

УДК 616.65-002-091:57.012.4/.086.3:66-057

СТРУКТУРНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АБАКТЕРИАЛЬНОМ ПРОСТАТИТЕ У РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

**Непомнящих Л.М., Лапий Г.А., Киптилов А.В., Молодых О.П.,
Колдышева Е.В., Неймарк А.И.**

*ФГБУ «Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии»
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук,
Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru*

Проведен светооптический и ультраструктурный анализ биоптатов предстательной железы (ПЖ) при хроническом абактериальном простатите у мужчин, работающих на химическом производстве. Установлено, что к структурным особенностям хронического простатита у них относятся дистрофически-атрофические изменения железистых компонентов с очагами простой и мелкоацинарной атрофии, наличие множественных конкрементов, редукция микрососудов, значительная коллагенизация стромы при отсутствии или слабо выраженной воспалительной инфильтрации. Электронно-микроскопически в экзокриноцитах главных простатических желез выявлены дистрофически-дегенеративные модификации цитоплазматических органелл и уменьшение секреторного компартмента. В эндотелии капилляров характерны элементы дегенерации и низкий уровень микропиноцитоза. Популяция гладкомышечных клеток характеризуется гетерогенностью и выраженными дистрофически-дегенеративными изменениями ультраструктурных элементов. В целом при хроническом абактериальном простатите у лиц данной когорты в биоптатах ПЖ преобладают дегенеративно-клеточные изменения эпителия и стромы, что может быть обусловлено длительным воздействием на организм комплекса неблагоприятных производственных факторов.

Ключевые слова: хронический абактериальный простатит, химическое производство, патоморфология, ультраструктура

STRUCTURAL REORGANIZATION OF THE PROSTATE IN CHEMICAL INDUSTRY WORKERS WITH CHRONIC ABACTERIAL PROSTATITIS

**Nepomnyaschikh L.M., Lapiy G.A., Kiptilov A.V., Molodykh O.P.,
Koldysheva E.V., Neymark A.I.**

*Research Institute of regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS,
Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru*

The light and ultrastructural analysis of the prostate glands (PG) biopsies carried out in chronic abacterial prostatitis in men working on the chemical industry. It is established that structural features of chronic prostatitis they are dystrophic and atrophic changes in the glandular components with foci simple and small acinar atrophy, the presence of multiple concretions, the reduction of microvessels, significant collagenization of stroma with no or mild inflammatory infiltration. Electron microscopy revealed dystrophic-degenerative modifications of cytoplasmic organelles and reduced secretory compartment in exocrine cells of main prostatic glands. The capillary endothelium is characterized by elements of degeneration and low level of micropinocytosis. The population of smooth muscle cells is characterized by heterogeneity and pronounced dystrophic and degenerative changes of ultrastructural elements. In general, in the prostate biopsies of individuals of this cohort at the chronic abacterial prostatitis dominated degenerative-cellular changes in the epithelium and stroma, which may be caused by prolonged exposure of complex of unfavorable industrial factors to the organism.

Keywords: chronic abacterial prostatitis, chemical industry, pathomorphology, ultrastructure

В настоящее время хронический простатит рассматривается как полиэтиологическое заболевание, в возникновении и развитии которого принято выделять факторы инфекционной и неинфекционной природы, в связи с чем признается существование бактериального и абактериального простатита [2, 10]. Однако современная медицина не располагает полными достоверными знаниями о конкретных причинах и механизмах развития заболевания, вследствие чего во многих случаях они остаются неизвестными. Существует мнение, что если в XX в. воспалительный процесс в предстательной железе (ПЖ) чаще всего был связан с инфекцией, то в этом веке ее присутствие не всегда является несомненным [11].

