

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА НА СТРУКТУРУ И ГЕМОДИНАМИКУ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лапий Г.А.¹, Неймарк А.И.², Киптилов А.В.³, Абдуллаев Н.А.¹

¹ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии», Новосибирск, e-mail: pathol@inbox.ru;

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, e-mail: rector@agmu.ru;

³КГБУЗ Центральная городская больница, Бийск

Изучены морфологические характеристики и особенности микроциркуляции предстательной железы у мужчин с хроническим простатитом, занятых на химическом производстве более пяти лет. Установлено, что ведущими признаками структурной реорганизации предстательной железы являются дистрофические и атрофические изменения желез, в некоторых случаях с образованием мелкоацинарных структур, множественные конкременты, фиброз стромы, микроциркуляторные нарушения и отсутствие маркеров воспаления. Ультраструктура простатического эпителия, эндотелия микрососудов и гладкомышечных клеток отражает дистрофически-дегенеративные изменения внутриклеточной организации и низкую функциональную активность. Особенности гемодинамики предстательной железы заключаются в уменьшении уровня артериального кровотока, снижении скоростных параметров и повышении индекса резистентности сосудов. Выраженность изменений предстательной железы нарастает по мере увеличения стажа работы во вредных условиях. Комплекс выявленных структурных и гемодинамических изменений позволяет интерпретировать данное патологическое состояние предстательной железы, в отличие от хронического простатита, как простатопатию производственного генеза.

Ключевые слова: хронический простатит, сернокислотное производство, доплеровское ультразвуковое исследование, биопсия предстательной железы, морфология, ультраструктура.

INFLUENCE OF FACTORS OF CHEMICAL PRODUCTION ON THE STRUCTURE AND HEMODYNAMICS OF THE PROSTATE

Lapiy G.A.¹, Neymark A.I.², Kiptilov A.V.³, Abdullaev N.A.¹

¹Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology», Novosibirsk, e-mail: pathol@inbox.ru;

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Altay State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Barnaul, e-mail: rector@agmu.ru;

³RSBHI Central city hospital, Biysk

Morphological characteristics and peculiarities of microcirculation of the prostate gland in men with chronic prostatitis, working on chemical production for more than five years, were studied. The leading signs of structural reorganization of the prostate gland were dystrophic and atrophic changes in the prostatic glands, in some cases the formation of small-acinar structures, multiple concretions, stromal fibrosis, microcirculatory disorders and the absence of markers of inflammation. The ultrastructure of the prostatic epithelium, microvessel's endothelium and smooth muscle cells reflected dystrophic-degenerative intracellular changes and low functional activity. Features of the hemodynamics of the prostate are the reduction of the level of arterial blood flow, the reduction of the velocity parameters and the increase of the index of vascular resistance. The severity of changes in the prostate gland increases with increasing length of service in harmful occupational conditions. The complex of revealed structural and hemodynamic changes allows to interpret this pathological condition of the prostate gland, in contrast to chronic prostatitis, as prostatopathy by occupational genesis.

Key words: chronic prostatitis, sulfuric acid production, Doppler ultrasound, biopsy of the prostate gland, morphology, ultrastructure.

Хронический простатит (ХП) является широко распространенным урологическим заболеванием у мужчин и встречается в различных странах мира. Согласно статистике, в России ХП страдает до 35 % мужчин трудоспособного возраста [7], а в регионах с неблагоприятными климатическими условиями заболеваемость может достигать 72 % [2].

Принято считать, что в этиологии и патогенезе ХП большое значение имеют инфекционные факторы, нарушения кровообращения в органах малого таза, гормональные сдвиги, иммунные и нейровегетативные нарушения [2, 9, 12], тем не менее, знания о причинах и механизмах развития хронического патологического процесса в предстательной железе (ПЖ) все еще остаются неполными.

