

Хронический простатит: инфекционный или неинфекционный? (экспериментальное исследование)

А.Г. Горбачев, С.Ю. Боровец, М.А. Рыбалов, А.Г. Тюрин

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия
sborovets@mail.ru

Аннотация

Введение. Остается неясным патогенез хронического простатита. Целью данного исследования явилось изучение патогенеза и частоты инфекционного и неинфекционного простатита и эффективности простатилена в его профилактике в эксперименте.

Материалы и методы. Экспериментальная работа проведена на 82 крысах-самцах линии Wistar 5–8-месячного возраста (масса 250–400 г). Для инициации воспаления предстательной железы крысам 1 и 2-й групп (по 30 в каждой) в прямую кишку вводили 1 мл смеси скипидара с димексидом в соотношении 1:4 на глубину 2,5 см. Крысам 3-й группы (n=17) предварительно в течение 5 дней ежедневно внутримышечно вводили простатилен по 0,1 мг на 100 г массы. На следующий день после последней инъекции в прямую кишку им также ввели патогенную смесь для инициации простатита. В 4-й группе (n=5) были контрольные животные, которым перед инициацией простатита в течение 5 дней внутримышечно вводили физиологический раствор натрия хлорида. Крыс выводили из опыта путем гильотинизации, причем в 1-й группе – на следующий день, во 2-й группе – через 28 дней после инициации воспаления, а крыс 3 и 4-й групп – через 5 дней после последней инъекции простатилена или физиологического раствора соответственно. В качестве исследуемого материала для культурального и гистологического исследования использовали предстательную железу и семенные пузырьки.

Результаты. В эксперименте микроорганизмы были выделены в 23,4% случаев в 1-й группе, и в 92,1% случаев – во 2-й группе. Среди идентифицированных микроорганизмов в 1-й группе превалировал *Staphylococcus aureus*, а во 2-й группе – *S. urealiticus*. Наличие смешанной флоры установлено в 18,2% в 1-й группе и в 20% – во 2-й группе. При макро- и микроскопическом исследовании предстательной железы крыс 3-й группы признаков ее активного воспаления мы не обнаружили, а при бактериологическом исследовании микроорганизмы не были выявлены.

Выводы. Хроническое воспаление предстательной железы начинается как асептическое, но в дальнейшем простатит становится инфекционным. Подтвердить это могут современные средства и способы лабораторной диагностики бактериальной флоры в эксприматах предстательной железы у больных хроническим простатитом. Полученные данные экспериментальных исследований подтверждают способность простатилена препятствовать развитию воспалительного процесса в предстательной железе, что позволяет рекомендовать его в клинических условиях для комплексной терапии больных хроническим простатитом, а также как средство профилактики данной болезни.

Ключевые слова: простатит, инфекционный, неинфекционный, патогенез, профилактика, простатилен.

Для цитирования: Горбачев А.Г., Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Тюрин А.Г. Хронический простатит: инфекционный или неинфекционный? (экспериментальное исследование). Клинический разбор в общей медицине. 2020; 2: 46–51. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00017

Chronic prostatitis: infectious or non-infectious? (experimental study)

Anatolii G. Gorbachev, Sergei Yu. Borovets, Maksim A. Rybalov, Aleksei G. Tiurin

First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia
sborovets@mail.ru

Abstract

Introduction. The pathogenesis of chronic prostatitis remains unclear. The aim of this study was to study the pathogenesis and frequency of infectious and non-infectious prostatitis and the effectiveness of prostatilen in its prevention in the experiment.