В современных условиях возрастает неблагоприятное влияние факторов производственной среды на здоровье человека, в том числе и на развитие заболеваний органов мочеполовой системы [3]. В ряде исследований отмечено негативное воздействие локальной и общей вибрации на репродуктивное здоровье мужчин и морфофункциональное состояние ПЖ [1, 7]. В предыдущих наших работах показано, что у работников химического предприятия, в частности связанного с производством серной кислоты, наблюдается высокий уровень заболеваемости хроническим простатитом, выявляются изменения характера простатического кровотока [4, 6], что определило важность детального рассмотрения этого феномена.

Необходимо отметить, что серьезной проблемой современной уропатологии является морфологическая диагностика заболеваний ПЖ [5]. Считается, что исследование материала мультифокальных биопсий позволяет выявить характер патологических изменений в различных зонах простаты, провести правильную интерпретацию процесса, а также установить или в значительной степени уточнить природу заболевания. Тем не менее, несмотря на большое количество работ и успехи в развитии представлений о структурных аспектах патологии ПЖ, преимущественно касающихся доброкачественных и злокачественных новообразований и выяснения их связи с предшествующей патологией [9, 12], морфологические проявления хронического простатита, особенно абактериального, до настоящего времени остаются недостаточно изученными.

Цель данного исследования – изучение особенностей структурных изменений предстательной железы при хроническом абактериальном простатите у мужчин, работающих на химическом производстве.

Материал и методы исследования

Проведено комплексное патоморфологическое исследование 37 наблюдений хронического абактериального простатита, выявленного у работников химического производства. Средний возраст пациентов составлял $46,2 \pm 11,1$ лет (31–64 года). Длительность работы во вредных условиях производства варьировала от 1 года до более 30 лет, в преобладающем большинстве случаев (30 человек) превышала 5 лет. Диагноз заболевания устанавливался на основании данных анкетирования (IPSS, NIH-CPSI, ПЕФ), результатов пальцевого ректального исследования ПЖ, 4-стаканной пробы мочи по Meares – Stamey, микроскопического исследования простатического секрета, трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) простаты, определения уровня простатоспецифического антигена (PSA) крови. По показаниям выполнялась трансректальная мультифокальная биопсия ПЖ под УЗ-контролем.

Биоптаты ПЖ фиксировали в 4% растворе параформальдегида при 4°C. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по ван Гизону с докраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта, ставили PAS-реакцию. Для получения полутонких и ультратонких срезов образцы ткани размером не более 1 мм^3 постфиксировали в 1% четырехоксида осмия и после стандартной процедуры дегидратации заливали в смесь эпона и аралдита. Полутонкие срезы окрашивали азуром II, ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца.

Парафиновые и полутонкие срезы исследовали в универсальном микроскопе Leica DM 4000B (Германия), микрофотографии получали с помощью цифровой фотокамеры Leica DFC 320 (Германия) и компьютерной программы Leica QWin. Ультратонкие срезы анализировали в электронном микроскопе JEM 1400 («Jeol», Япония) при ускоряющем напряжении

80 кВ. Для получения электронограмм использовали цифровую камеру Veleta и программное обеспечение iTEM (фирма «Olympus», Япония, Германия).

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам анкетирования (IPSS, NIH-CPSI, ПЕФ) клиническая картина хронического простатита у пациентов, работающих на химическом производстве, характеризовалась малосимптомным течением с преобладанием хронического умеренно выраженного болевого синдрома и нарушением эректильной функции. При исследовании секрета ПЖ выявлялся низкий уровень лейкоцитов (менее 10 в поле зрения) и сниженное количество лецитиновых зерен. Уровень PSA сыворотки крови варьировал от 0,3 до 3,5 нг/мл.

При проведении ТРУЗИ в В-режиме эхоструктура ПЖ в большинстве наблюдений была неоднородной. Выявлялись участки повышенной эхогенности, расположенные в центральной и/или периферической зонах, гиперэхогенные включения, иногда формирующие конгломераты. В ряде случаев определялось относительное увеличение центральной области, у нескольких пациентов обнаружены ультразвуковые признаки гиперплазии ПЖ.