В современных условиях возрастает неблагоприятное влияние факторов производственной среды на здоровье человека, значительное число хронических патологических процессов связано с профессиональными вредностями [4]. Важное место среди последствий воздействия на организм работников неблагоприятных факторов производства занимают урологические заболевания. Особое значение придается вопросам влияния вредных производственных факторов на вероятность развития нарушений репродуктивного здоровья мужчин трудоспособного возраста [5, 13]. Существуют данные о неблагоприятном влиянии комплекса вредных факторов производственной среды, таких как шум, вибрация, химические вещества, на состояние мужской репродуктивной системы [1, 8]. Несмотря на большое внимание к этой проблеме, структурные механизмы нарушения мужского здоровья, включая хронические заболевания ПЖ, у работников вредных производств изучены недостаточно и освещены в немногочисленных работах [6, 10].

Цель исследования – изучить структурные характеристики и особенности артериальной гемодинамики предстательной железы у мужчин с хроническим простатитом, работающих в условиях воздействия вредных факторов химического производства.

Материал и методы исследования

Проведено обследование 40 мужчин в возрасте от 23 до 64 лет, работающих в сернокислотном цехе олеумного завода, у которых при проведении периодического осмотра был выявлен ХП. Условия труда в сернокислотном цехе связаны с эпизодическим воздействием аэрозолей серной кислоты, сернистого газа, повышенной температуры, шума, вибрации и квалифицируются как вредные 3-го класса [11].

По результатам комплексного обследования у 30 (75 %) из 40 мужчин диагностирован ХП категории IIIA, они были включены в основную группу исследования. Средний возраст пациентов составлял $46,2 \pm 11,1$ лет (31–64 года), длительность стажа работы во вредных условиях химического производства превышала 5 лет. В 3 случаях (7,5 %) был выявлен хронический бактериальный простатит. 7 человек (17,5 %) имели ХП в анамнезе, диагностированный до устройства на работу на химическое производство. Это мужчины сравнительно молодого возраста (23–27 лет), с небольшим стажем работы на вредном производстве. Группу сравнения (контроля) составили 20 рабочих строительного цеха: соматически здоровые мужчины сопоставимого возраста, работающие на предприятии менее

5 лет, в условиях отсутствия профессиональных факторов, характерных для пациентов основной группы. Все пациенты были подробно ознакомлены с процедурой обследования, дали добровольное информированное согласие на обработку персональных данных и медицинское вмешательство, а также использование полученных данных для научно-исследовательских целей.

Клиническое состояние пациентов оценивали при помощи анкетирования с использованием опросников NIH-CPSI, IPSS, IIEF. Во всех случаях было проведено ректальное исследование ПЖ, выполнены лабораторные исследования: общий анализ крови, анализ мочи, 4-стаканная проба по Meares-Stamey, определение уровня простатоспецифического антигена (ПСА) сыворотки крови.

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) ПЖ в серошкальном режиме и в режиме цветового доплеровского и энергетического картирования проводили на ультразвуковом сканере «ToshibaAplioXG» с конвексным ректальным датчиком 7,5 МГц.

В случаях обнаружения асимметрии и уплотнений ПЖ, при повышении содержания ПСА или определении его уровня в «серой» зоне выполняли трансректальную биопсию ПЖ под ультразвуковым контролем с помощью автоматического биопсийного устройства «ИБРА Уникон» с эхогенной разметкой. Взятие образцов производили из транзитной, центральной и периферической областей правой и левой долей ПЖ.

Для светооптического исследования парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по ванГизону с докрасиванием эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта, ставили ШИК-реакцию. Изучение гистологических препаратов проводили в универсальном микроскопе LeicaDM 4000B (Германия). Для получения микрофотографий использовали цифровую фотокамеру LeicaDFC 320 (Германия) и компьютерную программу LeicaQWin V3.