Materials and methods. Experimental work was carried out on 82 male Wistar rats 5–8 months of age (weight 250–400 g). To initiate inflammation of the prostate gland, rats of the 1st and 2nd groups (30 in each) were injected into the rectum with 1 ml of a mixture of turpentine and Dimexide in a ratio of 1:4 to a depth of 2.5 cm. For rats of the 3rd group (n=17) prostatilen was intramuscularly injected daily for five days at a dose of 0.1 mg/100 g of weight. The day after the last injection into the rectum, they were also injected with a pathogenic mixture to initiate prostatitis. In the 4th group (n=5) there were control animals, which were injected intramuscularly with physiological sodium chloride solution for five days before the initiation of prostatitis. Rats were removed from the experiment by guillotization, in the 1st group the next day, and in the 2nd group 28 days after the initiation of inflammation, and for rats of the 3rd and 4th groups – 5 days after the last injection (prostatilen or physiological solution respectively). The prostate gland and seminal vesicles were used as the test material for the culture and histological examination.

Results. In the experiment, microorganisms were isolated in 23.4% of cases in the 1st group, and in 92.1% of cases in the 2nd group. Among the identified microorganisms, *Staphylococcus aureus* prevailed in the 1st group, and *S. urealiticus* in the 2nd group. The presence of mixed flora

was found in 18.2% in the 1st group and in 20% in the 2nd group. During macro- and microscopic examination of the prostate gland of rats of the 3rd group, we did not find signs of its active inflammation, and during bacteriological examination, microorganisms were not detected.

Conclusion. Chronic inflammation of the prostate gland initially develops as aseptic, but later the prostatitis becomes infectious. This can be confirmed by modern means and methods of laboratory diagnostics of bacterial flora in prostate exprimat in patients with chronic prostatitis. The data obtained from experimental studies confirm the ability of prostatilen to prevent the development of the inflammatory process in the prostate gland, which makes it possible to recommend it in clinical conditions for the complex therapy of patients with chronic prostatitis, as well as in means of preventing this disease.

Key words: prostatitis, infectious, non-infectious, pathogenesis, prevention, prostatilen.

For citation: Gorbachev A.G., Borovets S.Yu., Rybalov M.A., Tiurin A.G. Chronic prostatitis: infectious or non-infectious? (experimental study). Clinical review for general practice. 2020; 2: 46–51. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00017

Введение

Уже много лет продолжается дискуссия относительно патогенеза хронического простатита [1–3]. Многие исследователи считают, что хронический простатит протекает как неинфекционный (асептический) воспалительный процесс, и лишь некоторые признают его инфекционным (бактериальным) [4–8]. Целью нашего исследования явилось изучение патогенеза и частоты инфекционного и неинфекционного простатита и эффективности простатилена в его профилактике в эксперименте.

Материал и методы

Работа выполнена на 82 крысах-самцах линии Wistar 5–8-месячного возраста (масса 250–400 г). Все крысы были разделены на четыре группы. Крысам 1 и 2-й групп (по 30 в каждой) инициировали воспаление предстательной железы (ПЖ) введением в прямую кишку на глубину 2,5 см смеси скипидара и димексида 1:4. Ключевым моментом развития простатита выступала при этом реакция стромально-сосудистого компонента ПЖ в ответ на проникновение скипидара в ткани. В первую очередь она обусловлена выбросом медиаторов воспаления, возникновением патологической гиперемии, отеком и вторичной альтерацией паренхиматозных клеток железы. При этом уже в ближайшие 1–2 дня развивалась морфологическая картина острого воспаления ПЖ. У животных, выводимых из эксперимента на 35-е сутки от инициации процесса, в ПЖ наблюдались морфологические признаки хронического воспаления. Ценность единой модели воспаления заключается в том, что, если сам фактор повреждения действует единожды, то тканевая перестройка такова, что вначале она соответствует острому воспалению, а позже – хроническому. Если развитие острого воспалительного процесса в первую очередь зависит от первичного повреждения и реакций микроциркуляторного русла, то хронизация определяется способностью тканей к элиминации повреждающего агента, а также первично и вторично поврежденного тканевого материала и способностью тканей к репарации. Кроме того, любой патологический процесс и особенности его течения, в том числе и воспаление, определяются анатомо-гистологическими особенностями органа и его барьерными системами. ПЖ не является исключением.

