



Хронический бактериальный простатит, ассоциированный с андрогенным дефицитом

Алексей Юрьевич Зубков*, Николай Анатольевич Антонов

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Воспалительные заболевания предстательной железы имеют значительный удельный вес среди воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы. Простатит выявляют у 5–10% мужчин в популяции. На сегодняшний день одна из главных проблем, связанных с простатитом, — узконаправленное, зачастую необоснованное лечение его антибактериальными препаратами без учёта многофакторности патогенеза и андрогенозависимости предстательной железы. В результате это приводит к низкоэффективному лечению простатита на фоне растущей антибиотикорезистентности. В свою очередь современные исследования демонстрируют ключевые аспекты взаимосвязи тестостерона с предстательной железой, свидетельствуя о зависимости метаболизма простаты от его уровня, влиянии на течение хронического воспаления в её тканях, а также на количество бактериальных агентов, провоцирующих патологические процессы в паренхиме предстательной железы, что имеет прямую зависимость от степени снижения уровня тестостерона. Эту точку зрения подтверждают и другие исследования, в процессе которых установлено, что у большинства пациентов с воспалительными заболеваниями предстательной железы присутствовал андрогенный дефицит, а коррекция уровня тестостерона имела высокую эффективность в терапии хронического простатита у таких пациентов. Таким образом, андрогенозависимость предстательной железы и влияние гипогонадизма на возникновение воспалительных изменений в её паренхиме позволяют в корне пересмотреть подход к диагностике и лечению хронического бактериального простатита. Разработка и внедрение новых алгоритмов, в которых одна из главных опций отведена диагностике и последующей коррекции сопутствующего андрогенного дефицита, становится перспективным направлением для данной группы пациентов. **Ключевые слова:** хронический простатит, андрогенный дефицит, тестостерон, антибиотикорезистентность, эффективность лечения простатита.

Для цитирования: Зубков А.Ю., Антонов Н.А. Хронический бактериальный простатит, ассоциированный с андрогенным дефицитом. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 389–393. DOI: 10.17816/KMJ2020-389.

Chronic bacterial prostatitis associated with androgen deficiency

A.Yu. Zubkov, N.A. Antonov
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Inflammation of the prostate gland occupies a significant proportion of inflammatory diseases of the genitourinary system. According to J. Potts et al. (2007), prostatitis is detected in 5–10% of the general male population. Today, one of the main problems associated with prostatitis is the narrowly targeted, often unwarranted treatment with its antibacterial drugs without taking into account the multifactorial nature of the pathogenesis and androgen dependence of the prostate gland. As a result, this leads to ineffective treatment of prostatitis amid growing antibiotic resistance. In turn, recent studies demonstrate key issues of testosterone and prostate gland relationship. These researches show that prostate metabolism is dependent on testosterone levels. The level of the hormone affects the course of chronic inflammation in the prostatic tissues. And also, that the number of bacterial agents that provoke pathological processes in the prostatic parenchyma directly depends on the degree of decrease in testosterone levels. This point of view is also supported by other studies. It was found that most patients with

inflammation of the prostate gland had androgen deficiency, and correction of testosterone levels of these patients was highly effective in the treatment of chronic prostatitis. Thus, the androgen dependence of the prostate gland and the effect of hypogonadism on the incidence of prostatic parenchymal inflammatory changes allow us to radically revise the approach to the diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis. The development and implementation of new algorithms in which the diagnosis and subsequent correction of concomitant androgenic are becoming a promising direction for this group of patients.

Keywords: chronic prostatitis, androgen deficiency, testosterone, antibiotic resistance, the effectiveness of the treatment of prostatitis.

For citation: Zubkov A.Yu., Antonov N.A. Chronic bacterial prostatitis associated with androgen deficiency. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 389–393. DOI: 10.17816/KMJ2020-389.

Хронический бактериальный простатит (ХБП) (тип II по классификации Национального института здоровья США 1995 г.) — протекающее более 3 мес воспаление предстательной железы (ПЖ), вызванное бактериями и сопровождаемое периодической болью в нижних отделах живота, области промежности, наружных половых органов, пояснично-крестцовой области и/или нарушениями мочеиспускания [1]. Это самое частое урологическое заболевание у мужчин моложе 50 лет [2].

