

СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФОМИЦИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БАКТЕРИАЛЬНОМ ПРОСТАТИТЕ, ВЫЗВАННОМ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОЙ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНОЙ МИКРОБНОЙ ФЛОРОЙ?

¹Белый Л.Е., ¹Коньшин И.И., ¹Соловьев Д.А.

¹ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия (432970, Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42), e-mail: lbely@yandex.ru

Цель исследования – изучение эффективности применения фосфомицина в качестве антибактериальной терапии больных хроническим бактериальным простатитом, вызванным мультирезистентной грамотрицательной микробной флорой, у молодых мужчин с патоспермией. Для подтверждения наличия хронического бактериального простатита выполняли микроскопическое исследование секрета предстательной железы и бактериологическое исследование эякулята. Больные с хроническим бактериальным простатитом были разделены на 2 группы - в первую группу вошли 20 больных с хроническим бактериальным простатитом, вызванным грамотрицательной микробной флорой, чувствительной к левофлоксацин, получавшие в течение 4-х недель левофлоксацин и стандартную консервативную терапию, включающую α -адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты, биорегуляторные пептиды, иммуномодуляторы. Вторую группу составили 11 больных, при бактериологическом исследовании эякулята которых была обнаружена грамотрицательная микробная флора с обнаруженной *in vitro* моночувствительностью лишь к фосфомицину, получавшие в течение 10 суток парентеральную терапию фосфомицином и стандартную консервативную терапию, включающую α -адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты, биорегуляторные пептиды, иммуномодуляторы.

Ключевые слова: хронический бактериальный простатит, фосфомицин, предстательная железа, грамотрицательная микробная флора.

WHETHER EXISTS EXPEDIENCY OF APPLICATION OF FOSFOMYCIN AT THE CHRONIC MULTIDRUG-RESISTANT GRAM-NEGATIVE PROSTATITIS?

¹Belyi L.E., ¹Konshin I.I., ¹Soloviev D.A.

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia (432970, Ulyanovsk, street Leo Tolstoy, 42), e-mail: lbely@yandex.ru

Research objective – studying of efficiency of application of a fosfomycin as antibacterial therapy of patients with the chronic bacterial prostatitis caused by multidrug-resistant Gram-negative microbial flora at young men with a patospermiya. For confirmation of existence of a chronic bacterial prostatitis carried out microscopical research of a secret of a prostate and bacteriological research of an of an ejaculate. Patients with a chronic bacterial prostatitis were divided into 2 groups - the first group included 20 patients with the chronic bacterial prostatitis caused by the Gram-negative microbial flora sensitive to levofloxacin, this antibiotic and the standard conservative therapy including receiving within 4 weeks and - adrenoblockers, nonsteroid antiinflammatory preparations, bioregulatory peptides, immunomodulators. The second group was made by 11 patients at which bacteriological research of an ejaculate the Gram-negative microbial flora about the found *in vitro* monosensitivity only to a fosfomycin receiving parenteral therapy within 10 days fosfomycin and the standard conservative therapy including and - adrenoblockers, nonsteroid antiinflammatory preparations, bioregulatory peptides, immunomodulators was found. At detection of multidrug-resistant microbes in an ejaculate of patients with a chronic bacterial prostatitis, steady against the fluoroquinolones and other antibacterial drugs capable in sufficient concentration to get through a gematoprostic barrier and to collect in a tissue, a secret of a prostate and a semen, it is necessary to discuss expediency of purpose of a fosfomycin.

Keywords: chronic bacterial prostatitis, fosfomycin, prostate, gram-negative bacteria

Хронический бактериальный простатит (ХБП) – это воспалительное хроническое заболевание предстательной железы, проявляющееся специфической клинической симптоматикой (боли, нарушение мочеиспускания, изменения в сексуальной сфере, психологические отклонения), воспалительными изменениями в биологических жидкостях

(секрет предстательной железы, эякулят, моча после массажа простаты) и точно установленным лабораторно-инструментальными методами возбудителем. Особую значимость ХБП приобретает у молодых мужчин, поскольку известно, что нарушение фертильности достаточно часто развивается на фоне воспалительных заболеваний мужских половых органов [1,2].

