

Антимикробная терапия хронического бактериального простатита

Е. Б. Мазо, С. В. Попов, В. И. Карабак

Клиника урологии и оперативной нефрологии РГМУ, Москва

Хронический простатит является самым распространенным урологическим заболеванием у мужчин моложе 50 лет, составляя 8% амбулаторных визитов к урологу [4]. С возрастом частота заболевания увеличивается и достигает 30–73% [5]. На долю хронического бактериального простатита (ХБП) приходится 5–15% случаев заболевания [6]. Наиболее распространенными этиологическими агентами ХБП являются представители семейства грамотрицательных бактерий *Enterobacteriaceae*, которые попадают из желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто — это штаммы *Escherichia coli*, которые обнаруживаются в 65–80% случаев инфекций. *Pseudomonas aeruginosa*, виды *Serratia*, виды *Klebsiella* и *Enterobacter aerogenes*, а также *Acinetobacter spp.* выявляются в оставшихся 10–15% [1]. Энтерококки составляют от 5% до 10% подтвержденных инфекций простаты [1].

Представляется спорной роль таких **грамположительных бактерий**, как *Staphylococcus* и *Streptococcus* при ХБП. Ряд исследователей считает, что эти микроорганизмы не являются частой причиной инфекции простаты, другие высказывают предположение об этиологической роли таких грамположительных организмов, как *Staphylococcus saprophyticus*, гемолитических стафилококков, *Staphylococcus aureus* и других коагулазонегативных стафилококков [7].

К факторам риска, способствующим заселению предстательной железы (ПЖ) бактериями или возникновению инфекции, вызванной условно патогенными бактериями, относятся: **интрапростатический рефлюкс мочи в протоки, фимоз; анально-генитальные сношения без предохранения, инфекция мочевых путей, острый эпидидимит, постоянные уретральные катетеры и трансуретральные операции у мужчин с инфицированной мочой без предшествующей операции антимикробной терапии** [1]. У пациентов с простатитом может быть выявлено нарушение секреторной функции про-

статы, характеризующееся изменением состава секрета, то есть снижением уровней фруктозы, лимонной кислоты, кислой фосфатазы, катионов цинка, магния и кальция и цинксодержащего антибактериального фактора простаты, при увеличении таких показателей, как pH, соотношения изоферментов лактатдегидрогеназы-5 к лактатдегидрогеназе-1, белков воспаления- церулоплазмину и компонента комплемента C3. Эти изменения в секреторной функции простаты также обуславливают неблагоприятное воздействие на антибактериальную в норме природу секрета простаты. Уменьшение антибактериального фактора простаты может снизить врожденную противобактериальную активность секрета, тогда как щелочной показатель pH может препятствовать диффузии в ткань и в секрет простаты основных антимикробных препаратов.

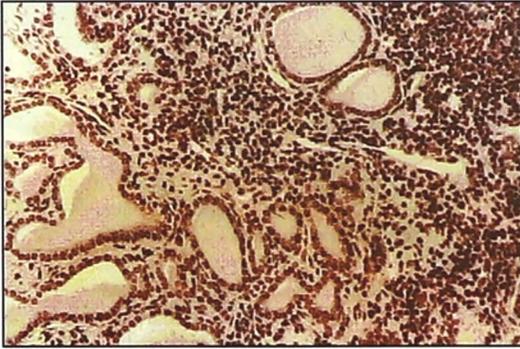
Симптомами хронического простатита являются боли в тазовой области, расстройство мочеиспускания и эякуляции (табл. 1).

Ведущее место в лабораторной диагностике ХБП принадлежит микробиологическому исследованию — четырехстаканному локализационному тесту, предложенному в 1968 г. *Meares* и *Stamey* [8]. Он состоит в получении, после тщательного туалета наружных половых органов (во избежание контаминации поверхностными бактериями), первой (10 мл) и второй (средней) порций мочи для бактериологического исследования, массажа ПЖ с получением секрета для микроскопии и посева, а также третьей порции мочи (после взятия секрета) для посева. Посевы первой и второй порции мочи (по 10 мл) выявляют бактерии в уретре и мочевом пузыре, в то время как при посевах секрета простаты и порции мочи после взятия секрета (третьей порции мочи) выявляется флора простаты. ХБП характеризуется воспалительной реакцией в секрете (при микроскопии определяется более 10 лейкоцитов в поле зрения при большом увеличении). Десятикратное и более увеличение уровня бактерий в секрете простаты или третьей порции мочи по сравнению с первой или второй порциями мочи

Е.Б.Мазо — зав., член-корр. РАМН, проф.

