



Что мы знаем о фиброзе при хроническом простатите

Фиброз предстательной железы, обусловленный хроническим воспалением, негативно сказывается на ее функциональной активности, ведет к нарушению уродинамики, снижению копулятивных и репродуктивных возможностей мужчины. Перспективы противомембранозной терапии хронического простатита рассматривались на сателлитном симпозиуме ООО «НПО Петровакс Фарм», который состоялся в рамках XVIII конгресса Российского общества урологов.



Профессор, д.м.н.
Е.В. Кульчавеня

Главный научный сотрудник Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза, профессор Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н. Екатерина Валерьевна КУЛЬЧАВЕНЯ отметила, что воспаление и фиброз ткани простаты – частая находка при патоморфологическом исследовании

Патогенетическое обоснование назначения противомембранозных препаратов больным хроническим простатитом

операционного материала или биоптатов¹⁻³. Воспалительный процесс в предстательной железе проходит ряд стадий: альтеративную фазу повреждения клеток, экссудативную фазу сосудистой реакции на повреждение (выход жидкости и клеток крови из сосудов в ткани), пролиферативную фазу заживления и репарации. Завершение продуктивной фазы воспаления сопровождается формированием очага склероза. Иначе говоря, если воспаление не разрешилось в острую фазу, то включаются механизмы патологического заживления через избыточную продукцию соединительной ткани с исходом в фиброз⁴. В исследованиях показана корреляция между интенсивностью воспаления, степенью фиброза и выраженностью

симптомов нижних мочевыводящих путей⁵. Установлено, что фиброз простаты в полтора раза снижает максимальную скорость потока мочи и интегральный показатель микроциркуляции, на 60% уменьшает среднюю скорость потока мочи⁶. Более того, хроническое воспаление предстательной железы способствует также фиброзированию кавернозных тел, что может приводить к эректильной дисфункции⁷. В связи с этим восстановление микроциркуляции и устранение склероза – важнейшие задачи при лечении хронического простатита⁸. В рубцово-измененных тканях повышено содержание коллагеновых волокон и сульфатированных гликозаминогликанов (мукополисахаридов), производных гиалуроновой кислоты. Они в составе

¹ Wong L., Hutson P.R., Bushman W. Resolution of chronic bacterial-induced prostatic inflammation reverses established fibrosis // Prostate. 2015. Vol. 75. № 1. P. 23–32.

² Nickel J.C., Roehrborn C.G., O'Leary M.P. et al. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial // Eur. Urol. 2008. Vol. 54. № 6. P. 1379–1384.

³ Roehrborn C.G. Definition of at-risk patients: baseline variables // BJU Int. 2006. Vol. 97. Suppl. 2. P. 7–11.

⁴ Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия: учебник / под ред. В.С. Паукова. 6-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.

⁵ Rodriguez-Nieves J.A., Macoska J.A. Prostatic fibrosis, lower urinary tract symptoms, and BPH // Nat. Rev. Urol. 2013. Vol. 10. № 9. P. 546–550.

⁶ Кульчавеня Е.В., Швецова О.П., Бреусов А.А. Обоснование назначения и эффективность препарата Лонгидаза у больных хроническим простатитом // Урология. 2018. № 4. С. 64–71.

⁷ Hu Y., Niu X., Wang G. et al. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome impairs erectile function through increased endothelial dysfunction, oxidative stress, apoptosis, and corporal fibrosis in a rat model // Andrology. 2016. Vol. 4. № 6. P. 1209–1216.

⁸ Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Сегал А.С. Лонгидаза в терапии хронического простатита // Иммунология. 2006. Т. 27. № 2. С. 119–121.



Сателлитный симпозиум ООО «НПО Петровакс Фарм»

протеогликанов заполняют межклеточное пространство соединительной ткани, образуя высокогидрофильный гель – «скелет». Группу ферментов различного происхождения, способных расщеплять кислые мукополисахариды и тем самым улучшать проницаемость соединительных тканей, называют гиалуронидазой.

