

К ПАТОГЕНЕЗУ И ПРОФИЛАКТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

УДК: 616.65-002-092-084

© С. Х. Аль-Шукри¹, А. Г. Горбачев¹, С. Ю. Боровец¹, А. Г. Тюрин², И. В. Князькин³

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова.

¹ Кафедра урологии (зав. — проф. С. Х. Аль-Шукри).² Кафедра патологической анатомии (зав. — проф. М. Г. Рыбакова)³ Санкт-Петербургский Центр простатологии

⊗ **Цель исследования:** изучить патогенетические особенности течения воспалительного процесса в эксперименте при его инициации с помощью предложенной нами и иных моделей воспроизводства хронического простатита у крыс, а также эффективность патогенетической терапии больных хроническим простатитом и его профилактики с использованием простатилена в свечах.

Материал и методы. Исследование проведено на 52 беспородных белых крысах-самцах. Они были разделены на четыре группы. В 1-й группе были интактные крысы ($n = 6$). Крысам 2-й группы ($n = 12$) в прямую кишку вводили 0,25 мл димексида, крысам 3-й группы ($n = 13$) — 0,25 мл скипидара. В 4-й группе были крысы ($n = 21$), которым в прямую кишку вводили смесь скипидара с димексидом по предложенной нами модели. Через 35 дней крыс выводили из опыта и производили макро- и микроскопическое исследования предстательной железы.

Клиническая часть нашего исследования включала оценку эффективности профилактических свойств простатилена у 26 мужчин в возрасте от 18 до 47 лет, страдающих хроническим простатитом. В соответствии с результатами обследования проведено комплексное их лечение. На протяжении последующих 5–6 лет трижды в год мы проводили профилактическое лечение простатиленом. Его назначали по стандартной схеме — одна свеча на ночь ежедневно в течение пяти дней.

Результаты. Анализ показателей весового коэффициента предстательной железы у крыс 4-й группы (в сравнении с соответствующими во 2-й и 3-й группах) свидетельствует о более тяжелом течении воспалительного процесса в данной группе лабораторных животных. Описанные изменения микроскопической картины предстательной железы и семенных пузырьков у крыс 2-й, 3-й и 4-й групп являются характерными для хронического воспаления этих органов. Результаты проведенного экспериментального исследования подтверждают ведущую роль патологической венозной гиперемии в патогенезе хронического воспаления предстательной железы.

При анализе клинического материала оказалось, что за время наблюдения за больными хроническим простатитом при назначении им простатилена в свечах случаев активации болезни не было отмечено.

Заключение. Вызываемый по предложенной нами методике простатит у лабораторных животных является типичным примером неспецифической воспалительной реакции в ответ на нарушение местной гемодинамики.

Необходимо комплексное использования средств этиотропной и патогенетической терапии в клинической практике при лечении больных простатитом, а также с целью его профилактики.

⊗ **Ключевые слова:** хронический простатит; экспериментальное и клиническое исследование; модель; патогенез; профилактика.

ВВЕДЕНИЕ

Чтобы оценить эффективность и особенности действия новых лекарственных препаратов, необходимо иметь модели болезни на мелких лабораторных животных. Разрабатывая модели хронического простатита, исследователи, как правило, направляли свои усилия на прямое инфицирование предстательной железы, «создание» дисбаланса половых

гормонов в организме животного или индукцию иммунных реакций в ответ на антигены, образующиеся в предстательной и придаточных половых железах [5, 6].

Развитие хронического простатита обусловлено нарушением местной гемодинамики вследствие патологической венозной гиперемии предстательной железы и нарушения микроциркуляции [4, 7]. Исходя из этого, мы предложили оригинальную модель

хронического простатита в эксперименте на мелких лабораторных животных.

Мы изучили патогенетические особенности течения воспалительного процесса в эксперименте при его инициации с помощью предложенной нами и иных моделей, воспроизводящих хронический простатит у крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 52 беспородных белых крысах-самцах. Они были разделены на четыре группы. В 1-й группе были интактные крысы ($n = 6$). Крысам 2-й группы ($n = 12$) в прямую кишку вводили 0,25 мл димексида, крысам 3-й группы ($n = 13$) — 0,25 мл скипидара. В 4-й группе были крысы ($n = 21$), которым в прямую кишку вводили смесь скипидара с димексидом по предложенной нами модели.