Иницируемое в эксперименте асептическое воспаление реализуется в отеке, полнокровии, кровоизлияниях, сдавлении ацинусов и их протоков, повреждении эпителия с последующим нарушением его секреторной

и защитной активности и, как следствие, – вторичном инфицировании органа. Органные особенности – сложность строения ацинусов и разветвленность протоковой системы, нарушение адекватной работы гладкомышечного компонента, лимфостаз – приводят к задержке процессов элиминации и репарации, способствуют персистенции инфекта и усилению инфицирования и хронизации воспаления в ПЖ.

Крысам 3-й группы ($n=17$) патогенную смесь вводили после предварительно проведенного пятидневного курса внутримышечных инъекций простатилена по 0,1 мг на 100 г массы. В 4-й группе ($n=5$) были контрольные животные, которым перед инициацией простатита в течение пяти дней внутримышечно вводили физиологический раствор натрия хлорида.

Воспроизводимость воспаления ПЖ составила 98,4%. Крыс выводили из опыта путем гильотинизации, причем в 1-й группе на следующий день, во 2-й группе через 35 дней после инициации воспаления, а крыс 3 и 4-й групп через 5 дней после последней инъекции (простатилена или физиологического раствора соответственно). В качестве исследуемого материала использовали ПЖ и семенные пузырьки. Их поверхность обрабатывали 95% раствором этилового спирта, затем стерильным инструментом производили клиновидный надрез по передней поверхности органа в области верхушки. Из этого участка стерильной бактериологической петлей осуществляли забор материала и его посев на мясо-пептонный питательный бульон.

Пробирки выдерживали в термостате при температуре 37 °C в течение суток. Затем готовили мазки, окрашивали их по Граму и производили микроскопию и пересев исследуемого материала на мясо-пептонный питательный агар.

После повторной микроскопии материал пересевали на желточно-солевой и 5% кровяной агар, чтобы идентифицировать культуру микроорганизмов и оценить ее лецитиназную и гемолитическую активность. Далее при помощи реакции с нативной плазмой кролика определяли коагулазную активность бактерий.

Последующую идентификацию микроорганизмов проводили при пересеве материала на пестрый ряд сред Гисса. Оценивали реакции в соответствии с классификацией Берджи.

Результаты

При бактериологическом исследовании ПЖ крыс микроорганизмы были выделены в 23,4% случаев в 1-й

Рис. 1. Микрофото. Острое воспаление ПЖ. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 480$.
Fig. 1. Micrograph. Acute inflammation of the pancreas. Hematoxylin and eosin stain, 480x magnification.

