нет заболеваний более дискуссионных и сложных в понимании, чем воспалительные заболевания ПЖ. Многовековая история их изучения не привнесла революционных перемен в эффективность терапии, которая, по мнению многих исследователей и клиницистов, до сих пор остается достаточно низкой. Многочисленные теории хронического инфекционного простатита говорят сегодня о его однозначно мультифакторном патогенезе. Ведущая проблема современной методологии и классификации воспалительных заболеваний ПЖ состоит, на наш взгляд, в сохраняющихся долгие годы неизменных подходах к их диагностике, в алгоритмах которой по-прежнему ведущее место занимают преимущественно методы идентификации инфекционного агента в простате. Но все наши пациенты — разные, поэтому не может быть стандартной диагностики и терапии простатита! ПЖ является андрогенозависимым орга-



ном, и любые нарушения синтеза и эффектов тестостерона могут быть как причиной, так и следствием любых воспалительных процессов в ней. В XXI веке мы уже не можем лечить заболевания андрогенозависимого органа – ПЖ, ничего не зная о состоянии ее метаболизма и энергетического обмена, ключевым гарантом которых является уровень тестостерона. Любые воспалительные (в том числе инфекционные) заболевания ПЖ должны стать, наконец, заболеваниями, при которых всем больным перед началом терапии следует проводить гормональный скрининг – определять в крови уровень общего тестостерона как интегративного показателя тестикулярного стероидогенеза, андрогенной насыщенности мужского организма и ключевого регулятора основных сосудистых, мио-нейрональных, метаболических, трофических и бактерицидных функций ПЖ.

Только такой подход позволит обосновать патогенетическую целесообразность и необходимость коррекции андрогенного дефицита и других метаболических нарушений, с ним ассоциированных, у всех мужчин с тазово-простатическим болевым синдромом любой этиологии, что способно существенно повысить эффективность терапии и сделать ее действительно ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ, а не симптоматической, каковой, к сожалению, она является в настоящее время. При написании данной статьи мы обратились к доступным англоязычным источникам на сайте PubMed. Мы обнаружили уникальность проблемы, о которой шла речь

в данной статье. Так, для словосочетания «infectious prostatitis – treatment (инфекционный простатит – лечение)» мы обнаружили ссылки на 177 источников, для словосочетания «infectious prostatitis – antibiotics (инфекционный простатит – антибиотики)» выявлено 84 ссылки на источники, для словосочетания «infectious prostatitis – testosterone (инфекционный простатит – тестостерон)» обнаружено только 2 ссылки, для словосочетания «infectious prostatitis – androgen deficiency (инфекционный простатит – андрогенный дефицит)» мы не нашли ни одной ссылки.

Поэтому нам кажется, что именно новое понимание патогенеза простатита на основе междисциплинарного подхода поможет нам перейти эту «трясину» под названием «хронический простатит», как о нем писал один из основоположников современного учения о простатите проф. Д.К. Никель. Другого пути у нас просто нет, поскольку только такой лечебно-диагностический сценарий соответствует высоким требованиям медицины XXI века – века патогенетической профилактики и патогенетического лечения всех заболеваний мочеполовой системы мужчин, а также века их высокого качества жизни во всех ее проявлениях! «...Есть нечто более сильное, чем все на свете войска: это идея, время которой пришло» (В. Юго). Время междисциплинарного понимания сущности простатита и начала его практического воплощения уже пришло!