Предназначенные для ультраструктурного анализа фрагменты ткани ПЖ фиксировали в 4 % растворе параформальдегида, постфиксировали в 1 % четырехокси осмия, подвергали дегидратации по стандартной методике и заливали в смесь эпона и аралдита. Полутонкие срезы окрашивали азуром II. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе JEM1400 (Jeol, Япония). Электронограммы получали с помощью цифровой камеры Veleta и программного обеспечения iTEM (Olympus, Япония, Германия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 6.1. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения по выборке ($M \pm \sigma$). Для оценки значимости различий использовали непараметрический метод и критерий Манна – Уитни, различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно результатам анкетирования, ХП у пациентов, занятых на сернокислотном производстве более 5 лет, характеризовался слабовыраженной симптоматикой и стертой клинической проявлений. Средний балл по опроснику NIH-CPSI составил $9,83 \pm 4,8$ (5–25), что соответствует маловыраженной симптоматике ХП. Средний балл по шкале IPSS, равный $1,36 \pm 1,42$ (0–5), отражает нарушения мочеиспускания легкой степени. Средний балл по анкете ПЕФ, равный $19,36 \pm 3,96$ (10–25), соответствует легкой степени эректильной дисфункции.

При проведении ректального исследования ПЖ обращали на себя внимание такие изменения, как асимметрия долей, наличие уплотнений в одной или обеих долях, умеренная болезненность простаты. У мужчин со стажем работы во вредных условиях свыше 10 лет данные признаки были наиболее выражены.

В ходе выполнения ТРУЗИ ПЖ в В-режиме в большинстве случаев найдены участки повышенной эхогенности, расположенные в центральной области одной из долей, с наличием гиперэхогенных включений в данном участке. В нескольких наблюдениях отмечено относительное увеличение центральной области ПЖ. Реже очаги повышенной эхогенности выявляли в периферической области. В двух случаях выявлены ультразвуковые признаки гиперплазии ПЖ с наличием узлов переходной зоны, структурными изменениями в узлах, повышением эхогенности, множественными кальцинатами.

По данным ультразвуковой доплерографии сосудов ПЖ у пациентов, занятых на химическом производстве более 5 лет, обнаружено статистически значимое снижение скоростных параметров кровотока в капсулярной и уретральной группах артерий по сравнению с аналогичными показателями у мужчин контрольной группы (таблица).

Показатели артериальной гемодинамики предстательной железы у мужчин, работающих на химическом производстве более 5 лет ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа исследования (n = 30)	Группа сравнения (n = 20)
V_{ps} ЛКА, см/с	$9,2 \pm 2,14^*$	$13,86 \pm 1,94$
Ri ЛКА	$0,69 \pm 0,09^*$	$0,60 \pm 0,03$
V_{ps} ПКА, см/с	$9,43 \pm 2,31^*$	$14,04 \pm 1,92$
Ri ПКА	$0,66 \pm 0,11^{**}$	$0,60 \pm 0,03$
V_{ps} УА, см/с	$9,64 \pm 2,09^*$	$13,99 \pm 1,92$
Ri УА	$0,71 \pm 0,08^*$	$0,60 \pm 0,04$

Примечание: V_{ps} – пиковая скорость кровотока; Ri – индекс резистентности; ЛКА – левая капсулярная артерия; ПКА – правая капсулярная артерия; УА – уретральная артерия; * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$.

Отмечено также увеличение индекса резистентности артериальных сосудов по сравнению со здоровыми мужчинами, что косвенно указывает на развитие склеротического

процесса, приводящего к повышению периферического сосудистого сопротивления. В пользу этого свидетельствует наличие полей повышенной эхогенности в простате, установленное с помощью исследования в В-режиме.

В то же время необходимо отметить, что повышение периферического сосудистого сопротивления может быть вызвано изменениями самой сосудистой стенки. На это указывает тот факт, что более чем у половины обследованных пациентов обнаружены проявления эректильной дисфункции. Следует подчеркнуть, что изменения артериального кровотока зарегистрированы у мужчин, подвергавшихся воздействию вредных факторов химического производства больше 5 лет, что может указывать на производственный характер развития хронического патологического процесса в ПЖ.