При светооптическом исследовании биоптатов простаты во всех случаях выявлены признаки структурной реорганизации ткани, что проявлялось дистрофическими атрофическими изменениями железистых компонентов, коллагенизацией стромы, модификациями микрососудов. При этом очаги фиброза и атрофии ацинарных структур чередовались с участками относительно сохраненной паренхимы, что указывало на мультифокальный характер поражения, с преобладанием изменений в периферической и транзитной зонах органа.

В периферической зоне ПЖ отмечено уменьшение числа и размеров главных желез. В большинстве препаратов дурный эпителий характеризовался дистрофическими изменениями и неравномерной секрецией с тенденцией к снижению. В ацинарных просветах визуализировались конкременты, иногда довольно крупные, что приводило к кистозной трансформации желез. В некоторых образцах наблюдались очаги постатрофической гиперплазии железистых структур. Реже выявлялись локусы плоскоклеточной метаплазии и базальноклеточной гиперплазии, что свидетельствовало о своеобразной нестабильности эпителия.

В очагах простой атрофии главные железы отличались расширенными просветами, эпителиальную выстилку в них форми-

ровали слабо секреторные клетки низкой кубической формы. В участках фиброза выявлялись одиночные сдавленные ацинусы, эпителий которых составляли дегенеративно-измененные клетки с вакуолизированной цитоплазмой. В некоторых биоптатах обращали на себя внимание группы мелких желез, выстланных кубическими клетками с гиперхромными мноморфными ядрами и уменьшенной цитоплазмой.

Железы промежуточного типа, расположенные в центральной зоне органа, чаще имели крупные размеры с выраженной складчатостью просветов, некоторые из них содержали простатические конкременты. Эпителий демонстрировал высокую секрецию, состоял из призматических экзокриноцитов с обильной цитоплазмой и слоя уплощенных базальных клеток. Наблюдались очаговые дистрофические изменения ацинарных структур, что сопровождалось колебанием высоты эпителиального пласта, появлением вакуолизированных клеток, локусами десквамации. Некоторые ацинусы подвергались атрофической перестройке.

В транзитной зоне ПЖ, как и в периферических участках, наблюдалась частичная редукция железистых компонентов. Парауретральные железы характеризовались дистрофическими изменениями, секреторная функция эпителия местами снижена. В эпителиальном слое выявлялись локусы деструкции и десквамации клеток, отслаивание их от базальной мембраны. В ацинарных просветах находили простатические конкременты, часть ацинусов была кистозно изменена, иногда вблизи их обнаруживали очаги постатрофической гиперплазии желез. В некоторых препаратах выявлялись группы отдельно расположенных мелких ацинусов, выстланных кубическим базофильным или оксифильным эпителием.

Строма ПЖ была представлена пучками гладкомышечных клеток, оплетенных коллагеновыми волокнами, встречались участки разрастания эластических волокон. В большинстве образцов отмечались склеротические изменения различной степени выраженности, выявлялись очаги перигландулярного склероза с формированием концентрических слоистых структур. В некоторых препаратах выявлялись только гиперплазированные фиброзно-мышечные компоненты ткани. Воспалительно-клеточная инфильтрация как в центральных, так и в периферических участках простаты не определялась либо была слабо выражена.

Обращало на себя внимание уменьшение микрососудов в подэпителиальной строме, большинство из них имели оптически пустые просветы, в периваскулярных зонах

просматривались пучки коллагеновых волокон. Выявлялись артериолы с утолщенными стенками, суженными просветами, иногда с признаками гиалиноза. В стенках некоторых более крупных сосудов отмечалось увеличенное количество гладкомышечных клеток. Данные изменения указывают на редукцию микроциркуляции и коррелируют с результатами ультразвуковой доплерографии, отражающими снижение уровня кровотока в сосудах ПЖ [4].