## ЛИТЕРАТУРА

- McNaughton Collins M., Barry M.J. Epidemiology of chronic prostatitis. *Curr Opin Urol* 1998;8(1):33–7.
- Лопаткин Н.А. Урология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с.
- Krieger J.N., Lee S.W., Jeon J. et al. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(Suppl. 1):85–90.
- Щеплев П.А. Простатит. М.: МЕД-Пресс-Информ, 2007. 224 с.
- Potts J., Payne R.E. Prostatitis: Infection, neuromuscular disorder, or pain syndrome? Proper patient classification is key. *Cleve Clin J Med* 2007;74(Suppl. 3):63–71.
- Bergman J., Zeitlin S.I. Prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Expert Rev Neurother* 2007;7(3):301–7.
- Wagenlehner F.M., Schneider H., Weidner W. Prostatitis syndrome. *Urologe A* 2007;46(2):185–96.
- Engeler D., Baranowsky A.P., Elneil S. et al. Guideline on Chronic Pelvic Pain Syndrome. *European Association of Urology*, 2012. 132 p.
- Yassin A.A., El-Sakka A.I., Saad F. et al. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. *Andrologia* 2008;40:259–64.
- Ozden C., Ozdal O.L., Urgancioglu G. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2007;51:199–203.
- McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int* 2006;97 (Suppl. 2):23–8.
- Corona G., Manucci E., Forti G. et al. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int J Androl* 2009;32:587–92.
- Тюзиков И.А. Новые патогенетические подходы к диагностике заболеваний предстательной железы у мужчин с ожирением, андрогенным дефицитом и диабетической нейропатией. *Андрол и генит хир* 2011;4:34–9.
- Тюзиков И.А. Клинико-экспериментальные параллели в патогенезе заболеваний предстательной железы. *Совр пробл науки и образов (электронный журнал)* 2012;1. URL: [www.science-education.ru/101-5476](http://www.science-education.ru/101-5476) (дата обращения: 08.02.2012).
- Тюзиков И.А., Мартов А.Г., Калинин С.Ю. Влияние ожирения и андрогенного дефицита на кровообращение предстательной железы. *Бюллетень Сиб мед* 2012;2:80–3.
- Тюзиков И.А., Мартов А.Г., Калинин С.Ю. Новые системные механизмы патогенеза симптомов нижних мочевых путей у мужчин (литературный обзор). *Бюллетень Сиб мед* 2012;2:93–100.
- Trinick T.R., Feneley M.R., Welford H., Carruthers M. International web survey shows high prevalence of symptomatic testosterone deficiency in men. *Aging Male* 2011;14(1):10–5.
- Weidner W., Madsen P.O., Schiefer H.G. Prostatitis: etiopathology, diagnosis and therapy. NY: Springer, 1994. 276 p.
- Коган М.И., Белоусов И.И., Шангичев А.В. Синдром хронической тазовой боли/ХП-III: текущая точка зрения Ростовского медицинского университета. *Материалы IV Всероссийского Конгресса «Мужское здоровье»*. М., 2008. С. 101–4.
- WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fifth edition, 2010.



21. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 400 с.
22. Ansari M.A., Begum D., Islam F. Serum sex steroids, gonadotrophins and sex hormonebinding globulin in prostatic hyperplasia. *Ann Saudi Med* 2008;28:174–8.
23. Gorbachinsky I., Akpinar H., Assimos D.G. Metabolic syndrome and urological diseases. *Rev Urol* 2010;12(4):157–80.
24. McVary K.T., Rademaker A., Lloyd G.L. et al. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005;174(4);Pt.1:1327–433.
25. Azadzo K.M., Tarcn T., Siroky M.B. et al. Atherosclerosis-induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and non-compliance in the rabbits. *J Urol* 1999;161:1626–35.
26. Kozlowski R., Kershen R.T., Siroky M.B. Chronic ischemia alters prostate structure and reactivity in rabbits. *J Urol* 2001;165:1019–26.
27. Azadzo K.M., Babayan R.K., Kozlowski R. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbits. *J Urol* 2003;170(2);Pt.1:659–63.
28. Тюзиков И.А. Особенности персистенции инфекции предстательной железы у мужчин с сахарным диабетом. *Андрол и генит хир* 2011;2:30–5.
29. Тюзиков И.А. Особенности нейровегетативного и метаболического статуса у больных хроническим простатитом. *Пермский мед журн* 2012;2(29):117–21.
30. Коган М.И., Ибишев Х.С., Черный А.А. Дефицит тестостерона у пациентов с хроническим бактериальным простатитом. *Материалы XII съезда урологов России. М., 2012. С. 32.*
31. Коган М.И., Набока Ю.Л., Ибишев Х.С. Динамика антибиотико-чувствительности бактерий при длительной терапии хронического бактериального простатита. *Материалы XII съезда урологов России. М., 2012. С. 136.*
32. Лопаткин Н.А., Аполихин О.И., Пушкарь Д.Ю. и др. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. *Российские национальные рекомендации. М., 2012. 64 с.*
33. Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(5): 602–12.
34. Grimsley S.J., Khan M.H., Jones G.E. Mechanism of Phosphodiesterase-5 inhibitor relief of prostatitis symptoms. *Med Hypotheses* 2007;69(1):25–6.
35. Uckert S., Kuczyk M.A. Cyclic nucleotide metabolism including nitric oxide and phosphodiesterase-related targets in the lower urinary tract. *Handb Exp Pharmacol* 2011;202:527–42.
36. Weinberg J.M. Lipotoxicity. *Kidney Int* 2006;70:1560–6.
37. Rohrmann S., De Marzo A.M., Smith E. Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Prostate* 2005;62:27–33.
38. Lee M.J., Fried S.K. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:1230–8.
39. Hermann M., Untergasser G., Rumpold H. et al. Aging of the male reproductive system. *Experimental Gerontology* 2000;35:1267–79.