При светооптическом анализе биоптатов ПЖ пациентов с ХП категории ША выявлены нарушения структурной организации ткани, ведущими из которых были дистрофические и атрофические изменения простатических желез, фиброзирование стромы, расстройства микроциркуляции. Данные изменения были наиболее выражены в периферической и транзиторной зонах простаты, в меньшей степени – в центральной области.

Дистрофическим изменениям подвергались железы в различных участках ПЖ. Эпителий секреторных отделов таких желез отличался хаотичным расположением клеток, вакуолизированной цитоплазмой, неравномерно выраженной секрецией, частичной десквамацией эпителиоцитов. В ацинарных просветах определялось небольшое количество секрета, слущенные клетки, простатические конкременты. В отдельных образцах найдены очаги плоскоклеточной метаплазии, локусы базальноклеточной гиперплазии эпителия, что указывает на нестабильность процессов клеточной дифференцировки.

В атрофически измененных простатических железах, преимущественно главных и парауретральных, визуально отмечено снижение высоты секреторного эпителия, вследствие чего просветы ацинусов выглядели расширенными, со сглаженным рельефом поверхности. Выявлялись также кистозно трансформированные железы, окаймленные резко истонченным эпителием. Обращало на себя внимание наличие большого числа простатических конкрементов, нередко довольно крупных, обтурирующих просветы.

В некоторых образцах из периферической и транзиторной зон ПЖ найдены очаги мелкоацинарной атрофии и постатрофической гиперплазии желез. Эпителиальная выстилка в них образована слоем базальных клеток и небольшими люминальными клетками с узкой базофильной цитоплазмой и гиперхромными ядрами. В отдельных препаратах в широких прослойках фиброзированной стромы обнаружены одиночно расположенные железы, выстланные дегенеративно измененным эпителием. Феномен формирования мелкоацинарных структур в ПЖ некоторые исследователи оценивают в качестве

потенциальных предшественников неопластической трансформации [3, 14], в связи с чем изучение данных структурных модификаций является принципиально важным.

Фибромускулярная строма ПЖ при ХП у мужчин, занятых на химическом производстве, в различной степени была склерозирована, от мелкоочагового склероза до выраженного разрастания утолщенных коллагеновых пучков. Выявлялись очаги перигландулярного гиперэластофиброза и периваскулярного склероза с концентрическим разрастанием волокон. Популяция гладкомышечных клеток чаще характеризовалась дистрофическими изменениями, в участках фиброзирования гладкомышечные компоненты подвергались редукции и дегенерации. Воспалительно-клеточная инфильтрация преимущественно не выявлялась или была крайне слабо выражена, в некоторых образцах найдены крупные тучные клетки.

Микроциркуляторное русло в большинстве биоптатов представлено малочисленными кровеносными капиллярами с узкими, оптически пустыми просветами. В то же время обращало на себя внимание наличие артериол с утолщенными склерозированными стенками, нередко они локализовались вблизи атрофически измененных простатических желез. Выявленные изменения согласуются с результатами ультразвукового доплерографического исследования и свидетельствуют о редукции кровотока в ПЖ.

При электронно-микроскопическом изучении биоптатов ПЖ обнаружены значительные изменения внутриклеточной организации эпителиальных и соединительнотканых клеток. Эпителий секреторных отделов простатических желез был сформирован базальными и секреторными клетками. Для ультраструктуры базальных эпителиоцитов характерно наличие вытянутого ядра, занимающего основной объем клетки. В цитоплазме представлены короткие профили цитоплазматической сети, мелкие митохондрии, большое количество полисом и свободных рибосом. В отдельных базальных клетках обнаружены крупные липидные капли, что указывало на нарушение процессов клеточного метаболизма.

Популяция секреторных эпителиоцитов желез характеризовалась выраженным полиморфизмом. В ядрах дистрофически измененных клеток отмечены повышенная конденсация хроматина, извитость нуклеолеммы, локальное расширение перинуклеарных пространств. В цитоплазматическом матриксе обнаружены полиморфизм секреторных гранул, расширение и вакуолизация цистерн цитоплазматической сети, набухшие митохондрии. Нередко выявлялись липидные капли, гранулы липофусцина, аутофаголизосомы, признаки локальной деструкции клеточных органелл.

