

КОРРЕКЦИЯ МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА МУЖЧИН ПРЕПАРАТАМИ АНДРОГЕНОВ

Изучено влияние препаратов андрогенов на микрофлору уrogenитального тракта мужчин репродуктивного возраста, страдающих хроническим простатитом. В результате применения андрогенов отмечена нормализация микрофлоры эякулята, которая характеризовалась восстановлением нормальной микрофлоры (коринебактерии и лактобактерии), уменьшением содержания или элиминацией условно-патогенных микроорганизмов и угнетением их персистентного потенциала. Предлагается метод коррекции микроэкологических нарушений биотопов уrogenитального тракта мужчин.

Вопросы патогенеза, диагностики и лечения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний уrogenитального тракта мужчин остаются актуальными до настоящего времени [6; 8].

Показано, что при хронических воспалительных процессах, в которые вовлечены различные отделы репродуктивного тракта, наблюдается накопление бактерий, способных к инактивации факторов местной противоинфекционной защиты [2; 3], что ведет к развитию микроэкологических нарушений биотопов уrogenитального тракта [3; 4].

В этой связи актуальной проблемой является контроль за составом нормальной микрофлоры уrogenитального тракта с коррекцией нарушенного микробиоценоза как важного этапа профилактики и лечения местных неспецифических инфекционно-воспалительных процессов репродуктивного тракта [3;6].

Комплексные методы коррекции микроэкологических нарушений уrogenитального тракта включают применение антибиотиков, оказывающих воздействие как непосредственно на патогенные и/или условно-патогенные микроорганизмы – возбудители воспалительного процесса в гениталиях, так и на выраженность их персистентных характеристик [2; 6]. Вместе с тем данные методы являются малоэффективными в связи с широким распространением полиантибиотикорезистентных штаммов бактерий [4], способностью ряда химиотерапевтических препаратов усиливать персистентный потенциал оппортунистических микроорганизмов [2], а также тем, что терапевтические концентрации применяемых антибиотиков, являющиеся суббактериостатическими для возбудителей, могут быть бактерицидными для представителей нормальной микрофлоры [10], в результате чего развиваются более выраженные микроэкологические нарушения биотопов уrogenитального тракта.

Ранее нами были получены данные о снижении персистентных характеристик условно-патогенных микроорганизмов при сокультивировании с препаратами андрогенов *in vitro* [3].

В связи с этим целью данной работы явилось изучение эффективности применения препаратов андрогенов для коррекции микроэкологических нарушений уrogenитального тракта мужчин при лечении хронического неспецифического бактериального простатита.

Под наблюдением находились больные с диагнозом «хронический бактериальный простатит». Наличие специфического инфекционного процесса в предстательной железе определяли с помощью диагностических наборов «Gonorgen-M» («Syntron Inc.», США), «Hexagon-Chlamydia» (Human GmbH, Германия), уреаплазмы, микоплазмы и трихомонады выявляли на селективных жидких питательных средах (НПО «Диагност», Россия). Больные с положительными результатами тестов из дальнейшего исследования исключались.

Состояние микробиоценоза уrogenитального тракта мужчин оценивали по микрофлоре спермы до и после курса медикаментозной терапии. С целью дифференциации уретральной и простатической микрофлоры перед получением эякулята уретру однократно промывали 0,5% раствором фурациллина и дважды – стерильным изотоническим раствором хлорида натрия. Эякулят получали путем мастурбации в стерильную посуду. Срок с момента забора материала до момента исследований не более 2-х часов. Для бактериологического исследования эякулята материал засеивали на плотные питательные среды – 20% сывороточный агар, среду Эндо, MRS-агар, Columbia-агар с добавлением 5% бараньих эритроцитов («Sifin», Германия) методом секторных посевов [9]. Посевы инкубировали в микроаэрофильных условиях при 37°C в течение 24-48 часов. Идентификацию выделенных штаммов микроорганизмов проводили общепринятыми методами на основании морфологических, тинкториальных, культуральных, биохимических и антигенных свойств. Для характеристики персистентного потенциала у выделенных микроорганизмов определяли способность к инактивации лизоцима (АЛ) и комплемента (АКА) по описанным ранее методам [2].