В последние годы серьезную проблему представляет мультирезистентная грамотрицательная микробная флора, поддерживающая воспалительный процесс в предстательной железе. Схемы антибактериальной терапии, базирующиеся на использовании фторхинолонов, с каждым годом становятся все менее эффективными, что диктует необходимость применения других антибактериальных препаратов. Фосфомицин – антибиотик, обладающий бактерицидными свойствами за счет ингибирования синтеза клеточной стенки путем инактивирования фермента пирувилтрансферазы.

В настоящее время фосфомицин представляет особенный интерес как альтернативный препарат в связи с ростом устойчивости *E.coli* к фторхинолонам. Фосфомицин является антибиотиком широкого спектра действия, активным в отношении большинства аэробных грам (-) и грам (+) бактерий. В исследованиях *in vitro* показано, что при концентрации, достигаемой фосфомицином в моче, большинство возбудителей инфекций мочевых путей (ИМП), включая ванкомицин-резистентных энтерококков, чувствительны к фосфомицину [6]. В целом частота выделения штаммов уропатогенной *E.coli*, устойчивой к фосфомицину, составляет 0,7-1,0% с колебаниями между различными регионами от 0 до 1,5% [4].

Известно, что при пероральном приеме в разовой дозе 3 г в моче достигается высокая концентрация в 99 % бактерицидная для большинства обычных возбудителей инфекций мочевыводящих путей. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) (составляет 128 мг/л) поддерживается в моче на протяжении 24-48 часов. В последние годы появились исследования, демонстрирующие хорошую проникающую способность и создание бактерицидных концентраций в ткани предстательной железы.

Gardiner B.J. и соавт. (2014) отмечает, что, по данным Clinical and Laboratory Standards Institute and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), минимальная ингибирующая концентрация фосфомицина при лечении инфекций мочевыводящих путей составляет ≤ 64 мкг / мл и ≤ 32 мкг / мл . Результаты, полученные EUCAST, демонстрируют, что многие уропатогенные микроорганизмы имеют очень низкую МПК (например, примерно половина штаммов *E.coli* имеют МПК ≤ 4 мкг / мл фосфомицина). Однако некоторые штаммы могут быть устойчивыми к достижимым в простате концентрациям лекарственных средств [5].

Takasaki N. и соавт. (1986) измеряли интрапростатическую концентрацию после однократного внутривенного введения 4 г фосфомицина натрия. Средние концентрации фосфомицина в сыворотке и ткани простаты составили $152,4 \pm 29,9$ мкг / мл и $68,6 \pm 28,3$ мкг / г, соответственно [9]. Gardiner V.J. и соавт. (2014) оценивали концентрацию фосфомицина (после перорального приема 3г) в периферической и переходной зонах простаты в течение 17 часов после трансуретральной резекции простаты. Средняя концентрация фосфомицина в простате составила $6,5 \pm 4,9$ мкг / г (диапазон 0,7-22,1 мкг / г). Средняя концентрация в ткани переходной зоны значительно отличалась от таковой в промежуточной зоне ($8,3 \pm 6,6$ и $4,4 \pm 4,1$ мкг / г; $p = 0,001$). Только у одного пациента в ткани простаты была отмечена концентрация < 1 мкг / г, в то время как у большинства (70%) этот параметр превышал 4 мкг / г [5].

Таким образом, эти исследования демонстрируют, что фосфомицин может достичь интрапростатической концентрации, достаточной для ингибирования клинически значимых патогенов предстательной железы, независимо от того, вводят его внутривенно или перорально. Данные [5] согласуются с результатами других немногочисленных исследований, продемонстрировавших снижение числа инфекционно-воспалительных осложнений после трансуретральной резекции и биопсии простаты [7,8].