В атрофированных железах эпителиоциты отличались редукцией надъядерного цитоплазматического компартмента, слабо развитыми органеллами, уменьшением числа и

незрелостью секреторных гранул. Эпителиальную выстилку кистозно трансформированных ацинусов составляли экзокриноциты с признаками дегенерации, что проявлялось гиперхроматизацией клеточных ядер уплощенной формы, деструкцией цитоплазматических органелл, практически полным отсутствием секреторных гранул.

Внутриклеточная организация эпителиоцитов мелкоацинарных структур имела определенное сходство с базальными клетками, что проявлялось в наличии крупных ядер, уменьшении цитоплазматического компартмента, развитыми органеллами биосинтеза. Секреторные гранулы не выявлялись или были представлены скоплениями мелких везикул и пузырьков. В апикальных отделах некоторых клеток определялись фрагменты миелиноподобных структур, которые элиминировались в просветы ацинусов.

При анализе стромальных клеточных популяций обнаружены значительные изменения ультраструктуры эндотелия. Обращало на себя внимание расширение межэндотелиальных щелей вплоть до локального разъединения клеток, частичная отслойка эндотелиоцитов от базальной мембраны. Внутриклеточные изменения проявлялись уплотнением цитоплазматического матрикса, низким уровнем пиноцитоза с образованием единичных крупных вакуолей. Наблюдались признаки повышенной вакуолизации люминальной плазмолеммы с явлениями микропузыреобразования и микроклазматоза. В перикапиллярных пространствах увеличено количество фибриллярных структур. Все это свидетельствует о нарушении транскапиллярного обмена, что может вести к развитию гипоксии и, как следствие, к прогрессированию фиброза и атрофических изменений желез.

Ультраструктурные изменения гладкомышечных клеток проявлялись вакуолизацией и дезорганизацией субплазмолеммальных кавеол, локальным расширением перинуклеарных пространств иногда с образованием вакуолей. В некоторых клетках визуализировались гранулы липофусцина, липидные везикулы, аутофагосомы. Вместе с тем были обнаружены светлые гладкомышечные клетки с низкой электронной плотностью цитоплазмы, очагами парциального лизиса, редукцией миофиламентов. В очагах фиброза найдены темные гладкомышечные клетки, ультраструктура которых отличалась выраженным уплотнением цитоплазмы и была трудно различима. Преобладание в строме ПЖ гладкомышечных клеток с различными изменениями ультраструктуры может вести к нарушению эвакуации секрета из простатических желез и способствовать образованию конкрементов.

Заключение

Анализ результатов проведенного исследования показал, что из 40 наблюдений ХП у мужчин, работающих в сернокислотном цехе, в 30 случаях (75 %) имел место ХП категории ША, для которого характерны маловыраженная симптоматика и проявления эректильной дисфункции легкой степени. Особенности гемодинамики ПЖ в условиях длительного

воздействия неблагоприятных факторов химического производства заключаются в уменьшении уровня кровотока: снижении скоростных параметров и повышении индекса резистентности в капсулярных и уретральных группах артерий.

Ведущими признаками структурной реорганизации ПЖ при ХП у лиц, занятых на химическом производстве более 5 лет, являются значительные дистрофические и атрофические изменения простатических желез с наличием множественных конкрементов, в некоторых случаях с формированием мелкоацинарных структур, выраженное фиброзирование стромы и отсутствие воспалительной реакции. Микроциркуляторное русло простаты характеризуется редукцией кровеносных капилляров, утолщением стенок сосудов артериолярного типа, очагами периваскулярного склероза. Полиморфизм ультраструктуры клеточных популяций эпителия простатических желез, эндотелия микрососудов и гладкомышечных клеток стромы отражает преобладание дистрофически-дегенеративных изменений цитоплазматических органелл, их низкую функциональную активность.