Данная модель инициации хронического простатита предполагала индуцирование первой фазы воспаления — альтерации (повреждения) тканей и клеток с выделением медиаторов путем инициации патологической венозной гиперемии предстательной железы (И. В. Князькин, А. Г. Горбачев, А. Г. Тюрин. РП № 1007/92 СПбГМУ). Воспаление вызывали однократным введением в прямую кишку крыс 1 мл патогенной смеси химического раздражителя (скипидара, метаксилола или ортоксилола) с 10%-м раствором димексида (в качестве проводника) в соотношении 1:4. Для облегчения процедуры инстилляций смеси в прямую кишку использовали специальный нетравматичный полужесткий катетер длиной 25 мм и диаметром 3 мм. Предложенная длина катетера обусловлена расстоянием до предстательной железы крыс от ануса и стремлением подвести патогенную смесь непосредственно к ней.

Через 35 дней крыс выводили из опыта и производили макро- и микроскопическое исследования предстательной железы.

Рассчитывали весовой коэффициент (как один из достоверных критериев, характеризующих патологические изменения в больном органе и организме в целом) предстательной железы и семенных пузырьков у крыс, как отношение массы органа в миллиграммах к массе животного в граммах.

Клиническая часть нашего исследования включала оценку эффективности профилактических свойств простатилена у 26 мужчин в возрасте от 18 до 47 лет, страдающих хроническим простатитом. Длительность болезни составила от 2 до 15 лет. Жалобы больных были характерными. В соответствии с результатами обследования проведено комплексное их лечение. Поскольку по роду своей профессиональной деятельности они вели мало-

подвижный образ жизни и могли быть отнесены к группе риска заболевания простатитом или его обострения, на протяжении последующих 5–6 лет трижды в год мы проводили им 5-дневные курсы профилактического лечения простатиленом. Его назначали по стандартной схеме — одна свеча на ночь ежедневно в течение пяти дней. Состояние пациентов мы контролировали при личных встречах и телефонных контактах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При визуальном исследовании, как правило, обращало на себя внимание резкое увеличение в размерах и уплотнение семенных пузырьков у крыс.

Весовой коэффициент предстательной железы и семенных пузырьков крыс 2-й группы не имел существенных отличий от такового у крыс 1-й группы. Величина весового коэффициента предстательной железы и семенных пузырьков (со слизью) у крыс 3-й группы возросла в 1,7 и 5,5 раз, что уже было основанием предполагать развитие в них патологического процесса. Что касается изменения весового коэффициента предстательной железы у крыс 4-й группы, то увеличение его составило 3,5 и в 11,5 раз соответственно по сравнению с аналогичными показателями у интактных крыс (таблица).

Таблица

Весовой коэффициент предстательной железы и семенных пузырьков (со слизью) через 35 суток после инициации хронического простатита ($M \pm m$)

| Группа крыс ($n = 52$) | Весовой коэффициент | |
|-----------------------------|--------------------------|-------------------|
| | предстательной железы | семенные пузырьки |
| 1-я ($n = 6$) | 1,58 ± 0,16 | 0,42 ± 0,014 |
| 2-я ($n = 12$) | 1,68 ± 0,21 | 0,41 ± 0,009 |
| 3-я ($n = 13$) | 2,53 ± 0,74 | 2,33 ± 0,13 |
| 4-я ($n = 21$) | 5,38 ± 0,63* | 4,83 ± 0,43** |

Примечание: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ по сравнению с показателями в 1-й группе.

Микроскопия препаратов предстательной железы и семенных пузырьков крыс 2-й группы (после введения димексида) не позволила обнаружить патологических изменений: их микроструктура была сходной с таковой в 1-й группе и соответствовала норме.