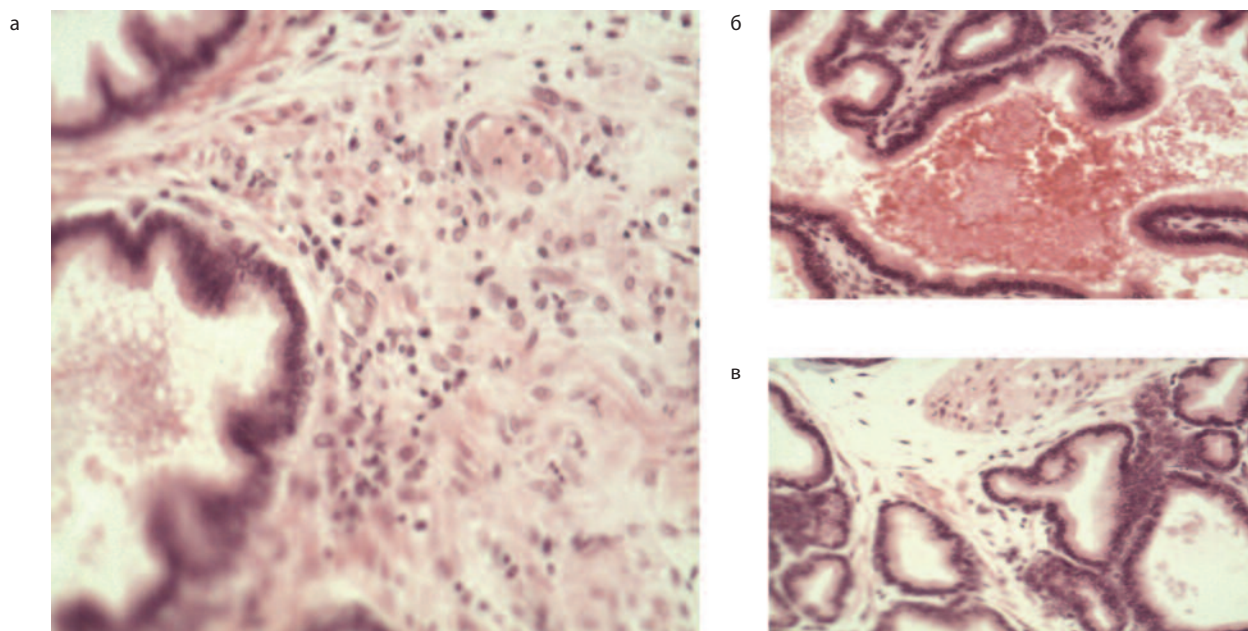
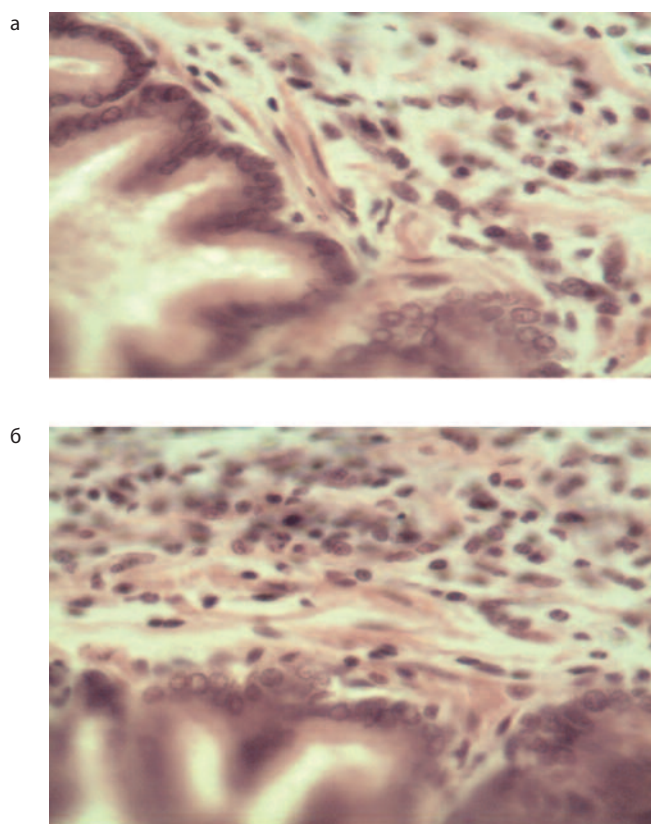


Рис. 2. Микрофото. Хроническое воспаление ПЖ. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 480$.
Fig. 2. Micrograph. Chronic inflammation of the pancreas. Hematoxylin and eosin stain, 480x magnification.



группе, и в 92,1% случаев – во 2-й группе. Как правило, обнаруживали стафилококк, причем у 81,8% крыс 1-й группы и у 80% крыс 2-й группы он присутствовал в виде монокультуры. Среди идентифицированных мик-

роорганизмов в 1-й группе превалировал *Staphylococcus aureus*, а во 2-й группе – *S. urealiticus*. Наличие смешанной флоры установлено в 18,2% в 1-й группе и в 20% – во 2-й группе. Гистологические изменения, наблюдаемые у крыс 1-й группы, представлены на рис. 1. Микроскопическая картина, характерная для крыс 2-й группы, представлена на рис. 2.