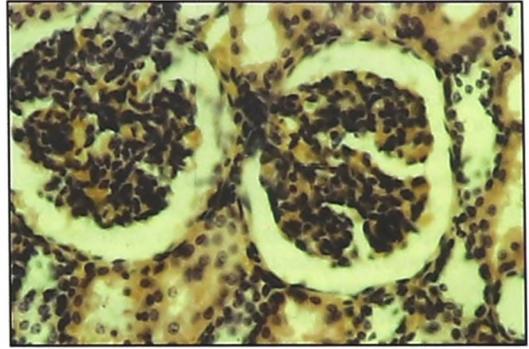
Фото к статье Н. А. Хрущевой и Ю. В. Макаровой «Характеристика дисплазии почечной ткани у детей по результатам морфогистологического исследования удаленных почек» стр. 13.

Фото 1. **Операционная биопсия почки больного П., 6 лет**



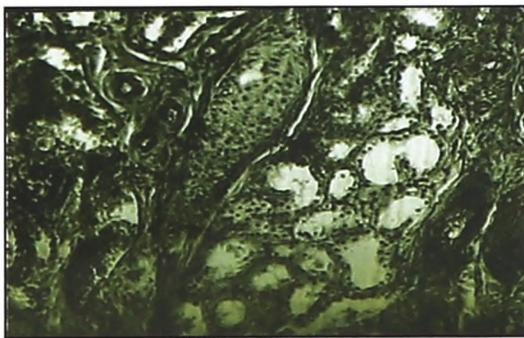
Диагноз: Вторично сморщенная правая почка с отсутствием функции. ПМР IV степени справа. Хронический вторичный пиелонефрит. Морфологически выявляется феномен «тиреоидизации» почки. Увеличение x 70.

Фото 2. **Операционная биопсия почки больного Ю., 5 лет**



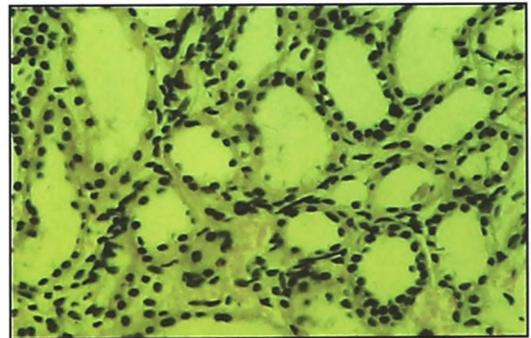
Диагноз: Гипоплазия левой почки с отсутствием функции. Хронический вторичный пиелонефрит. Видны недифференцированные, неправильно сформированные, сближенные между собой клубочки по типу «сиамских близнецов». Увеличение x 120.

Фото 3. **Операционная биопсия почки больного Л., 9 лет**



Диагноз: Рефлюкс-нефропатия (левосторонний ПМР IV степени, хронический пиелонефрит). Морфологически – гипопластическая дисплазия почки с наличием хрящевых структур. Склероз сосудов, кистозно расширенные канальцы, фиброз интерстиция. Увеличение x 56.

Фото 4. **Операционная биопсия почки больной П., 10 лет**



Диагноз: кистозная дисплазия правой почки. Хронический вторичный пиелонефрит. Морфологически – гипопластическая микрокистозная дисплазия почки. Увеличение x 70.

Таблица 1. Симптомы хронического простатита

Боли в тазовой области	Расстройства мочеиспускания	Расстройства эякуляции
<ul style="list-style-type: none"> * В промежности * В половом члене * В яичках * В паховой области * Над лоном * В прямой кишке * В крестце 	<ul style="list-style-type: none"> * Учащенное мочеиспускание * Неполное опорожнение мочевого пузыря * Слабая или прерывистая струя мочи * Боль или ее усиление во время мочеиспускания 	<ul style="list-style-type: none"> * Боли во время или после эякуляции * Гемоспермия

свидетельствует о бактериальной этиологии заболевания.