Гистологическое исследование препаратов предстательной железы у крыс 3-й и 4-й групп в 80% случаев показало резкую атрофию и уплощение эпителия желез. Сам просвет желез в большинстве случаев был растянут и заполнен плотными белковыми массами. В единичных железах отмечались

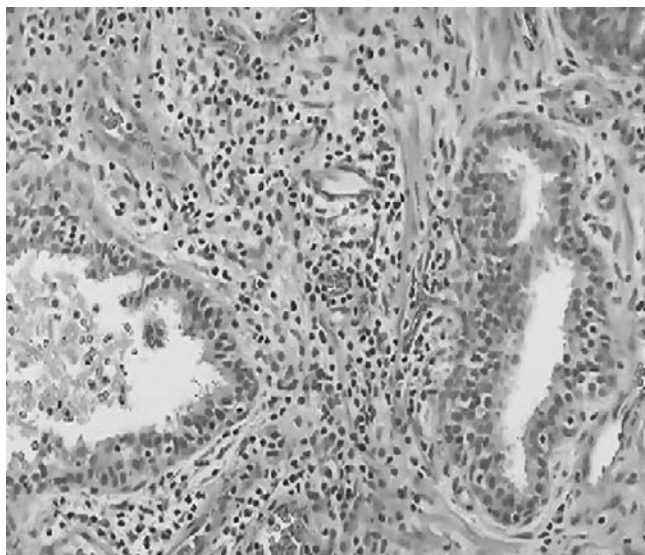


Рис. 1. Микрофото. Хроническое воспаление предстательной железы. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 480$.

Резко выражен фиброз стромы с густой лимфо- и макрофагальной инфильтрацией, умеренное полнокровие сосудов. В просвете отдельных желез содержатся рыхлые эозинофильные массы, встречаются единичные интраэпителиальные лимфоциты

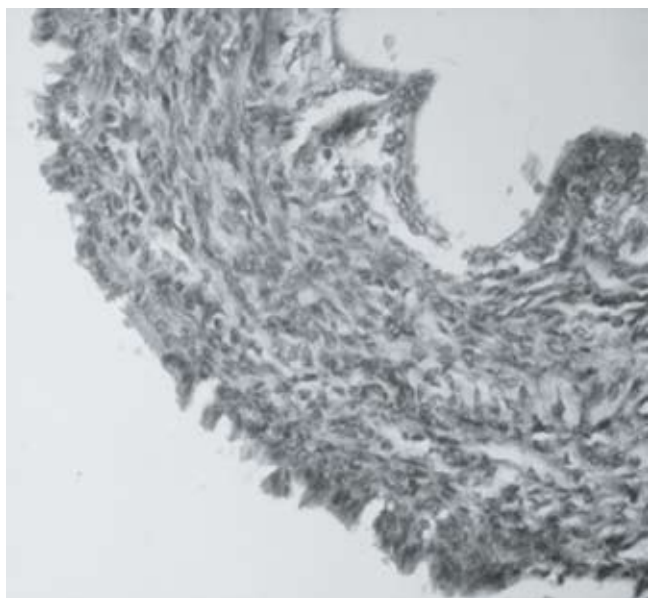


Рис. 2. Микрофото. Хроническое воспаление пузырьковой железы. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 160$.

Слабо выраженная дистрофия эпителия. Выраженный фиброз стромы. Инфильтрация стромы лимфоцитами и макрофагами. Пролiferация фибробластов

выросты эпителия по типу воспалительных его разрастаний. В белковом содержимом просвета желез часто встречались крупные скопления клеток макрофагального ряда. Капсула и межжелезистые перегородки утолщены за счет отека и фиброза, отмечалась инфильтрация макрофагами и нейтрофильными лейкоцитами. Кровеносные сосуды в межтучной ткани полнокровны. Наряду с выра-

женным венозным стазом, встречались единичные микротромбы венул и утолщение стенок сосудов, местами видны следы кровоизлияний в виде скопления гемосидерофагов в строме (рис. 1).

В препаратах 14,3% крыс обеих этих групп патологические изменения ткани предстательной железы менее выражены. Просвет желез растянут умеренно и заполнен коллоидоподобной массой. Эпителий этих отделов уплощен. Встречаются железы, близкие по строению к гистологической норме и выстланные призматическим эпителием, более рыхло заполнены коллоидоподобным содержимым. Фиброз стромы, в отдельных участках был резко выражен отек с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией, большое количество тучных клеток с признаками дегрануляции отдельных из них. Сосуды окружающей предстательную железу клетчатки резко полнокровны.