Целью исследования стало изучение эффективности применения фосфомицина в составе комплексной терапии хронического бактериального простатита, вызванного мультирезистентной микробной флорой, у молодых мужчин с патоспермией и репродуктивными планами.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 31 больной с хроническим бактериальным простатитом, сопровождающимся патоспермией. В соответствии с рекомендациями НИН (1995) диагноз хронического простатита ставился на основании наличия соответствующих клинических симптомов, наличия повышенного количества лейкоцитов и бактерий в секрете простаты и эякуляте. Контрольное бактериологическое исследование выполняли через 20 суток после окончания курса консервативной терапии.

Для оценки тяжести клинической симптоматики использовали шкалу симптомов хронического простатита НИН CPSI.

Для оценки состояния фертильности сперму получали путём мастурбации, период полового воздержания составил от 3 до 5 суток. Исследование эякулята проводилось двукратно – до стандартной консервативной терапии и через 60 суток после окончания лечения. Оценивались такие параметры как pH, объем, вязкость эякулята. Мазки эякулята окрашивали по методике Романовского. Спермограмму оценивали ручным методом при

увеличении $\times 1000$. Агглютинация, концентрация, подвижность (прогрессивное движение – PR, непрогрессивное движение – NP, неподвижные формы – IM), морфология сперматозоидов оценивались в соответствии с рекомендациями ВОЗ в 5-м издании («WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen», 2010).

Полученные данные были обработаны с использованием методов вариационной статистики. Все данные представлены в виде $M \pm m$. Оценка достоверности различий осуществлялась по критерию Стьюдента.

Критерии включения: наличие хронического бактериального простатита, сопровождающегося патоспермией, обнаружение грамотрицательной микробной флоры в эякуляте.

Критерии исключения: возраст старше 45 лет, наличие грамположительной микробной флоры в эякуляте.

Больные с ХБП были разделены нами на 2 группы: в первую группу вошли 20 больных с хроническим бактериальным простатитом, вызванным грамотрицательной микробной флорой, чувствительной к левофлоксацину, получавшие в течение 4-х недель левофлоксацин и стандартную консервативную терапию, включающую α -адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты, биорегуляторные пептиды, иммуномодуляторы. Средний возраст составил $26,8 \pm 5,1$ лет. При микробиологическом исследовании эякулята у 11 больных (55%) обнаружена *E.coli*, у 6 (30%) *K.pneumoniae*, у 1 (5%) – *K.oxytoca*, у 1 (5%) *Enterobacter cloacae*, у 1 (5%) – *Acinetobacter iwoffii*.

Вторую группу составили 11 больных, при бактериологическом исследовании эякулята которых была обнаружена грамотрицательная микробная флора с обнаруженной *in vitro* моночувствительностью лишь к фосфомицину, получавшие парентерально (в/м) в течение 10 суток фосфомицин натрия 3г/сут и стандартную консервативную терапию, включающую α -адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты, биорегуляторные пептиды, иммуномодуляторы. Средний возраст составил $27,9 \pm 4,7$ лет. При микробиологическом исследовании эякулята у 7 больных (64%) обнаружена *E.coli*, у 2 (18%) *K.pneumoniae*, у 1 (9%) *Enterobacter cloacae*, у 1 (9%) – *Morganella morganii*.

Результаты

До лечения. В первой группе индекс симптомов по шкале NIH-CPSI составил $16,2 \pm 1,2$ баллов, при микроскопии секрета простаты увеличение количества лейкоцитов в секрете простаты также было отмечено у всех пациентов и в среднем составило $25,6 \pm 3,8$ в поле зрения микроскопа. Объем эякулята составил $3,3 \pm 0,4$ мл, pH $7,75 \pm 0,39$, вязкость $1,99 \pm 0,27$ см, средняя концентрация сперматозоидов в эякуляте составила $12,39 \pm 2,85$ млн/мл. Подвижность сперматозоидов имела следующие показатели: PR $16,29 \pm 1,79\%$ ($p < 0,001$), NP

12,93±2,38%, IM 70,79±2,92%. Показатель агглютинации сперматозоидов составил 1,8±0,2 балла. Показатель MAR-теста составил 19,8±2,7%.