Ещё в прошлом веке (1980) профессор урологии университета Стэнфорда Т. Stamey называл хронический простатит (ХП): «мусорной корзиной клинического невежества». К сожалению, данное высказывание остаётся актуальным и на сегодняшний день. В России около 35% обращений мужчин к урологу связано с ХП [2]. Действительно, ХП имеет значительную распространённость в структуре амбулаторной урологии как в нашей стране, так и за рубежом, однако результаты его стандартной фармакотерапии остаются неудовлетворительными, что сопровождается высоким риском клинического рецидивирования и прогрессированием анатомо-функциональных нарушений в ПЖ [3].

Проблема ХП носит полиэтиологический характер, что в свою очередь подразумевает необходимость мультидисциплинарного подхода для успешного решения проблемы терапии данной патологии. На данный момент к одной из главных причин некачественного обследования пациентов с ХП и, как следствие, назначения неэффективной терапии относят неоптимальный объём стандартных диагностических тестов, который направлен лишь на выявление инфекционного агента в секрете ПЖ, при этом большинство возбудителей ХБП не высевается на стандартных питательных средах [3]. Также многие специалисты не учитывают степень нарушения простатического гомеостаза, ключевой момент которого — андрогенозависимость ПЖ [4–7]. В результате подход к лечению

ХП основан во многом на антибактериальной терапии, что впоследствии приводит к отсутствию эффекта от назначенного лечения и дальнейшему росту антибиотикорезистентности [3].

В вопросах эпидемиологии обращает на себя внимание то обстоятельство, что доказанную бактериальную природу заболевания имеет не более 10% всех случаев ХП, в отношении которых и рекомендовано использовать термин «простатит» (острый или хронический) [8]. Остальные 90% заболевания при наличии болевого синдрома в области ПЖ должны быть классифицированы как «простатический болевой синдром» — 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 чётко в ПЖ, но ощущается в области малого таза, данное состояние следует классифицировать как синдром хронической тазовой боли, 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]. Такую низкую частоту доказанного бактериального простатита современные исследователи объясняют несколькими положениями. Первый момент — большинство методов стандартной микробиологической диагностики инфекции в ПЖ не позволяет идентифицировать анаэробную инфекцию [3, 9]. Также зачастую причиной воспаления в тканях ПЖ бывают специфические возбудители (хламидии, микоплазмы), относящиеся к внутриклеточным бактериям, обнаружение которых возможно только с помощью полимеразной цепной реакции либо специальных питательных сред [10]. Избыточная масса тела с преобладанием висцерального компонента ожирения, что особенно характерно для пациентов с гипогонадизмом, способствует реализации цитокиновых механизмов, результатом которых

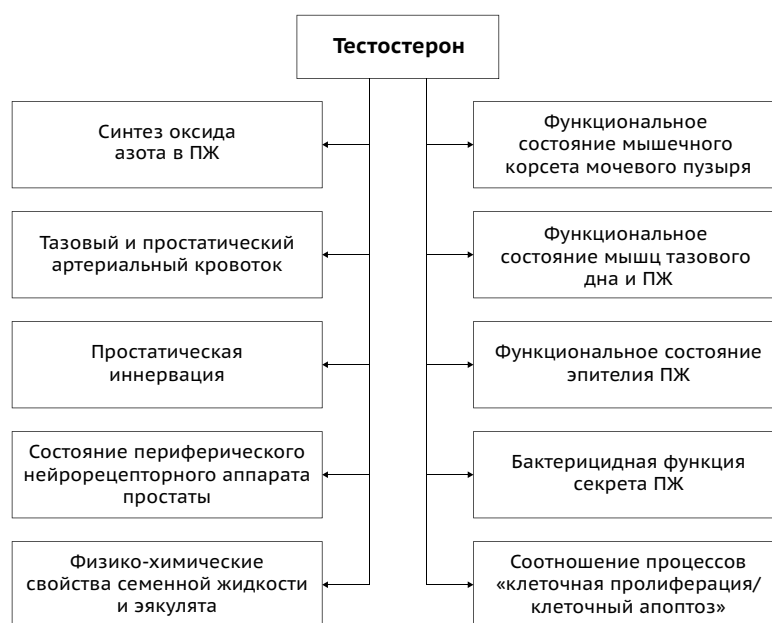


Рис. 1. Роль тестостерона в физиологии предстательной железы (ПЖ).
Адаптировано из [3]

становится асептическое системное воспаление, в том числе и в тканях ПЖ [11–13]. Перечисленные причины вполне логично объясняют повышенное количество лейкоцитов в секрете ПЖ на фоне стерильных бактериологических посевов [11–13].