В оставшихся 5,7% препаратов наблюдались единичные растянутые железы с уплощенным эпителием. Их просвет заполнен рыхлыми белковыми массами, местами отмечался фиброз и отек стромы железы, единичные лимфоциты и тучные клетки.

Наличие хронического воспаления семенных пузырьков подтверждено при микроскопическом исследовании в препаратах 57% крыс. В подобных случаях они были резко растянуты коллоидоподобной массой. Этому сопутствовали выраженная атрофия эпителия, а также уплотнение и расширение стромы с лимфо- и гистиоцитарной инфильтрацией, капилляры стромы были неравномерно полнокровны. При этом просвет семенных пузырьков резко растянут, а выстилающий его эпителий атрофичен на всем протяжении, в просвете — скопление плотного коллоидоподобного секрета (рис. 2).

При исследовании препаратов участка прямой кишки крыс в 22,9% случаев выявлен легкий фиброз стромы, единичные гемосидерофаги. В подслизистом слое встречались редкие очаговые скопления лимфоцитов, единичные макрофаги. В других препаратах прямой кишки патологические изменения были представлены венозным полнокровием или отсутствовали.

По данным, полученным при анализе клинического материала оказалось, что за время наблюдения за больными хроническим простатитом при назначении им простатилена в свечах случаев активации болезни не было отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показателей весового коэффициента у крыс 4-й группы (в сравнении с соответствующими во 2-й и 3-й группах) свидетельствует о более тяжелом течении воспалительного процесса в данной группе лабораторных животных.

Описанные изменения микроскопической картины предстательной железы и семенных пузырьков у крыс 2-й, 3-й и 4-й групп являются характерными для хронического воспаления этих органов.

Представленный широкий диапазон гистологических изменений предстательной железы при моделировании ее хронического воспаления на крысах, мы расцениваем как проявление индивидуального ответа организма животного на повреждающее действие патогенной смеси.

При развитии хронического простатита одновременно с нарушением дренажной функции и задержкой секрета в концевых отделах и протоках предстательной железы изменения происходили и в семенных пузырьках. Их объем в наших опытах увеличивался более чем в три раза. Накопление и задержка секрета в просвете предстательной железы и семенных пузырьках приводили к повышению давления в них и тем самым способствовали ишемии их стенок. Это дополнительно с застоем секрета благоприятствовало активации и поддержанию воспаления. Параллельно хроническому воспалению предстательной железы развивалось и хроническое воспаление семенных пузырьков.

Наличие признаков хронического воспаления прямой кишки, с одной стороны, определяется методом инициации воспаления в предстательной железе. С другой стороны, нельзя исключить, что при хроническом его течении само воспаление может способствовать возникновению проктита.

Все это еще раз указывает на необходимость комплексного подхода к лечению больных острым и хроническим простатитом с применением средств не только этиотропного, но и патогенетического действия [1, 2, 3]. Этим объясняется эффективность простатилена у наблюдаемых нами больных хроническим простатитом, который назначали с целью профилактики обострения болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного экспериментального исследования подтверждают ведущую роль патологической венозной гиперемии в патогенезе хронического воспаления предстательной железы. Оно сопровождается воспалением семенных пузырьков и может осложняться возникновением сопутствующего проктита.

Вызываемый по предложенной нами методике простатит у лабораторных животных является типичным примером неспецифической воспалительной реакции в ответ на нарушение местной гемодинамики.

Полученные экспериментальные данные указывают на необходимость комплексного использования средств этиотропной и патогенетической терапии в клинической практике при лечении больных простатитом, а также с целью его профилактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Ткачук В.Н. Наш опыт применения простатилена в урологии // Урология. 2003. № 6. С. 32–36.
2. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Боровец С.Ю. Простатилен в профилактике простатита и его активации // Пленум правления Российского общества урологов. Материалы. Кисловодск, 2011. С. 251–252.
3. Сегал А.С. Диагностика и лечение хронического простатита // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11, № 8. С. 453–458.
4. Струков А.И., Пауков В.С., Кауфман О.Я. Воспаление. Общая патология. Т. 2. М.: Медицина, 1990. С. 3–73.
5. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.И. Хронический простатит. Л.: Медицина. 1989. 205 с.
6. Хейфец В.Х., Забежинский М.А., Хролович А.Б., Хавинсон В.Х. Экспериментальные модели хронического простатита // Урология. 1999. № 5. С. 48–52.
7. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: Медицина, 1984. 429 с.