Во второй группе индекс симптомов по шкале NIH-CPSI составил 15,9±1,3, при микроскопии секрета простаты увеличение количества лейкоцитов в секрете простаты было отмечено у всех пациентов и в среднем составило 23,4±3,0 в поле зрения микроскопа. Объем эякулята составил 2,9±0,3 мл, pH 7,64±0,20, вязкость 2,32±0,42 см, средняя концентрация сперматозоидов в эякуляте составила 14,11±3,44 млн/мл. Подвижность сперматозоидов имела следующие показатели: PR 20,12±2,62%, NP 18,12±3,56%, IM 61,77±6,07%. Показатель агглютинации сперматозоидов составил 2,0±0,3 балла. Показатель MAR-теста составил 21,6±3,4%. Достоверных различий между группами по средним значениям индексов исследуемых параметров получено не было.

После лечения. Иные результаты были получены через 60 суток после проведения консервативной терапии.

В первой группе индекс симптомов по шкале NIH-CPSI снизился и составил 11,2±1,7 баллов ($p < 0,05$, по сравнению с аналогичным показателем в данной группе до лечения). При микроскопии секрета простаты увеличение количества лейкоцитов в секрете простаты сохранялось лишь у 5 пациентов и в среднем составило 14,2±3,1 в поле зрения микроскопа. Объем эякулята уменьшился и составил 2,5±0,4 мл, pH 7,25±0,25, вязкость 1,85±0,08 см. Улучшений показателей концентрации и подвижности сперматозоидов не произошло. Средняя концентрация сперматозоидов в эякуляте составила 14,78±1,33 млн/мл. Подвижность сперматозоидов имела следующие показатели: PR 19,07±2,95%, NP 9,07±2,1%, IM 72,46±3,31%. Показатель агглютинации сперматозоидов составил 1,2±0,4 балла ($p < 0,05$). Показатель MAR-теста составил 11,6±2,1% ($p < 0,01$). Достоверных различий количественных показателей концентрации и подвижности сперматозоидов до и после лечения не получено. При микробиологическом исследовании эякулята рост микробной флоры отсутствовал в 15 случаях (75%), у 2 больных (10%) был обнаружен продолженный рост микробной флоры (в одном случае *E. coli*, в другом *K. oxytoca*). У 3-х больных (15%) в эякуляте обнаружен рост *St. epidermidis*. По мнению Мазо Е.В. и соавт. (2004), такое явление обычно наблюдается на фоне антимикробной терапии, когда после ликвидации патогенных микроорганизмов происходит колонизация простаты этими бактериями [3]. Таким образом, можно сделать заключение, что антибактериальная терапия была успешна в 90% случаев.

Во второй группе индекс симптомов по шкале NIH-CPSI составил 10,3±1,7 ($p < 0,02$ по сравнению с аналогичным показателем в данной группе до лечения). При микроскопии секрета простаты увеличение количества лейкоцитов в секрете простаты было отмечено у 2

(18%) пациентов и в среднем составило $15,2 \pm 2,9$ в поле зрения микроскопа, у остальных при микроскопии секрета простаты количество лейкоцитов в поле зрения микроскопа не превышало пороговое значение 10.

