

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ****Александр Израилевич НЕЙМАРК<sup>1</sup>, Владимир Александрович АНАНЬЕВ<sup>1</sup>, Натиг Ариф-оглы АБДУЛЛАЕВ<sup>2</sup>**<sup>1</sup> ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава

656038, Барнаул, пр. Ленина, 40

<sup>2</sup> ГУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН

630117, Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2

Проведено клинко-морфологическое исследование предстательной железы у больных вибрационной болезнью. К особенностям вибрационной простатопатии относятся более выраженное и часто встречающееся уменьшение размеров простаты, нечеткость ее контура и появление участков с измененной плотностью (фиброз, кальцинаты, инфильтрация, кисты) как в центральных, так и в периферических зонах железы. Патоморфологические изменения предстательной железы заключаются в значительной редукции микрососудов и простатических желез, особенно в центральной (периуретральной) зоне, гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток и выраженном фиброзе и гиперэластозе стромы органа при отсутствии воспалительно-клеточной инфильтрации. Морфологические данные, характеризующие редукцию микрососудов в предстательной железе при действии общей вибрации, подтверждаются результатами доплеровского сканирования, отражающими снижение уровня кровоснабжения органа.

**Ключевые слова:** вибрационная болезнь, предстательная железа, доплеровское ультразвуковое исследование, патоморфология.

Проблема диагностики, лечения и профилактики заболеваний предстательной железы различного генеза сохраняет свою значимость и является важнейшей составной частью концепции сохранения мужского здоровья в целом. Первое место в структуре заболеваемости предстательной железы занимает хронический простатит, в развитии которого ведущая роль отводится инфекционному процессу и застойным явлениям в мочеполовой системе мужчин [1, 2]. В то же время следует отметить, что в последние десятилетия на рост хронических заболеваний предстательной железы оказывают влияние не только факторы инфекционной природы, обуславливающие, как правило, развитие воспалительного процесса, но и мало учитываемые ранее факторы физической природы (естественного или техногенного происхождения). Среди таких неблагоприятных факторов, оказывающих существенное влияние на биологические процессы в органах и тканях и способных вызывать их патологические изменения, необходимо выделить охлаждение и вибрацию.

Изучение влияния локальной и общей вибрации на организм человека, отдельные органы и ткани обусловлено значительным распространением этого фактора и его ролью в осуществлении жизненно важных процессов [3]. Отрицательное воздействие вибрации проявляется не только в возникновении неприят-

ных ощущений, но при длительном действии — и в развитии различных патологий, в частности, вибрационной болезни [4, 5]. Особую актуальность эти вопросы приобретают у представителей профессий, ассоциированных с длительным воздействием вибрационного фактора, — водителей автотранспорта, сельскохозяйственной техники. К известным проявлениям вибрационной болезни, основу которой составляют микроангио- и висцеропатии [5, 6], в последнее время добавились часто выявляемые хронические заболевания предстательной железы и сопутствующие нарушения репродуктивной функции мужчин. В то же время детальные исследования влияния вибрации как распространенного фактора профессиональной вредности на предстательную железу и состояние ее гемодинамики практически отсутствуют.

Цель исследования — изучить характер патоморфологических изменений предстательной железы при вибрационной болезни в сопоставлении с данными функционального исследования кровоснабжения органа.

**Материал и методы исследования**

Проведено комплексное клинко-функциональное обследование 31 пациента (механизаторов сельского хозяйства), страдающего вибрационной болезнью (от воздействия общей вибрации) с установленным диагнозом «хронический простатит» из отделения профпа-

*Неймарк А.И.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии*Ананьев В.А.* — ассистент кафедры урологии*Абдуллаев Н.А.* — канд.м.н., старш.н.с. лаб. клинической морфологии, гастроэнтерологии и гепатологии

тологии ГУЗ Краевая клиническая больница г. Барнаула. Исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской Декларации (2000 г.). Средний возраст пациентов составил  $54,2 \pm 6,7$  лет, 96,8% обследованных пациентов имели трудовой стаж от 10 до 39 лет (средний трудовой стаж —  $27,5 \pm 5,6$  лет). Средняя продолжительность хронического простатита в исследуемой группе составила  $8,6 \pm 5,3$  лет (колебалась от 1 до 20 лет). Всем больным проведено микроскопическое и иммунологическое исследование содержимого уретры на наличие инфекций, передаваемых половым путем. Пациенты с выявленной венерической инфекцией в исследование не включались.