Больные первой группы (50 человек) получали антибактериальные препараты, избирательно накапливающиеся в ткани предстательной железы (эритромицин, рифампицин, рулид, сумамед, клацид и др.), в течение 28-42 дней (курсами по 7-10 дней). Больные второй группы (60 человек) получали антибактериальную терапию в сочетании с препаратами андрогенов (метилтестостерон по 0,005 3 раза в день или «Тестобромлецит» по 0,5 3 раза в день или «Провирон» по 0,025 3 раза в день) в течение указанного срока.

До и после лечения в плазме крови больных определяли содержание пролактина (ПЛ), тестостерона, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов радиоиммунным методом (Immunotech, Чехия).

Результаты, полученные в ходе исследований, обрабатывали статистически [1].

Всех больных периодически беспокоили боли в области промежности, иррадиирующие в задний проход, надлобковую область, мошонку. Около половины больных отмечали дизурию. Распределение больных по возрасту и длительности заболевания представлено в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Распределение больных хроническим простатитом по возрасту

Показатель	Возраст, годы			Всего
	20-25	26-30	31-35	
Абс. число (осн. группа/группа сравнения)	14/9	26/32	20/9	60/50
%	23,3/18	43,4/64	33,3/18	100/100

Таблица 2. Распределение больных хроническим простатитом по группам в зависимости от длительности заболевания

Показатель	Длительность заболевания, годы			Всего
	1-3	4-5	6-10	
Абс. число (осн. группа/группа сравнения)	12/15	27/24	21/11	60/50
%	20/30	45/48	35/22	100/100

В результате проведенного курса лечения в спектре микрофлоры эякулята больных хроническим простатитом в основной группе наблюдалось увеличение доли нормальной микрофлоры, представленной бактериями рода *Corynebacterium* и *Lactobacillus* (табл. 3), что одновременно сопровождалось снижением показателя микробной обсемененности (ПМО) коагулазоотрицательных стафилококков (*Staphylococcus haemolyticus*, *S. capitis*, *S. epidermidis*, *S. hominis*), энтерококков

(*Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. gallinarum*) и элиминацией энтеробактерий. В группе сравнения существенных отличий в видовой структуре изолятов до и после лечения не наблюдалось: среди выделенных штаммов микроорганизмов доминировали коагулазоотрицательные стафилококки (*S. haemolyticus*, *S. capitis*, *S. epidermidis*, *S. hominis*), не было отмечено достоверных изменений ПМО фекальной микрофлоры, представленной энтеробактериями и энтерококками.

Таблица 3. Изменение видового состава микрофлоры эякулята больных хроническим простатитом в результате корректирующей терапии

Группы микроорганизмов	Показатель микробной обсемененности, ПМО, IgKOE/мл			
	Основная группа (n=60)		Группа сравнения (n=50)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Lactobacillus</i> spp.	2,5±0,3	3,5±0,1**	2,7±0,4	2,8±0,8
<i>Corynebacterium</i> spp.	3,0±0,3	4,5±0,2***	2,7±0,4	3,3±0,3
<i>Staphylococcus</i> spp.	5,1±0,6	3,5±0,3**	5,3±0,8	4,1±0,5
<i>Enterococcus</i> spp.	3,8±0,2	2,3±0,2**	3,6±0,4	2,8±0,3
<i>Enterobacteriaceae</i>	3,5±0,2	–	3,8±0,3	2,8±0,7

*- p<0,05 - по сравнению с контрольной группой

** - p<0,05 - при сравнении показателей в основной группе до и после лечения

После проведенного лечения наблюдалась значительная динамика видового состава микрофлоры эякулята. Среднее количество видов микроорганизмов, выделенных от одного больного в основной группе, составило 2,4±0,5 и 3,8±0,3 до и после лечения соответственно. Указанное повышение видового богатства микрофлоры спермы больных хроническим простатитом на фоне андрогентерапии было связано с изменением частоты выделения различных групп микроорганизмов (рис. 1): в 1,7 раза увеличилась частота выделения лактобактерий, частота встречаемости стафилококков сопровождалась изменением видовой структуры изолятов: элиминацией *S. aureus* и появлением в микробиоценозе *S. capitis* и *S. saprophyticus*. После проведенного лечения в микробиоценозе спермы больных основной группы было зарегистрировано появление энтерококков с одновременным уменьшением частоты выделения стрептококков.