Объем эякулята составил $2,0 \pm 0,3$ мл ($p < 0,05$, по сравнению с аналогичным показателем в данной группе до лечения). рН $7,57 \pm 0,34$, вязкость $2,12 \pm 0,95$ см, средняя концентрация сперматозоидов в эякуляте составила $18,2 \pm 3,6$ млн/мл. Подвижность сперматозоидов имела следующие показатели: PR $24,44 \pm 3,02\%$, NP $20,36 \pm 2,15\%$, IM $55,4 \pm 4,17\%$. Достоверных различий при оценке концентрации, подвижности сперматозоидов до и после проведенного лечения отмечено не было. Показатель агглютинации сперматозоидов составил $1,0 \pm 0,2$ балла ($p < 0,01$). Показатель MAR-теста составил $11,3 \pm 2,8\%$ ($p < 0,05$). При микробиологическом исследовании эякулята рост микробной флоры отсутствовал в 8 случаях (73%), у 1 больного (9%) после очевидной эрадикации *E.coli* был обнаружен рост *E.faecalis*. У 2-х больных (18%) в эякуляте обнаружен продолженный рост каузальных микроорганизмов. Иными словами, успешность антибактериальной терапии составляла 73%.

Заключение

1. При обнаружении мультирезистентной микробной флоры в эякуляте больных хроническим бактериальным простатитом, устойчивой к фторхинолонам и другим антибактериальным препаратам, способным в достаточной концентрации проникать через гематопростатический барьер и накапливаться в ткани, секрете предстательной железы и сперме, следует обсудить целесообразность назначения фосфомицина.
2. Учитывая современные тенденции роста мультирезистентных грамотрицательных инфекций и сужение круга вариантов альтернативного лечения, необходимо проведение дальнейших исследований, посвященных изучению эффективности фосфомицина в лечении хронического бактериального простатита и разработке оптимальных режимов дозирования, способов введения и длительности терапии данного антибактериального средства.
3. Фосфомицин натрия при 10 дневной продолжительности парентеральной терапии в суточной дозе 3 г/сут не оказывает негативного влияния на сперматогенез.

Работа выполнена при поддержке Гранта Президента МД-49.2014.7

Список литературы

1. Белый Л.Е., Коньшин И.И. Особенности нарушений сперматогенеза после перенесенного острого эпидидимоорхита // Вестник новых медицинских технологий. – 2013.– Т. 20. - №3.– С.172-174.

2. Белый Л.Е., Коньшин И.И. Клинический профиль хронического бактериального простатита, осложненного патоспермией // *Фундаментальные исследования*. – 2014. - № 7-1.– С. 17-20.
3. Мазо Е.Б., Попов С.В. Хронический бактериальный простатит // *Врачебное сословие*. – 2004. - № 1-2. – С.18-28.
4. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Эйдельштейн И.А. и соавт. Оптимизация антимикробной терапии амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований UTIAP-I, UTIAP-II // *Урология*. – 2004. - №4. – С. 13-17.
5. Gardiner B.J., Mahony A.A., Ellis A.G., et al. Is fosfomycin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis? // *Clin Infect Dis*. – 2014. – Vol.58(4).– С. 101-105.
6. Nicolle L. Empirical treatment of acute cystitis in women// *Int J Antimicrob Agents*. – 2003.– Vol.22(1). – P.1-6.
7. Ongün S., Aslan G., Avkan-Oquz V. The effectiveness of single-dose fosfomycin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate // *Urol Int*. – 2012. – Vol.89.– P. 439-444.
8. Selvaggi F.P., Battaglia M., Grossi F.S. et al. Oral prophylaxis with fosfomycin trometamol in transurethral prostatectomy and urological maneuvers: literature review and personal experience // *Infection*. – 1992. – Vol.20. – P. 321-324.
9. Takasaki N, Ra S., Okada S., et al. Transference of antibiotics into prostatic tissues: sampling method by transurethral resection for the measurement of concentration of antibiotics in the prostatic tissues [in Japanese] // *Hinyokika Kyo*. –1986. – Vol.32. – P. 969-975.

Рецензенты:

Мидленко В.И., д.м.н., профессор, директор Института медицины экологии и физической культуры УлГУ, г. Ульяновск;

Чарышкин А.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии УлГУ, г. Ульяновск.