Что касается крыс 3-й группы, то ни макро-, ни микроскопическое исследование ПЖ не выявило наличия признаков активного воспаления, а при бактериологическом исследовании мы не смогли выделить из нее микроорганизмы. При микроскопии ПЖ крыс 4-й группы типичным было наличие венозного полнокровия, множественных кровоизлияний и других характерных для острого воспаления изменений.

При гистологическом исследовании определяется полиморфно клеточный инфильтрат, наличие нейтрофильных лейкоцитов, полнокровие и парез микрососудов с явлениями стаза и периваскулярными кровоизлияниями, повреждение эпителия и острое нарушение секреторной активности с накоплением в ацинусах белковых масс (рис. 1, а). Отмечаются обширные кровоизлияния в просвет ацинусов (рис. 1, б), резко выраженный отек стромы органа, лимфостаз, сдавление отеком пучков гладкомышечных клеток органа (рис. 1, в).

При микроскопическом исследовании выявляется резкий фиброз и умеренный отек стромы с выраженной диффузной лимфо- и макрофагальной инфильтрацией (рис. 2, а, б). Отдельные ацинусы заполнены рыхлыми белковыми массами (рис. 2, а).

Обсуждение

Результаты нашего экспериментального исследования подтверждают представление о том, что воспали-

ние ПЖ, как правило, начинается как асептическое. И в самом деле, ведь в подавляющем большинстве препаратов мы не смогли установить признаков роста микроорганизмов. И это понятно, поскольку при моделировании простатита мы исходили из представления о приоритетной роли гемодинамических нарушений, а не инфицирования ПЖ.

Такой результат мы рассматриваем как следствие нарушения в системе специфической и неспецифической защиты организма экспериментальных животных. Причиной этого могло стать и снижение резистентности ПЖ в 1-ю фазу воспаления (альтерация с выделением медиаторов воспаления) вследствие патологической венозной гиперемии. В результате возникли условия для инфицирования ПЖ и развития инфекционного простатита.

Значительно большую частоту инфицирования ПЖ у крыс 2-й группы мы рассматриваем как следствие подавления местной резистентности ПЖ. В таком случае воспаление, начинавшееся как асептическое, становится инфекционным.

Таким образом, начавшись как асептический воспалительный процесс, по мере своего развития простатит более чем в 90% случаев становится инфекционным.

Результаты макро- и микроскопического, а также бактериологического исследования у крыс 3-й группы подтвердили свойство простатилена поддерживать функцию ПЖ на физиологическом уровне и, следовательно, сохранять ее защитные свойства секрета и препятствовать развитию острого и активации хронического простатита. Следовательно, простатилен является эффективным средством профилактики воспаления ПЖ в эксперименте. Это позволяет говорить о гомеостатической функции ПЖ и экстракта из нее. Он должен найти более широкое применение в качестве средства профилактики простатита или его активации в клинических условиях.

Насколько же соответствуют в действительности представления о большей частоте неинфекционного хронического простатита в клинических условиях? Неужели и в самом деле у большинства больных хронический простатит является асептическим воспалительным процессом? [9]. Тогда как объяснить эффективность антибиотиков при их лечении?

Между тем давно известно и является неоспоримым то, что интактные и нормально функционирующие органы обладают резистентностью к бактериальному заражению. Но по мере развития болезней ПЖ ее функция естественным образом нарушается. Тогда возникают условия для активации патогенной флоры. Причем, чем дольше существует и активнее протекает болезнь, тем больше вероятность перехода неинфекционного хронического простатита в инфекционный.

Значит, результат бактериоскопического исследования не всегда является доказательством непричастности микроорганизмов к возникновению и клиническим проявлениям хронического простатита, тем более что при повторных и особенно бактериологических исследованиях удается получить подтверждения инфек-

ционного характера болезни. Использование современных средств диагностики позволяет повысить ее точность и, следовательно, частоту обнаружения микроорганизмов в эксприматах ПЖ.

Существует мнение, что на результатах антибактериального лечения больных хроническим простатитом негативно отражается более низкий у них уровень pH секрета ПЖ – ниже, чем pH плазмы [6, 7].