После всестороннего обследования и идентификации этиологического агента возникает необходимость назначения больному с ХБП антимикробной терапии с учетом данных антибиотикограммы. К факторам, оказывающим влияние на выбор антимикробного препарата для лечения ХБП, относятся: чувствительность идентифицированного микроорганизма к антибиотикам, его способность в достаточной концентрации проникать через гематопростатический барьер и накапливаться в ткани железы, секрете ПЖ и сперме, а так же способность препарата преодолеть экстрацеллюлярную полисахаридную оболочку, формируемую микроколониями бактерий [9].

Идеальный антибактериальный препарат для лечения ХБП должен быть жирорастворимым, слабо щелочным, с коэффициентом диссоциации, способствующим максимальной концентрации препарата в ПЖ [3].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей и инфекций репродуктивной системы у мужчин, принятым в 2001 г., длительность антимикробной терапии ХБП фторхинолонами или триметопримом [1] должна составлять 2 недели (после установления предварительного диагноза). После повторного обследования больного антимикробную те-

рапию рекомендуют продолжать суммарно до 4–6 недель только при положительном результате микробиологического исследования секрета простаты, взятого до начала лечения или в случае, если у больного улучшилось состояние после приема антимикробных препаратов. Преимущества и недостатки различных антимикробных препаратов при лечении ХБП, представлены в табл. 2.

Единственной группой антимикробных препаратов, активных в отношении бактерий, обуславливающих развитие ХБП и способных влиять на микроорганизмы, заключенные в экстрацеллюлярную полисахаридную оболочку, являются фторхинолоны [2]. На сегодняшний день фторхинолоны III и IV поколений проявляют активность как в отношении грам-отрицательных и грам-положительных бактерий, так и атипичных внутриклеточных микроорганизмов, а так же способны воздействовать на бактерии в биологических пленках. Следует отметить, что эти фторхинолоны способны в достаточной концентрации проникать через гематопростатический барьер, создавая высокие концентрации в ткани и секрете ПЖ и в эякуляте. Антимикробные препараты, применяемые для лечения ХБП, а также способы их применения приведены в табл. 3.

В настоящее время в практическое здравоохранение России внедрен и с успехом применяется по широким показаниям препарат фирмы «Dr.Reddy,s Laboratories Ltd» — Спарфло (спарфлоксацин)-дифторхинолон, обладающий более высокой активностью по сравнению с фторхинолонами предыдущих поколений в отношении грам-положительных бактерий и атипичных внутриклеточных микроорганизмов, сохраняющий высокую активность в отношении грам-отрицательных бактерий. Механизм действия спарфлоксацина — антибиотика, относящегося к группе фторхинолонов третьего поколения, связан с ингибированием двух жизненно важных ферментов микробной клетки — ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, за счет чего нарушается синтез ДНК и происходит гибель микро-

Таблица 2. Характеристика антимикробных препаратов, использующихся для лечения ХБП (по данным Bjerklund Johanseh et al., 1998)

Антимикробный препарат	Преимущества	Недостатки	Рекомендации
Фторхинолоны	<ul style="list-style-type: none"> * Отличное проникновение в ткань простаты. * Хорошая биодоступность. * Эквивалентность пероральной и парентеральной фармакокинетики * Хорошая активность в отношении типичных и атипичных патогенов. 	<ul style="list-style-type: none"> * Перекрестная аллергия. * Фототоксичность. * Влияние на центральную нервную систему. 	Рекомендованы к применению
Триметоприм	<ul style="list-style-type: none"> * Хорошее проникновение в ткань простаты. * Не требуется подбор дозировки. * Хорошая антимикробная активность. 	<ul style="list-style-type: none"> * Не активен в отношении синегнойной палочки, энтеробактерий 	Возможно применение

Таблица 3. Способы применения антимикробных препаратов для лечения ХБП

Группа препаратов	Препараты	Способы применения
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	По 500 мг 2 раза в сутки
	Офлоксацин	По 400 мг 2 раза в сутки
	Ломефлоксацин	По 400 мг 1 раз в сутки
	Левифлоксацин	По 500 мг 1 раз в сутки
	Спарфлоксацин	Первый прием 400 мг, затем по 200 мг 1 раз в сутки
	Моксифлоксацин	По 400 мг 1 раз в сутки
Триметоприм/ сульфаметоксазол	Ко-тримоксазол	По 960 мг 2 раза в сутки