ПЖ представляет собой иммунокомпетентный орган, в метаболизме которого решающую роль играет «король гормонов» — тестостерон (Т). Это основной и наиболее важный циркулирующий андроген — стероидный гормон, который контролирует развитие и сохранение мужских половых признаков. За биосинтез и секрецию Т отвечает непосредственно центральная нервная система, по принципу отрицательной обратной связи происходит синтез гипоталамусом гонадотропин-рилизинг гормона, который в свою очередь влияет на переднюю долю гипофиза, секретирующую в ответ на это гонадолиберины — лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, воздействующие на клетки Лейдига и Сертоли яичек [14]. Под действием лютеинизирующего гормона в клетках Лейдига происходит более 95% синтеза Т (остальное продуцируется надпочечниками), а под действием фолликулостимулирующего гормона в клетках Сертоли происходит сперматогенез [14].

Т может оказывать на клетки-мишени прямой эффект, опосредованный воздействием на андрогенные рецепторы, либо может метабо-

лизироваться до 17β -эстрадиола под действием ароматазы или до 5α -дигидротестостерона под действием 5α -редуктазы [15]. 5α -редуктаза — фермент, в значительном количестве образующийся в тканях ПЖ, который трансформирует Т в 5α -дигидротестостерон, по своей биологической активности превосходящий Т в 3–6 раз, что служит одним из главных примеров взаимодействия Т и ПЖ [16]. Также необходимо упомянуть, что ароматаза, экспрессирующаяся в основном жировой тканью, преобразует Т в эстрадиол, повышенный уровень которого отмечают при гипогонадизме [17]. Данный факт вполне логично объясняет висцеральное ожирение как один из основных факторов риска гипогонадизма.

Важно знать и понимать многогранные физиологические функции ПЖ и роль Т в их регуляции [3] (рис. 1).

Как Т служит регулятором физиологических функций ПЖ, так и ПЖ относится к числу важных звеньев системы регуляции синтеза Т [18]. Одной из ключевых ролей Т в метаболизме ПЖ считают обеспечение её бактерицидной функции [3]. В норме адекватно функционирующая ПЖ способна самостоятельно осуществлять защиту от любой инфекционной агрессии, в основе которой лежат механизмы местного и общего характера: синтез простатическим эпителием ионов цинка и лимонной кислоты, иммуноглобулинов классов А и G,

спермина, лизоцима, нейтрофильных лейкоцитов, которые в незначительном количестве в норме практически всегда находятся в составе простатического секрета. Это служит важнейшим регулятором бактерицидной функции ПЖ, так как выделяется ряд биологически активных веществ, обладающих выраженными иммуномодулирующими эффектами, среди которых прежде всего следует выделить индуцибельную NO-синтазу, представляющую собой суперактивный радикал-окислитель, действующий бактерицидно в отношении многих микроорганизмов [19–22].

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 нём цинка и лимонной кислоты, феномен кристаллизации секрета в виде листа папоротника) в качестве дополнительных лабораторных критериев адекватного уровня мужских половых гормонов [23].