В группе сравнения существенных отличий в видовой структуре изолятов до и после лечения не наблюдалось: среднее количество видов микроорганизмов, выделенных от одного больного, составило 2,3±0,7 и 2,2±0,3 до и после лечения соответственно. Среди выделенных штаммов микроорганизмов доминировали коагулазоотрицательные стафилококки (*S. haemolyticus*, *S. capitis*, *S. sciuri*, *S. epidermidis*, *S. xylosus*), не из-

менилась частота выделения грамотрицательных микроорганизмов, представленных энтеробактериальной флорой (*E.coli*, *K.ozoanae*, *K.pneumoniae*, *E.cloacae*), и стрептококков. В то же время после антибактериальной терапии в группе сравнения нами не были выделены лактобактерии и коринеформные микроорганизмы.

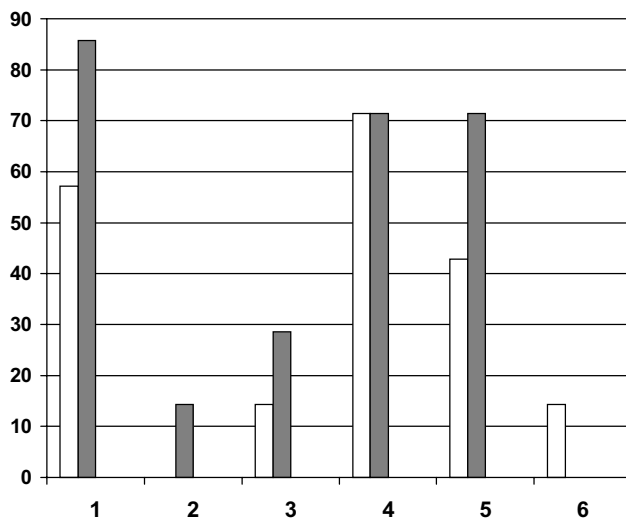


Рисунок 1. Частота встречаемости (%) микроорганизмов различных групп в микробиоценозе эякулята больных хроническим простатитом до и после лечения препаратами андрогенов

По оси абсцисс: 1 – стафилококки; 2 – энтерококки; 3 – микрококки; 4 – коринебактерии; 5 – лактобактерии; 6 – энтеробактерии.

По оси ординат – частота встречаемости, %.

Светлые столбики – до лечения;

Столбики со штриховкой – после лечения.

Изменения видовой структуры микрофлоры эякулята в основной группе сопровождались модификацией биологических свойств выделенных микроорганизмов, что проявлялось в уменьшении персистентного потенциала изолятов после проведенной терапии (рис. 2).

После лечения с использованием андрогенов более чем в 3 раза снижалась доля стафилококков, обладающих комплексом персистентных характеристик (АЛА+АКА), за счет появления штаммов без персистентных признаков и штаммов, обладающих только АЛА или АКА. Аналогичные изменения биофильей были характерны и для других условно-патогенных бактерий других групп. При этом абсолютные значения факторов персистенции условно-патогенных микроорганизмов после лечения не превышали 0,2 мкг/мл·OD и 2,2 анти-СН₅₀ АЛА и АКА соответственно.

В то же время у микрофлоры, выделенной из эякулята больных хроническим простатитом в группе сравнения до и после антибактериальной терапии, не наблюдалось значительной модифи-

кации уровня экспрессии способности изолятов к инаktivации лизоцима и комплемента: у большинства штаммов было зарегистрировано наличие комплекса персистентных признаков, при этом все изоляты обладали средними и высокими значениями АЛА (>0,6 мкг/мл·OD) и АКА (>4,0 анти-СН₅₀).