При обследовании пациентов использовали ультразвуковое исследование (с помощью аппарата «Hitachi-515», Япония) и цветное доплеровское картирование предстательной железы. При ультразвуковом исследовании оценивали размеры и объем железы, ее симметричность, контуры. Учитывали также состояние капсулы и семенных пузырьков, наличие дополнительных структур.

Доплеровское ультразвуковое исследование осуществляли общепринятым способом с последовательным проведением трансабдоминального и трансректального сканирования [7]. Использовали стандартные ультразвуковые электронные конвексные датчики с частотой 3,5 МГц для трансабдоминального и 47,0 МГц для трансректального исследования. Цветное сканирование является ультразвуковой технологией визуализации кровотока, основанной на регистрации скоростей движения крови, кодирования этих скоростей разными цветами и наложения полученной картины на двухмерное черно-белое изображение исследуемого органа [8]. Оценку формы, размеров, эхогенности и эхоструктуры предстательной железы в В-режиме проводили по общепринятым критериям [7].

Для определения размерных и функциональных показателей предстательной железы в норме были обследованы 11 добровольцев, которые составили группу сравнения. Все они были признаны здоровыми на основании комплексного урологического обследования, включавшего клиническое обследование, пальцевое ректальное исследование, трансабдоминальное и трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы.

Тонкоигольные биоптаты получены у 23 пациентов (средний возраст —  $52,1 \pm 5,7$  лет, продолжительность воздействия общей вибрации —  $24,8 \pm 6,1$  лет) из центральных и пери-

ферических отделов предстательной железы. От взятых биоптатов (столбиков ткани длиной 4–15 мм, шириной около 1 мм) отделяли небольшие образцы размерами  $1 \text{ мм}^3$ , которые фиксировали в 4%-м параформальдегиде, постфиксировали в четырехокиси осмия и заливали в смесь эпона и аралдита для получения полутонких и ультратонких срезов. Остальные фрагменты фиксировали в 10%-м нейтральном формалине для получения парафиновых срезов.

Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону, ставили PAS-реакцию. Полутонкие срезы окрашивали азуром II. Исследование парафиновых и полутонких срезов проводили в универсальном световом микроскопе Leica DM 4000B (Германия). Микрофотографии получали с использованием цифровой фотокамеры Leica DFC 320 (Германия) и компьютерной программы Leica QWin V3.

Ультратонкие срезы, контрастированные уранилацетатом и цитратом свинца, анализировали в электронном микроскопе JEM 1010 при ускоряющем напряжении 40 кВ.

Количественные данные обработаны с помощью адекватных статистических методов с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 6.0, StatSoft Inc. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — ошибка среднего. Достоверность различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

### Результаты исследования

Субъективными проявлениями патологии предстательной железы у пациентов с вибрационной болезнью чаще всего были затрудненное мочеиспускание (в 45,2% случаев), учащенное мочеиспускание (29% пациентов). Спецификой вибрационной простатопатии было преобладание симптомов инфравезикальной обструкции и относительная редкость ирритативных симптомов и выделений из уретры.