PATHOGENESIS AND PROPHYLAXIS OF CHRONIC PROSTATITIS (CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY)

Al-Shukri S. Kh., Gorbachev A. G., Borovets S. Ju., Tiurin A. G., Knyazkin I. V.

✧ **Summary.** The Aim of study — to investigate the pathogenetic peculiarities of inflammatory process' development in experiment at its initiation by our offered models of chronic prostatitis reproduction at rats as well as to evaluate the clinical efficiency of pathogenetic therapy and prophylaxis for patients with chronic prostatitis with usage of Prostatilen in suppositories.

Material and methods. Research is carried out on 52 not purebred white rats males. They were divided into four groups. In the 1-st group there were intact rats (n = 6). To the rats of the 2-nd group (n = 12) 0,25 ml of dymexide was entered into a rectum, to the rats of the 3-rd group (n = 13) 0,25 ml of turpentine was entered. In the 4-th group there were rats (n = 21) whom into a rectum entered a turpentine mix with dimexide on the model offered by us. In 35 days of rats deduced from experience and the macro — and microscopic investigations of prostate was performed.

The clinical part of our research included the efficiency assessment of Prostatilen preventive usage at 26 men with chronic prostatitis, at the age from 18 till 47 years. According to the investigation's data the complex treatment was carried out. For the next 5–6 years three times per year we managed to them the 5-day courses of preventive treatment by Prostatilen. It was appointed according to the standard scheme by one suppository at night daily within five days.

Results. The analysis of weight factor indicators at rats of the 4-th group (in comparison with corresponding factors in the 2-nd and 3-rd groups) testifies to heavier course of inflammatory process in this group of laboratory animals. The described changes of a microscopic picture of the prostate and vesicular seminalis glands at rats of the 2-nd, 3-rd and 4-th groups are typical for the chronic inflammation of these organs. Results of the

carried-out pilot study confirm the leading role of the pathological venous hyperemia in pathogenesis of prostate gland chronic inflammation.

According to the data which was received after the clinical data analysis it becomes clear that during a supervision of patients with chronic prostatitis no sign of illness activation was noted during Prostatilen therapy providing.

Conclusion. Prostatitis at laboratory animals caused by our technique offer is a typical example of nonspecific inflammatory reaction in response to disorder of local hemodynamic.

The complex uses of the etiotropic and pathogenetic therapy remedies in clinical practice at treatment of patients with prostatitis is necessary, as well as for the purpose of its prevention.

✧ **Key words:** chronic prostatitis; clinical and experimental study; model; pathogenesis; prophylaxis.

Сведения об авторах.

Аль-Шукри Сальман Хасунович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой. Кафедра урологии. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17. E-mail: al-shukri@mail.ru.

Горбачев Анатолий Георгиевич — к. м. н., доцент. Кафедра урологии. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17.

Боровец Сергей Юрьевич — д. м. н., с. н. с. Кафедра урологии. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17. E-mail: sborovets@mail.ru.

Тюрин Алексей Германович — к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.

Князькин Игорь Владимирович — доктор медицинских наук. Санкт-Петербургский центр простатологии. Санкт-Петербург. Фурштатская ул., 47.

Al-Shukri Salman Khasunovich — doctor of medical science, professor, head of the department. Department of Urology. St.-Petersburg State Medical University named after acad. I. P. Pavlov 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 17. E-mail: al-shukri@mail.ru.

Gorbachev Anatoliy Georgievich — candidate of medical science, associate professor. Department of Urology. St.-Petersburg State Medical University named after acad. I. P. Pavlov 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 17.

Borovets Sergey Yur'evich — doctor of medical science. Department of Urology. St.-Petersburg State Medical University named after acad. I. P. Pavlov 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 17. E-mail: sborovets@mail.ru.

Tiurin Alexey Germanovich — candidate of medical science, associate professor. Department of Urology. St.-Petersburg State Medical University named after acad. I. P. Pavlov 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6/8.

Knyazkin Igor Vladimirovich — doctor of medical science. St.-Petersburg center of prostatology. 197022, Saint-Petersburg, Furshtadtskaya st., 47.