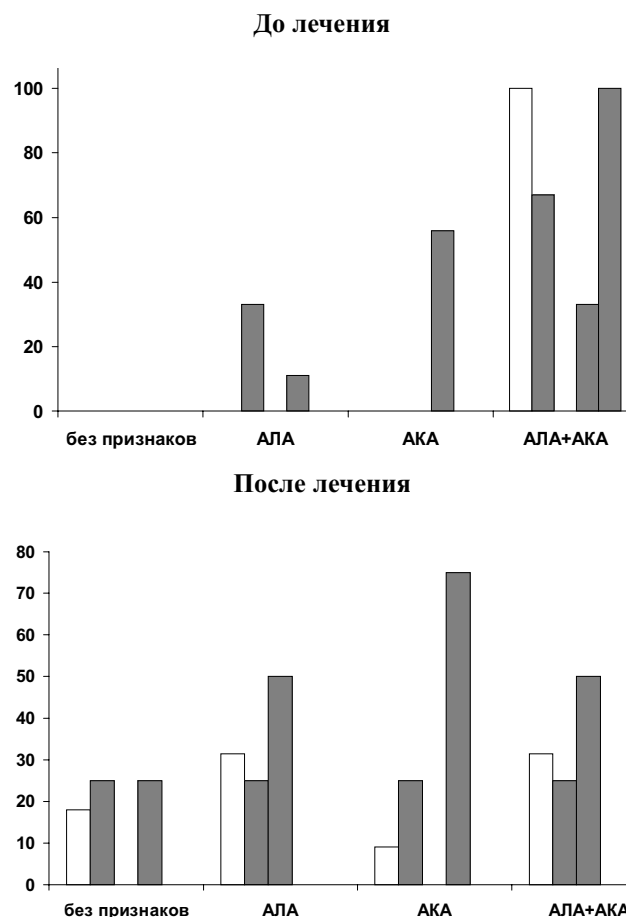


Рисунок 2. Доля штаммов микроорганизмов с различным набором персистентных признаков и после лечения больных хроническим простатитом препаратами андрогенов

По оси ординат – % штаммов.

Без штриховки – стафилококки; штриховка «точка» – микрококки; штриховка «сетка» – энтерококки; штриховка «вертикальная линия» – коринебактерии; штриховка «горизонтальная линия» – энтеробактерии.

При оценке сроков коррекции микробиологических нарушений урогенитального тракта мужчин с использованием препаратов андрогенов было установлено, что восстановление нормальной микрофлоры, уменьшение ПМО и снижение персистентного потенциала условно-патогенных микроорганизмов наблюдалось у 65-85% больных уже к концу 5-недельного курса (табл. 4). Тогда как в контрольной группе даже после 42-дневного курса антибактериальной терапии, несмотря на уменьшение у части больных ПМО условно-патогенных

бактерий и снижение факторов персистенции оппортунистических микроорганизмов, ни у одного больного не наблюдалось восстановления нормальной микрофлоры.

Таблица 4. Характеристика параметров нормализации микробиоценоза уrogenитального тракта мужчин (абс./%) в зависимости от сроков корригирующей терапии.

Характер изменений	Сроки коррекции, дни							
	Основная группа (n=60)				Группа сравнения (n=50)			
	21	28	35	42	21	28	35	42
Восстановление нормофлоры	0	21 35%	30 50%	9 15%	0	0	0	0
Уменьшение ПМО УПМ	0	33 55%	7 11,7%	20 33,3%	3 6%	14 28%	21 42%	5 10%
Снижение персистентных характеристик УПМ	0	11 8,3%	37 61,7%	12 20%	0	3 6%	10 20%	13 26%

Содержание гормонов в плазме крови больных, получавших андрогены, составило соответственно до и после курса терапии: ПЛ - 180 ± 65 и 194 ± 56 мМЕ/л; ФСГ - $3,6 \pm 1,3$ и $3,3 \pm 0,9$ МЕ/л; ЛГ - $7,2 \pm 1,2$ и $6,9 \pm 0,8$ МЕ/л; тестостерон - $22,5 \pm 4,5$ и $24,3 \pm 3,3$ нмоль/л. В контрольной группе концентрация гормонов в плазме крови была равной соответственно до и после лечения: ПЛ - 165 ± 48 и 178 ± 36 мМЕ/л; ФСГ - $3,9 \pm 0,3$ и $4,3 \pm 0,7$ МЕ/л; ЛГ - $6,8 \pm 0,2$ и $6,9 \pm 1,1$ МЕ/л; тестостерон - $27,3 \pm 6,5$ и $27,9 \pm 3,9$ нмоль/л.