При трансректальном ультразвуковом исследовании у всех больных, подвергавшихся действию общей вибрации, выявлены различные патологические изменения предстательной железы. У 18 человек (58,1%) размеры железы были в норме, у 10 (32,3%) — уменьшены, у 3 больных (9,7%) обнаружено незначительное увеличение простаты. Контуры предстательной железы у 14 больных (45,2%) были четкими и ровными; у 17 больных (54,8%) определялась нечеткость контуров железы, их размытость и прерывистость. Эхоструктура органа у всех больных (100%) была изменена, неоднородна, встречались участки как повышенной (фиброз, кальцинаты, инфильтраты), так и пониженной эхогенности. В предстательной железе

определялись гипер- и гипоехогенные включения размерами 2–4 мм. При этом изменения носили диффузный характер с поражением как центральных, так и периферических зон железы. Для сравнения можно отметить, что у больных хроническим простатитом без воздействия фактора вибрации эти изменения локализируются преимущественно в периферических зонах органа [1, 2].

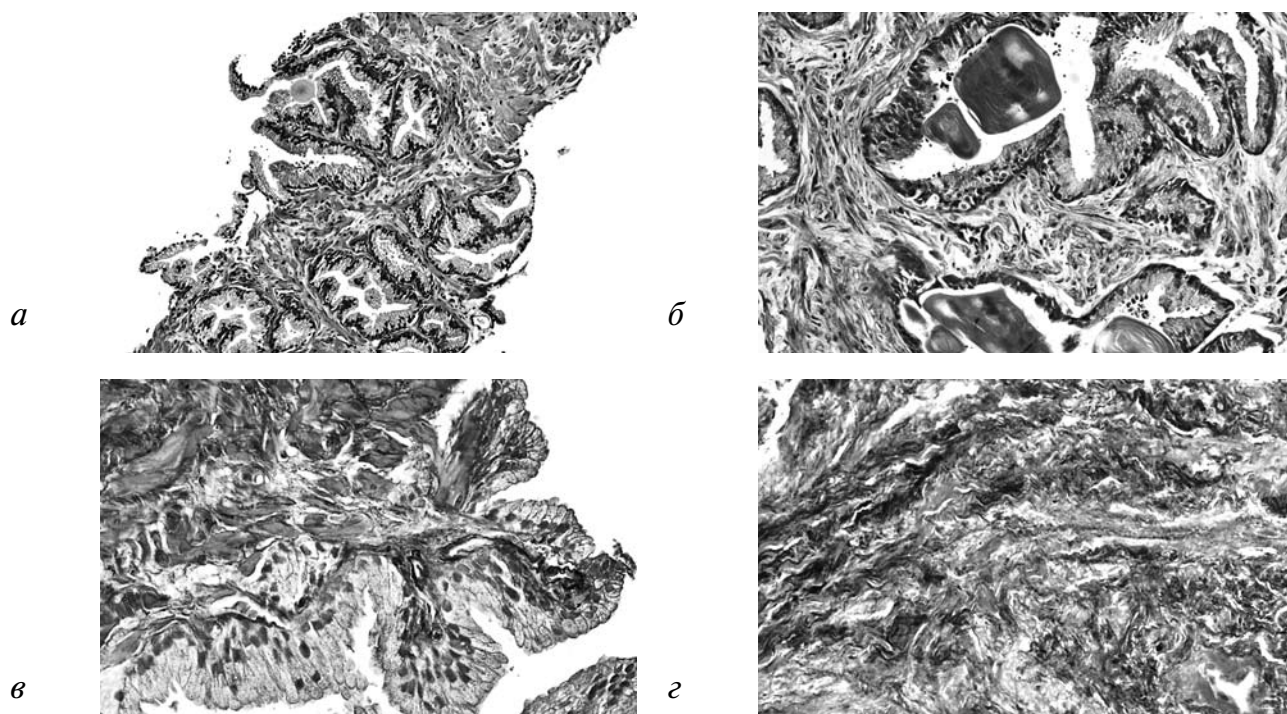
Оценка васкуляризации и гемодинамики предстательной железы у больных вибрационной болезнью выявила значимые изменения. Воздействие указанного фактора профессиональной вредности обусловило уменьшение калибра сосудов и снижение плотности васкуляризации предстательной железы, снижение линейных скоростей кровотока в простатических артериях и увеличение периферического сосудистого сопротивления. Диаметр визуализированных сосудов пациентов в сравнении со здоровыми мужчинами был снижен в центральной зоне в 1,9 раза, а в периферической в 2,1 раза (соответственно до  $0,031 \pm 0,003$  и  $0,029 \pm 0,002$  см, в контроле —  $0,06 \pm 0,004$  см). Плотность сосудистого сплетения была снижена в центральной и периферической зонах в 4,1 раза (соответственно с  $2,25 \pm 0,19$  и  $1,20 \pm 0,35$  сосуд/см<sup>3</sup> до  $0,55 \pm 0,34$  и  $0,29 \pm 0,19$  сосуд/см<sup>3</sup>,  $p < 0,001$  в сравнении со здоровыми лицами). Показатели пиковой линейной скорости кровотока при воздействии вибрации уменьшились в центральной и периферической зонах предстательной железы в 2,2 раза (соответственно с  $12,9 \pm 0,74$  и  $11,8 \pm 0,45$  см/с до  $5,86 \pm 0,48$  и  $5,40 \pm 0,41$  см/с,  $p < 0,001$ ). Средняя диастолическая линейная скорость кровотока была снижена в центральной и периферической зонах в 2,2 раза (соответственно с  $4,97 \pm 0,31$  и  $4,21 \pm 0,025$  см/с до  $2,25 \pm 0,4$  и  $1,91 \pm 0,25$  см/с,  $p < 0,001$  в сравнении со здоровыми лицами). Значение средней скорости кровотока было снижено в центральной зоне в 2 раза (с  $8,08 \pm 0,43$  до  $4,0 \pm 0,41$  см/с,  $p < 0,001$ ), а в периферической — в 2,2 раза (с  $7,37 \pm 0,26$  до  $3,35 \pm 0,38$  см/с,  $p < 0,001$ ). Эти изменения закономерно привели к уменьшению объемной скорости кровотока простаты, свидетельствуя о значительно ухудшенных условиях гемодинамики.