организма. Спарфлоксацин обладает рядом достоинств, в их числе — пролонгированное действие (период полувыведения препарата из сыворотки крови составляет в среднем 18–20 ч), позволяющее назначать препарат один раз в сутки, большой объем распределения (около 300 л), превышающий этот показатель для других фторхинолонов [10], препарат так же создает эффективные концентрации в ткани и секрете ПЖ.

Материал и методы

В урологической клинике РГМУ Спарфло применен в комплексном лечении ХБП у 30 больных в возрасте от 22 до 46 лет (средний возраст 34,3 года). Всем больным проводили физикальное обследование, пальцевое ректальное исследование, лабораторные тесты (клинические анализы крови и мочи, микроскопию секрета ПЖ), а также бактериологическое исследование в виде четырехстаканного локализационного теста *Meares-Stamey* с определением чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам, трансректальное ультразвуковое исследование ПЖ. Оценку симптомов ХБП проводили по шкале симптомов хронического простатита Национального Института Здоровья США. Вышеуказанный комплекс диагностических мероприятий позволил нам поставить диагноз ХБП 30 больным. Необходимо отметить, что данной группе больных проводили исследование соскобов из уретры и секрета ПЖ на атипичные внутриклеточные микроорганизмы методом полимеразной цепной реакции. При этом у всех больных исследуемой группы атипичные внутриклеточные микроорганизмы не были обнаружены ни в соскобах из уретры, ни в секрете ПЖ.

В результате проведенных бактериологических исследований был выявлен рост следующих микроорганизмов в диагностически значимых титрах (табл. 4).

Следует отметить, что все идентифицированные микроорганизмы по данным антибиотикограммы, имели чувствительность *in vitro* к ряду антимикробных препаратов, в том числе и к спарфлоксацину.

Заболевание проявлялось болевыми ощущениями в тазовой области у всех больных (средний балл симптомов боли составлял 15,3), расстройствами мочеиспускания у 28 больных (средний балл — 5,4). Средний балл при оценке качества жизни составлял 8,6. По данным микроскопического исследования секрета ПЖ у всех больных отмечено повышение количества лейкоцитов (более 10 в поле зрения) и снижение количества лецитиновых зерен. Причем у 5 больных лейкоциты покрывали все поля зрения, а у остальных 25 больных количество лейкоцитов составляло 15–20 в поле зрения у 8, 30–40 — у 9, 50–60 — у 8. Трансректальное ультразвуковое исследование выявило увеличение объема ПЖ (средний объем составил 38,7 куб. см) наряду с очаговой и диффузной гиперэхогенностью в ткани простаты.

Спарфло назначали всем больным по 400 мг (2 таблетки) 1 раз в первые сутки, а в последующие дни по 200 мг (1 таблетка) в сутки. Общая продолжительность курса лечения составила 4 недели. Вместе с проводимой антимикробной терапией Спарфло больным назначали противовоспалительную терапию (свечи с диклофенаком по 100 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель).

Таблица 4. Микроорганизмы, выделенные у обследованных больных с ХБП, при оценке эффективности спарфлоксацина

Название микроорганизма	Число штаммов
<i>Escherichia coli</i>	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
<i>Citrobacter koseri</i>	1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	14
<i>Staphylococcus warneri</i>	2
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	3
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2
<i>Streptococcus mitis</i>	1
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1
<i>Corynebacterium striatum</i>	1
Всего	32

Таблица 5. Динамика симптоматики, качества жизни, среднего объема простаты у больных до и после лечения Спарфло

Время исследования	Болевые ощущения в тазовой области (средние баллы)	Расстройства мочеиспускания (средние баллы)	Оценка качества жизни (средние баллы)	Средний объем предстательной железы, куб. см
До лечения	15,3	5,4	8,6	38,7
После лечения	4,9	2,9	4,5	25,6

Клинический и бактериологический контроль эффективности проводимой терапии осуществляли через 4 недели приема препарата.