Для применения в клинической практике разработана стабилизированная гиалуронидаза с пролонгированным действием – препарат Лонгидаза®. Биохимическими, иммунологическими, гистологическими и электронно-микроскопическими исследованиями доказано, что препарат Лонгидаза® не повреждает нормальную соединительную ткань, а вызывает деструкцию измененной по составу и структуре соединительной ткани в области фиброза.

Назначение препарата Лонгидаза® при хроническом простатите патогенетически обоснованно. Препарат оказывает прямое противовоспалительное действие, где важную роль играют снижение медиаторов воспаления (интерлейкин 1-бета и фактор некроза опухоли альфа), его антирадикальная, антиоксидантная активность, а также способность связывать ионизированные атомы металлов. Кроме того, Лонгидаза® улучшает микроциркуляцию в ткани предстательной железы, увеличивает биодоступность антибактериальных препаратов. На фоне применения препарата Лонгидаза® происходит регресс фиброза в ткани предстательной железы за счет гидролиза гликозаминогликанов, составляющих основу межклеточного матрикса.

Эффективность препарата Лонгидаза® оценивалась в проспективном рандомизированном сравнительном исследовании с участием двух групп больных хроническим абактериальным простатитом с признаками воспаления. Всем пациентам была назначена стандартная терапия. В дополнение в основной группе больные по-

Лонгидаза® оказывает прямое противовоспалительное действие, где важную роль играют снижение медиаторов воспаления (интерлейкина 1-бета и фактора некроза опухоли альфа), антирадикальная, антиоксидантная активность препарата, а также его способность связывать ионизированные атомы металлов. Кроме того, Лонгидаза® улучшает микроциркуляцию в ткани предстательной железы, увеличивает биодоступность антибактериальных препаратов

лучали суппозитории Лонгидаза® 3000 МЕ, в контрольной группе – суппозитории с метилурацилом 500 мг. Схема лечения в обеих группах была одинаковой – суппозитории вводились три раза в неделю, всего 20 суппозитория на курс.

В основной и контрольной группах наблюдались значительные достоверные различия по динамике нормализации скорости потока мочи, уровню микроциркуляции и степени воспаления. Так, в группе лечения препаратом Лонгидаза® достигнуто статистически значимое улучшение микроциркуляции на 25%, по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Если ее нарушение – ключевой момент хронического воспаления, то ее восстановление закономерно приводит к снижению отека тканей, усиливает отток воспалительного секрета, что опосредованно купирует воспаление. Обратное развитие воспаления и улучшение микроциркуляции предупреждают избыточное образование фибробластов и положительно влияют на параметры мочеиспускания. В результате в группе применения препарата Лонгидаза® сумма баллов по Шкале оценки симптомов хронического простатита Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index – NIH-CPSI) снизилась на 14,1, в то время как в контрольной группе – на 4,5 (результаты статистически значимы).

О противовоспалительной активности препарата Лонгидаза® свиде-

тельствовало значительное уменьшение уровня лейкоцитов в секрете простаты. Противофиброзная активность препарата позволяла достоверно улучшить параметры уродинамики и микроциркуляции. Эффективность комплексной терапии с достижением отличного результата (полного клинического выздоровления) на фоне применения препарата Лонгидаза® была выше на 19,4% по сравнению с группой пациентов, получавших базисную терапию.

Результаты исследования показали, что фиброз предстательной железы достоверно ухудшает локальную микроциркуляцию, а также негативно влияет на качество мочеиспускания. Следовательно, степень нарушения микроциркуляции и уродинамики опосредованно подтверждает фиброзирование простаты при хроническом простатите. Антисклеротическая ферментотерапия препаратом Лонгидаза® приводила к достоверному снижению выраженности симптоматики хронического абактериального простатита, увеличению максимальной скорости потока мочи и улучшению микроциркуляции простаты, а также уменьшению уровня лейкоцитов в секрете простаты. «Это свидетельствует о купировании воспаления и обосновывает включение препарата Лонгидаза® в комплексную терапию хронического простатита», – отметила профессор Е.В. Кульчавеня в заключение.