При светооптическом исследовании биоптатов предстательной железы проводилось сопоставление характера и выраженности патоморфологических изменений в центральной и периферической зонах. В центральной (периуретральной) зоне предстательной железы в норме располагаются слизистые (внутренние) простатические железы, концевые отделы которых выстланы преимущественно однорядным

(реже двурядным) кубическим или призматическим эпителием. В периферической зоне предстательной железы сосредоточены разветвленные концевые отделы главных (наружных) простатических желез, которые составляют ее основную массу. Между центральной и периферической зонами различают также промежуточную зону, в которой содержатся подслизистые (промежуточные) железы. Выводные протоки слизистых желез открываются в уретру, а подслизистых и главных желез — по краям семенного бугорка. Строма предстательной железы представлена большим количеством сосудов и нервных волокон. Концевые отделы желез и выводные протоки окружены широкими волокнисто-мышечными тяжами (с большим количеством эластических волокон), которые связаны с капсулой органа и при своем сокращении способствуют выбросу содержимого простатических желез в уретру.

В биоптатах из периферической зоны предстательной железы, взятых у больных вибрационной болезнью, отмечалось уменьшение числа и размеров главных желез. Просветы желез на срезах имели в основном складчатый рельеф (рис. 1, а), в них содержались фрагменты слущенных эпителиальных клеток, мелковезикулярных образований (возможно, апикальных участков эпителиоцитов с секреторными гранулами), различные по форме и размерам простатические конкременты (конкреции). В некоторых железах простатические конкременты, которые имели преимущественно слоистое строение, достигали больших размеров, образовывали скопления и полностью обтурировали просветы желез (рис. 1, б). Отмечалось иногда даже своеобразное растяжение концевых отделов главных желез в результате образования огромных конкрементов. В таких участках отмечалось выраженное уплощение эпителиального пласта, его частичная десквамация.