Выявленные патоморфологические, ультраструктурные и гемодинамические особенности ПЖ у рабочих химического производства имеют принципиальные отличия от хронического бактериального простатита [9, 15]. Выраженность изменений нарастает по мере увеличения стажа работы во вредных условиях. Доминирование в биоптатах дистрофически-дегенеративных изменений клеточных популяций эпителия, эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, признаки недостаточности микроциркуляции и повышенное коллагенообразование при отсутствии маркеров воспаления позволяют определить данное патологическое состояние ПЖ как простатопатию производственного генеза.

Таким образом, на основании совокупности полученных данных можно сделать вывод, что длительное воздействие комплекса вредных факторов на пациентов, занятых на химическом производстве, сочетающееся с нарушениями гемодинамики и структурными изменениями ПЖ, приводит к развитию хронического болевого синдрома и функциональных расстройств, в совокупности снижающих качество жизни трудоспособных мужчин.

Список литературы

1. Балабанова Л.А., Ситдикова И.Д., Лопушков Д.В., Севастьянова О.Н., Ахтямова Л.А., Иванова М.К. Оценка влияния производственных канцерогенных и репродуктивноопасных факторов на здоровье работников машиностроения // Уральский медицинский журнал. – 2008. – Т. 51, № 11. – С. 59-61.
2. Дорофеев С.Д., Камалов А.А. Современные взгляды на проблему хронического простатита // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 7. – С. 492-496.

3. Захарова В.А., Летковская Т.А., Ковалев П.А. Иммуноморфологические особенности мелкоацинарных структур с атрофическими изменениями в операционном материале предстательной железы // Медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 64-67.
4. Измеров Н.Ф. Профессиональная патология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 784 с.
5. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Курашова Н.А., Баирова Т.А. Причины и факторы риска мужской инфертильности // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70, № 5. – С. 579-584.
6. Лапий Г.А., Непомнящих Л.М., Киптилов А.В., Неймарк А.И. Морфофункциональный анализ предстательной железы при действии факторов химического производства // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157, № 3. – С. 381-387.
7. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. – М., 1998. – Т. 2. – 768 с.
8. Луцкий Д.Л., Выборнов С.В., Луцкая А.М., Гончарова Л.А., Махмудов Р.М. Влияние химических факторов на состояние мужской репродуктивной системы // Проблемы репродукции. – 2009. – № 6. – С. 48-64.
9. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит. 2-е изд., переработ. и доп. – М.: Медицина, 2004. – 288 с.
10. Неймарк А.И., Ананьев В.А., Абдуллаев Н.А. Патоморфологические изменения предстательной железы при вибрационной болезни // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – Т. 134, № 6. – С. 145-150.
11. Першин А.Н. Гигиеническая характеристика физических факторов рабочей среды на химическом производстве в климатических условиях Западной Сибири // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – Т. 49, № 3. – С. 63-69.
12. Пушкарь Д.Ю., Сегал А.С. Хронический абактериальный простатит: современное понимание проблемы // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, № 7. – С. 401-404.
13. Ситдикова И.Д., Балабанова Л.А., Имамов А.А., Малеев М.В., Курицына Е.В. Факторы риска для репродуктивного здоровья мужчин трудоспособного возраста // Практическая медицина. – 2014. – Т. 80, № 4-1. – С. 107-109.
14. Herawi M., Parwani A.V., Irie J., Epstein J.I. Small glandular proliferation on needle biopsies: most common benign mimickers of prostatic adenocarcinoma sent in for expert second opinion // Am. J. Surg. Pathol. – 2005. – Vol. 29. – P. 874-880.
15. Nickel J.C., True L.D., Krieger J.N., Berger R.E., Boag A.N., Young I.D. Consensus development of a histopathological classification system for chronic prostatic inflammation // BJU Int. – 2001. – Vol. 87, no. 9. – P. 797-805.