При электронно-микроскопическом анализе биоптатов обнаружены множественные патологические изменения ультраструктуры эпителиальных и соединительнотканых клеточных популяций ПЖ. В составе ацинарного эпителия дифференцировались базальные и секреторные клетки. Основной объем базальных клеток занимало крупное ядро с полоской периферического гетерохроматина, иногда с глубокими инвагинациями нуклеолеммы, в некоторых ядрах дифференцировались ядрышки. В небольшой умеренно плотной цитоплазме просматривались отдельные профили цитоплазматической сети, единичные митохондрии, множество полисом и свободных рибосом. В цитоплазме некоторых клеток выявлялись липидные везикулы, что указывало на нарушение процессов клеточного метаболизма.

Популяция секреторных клеток главных желез характеризовалась гетерогенностью ультраструктурной организации. В малоизмененных экзокриноцитах призматической формы ядра имели базальное расположение. В цитоплазме визуализировались многочисленные электронно-прозрачные секреторные гранулы с мелкой зернистостью, слегка варьирующие по размеру, часто они сливались. В свободном от них перинуклеарном пространстве локализовались группы митохондрий, окруженные извилистыми профилями цитоплазматической сети. В супрануклеарных участках выявлялись крупные элементы пластинчатого комплекса.

Дистрофические изменения эпителиоцитов проявлялись повышенной конденсацией ядерного хроматина, извитостью нуклеолеммы, локальным увеличением перинуклеарных пространств. В цитоплазме наблюдалось различное содержание и полиморфизм секреторных гранул, некоторые из них локализовались субнуклеарно. Отмечалось расширение и вакуолизация цистерн цитоплазматической сети, признаки набухания или уплотнения матрикса митохондрий, выявлялись крупные вакуоли, липидные везикулы, гранулы липофусцина. Ультраструктурные элементы в отдельных клетках подвергались выраженной дегенерации.

В атрофированных железах эпителиальные клетки отличались редукцией надъядерного компартмента цитоплазмы, слабо развитыми органеллами биосинтеза, уменьшением численности и незрелостью секреторных гранул. В эпителии кистозно трансформированных ацинусов преобладали экзокриноциты с признаками дегенерации, что проявлялось гиперхроматизацией клеточных ядер, отсутствием секреторных гранул, конденсацией и деструкцией клеточных органелл. Значительно поврежденные клетки подвергались десквамации.

При изучении ультраструктуры люминальных клеток, локализующихся в составе мелкоацинарных структур, отмечено некоторое их сходство с базальными эпителиоцитами, что выражалось наличием крупных ядер, уменьшением объема цитоплазмы, в которой дифференцировались хорошо развитые органеллы биосинтеза. При этом секреторные гранулы не выявлялись, изредка были представлены скоплениями мелких везикул и пузырьков. В апикальных отделах некоторых клеток определялись фрагменты мембранных органелл, напоминающие миелиноподобные структуры, которые элиминировались в просветы ацинусов. Люминальная плазмолемма выглядела гладкой или формировала короткие микроворсинки, базальная – местами характеризовалась повышенной извитостью. В подлежащей строме просматривались пучки коллагеновых фибрилл.

Экзокриноциты центральных желез чаще сохраняли выраженную полярность ультраструктурной организации. В базальных отделах локализовались ядра округлой формы с преимущественным содержанием эухроматина, в некоторых визуализировались ядрышки. Цитоплазма содержала многочисленные электронно-прозрачные секреторные гранулы, нередко сливающиеся между собой. В узком перинуклеарном пространстве дифференцировались профили эндоплазматической сети, гиперплазированный пластинчатый комплекс, небольшие митохондрии. Вместе с тем в цитоплазматическом компартменте выявлялись крупные гранулы липофусцина, липидные везикулы, фаголизосомы, отмечалась локальная деструкция мембранных органелл, что указывало на развитие дистрофических изменений.

При исследовании стромальных компонентов ПЖ обнаружена выраженная гетерогенность гладкомышечных клеток, в популяции которых наряду с малоизмененными лейомиоцитами присутствовали клетки различной электронной плотности с повреждением ультраструктурных элементов. Часто наблюдалась вакуолизация субплазмолеммальных кавеол, расширение перинукле-

арных пространств иногда с образованием крупных вакуолей. В околядерном пространстве локализовались группы округлых митохондрий, некоторые из них с дезагрегацией крист. В цитоплазме отдельных клеток выявлялись гранулы липофусцина, крупные аутофагические вакуоли, содержащие фрагменты мембранных структур.