В большинстве случаев концевые отделы главных простатических желез были выстланы двурядным цилиндрическим эпителием (рис. 2, а). Эпителиальная выстилка казалась многослойной только на тангенциальных срезах выдающихся в просвет желез складок, образуемых эпителием и подлежащей соединительной тканью. В некоторых железах наблюдалась неравномерная толщина эпителиальной выстилки, отмечалось значительное уплощение эпителиоцитов, что позволяло говорить об очаговой атрофии эпителиального пласта. Основной клеточной популяцией были главные (секреторные) клетки с базально смещенным ядром и большим количеством секреторных гранул; базальные клетки встречались редко. Следует



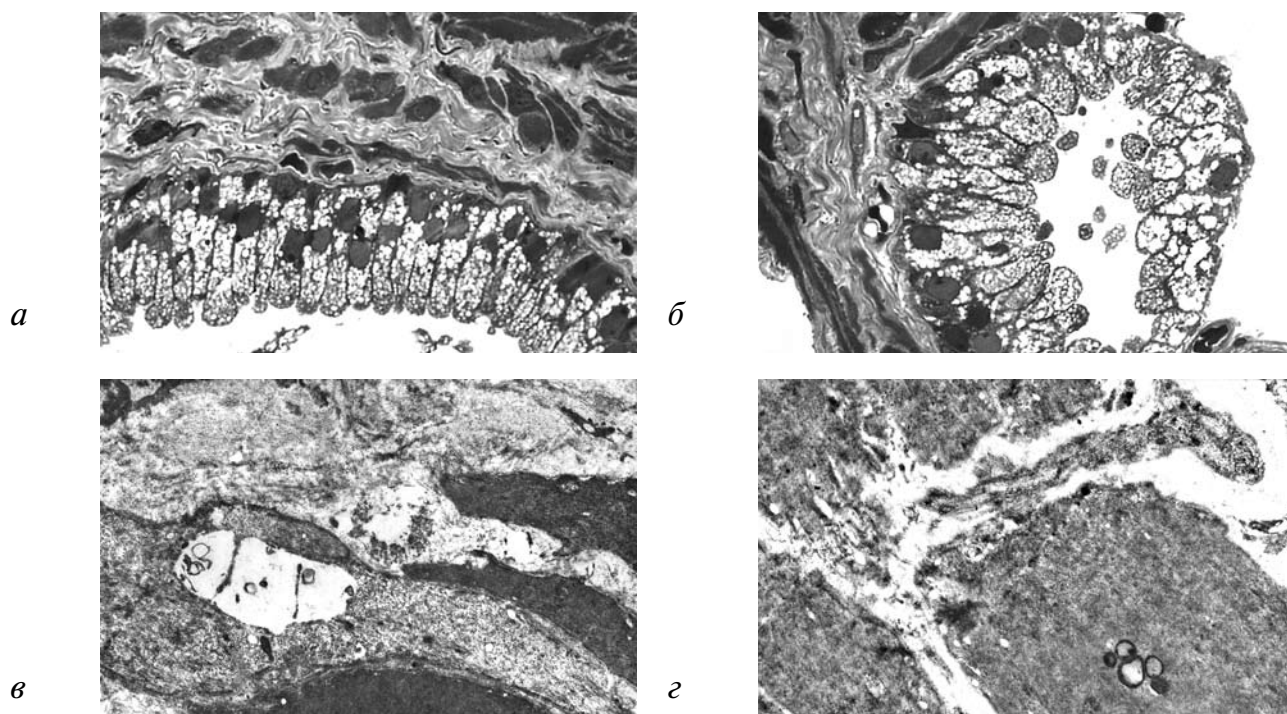
**Рис. 1.** Патоморфологические изменения простаты при вибрационной болезни. а — биоптат периферической части простаты, в просветах разветвленных концевых отделов главных желез фрагменты эпителиальных клеток, везикулярные образования и простатические конкременты. Окраска гематоксилином и эозином, увел. 120; б — множественные простатические конкременты в просветах концевых отделов главных желез. PAS-реакция, увел. 200; в — выраженный фиброз и гиперэластоз соединительнотканно-мышечной стромы железы. Окраска по ван Гизону, увел. 400; г — биоптат периуретральной части простаты, выраженный гиперэластоз и collagenоз стромы. Окраска по ван Гизону, увел. 400.