М.И. Коган и соавт. (2013) в одной из своих работ выявили дефицит Т (общий Т <12 нмоль/л) у 37% пациентов с ХБП. В данном исследовании пациенты с ХБП были разделены на три группы, в результате чего была продемонстрирована весьма интересная взаимосвязь количества бактериальных ассоциаций в секрете ПЖ с уровнем общего Т в крови. У пациентов первой группы (Т <8 нмоль/л) преобладали 4- и 5-компонентные микробные ассоциации (67,4%), реже (32,6%) регистрировали 3-компонентные сочетания патогенов. Во второй группе (Т=8–12 нмоль/л) преобладали также 4-компонентные и более ассоциативные взаимоотношения (66%), а в 34% случаев регистрировали 3-компонентные сочетания микроорганизмов. В третьей группе (Т >12 нмоль/л) 3-компонентные ассоциации обнаруживали у 56,8% пациентов, в 27,5% случаев выявили 2-компонентные ассоциации патогенов, а 4-компонентные варианты определяли лишь у 15,7% пациентов, в результате чего можно сделать вывод о том, что, чем ниже уровень Т у пациентов с ХБП, тем разнообразнее ассоциация бактериальных агентов, спровоцировавшая воспаление в ПЖ [9].

Таким образом, обзор современной литературы свидетельствует о новом аспекте, который демонстрирует ПЖ в качестве андрогенозависимого органа, в результате которого любые нарушения синтеза и эффектов Т, в частности при гипогонадизме, могут быть как причиной, так

и следствием воспалительных изменений в её тканях. В связи этим разработку и внедрение алгоритмов диагностики, а также методов лечения ХБП, ассоциированного с андрогенным дефицитом, становится перспективным направлением у данной группы пациентов.

Участие авторов. А.Ю.З. — руководитель работы, Н.А.А. проводил обзор литературы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г. *Болезни предстательной железы*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 107 с. [Alyayev Yu.G. *Bolezni predstatel'noy zhelezy*. (Prostate diseases.) Ed. By Alyayev Yu.G. M.: GEOTAR-Media. 2009; 107 p. (In Russ.)]
2. Лопаткин Н.А. *Национальное руководство по урологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 538 с. [Lopatkin N.A. *Natsional'noe rukovodstvo po urologii*. (Urology national guideline.) Ed. by Lopatkin N.A. M.: GEOTAR-Media. 2009; 538 p. (In Russ.)]
3. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Греков Е.А. Коррекция андрогенного дефицита при хроническом инфекционном простатите как патогенетический метод преодоления неэффективности стандартной антибактериальной терапии на фоне растущей антибиотикорезистентности. *Андрол. и генитал. хир.* 2013; (1): 55–63. [Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Y., Vorslov V.O., Grekov Y.A. Correction of androgen deficiency in chronic infectious prostatitis as pathogenetic method of overcoming inefficiencies standard antibiotics against the growing antibiotic resistance. *Andrology and genital surgery*. 2013; (1): 55–63. (In Russ.)] DOI: 10.17650/2070-9781-2013-1-55-63.
4. Тюзиков И.А. Новые патогенетические подходы к диагностике заболеваний предстательной железы у мужчин с ожирением, андрогенным дефицитом и диабетической нейропатией. *Андрол. и генитал. хир.* 2011; (4): 34–39. [Tyuzikov I.A. The new pathogenic approaches to diagnostics of prostata diseases at men with obesity, androgen deficiency and diabetic neuropathy. *Andrology and genital surgery*. 2011; (4): 34–39. (In Russ.)]
5. Тюзиков И.А. Клинико-экспериментальные параллели в патогенезе заболеваний предстательной железы. *Совр. пробл. науки и образования*. 2012; (1): 57. [Tyuzikov I.A. Clinical and experimental parallels in pathogenesis of prostata diseases. *Sovr. probl. nauki obrazov.* 2012; (1): 57. (In Russ.)]
6. Тюзиков И.А., Мартов А.Г., Калинин С.Ю. Влияние ожирения и андрогенного дефицита на кровообращение предстательной железы. *Бюлл. сибирской мед.* 2012; (2): 80–83. [Tyuzikov I.A., Martov A.G., Kalinchenko Y.S. Influence of obesity and androgen deficiency on prostatic blood circulation. *Bulletin of siberian medicine*. 2012; (2): 80–83. (In Russ.)] DOI: 10.20538/1682-0363-2012-2-80-83.
7. Тюзиков И.А., Мартов А.Г., Калинин С.Ю. Новые системные механизмы патогенеза симптомов нижних мочевых путей у мужчин (литературный обзор). *Бюлл. сибирской мед.* 2012; (2): 93–100. [Tyuzikov I.A.,

Martov A.G., Kalinchenko S.Y. New system mechanisms of pathogenesis of low urinary tract symptoms at men (literary review). *Bulletin of siberian medicine*. 2012; (2): 93–100. (In Russ.) DOI: 10.20538/1682-0363-2012-2-93-100.