Результаты и обсуждение

При контрольном обследовании 30 больных, получавших Спарфло, по данным бактериологического исследования эрадикации возбудителей удалось добиться у 26 (86,6%) больных. Не удалось добиться эрадикации *Enterobacter cloacae* у 1 больного и ему был назначен десятидневный курс антимикробной терапии моксифлоксацином по 400 мг в сутки с положительным эффектом. У трех больных (10%), с выделенными до начала лечения в секрете ПЖ гемолитическими стафилококками, при контрольном бактериологическом исследовании обнаружены эпидермальные стафилококки. Такое явление обычно наблюдается на фоне антимикробной терапии, когда после ликвидации патогенных микроорганизмов происходит колонизация ПЖ этими бактериями. В данном случае мы решили отказаться от применения антибиотиков и провели контрольное бактериологическое исследование через 8 недель, не обнаружив при этом микроорганизмов.

На фоне лечения Спарфло больных с ХБП нами отмечено значительное уменьшение симптомов, а также нормализация количества лейкоцитов в секрете ПЖ, уменьшение объема простаты по данным ультразвукового исследования. Динамику симптоматики, качества жизни и среднего объема железы иллюстрирует табл. 5.

В целом препарат Спарфло хорошо переносился больными, а имевшие место у 2 из них нежелательные реакции в виде кожной сыпи на четвертой неделе приема не вызвали необходимости отмены этого антибиотика. При наших наблюдениях мы не отмечали проявлений фототоксичности в течение всего курса лечения.

Таким образом, по результатам проведенного исследования, Спарфло является эффективным антимикробным препаратом для лечения ХБП и демонстрирует активность в отношении как грам-отрицательных, так и грам-положительных бактерий, ответственных за развитие в ПЖ бактериального воспаления. Применение Спарфло у данной категории больных привело к эрадикации возбудителей

у 26(86,6%) больных, значительному уменьшению симптоматики и улучшению качества жизни, ликвидации воспалительных изменений в секрете ПЖ, уменьшению объема ПЖ по данным трансректального ультразвукового исследования. Нежелательные реакции, возникшие у 2 (6,6%) больных, не требовали прекращения терапии и прошли самостоятельно после окончания курса лечения.

Заключение

Препарат Спарфло (спарфлоксацин) фирмы «Dr.Reddy,s Laboratories Ltd» — фторхинолон III поколения, относящийся к антибактериальным препаратам широкого спектра действия, на основании проведенного в урологической клинике РГМУ исследования, является эффективным средством для терапии ХБП. По нашим данным, микробиологическая эффективность применения препарата составила 86,6%. Ряд достоинств препарата, таких как пролонгированное действие, способность проникать через гематопростатический барьер и создавать эффективные концентрации в ткани и секрете ПЖ, а также воздействовать на грам-положительные и грам-отрицательные бактерии, обуславливают возможность успешного использования Спарфло в терапии ХБП.

Литература

1. Мазо Е. Б., Попов С. В. Хронический бактериальный простатит. Врачебное сословие 2004; 1-2: 18.
2. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под редакцией Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. Москва. 2002; 73-78: 247.
3. Петров С. Б., Бабкин П. А. Бактериальные простатиты. Клиническая антимикробная химиотерапия 1999; 3: 95-100.
4. McNaughton-Collins M, Stafford RS et al: How common is prostatitis? A national survey of physician visits. J Urol 1998; 159: 1224-1228.
5. Luzzi G. The prostatitis syndromes. Int STD and AIDS 1996; 7: 471-478.
6. Krieger JN, Egan KJ: Comprehensive evaluation and treatment of 75 men referred to chronic prostatitis clinic. Urology 1991; 38: 11-19.
7. Bergman B: On the relevance of gram-positive bacteria in prostatitis. Infection 1994; 22 (Supp 1): 22.
8. Meares E. M., Stamey T. A. Invest. Urol 1968; 5: 492.
9. Falagas M. E. et al. Practice guidelines: prostatitis, epididymitis and urethritis// Infectious Diseases in Clinical Practice. 1995; 4(5): 325-326.
10. Zagam. Sparfloxacin. Monograph. Eds. Carbon C., Rubinstein E. // Adis, 1994.