После проведенного курса терапии 68,3% больных основной группы отмечали значительное улучшение состояния, связанное с исчезновением болевого синдрома, уменьшением дизурии, тогда как в группе сравнения после курса антибактериальной терапии лишь у трети больных хроническим простатитом наблюдалось улучшение состояния.

Из представленных результатов видно, что при применении в комплексном лечении хронического простатита препаратов андрогенов у больных наблюдается нормализация микроэкологического статуса уrogenитального тракта, проявляющаяся в восстановлении нормофлоры, уменьшении ПМО условно-патогенных микроорганизмов и снижении их персистентного потенциала. Снижение персистентных свойств условно-патогенных микроорга-

низмов под влиянием половых стероидных гормонов может проявляться элиминацией патогенов из занимаемой экологической ниши [2] либо препятствовать их заселению в данный биотоп, что позволяет рассматривать указанные эффекты в качестве механизмов, способствующих нормализации микробиоценоза [3]. С другой стороны, возможно, указанные изменения в микробиоценозе репродуктивной системы мужчин связаны со способностью тестостерона и его метаболитов повышать активность местных факторов защиты и лизосомальных бактерицидных белков [7; 11].

Нами установлено, что применение андрогенов в течение 5-6 недель не вызывает изменений гормонального статуса больных, что позволяет рекомендовать применение коротких курсов андрогентерапии при нормальном уровне половых гормонов.

Отсутствие изменений в видовой структуре изолятов после антибактериальной терапии может быть связано с наблюдаемой в последнее время полирезистентностью бактерий, выделяемых при воспалительных процессах уrogenитального тракта, к антимикробным препаратам [4], а также сложностью создания эффективных бактерицидных концентраций антибиотиков в ткани предстательной железы [4; 8]. В то же время концентрации антибиотиков, являющиеся суббактериостатическими для возбудителей, могут быть бактерицидными для нормальной микрофлоры, в результате чего подавляется рост представителей нормофлоры [10].

Таким образом, представленные данные о нормализации микроэкологического статуса уrogenитального тракта мужчин в результате применения андрогенов могут быть использованы при комплексной патогенетической терапии хронического простатита с целью восстановления нормальной микрофлоры репродуктивного тракта мужчин, обеспечивающей колонизационную резистентность биотопов уrogenитального тракта [3; 4], что, на наш взгляд, позволит снизить риск развития восходящей инфекции внутренних гениталий и формирования патоспермии.

Список использованной литературы:

1. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях.- Л., 1962.
2. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий.- М., 1999.
3. Иванов Ю.Б. Факторы персистенции микрофлоры репродуктивного тракта мужчин в норме и при патологии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- Оренбург, 1998.
4. Кузьмин М.Д., Иванов Ю.Б., Михайлова Е.А., Бухарин О.В.// Урол. и нефрол.- 1998.- №2.- С.46-48.
5. Молнар Е. Общая сперматология.- Будапешт, 1969.
6. Репродуктивное здоровье/ Под ред. Л.Г.Кейта, Г.С.Бергера, Д.А.Эдельмана: Пер. с англ.- М., 1988.- Т.1-2.
7. Сергеев П.В. Стероидные гормоны.- М.,1984.
8. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.И. Хронический простатит.- Л., 1989.
9. Фельдман Ю.М., Маханева Л.Г., Шапиро А.В., Кузьменко В.Д.// Лаб. дело.- 1984.- №10.- С.616-619.
10. Juliano С., Piu L., Gavini E. et al.// Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.- 1992.- Vol.11.- №12.- P.1166-1169.
11. Stern J.E., Gardner S., Quirk D., Wira C.R.// J. Reprod. Immunol.- 1992.- Vol. 22.- P.73-85.