урология



Профессор, д.м.н.
М.И. Коган

Морфологические доказательства ишемической природы фиброза при синдроме хронической тазовой боли

категории IIIВ отличается от категории II, который вызывается известными уропатогенами, и категории IIIА, хотя клинически они во многом схожи^{9, 10}. Однако причины и механизмы развития простатита категории IIIВ остаются недостаточно изученными. В проспективное рандомизированное открытое сравнительное исследование были включены 249 мужчин. В первую группу вошли пациенты с простатитом категории IIIА, во вторую – с простатитом категории IIIВ. По возрасту и длительности болезни группы не отличались. Однако оказалось, что пациенты с простатитом категории IIIВ объективно испытывали значительно более сильную боль (по шкале NIH-CPSI и Визуальной аналоговой шкале)¹¹. В этой же группе были выраженные симптомы нижних мочевых путей и хуже качество жизни, а также выше частота эректильной дисфункции, причем чаще отмечались сексуальные нарушения умеренной, значительной и тяжелой степени. Полученные данные

свидетельствуют о том, что простатит категории IIIВ клинически протекает тяжелее, чем простатит категории IIIА. Биохимические исследования секрета простаты показали, что при воспалительном поражении (категория IIIА) активировалась антиоксидантная защита: уровни супероксиддисмутазы и каталазы превышали норму. При невоспалительном простатите (категория IIIВ) имело место значительное истощение энергетических источников в простате при интенсивных гликолитических процессах. По данным исследования профиля липидов крови, нормальный уровень липидов отмечался у 78,4% пациентов с простатитом категории IIIА и только у 19% пациентов с простатитом категории IIIВ¹². При этом гиперлипидемия достоверно усугубляла тяжесть клинических симптомов простатита категории IIIВ. Обобщая полученные данные, можно сделать вывод о том, что результаты биохимических исследований указывают на изменения в системе перекис-

Продолжил симпозиум д.м.н., профессор Михаил Иосифович КОГАН (Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону). Он обратился к классификации, предложенной Национальным институтом здоровья США (1995), согласно которой выделяют четыре категории простатита:

- I – острый бактериальный простатит;
- II – хронический бактериальный простатит;
- III – хронический абактериальный простатит/синдром хронической тазовой боли:
 - ✓ А – воспалительный (наличие лейкоцитов в семенной жидкости/секрете предстательной железы/третьей порции мочи);
 - ✓ В – невоспалительный (отсутствии лейкоцитов в семенной жидкости/секрете простаты/третьей порции мочи);
- IV – бессимптомный воспалительный простатит.

Многочисленные исследования текущего десятилетия убедительно доказали, что простатит

Фиброз предстательной железы – патобиологический феномен. Есть все основания предполагать, что одна из его причин – хронический тазовый артериальный ишемический процесс. Ишемические поражения артерий приводят к формированию болевого синдрома, который не имеет инфекционной или другой воспалительной природы

⁹ Anothaisintawee T., Attia J., Nickel J.C. et al. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis // JAMA. 2011. Vol. 305. № 1. P. 78–86.

¹⁰ Zaitsev A.V., Pushkar D.Y., Khodyreva L.A., Dudareva A.A. Bacterial prostatitis and prostatic fibrosis: modern view on the treatment and prophylaxis // Urology. 2016. № 4. P. 114–120.

¹¹ Kogan M., Belousov I., Afoko A.A., Shangichev A.V. Relationship of LUTS and CPPS in men with pelvic hemodynamic disorders // Eur. Urol. Suppl. 2009. Vol. 8. № 4. P. 258.

¹² Belousov I.I., Chernogubova E.A., Kogan M.I. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of non-inflammatory form of chronic abacterial prostatitis // Urology. 2013. № 3. P. 39–42.



Сателлитный симпозиум ООО «НПО Петровакс Фарм»

ного окисления липидов/антиоксидантной защиты, что свидетельствует о выраженной тканевой гипоксии.