отметить, что большинство главных клеток сохраняли свою секреторную активность. Распространенным явлением было отшнуровывание апикальных частей главных эпителиоцитов (своеобразный клазматоз) с содержащимися в них секреторными гранулами (рис. 2, б). Такие многочисленные образования в концевых отделах главных простатических желез, возможно, являются структурной первоосновой для формирующихся в дальнейшем простатических конкрементов и кальцификатов. Следует также отметить утолщение базальных мембран в концевых отделах желез, которое сопровождалось, как правило, выраженным фиброзом подэпителиальной соединительнотканной основы (рис. 2, а).

Строма периферической зоны предстательной железы была представлена в основном утолщенными пучками гипертрофированных гладкомышечных клеток, оплетенных многочисленными коллагеновыми и эластическими волокнами (рис. 1, в). Практически повсеместно отмечался гиперэластоз, особенно выраженный вблизи концевых отделов желез. Количество капилляров в подэпителиальной строме было уменьшено, большая их часть была подвержена аневризмоподобным изменениям.

Стенки артериол часто были утолщены, отмечался их гиалиноз и фиброз; в большинстве кровеносных сосудов наблюдалась структурно-функциональная гетерогенность эндотелиоцитов, отмечались как их некробиоз, так и гипертрофия. Воспалительная инфильтрация в железах и соединительнотканно-мышечной строме отсутствовала.

Особо следует отметить выраженные дистрофические изменения гладкомышечных клеток, образующих строму периферической зоны предстательной железы. При светооптическом исследовании в большинстве клеток наблюдалось образование «опустошенных» зон вокруг ядер. При электронно-микроскопическом анализе отмечалась значительная гетерогенность гладкомышечных клеток, в популяции которых различались клетки с электронно-плотной и умеренно плотной цитоплазмой (рис. 2, в). В клетках с умеренно плотной цитоплазмой практически всегда присутствовали полиморфные аутофагические вакуоли, различались немногочисленные профили везикул и цистерн цитоплазматической сети. В основном ультраструктура гладкомышечных клеток была мономорфной из-за преобладания в цитоплазме актиновых миофиламентов (рис. 2, г). В неко-



**Рис. 2.** Морфологические изменения эпителиальной выстилки желез и гладкомышечных клеток простаты при вибрационной болезни. а — выраженный collagenоз собственной пластинки слизистой оболочки концевых отделов главных желез при сохранении секреторной активности главных секреторных эпителиоцитов. Полутонкий срез, окраска азуром II, увел. 1000; б — отшнуровывающиеся в просвет железы апикальные фрагменты главных эпителиальных клеток с секреторными гранулами. Полутонкий срез, окраска азуром II, увел. 1000; в — гетерогенность гладкомышечных клеток, формирование аутофагических вакуолей в клетках с меньшей электронной плотностью, увел. 5000; г — мономорфность ультраструктуры гладкомышечных клеток, преобладание в цитоплазме актиновых миофиламентов, увел. 6000. в-г — электронограммы.

торых гладкомышечных клетках наблюдалось расширение межмембранного околоядерного пространства.