Возможно, что недостаточная эффективность этиотропных средств при лечении больных хроническим простатитом обусловлена трудностью создания терапевтической концентрации препарата в *locus morbi* вследствие имеющихся нарушений кровообращения в ткани ПЖ. Это предположение подтверждается результатами ее доплерографии у больных хроническим простатитом [2, 13].

Тканевые пептиды, в частности простатилен, обладают специфическим органотропным действием. Простатилен оказывает прямое действие на микроциркуляцию в органе, выступая протектором. Он влияет на ключевое звено патогенеза воспаления, значительно уменьшает степень выраженности медиаторной фазы острого воспаления и ее последствий. Кроме того, комплекс пептидов ПЖ выполняет защиту паренхиматозного компонента органа, обеспечивая адекватную дифференцировку и секреторную активность эпителиальных клеток, участвует в поддержании тканевого гомеостаза [14]. Это является важным фактором ее защиты от инфицирования и возникновения тканевой ситуации, ведущей к хронизации воспаления.

Результаты проведенного исследования показывают, что первичное острое нарушение процессов гемодинамики в ПЖ приводит к развитию воспаления, соответствующего картине острого простатита. Временной фактор в совокупности с перестройкой стромально-сосудистого и паренхиматозного компонента органа ведет к хронизации процесса. Первично асептический процесс быстро заканчивается вторичным инфицированием тканей ПЖ. Применение простатилена оказывает защитное действие на комплекс тканей и препятствует вторичному их инфицированию.

Заключение

Хроническое воспаление ПЖ начинается как асептическое, но в дальнейшем простатит становится инфекционным. Подтвердить это могут современные средства и способы лабораторной диагностики бактериальной флоры в эксприматах ПЖ у больных хроническим простатитом.