Были изучены особенности артериальной гемодинамики простаты при хроническом простатите воспалительной и невоспалительной природы. С помощью стандартизованного метода – цветного доплерографического картирования определяли скорость кровотока в капсулярных артериях, артериях по ходу уретры и семявыносящих протоков. Пиковая систолическая скорость артериального простатического кровотока существенно отличалась в группах. У пациентов с невоспалительной формой простатита (категория IIIB) кровоток в капсулярных артериях был ослаблен в большей степени, чем у пациентов с воспалительной формой (категория IIIA). Иначе говоря, степень редукции артери-

альной гемодинамики при разных формах хронического простатита значительно варьировалась. Высокая степень редукции, отображающая гипоксию, была характерна для хронического простатита категории IIIB. При этом с наиболее тяжелыми нарушениями артериального притока к простате коррелировали более интенсивные симптомы¹³.

В рамках исследования выполняли прижизненную пункционную трансректальную биопсию простаты у больных простатитом категории IIIB и тяжелым болевым синдромом. По данным световой микроскопии, отмечались сужение просвета артериол за счет спазма гладких мышц и парциального гиалиноза их стенки, очаги выраженного периваскулярного и межмышечного фиброза.

Таким образом, фиброз предстательной железы – патобио-

логический феномен. Есть все основания предполагать, что одна из его причин – хронический тазовый артериальный ишемический процесс. Отсутствие воспалительных инфильтративных изменений в предстательной железе при фиброзировании на фоне поврежденного микроциркуляторного русла у больных с простатитом категории IIIB позволяет не рассматривать это состояние как простатит. По мнению М.И. Когана, хронический ишемический фиброз предстательной железы (простатит категории IIIB) – не первичная болезнь предстательной железы, а следствие нарушений сосудистого русла таза. Ишемические поражения артерий приводят к формированию болевого синдрома, который не имеет инфекционной или другой воспалительной природы.

Хронический простатит как причина бесплодного брака

Одной из самых дискуссионных форм простатита – бессимптомному воспалительному простатиту (категория IV) и его роли в мужском бесплодии посвятил доклад к.м.н. Денис Геннадьевич ПОЧЕРНИКОВ (Ивановская государственная медицинская академия).

Поскольку простатит категории IV протекает без характерных проявлений, то воспалительный процесс годами скрыто разрушает здоровье мужчины, в том числе негативно влияет на его репродуктивную функцию. Хронический воспалительный процесс и инфекция в предстательной железе способны приводить к подавлению сперматогенеза, нарушая количественный и качественный состав семенной жидкости. Результатом хронического воспаления из-за склерозиро-

вания и фиброзирования протоков семявыносящих путей может стать их обструкция. Тот факт, что препарат Лонгидаза® инициирует деструкцию разросшейся на фоне хронического воспаления соединительной ткани, обуславливает потенциал ее применения в данной ситуации. Установлено, что препарат Лонгидаза® обладает способностью не только рассасывать спайки, келоидные рубцы, склеротическую ткань, но и подавлять рост соединительной ткани при ее избыточном образовании, что особенно важно при рубцовых изменениях в репродуктивной системе мужчины, приводящих к обструктивной азооспермии¹⁴.

При хронической непроходимости семявыносящих путей повышена вероятность развития аутоиммунного бесплодия. Оно характеризу-



К.м.н.
Д.Г. Почерников

ется появлением антиспермальных антител (АСАТ) в сперме. АСАТ связываются со сперматозоидами, в результате снижается их подвижность, изменяются морфологические свойства, нарушается процесс капацитации и акросомии.

Д.Г. Почерников запатентовал способ лечения аутоиммунного бесплодия с помощью препарата Лонгидаза® (по 3000 МЕ два раза

¹³ Kogan M., Belousov I., Palenui A., Nelassov N. Transrectal color doppler imaging in chronic prostatitis IIIB // Ultrasound Med. Biol. 2006. Vol. 32. № 5. P. 97.

¹⁴ Почерников Д.Г., Стрельников А.И., Яковлева Л.В. Способ лечения обструктивной азооспермии и криптозооспермии у пациентов с хроническим простатитом: патент № 2586305. Опубликовано 16.05.2016.