8. Engeler D., Baranowsky A.P., Elneil S. et al. *Guideline on chronic pelvic pain syndrome*. European Association of Urology. 2012; 132 p.

9. Коган М.И., Ибишев Х.С., Чёрный А.А., Ферзаули А.Х. Клиническая характеристика хронического бактериального простатита на фоне дефицита тестостерона. *Мед. вестн. Башкортостана*. 2013; 8 (2): 91–94. [Kogan M.I., Ibishev Kh.S., Chernyy A.A., Ferzauli A.Kh. Clinical characteristics of chronic bacterial prostatitis associated with testosterone deficiency. *Мед. вестн. Башкортостана*. 2013; 8 (2): 91–94. (In Russ.)]

10. Коган М.И., Ибишев Х.С., Чёрный А.А. Дефицит тестостерона у пациентов с хроническим бактериальным простатитом. М. 2012; 32. [Kogan M.I., Ibishev Kh.S., Chernyy A.A. *Defitsit testosterona u patsientov s khronicheskim bakterial'nym prostatitom*. (Testosterone deficiency in patients with chronic bacterial prostatitis.) М. 2012; 32. (In Russ.)]

11. Weinberg J.M. Lipotoxicity. *Kidney Int*. 2006; 70: 1560–1566. DOI: 10.1038/sj.ki.5001834.

12. 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. DOI: 10.1002/pros.20110.

13. 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: 1230–1238. DOI: 10.1152/ajpendo.90927.2008.

14. Vierhapper H., Nowotny P., Waldhäusl W. Determination of testosterone production rates in men and women using stable isotope/dilution and mass spectrometry. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1997; 82 (5): 1492–1496. DOI: 10.1210/jc.82.5.1492.

15. Molina P.E. Male reproductive system. In: H. Raff, M. Levitzky eds. *Medical physiology: A systems approach*. The McGraw-Hill Companies. 2011; 683–694.

16. Griffin J.E., Wilson J.D. Disorders of the testes and the male reproductive tract. In: P.R. Larson, H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsky eds. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders. 2003; 709–769.

17. Weinbauer G., Luetjens C., Simoni M. et al. *Andrology*. Springer Berlin Heidelberg. 2010; 11–59. DOI: 10.1007/978-3-540-78355-8_2.

18. Арнольди Э.К. *Хронический простатит: проблемы, опыт, перспективы*. Ростов-на-Дону: Феникс. 1999; 14 с. [Arnol'di E.K. *Khronicheskii prostatit: problemy, opyt, perspektivy*. (Chronic prostatitis: problems, experience, prospects.) Rostov n/D: Feniks. 1999; 14 с. (In Russ.)]

19. Лопаткин Н.А. *Урология*. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 1024 с. [Lopatkin N.A. *Urologiya*. Natsional'noe rukovodstvo. (Urology. National Guideline.) Ed. by Lopatkin N.A. М.: GEOTAR-Media. 2009; 1024 p. (In Russ.)]

20. Щеплев П.А., Страчунский Л.С., Рафальский В.В. и др. *Простатит*. Под ред. П.А. Щеплева. М.: МЕДПресс-Информ. 2011; 224 с. [Shcheplev P.A., Strachunskiy L.S., Rafal'skiy V.V. et al. *Prostatit*. (Prostatitis.) Ed. by Shcheplev P.A. М.: MEDPress-Inform. 2011; 224 p. (In Russ.)]

21. Weidner W., Madsen P.O., Schiefer H.G. *Prostatitis: etiopathology, diagnosis and therapy*. NY: Springer. 1994; 276 p. DOI: 10.1007/978-3-642-78181-0.

22. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*. Fifth edition. WHO. 2010; 287 p.

23. Калининченко С.Ю., Тюзиков И.А. *Практическая андрология*. М.: Практическая медицина. 2009; 400 с. [Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A. *Prakticheskaya andrologiya*. (Practical andrology.) М.: Prakticheskaya meditsina. 2009; 400 p. (In Russ.)]