Полученные данные экспериментальных исследований подтверждают способность простатилена препятствовать развитию воспалительного процесса в ПЖ, что позволяет рекомендовать его в клинических условиях для комплексной терапии больных хроническим простатитом, а также как средство профилактики данной болезни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.И. Хронический простатит. Л.: Медицина, 1989. [Tkachuk V.N., Gorbachev A.G., Agulianskii L.I. Khronicheskii prostatit. L.: Meditsina, 1989 (in Russian).]
2. Ткачук В.Н. Хронический простатит. М.: Медицина для всех, 2006. [Tkachuk V.N. Khronicheskii prostatit. Moscow: Meditsina dlia vseh, 2006 (in Russian).]
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ощепков В.Н. и др. Проблема хронического неинфекционного простатита с позиции доказательной медицины. X Российский съезд урологов: Материалы. М., 2002; с. 223–7. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Oshchepkov V.N. et al. Problema khronicheskogo neinfektsionnogo prostatita s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. X Rossiiskii s"ezd urologov: Materialy. Moscow, 2002; p. 223–7 (in Russian).]
4. Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Горбачев А.Г. Микроорганизмы в развитии острого и хронического простатита в эксперименте. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. Краснодар, 2010; с. 103–4. [Al'-Shukri S.Kh., Borovets S.Yu., Gorbachev A.G. Mikroorganizmy v razvitií ostrogo i khronicheskogo prostatita v eksperimente. Plenum pravleniia Rossiiskogo obshchestva urologov: Materialy. Krasnodar, 2010; p. 103–4 (in Russian).]
5. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Боровец С.Ю. и др. К патогенезу и профилактике хронического простатита (Клинико-экспериментальное исследование). Урологические ведомости. 2012; 2: 15–9. [Al'-Shukri S.Kh., Gorbachev A.G., Borovets S.Yu. et al. K patogenezu i profilaktike khronicheskogo prostatita (Kliniko-eksperimental'noe issledovanie). Urologicheskie vedomosti. 2012; 2: 15–9 (in Russian).]
6. Weidner W. Prostatitis – diagnostic criteria, classification of patients and recommendations for therapeutic trials. Infection 1992; 20 (30): 227–31.
7. Leigh DA. Prostatitis – an increasing clinical problem for diagnosis and management. J Antimicrob Chemotherapy 1993; 32 (A): 1–9.
8. Лопаткин Н.А., Аполихин О.И., Сивков А.В. и др. Результаты монотерапии теразолином (корнам) больных хроническим неинфекционным простатитом. Урология. 2002; 5: 37–51. [Lopatkin N.A., Apolikhin O.I., Sivkov A.V. et al. Rezul'taty monoterapii terazolinom (kornam) bol'nykh khronicheskim neinfektsionnym prostatitom. Urologiia. 2002; 5: 37–51 (in Russian).]
9. Roberts RO, Lieber MM, Bostwick DG, Jacobsen SJ. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes. Urology 1997; 49: 809–21.
10. Аль-Шукри С.Х., Бобков Ю.А., Горбачев А.Г., Кузьмин И.В. Простатит в патогенетическом лечении больных хроническим пиелонефритом и простатитом. Урология. 2003; 6: 32–6. [Al'-Shukri S.Kh., Bobkov Yu.A., Gorbachev A.G., Kuz'min I.V. Prostatit v patogeneticheskom lechenii bol'nykh khronicheskim pielonefritom i prostatitom. Urologiia. 2003; 6: 32–6 (in Russian).]
11. Юнда И.Ф. Простатиты. Киев, Здор'я, 1987. [Iunda I.F. Prostatity. Kiev, Zdorov'ia, 1987 (in Russian).]
12. Камалов А.А., Дорофеев С.Д. Современные взгляды на проблему хронического простатита. Рус. мед. журн. 2003; 11 (4): 229–33. [Kamalov A.A., Dorofeev S.D. Sovremennye vzglyady na problemu khronicheskogo prostatita. Rus. med. zhurn. 2003; 11 (4): 229–33 (in Russian).]
13. Аляев Ю.Г., Налобин Н.А., Саенко В.С. Цветная доплерография в оценке результатов лечения простатита. Андрология и генитальная хирургия 2001; Приложение: 197. [Aliaev Yu.G., Nalobin N.A., Saenko V.S. Tsvetnaia dopplerografiia v otsenke rezul'tatov lecheniia prostatita. Andrologiia i genital'naia khirurgiia 2001; Prilozhenie: 197 (in Russian).]
14. Горбачев А.Г. Пептидный препарат из предстательной железы: исследование в эксперименте и клинике. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2015. [Gorbachev A.G. Peptidnyi preparat iz predstatel'noi zhelezy: issledovanie v eksperimente i klinike. Saint Petersburg: Izd-vo SPbGMU, 2015 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Горбачев Анатолий Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. урологии с курсом урологии с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-6173-736X. Scopus Author ID: 7103379778
Anatolii G. Gorbachev – Cand. Sci. (Med.), First Pavlov St.-Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-6173-736X. Scopus Author ID: 7103379778

Боровец Сергей Юрьевич – д-р мед. наук, проф. каф. урологии с курсом урологии с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: sborovets@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2162-6291. Scopus Author ID: 6506423220. Web of Science Researcher ID: R-2588-2017

Sergei Yu. Borovets – D. Sci. (Med.), First Pavlov St.-Petersburg State Medical University. E-mail: sborovets@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2162-6291. Scopus Author ID: 6506423220. Web of Science Researcher ID: R-2588-2017

Рыбалов Максим Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-8951-5315. Scopus Author ID: 36061425300. Web of Science Researcher ID: AAB-3766-2020

Maksim A. Rybalov – Cand. Sci. (Med.), First Pavlov St.-Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-8951-5315. Scopus Author ID: 36061425300. Web of Science Researcher ID: AAB-3766-2020

Тюрин Алексей Германович – канд. мед. наук, доц. каф. патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-1462-0636

Aleksei G. Tiurin – Cand. Sci. (Med.), First Pavlov St.-Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-1462-0636

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.11.2020