На фоне лечения аутоиммунного бесплодия препаратом Лонгидаза® (по 3000 МЕ два раза в неделю внутримышечно в течение трех месяцев) наблюдалось снижение концентрации АСАТ на поверхности сперматозоидов и в спермальной жидкости, что позволило нормализовать рН и вязкость эякулята, увеличить количество сперматозоидов категории А и В, уменьшить количество патологических форм сперматозоидов

в неделю внутримышечно в течение трех месяцев). На фоне терапии наблюдалось снижение концентрации АСАТ на поверхности сперматозоидов и в спермальной жидкости, что позволило нормализовать вязкость эякулята и рН, увеличить количество сперматозоидов категории А и В, уменьшить количество патологических форм сперматозоидов.

В клиническом исследовании введение препарата Лонгидаза® 3000 МЕ внутримышечно два раза в неделю уже через месяц привело к статистически значимому снижению уровня АСАТ. Полученные данные позволили авторам сделать

вывод о том, что Лонгидаза® – высокоэффективное патогенетическое средство для терапии аутоиммунного мужского бесплодия на фоне хронического простатита¹⁵.

Докладчик разобрал несколько клинических случаев лечения пациентов с хроническим простатитом и бесплодием. Всем пациентам выполнялся анализ эякулята и/или секрета простаты методом ПЦР в реальном времени или бактериологический анализ спермы. Для клинической картины был характерен повышенный уровень АСАТ, диагностировалась азооспермия, олигозооспермия или криптозооспермия. Пациентам,

как правило, назначали монотерапию препаратом Лонгидаза®. Через три – пять инъекций проводили контрольный анализ (посев) секрета простаты или эякулята. При контрольном обследовании количество АСАТ в спермальной жидкости и адгезированной на сперматозоидах было в пределах нормы. Отмечалось улучшение качественных показателей спермограммы (в том числе нормализация вязкости эякулята, увеличение количества сперматозоидов категории А и В, уменьшение количества патологических форм сперматозоидов, исчезновение агглютинации и агломерации сперматозоидов, нормализация рН). Это повышало вероятность наступления беременности как естественным образом, так и в программе вспомогательных репродуктивных технологий.

По мнению Д.Г. Почерникова, препарат Лонгидаза® может применяться при любых формах простатита:

- при категории I и II – совместно с антибактериальными препаратами;
- категории IIIA/IIIB – в виде монотерапии или в комбинации с альфа-адреноблокаторами;
- категории IV – в виде монотерапии или в комбинации с неантибактериальными препаратами.

Заключение

Лонгидаза (ООО «НПО Петровакс Фарм») – ферментный препарат, который содержит конъюгат высокоочищенного фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем. Гиалуронидаза улучшает проницаемость тканей, их трофику, повышает эластичность рубцово-измененных участков, способствует рассасыванию гематом. Действие гиалуронидазы направлено на гидролиз матрикса соединительной ткани.

Доказана эффективность использования препарата Лонгидаза® в лечении больных острым и хроническим простатитом. Препарат улучшает микроциркуляцию в очаге воспаления, оказывает выраженное противофиброзное, противовоспалительное, противовоспалительное, противотечное действие. На фоне терапии препаратом Лонгидаза® увеличивается биодоступность антибактериальных препаратов, снижается риск осложнения и рецидивов заболевания, улучшается функция предстательной железы. Препарат

Лонгидаза® уменьшает распространенность и плотность фиброзной ткани в предстательной железе – субстрата, обуславливающего дизурию и болевую симптоматику при хроническом простатите.

Лонгидаза® также считается высокоэффективным патогенетическим средством для лечения аутоиммунного мужского бесплодия на фоне хронического простатита. Доказано, что ее применение снижает частоту выявления АСАТ и повышает вероятность естественного зачатия или наступления беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. 🌐

¹⁵ Почерников Д.Г., Винокуров Е.Ю., Стрельников А.И., Яковлева Л.В. Опыт лечения аутоиммунного мужского бесплодия у пациентов с хроническим простатитом категории 4 // Урология. 2014. № 6. С. 75–81.