Встречались гладкомышечные клетки, отличающиеся несколько увеличенными размерами, низкой плотностью цитоплазмы, разреженным и нерегулярным распределением миофиламентов. В таких клетках также обнаруживались крупные вакуоли, липидные включения, различались очаги парциального лизиса. Напротив, в темных гладкомышечных клетках ультраструктура была трудно различима вследствие повышенной конденсации миофиламентов, в окружающей строме выявлялись утолщенные пучки коллагеновых фибрилл. Следует отметить, что преобладание в популяции гладкомышечных клеток лейомиоцитов с различными повреждениями ультраструктуры может явиться причиной нарушения и неполной эвакуации секрета из желез и тем самым способствовать образованию простатических конкрементов [8].

Значительные изменения ультраструктурной организации выявлены в сосудах микроциркуляторного русла. В некоторых капиллярах наблюдалось расширение межэндотелиальных щелей, разбеднение клеток, отслойка эндотелиоцитов от базальной мембраны. Внутриклеточные изменения проявлялись уплотнением цитоплазматического матрикса, низким уровнем микропиноцитоза, образованием крупных вакуолей. При этом люминальная плазмолемма создавала складки, инвагинации и характеризовалась признаками повышенной вакуолизации, микропузыреобразования, явлениями микроклазматоза. В расширенных перикапиллярных пространствах формировались фибриллярные структуры. В целом это свидетельствует о выраженном нарушении транскапиллярного обмена, что может привести к хронической ишемии и, как следствие, к развитию очагов фиброза и атрофии.

Заключение

При хроническом абактериальном простатите у пациентов, работающих на предприятии по производству серной кислоты, в биоптатах ПЖ выявлены множественные патологические изменения, наиболее выраженные в периферической и транзитивной зонах органа. Светооптически доминируют дистрофически-атрофические изменения железистых компонентов с очагами простой и мелкоацинарной атрофии, наличием множественных конкрементов, кистозной

трансформацией некоторых ацинусов, что в ряде случаев сопровождается развитием постатрофической гиперплазии, образованием локусов базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии эпителия. Характерно повышенное коллагенообразование, формирование очагов перигландулярного склероза при отсутствии или слабой степени выраженности воспалительно-клеточной инфильтрации. Перестройка микрососудов заключается в редукции их количества, утолщении васкулярных стенок, дистрофии эндотелия, периваскулярном разрастании коллагеновых волокон.

Электронно-микроскопически преобладают дегенеративно-клеточные изменения эпителиальных и стромальных компонентов ПЖ. Ацинарный эпителий характеризуется неравномерной секрецией, особенно в экзокриноцитах главных желез, что проявляется уменьшением секреторного компартамента цитоплазмы и дистрофически-дегенеративными модификациями клеточных органелл. В эндотелии капилляров наблюдаются элементы дегенерации и низкий уровень микропиноцитоза, что свидетельствует о нарушении транскапиллярного обмена. Популяция гладкомышечных клеток отличается гетерогенностью и выраженными дистрофически-дегенеративными изменениями ультраструктурных элементов.

Выявленные особенности структурной реорганизации ПЖ при хроническом абактериальном простатите в основе своей, по-видимому, имеют мультифакторную природу. Важная роль, несомненно, принадлежит расстройствам микроциркуляции простаты. Вместе с тем у лиц данной когорты имеет место длительное влияние на организм комплекса производственных вредностей, таких как эпизодическое воздействие сернистого газа, аэрозоля серной кислоты, повышенной температуры, вибрации, что позволяет предположить значение неблагоприятных факторов химического производства в развитии хронической патологии ПЖ.

Список литературы

1. Бабанов С.А., Косарева О.В., Воробьева Е.В. Влияние локальной и общей вибрации на репродуктивное здоровье мужчин // Гигиена и санитария. – 2012. – № 1. – С. 27–29.
2. Дорофеев С.Д., Камалов А.А. Современные взгляды на проблему хронического простатита // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 7. – С. 492–496.
3. Измеров Н.Ф. Профессиональная патология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 784 с.
4. Киптилов А.В., Неймарк А.И., Лапий Г.А. Особенности заболеваний органов мочеполовой системы у мужчин, работающих на химическом производстве // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7. – С. 315–318.
5. Ковылина М.В. Современные возможности гистоморфологической оценки биоптатов предстательной железы: актуальность проблемы // Consilium medicum. – 2004. – Т. 6, № 7. – С. 525–529.

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. 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.

8. Усович А.К., Краснобаев В.А. Особенности структурной организации мышечной ткани и образование конкрементов в простате человека // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 4. – С. 81–86.

9. Bastian P.J., Nuhn P., Stadler T.C., Roosen A., Stief C.G. Prostatic inflammation and prostate cancer // Urologe A. – 2010. – Vol. 49, № 5. – P. 636–638.

10. Bergman J., Zeitlin S.I. Prostatitis and chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome // Expert. Rev. Neurother. – 2007. – Vol. 7, N 3. – P. 301–307.

11. Pontari M.A. Chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome // Urol. Clin. North. Am. – 2008. – Vol. 35, N 1. – P. 81–89.

12. Wang W., Bergh A., Damber J.E. Morphological transition of proliferative inflammatory atrophy to high-grade intraepithelial neoplasia and cancer in human prostate // Prostate. – 2009. – Vol. 69, № 13. – P. 1378–1386.

Referenses

1. Babanov S.A., Kosareva O.V., Vorobeva E.V. *Gigiena I sanitarija – Hygiene and sanitation*, 2012, no. 1, pp. 27–29.
2. Dorofeev S.D., Kamalov A.A. *Russkiy meditsinskiy zhurnal – Russian medical journal*, 2004, no. 7, pp. 492–496.
3. Izmerov N.F. *Professionalnaja patologiya. Natsionalnoe rukovodstvo. – Professional pathology. National guidelines*. Moscow, 2011, 784 p.
4. Kiptilov A.V., Neymark A.I., Lapii G.A. *Fundamentalnye issledovaniya – Fundamental research*, 2013, no. 7, pp. 315–318.
5. Kovylinina M.V. *Consilium medicum – Consilium medicum*, 2004, vol. 6, no. 7, pp. 525–529.
6. Lapii G.A., Nepomnyashchikh L.M., Kiptilov A.V., Neymark A.I. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny – Bulletin of experimental biology and medicine*, vol. 157, no. 3, pp. 381–387.
7. Neymark A.I., Ananiev V.A., Abdullaev N.A. *Bulleten SO RAMN – Bulletin SD RAMS*, 2008, vol. 134, no. 6, pp. 145–150.
8. Usovich A.K., Krasnobayev V.A. *Novosti khirurgii – Surgery news*, 2012, vol. 20, no. 4, pp. 81–86.
9. Bastian P.J., Nuhn P., Stadler T.C., Roosen A., Stief C.G. *Urologe A.*, 2010, vol. 49, no 5, pp. 636–638.
10. Bergman J., Zeitlin S.I. *Expert. Rev. Neurother*, 2007, vol. 7, no 3, pp. 301–307.
11. Pontari M.A. *Urol. Clin. North. Am.*, 2008, vol. 35, no 1, pp. 81–89.
12. Wang W., Bergh A., Damber J.E. *Prostate*, 2009, vol. 69, no 13, pp. 1378–1386.

Рецензенты:

Волков А.М., д.м.н., заведующий лабораторией патоморфологии и электронной микроскопии Новосибирского НИИ патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина МЗ РФ, г. Новосибирск;
Сидорова Л.Д., д.м.н., профессор, академик РАМН, профессор кафедры внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета МЗ РФ, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 11.04.2014.