В биоптатах из центральной (периуретральной) зоны предстательной железы у больных вибрационной болезнью практически полностью отсутствовали простатические железы. Фрагменты ткани были представлены грубоволокнистой стромой, в которой различались единичные кровеносные сосуды (рис. 1, г). Так же, как и в периферической зоне, здесь располагались многочисленные утолщенные гладкомышечные пучки, которые были оплетены утолщенными пучками коллагеновых волокон. Значительно был выражен гиперэластоз, утолщенные пучки эластических волокон были сопоставимы по своим размерам с пучками коллагеновых волокон. В центральной зоне, так же как и в периферической, отсутствовала воспалительноклеточная инфильтрация.

Результаты доплеровского ультразвукового исследования и патоморфологического анализа предстательной железы у пациентов, длительное время подвергавшихся воздействию общей вибрации, свидетельствуют о значительном снижении уровня кровоснабжения органа,

которое обусловлено преимущественно редукцией кровеносных сосудов. Поражения микрососудов при вибрационном воздействии, или системные микроангиопатии, относятся к наиболее стойким и манифестным проявлениям вибрационной болезни и, по современным представлениям, играют ключевую роль в патогенезе этого заболевания, вызывая нарушения транскапиллярного обмена и пластический (трофический) дефицит тканей [5]. В то же время следует отметить, что вибрация представляет собой экстремальный фактор физической природы, который опосредует развитие общего адаптационного синдрома (стресс-реакции) и одновременно воздействует на различные структурно-функциональные элементы организма (от отдельных молекул до надмолекулярных структур), вызывая их физико-химические изменения. Эти обстоятельства обуславливают развитие полиорганной недостаточности преимущественно дистрофически-атрофического характера и, как правило, инволютивное remodeling органов и тканей.

Таким образом, длительное воздействие общей вибрации на организм вызывает выраженные дистрофически-атрофические измене-

ния простатических желез и их редукцию, особенно в центральной (периуретральной) зоне предстательной железы, которые коррелируют с редукцией микрососудов. Эти изменения сопровождаются гиперплазией и гипертрофией гладкомышечных клеток, формирующих утолщенные мышечные тяжи в строме органа. Важным моментом в виброгенном remodelировании предстательной железы является диффузный фиброз (коллагеноз и гиперэластоз), наиболее выраженный в центральной зоне. Необходимо подчеркнуть, что выявленные патоморфологические изменения предстательной железы при действии общей вибрации отличаются от таковых при хроническом простатите [1, 9], в частности, отсутствием воспалительноклеточной инфильтрации. Такие особенности морфогенеза позволяют нам определить весь комплекс выявленных изменений как вибрационную простатопатию [10] по аналогии с другими органопатиями, описанными при вибрационном синдроме [5, 6].

#### Литература

1. Щетинин В.В., Зотов Е.А. Простатит. М.: Медицина, 2003. 488.
2. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит. М.: Медицина, 2004. 288.
3. Фролов К.В. Вибрационная биомеханика. М.: Наука, 1989. 142.
4. Мельникова М.М. Вибрационная болезнь // Медицина труда и промышленная экология. 1995. № 5. 36-41.
5. Мельникова М.М. Vibration disease // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 1995. № 5. 36-41.
6. Сухаревская Т.М., Ефремов А.В., Непомнящих Г.И. и др. Микроангио- и висцеропатии при вибрационной болезни. Новосибирск, 2000. 238.
7. Сухаревская Т.М., Ефремов А.В., Непомнящих Г.И. и др. Microangio- and visceropathy at vibration disease. Novosibirsk, 2000. 238.
8. Непомнящих Г.И., Абдуллаев Н.А., Айдагулова С.В. и др. Структурно-функциональные модификации полых органов — мочевого пузыря и желудка — при вибрационном синдроме // Бюлл. экспер. биол. 2006. 142. 11. 585-588.
9. Непомнящих Г.И., Абдуллаев Н.А., Айдагулова С.В. и др. Structural-functional modification of hollow organs: urinary bladder and stomach at vibration syndrome // Byul. eksper. biol. 2006. 142. 11. V. 585-588.
10. Цыб А.Ф., Гришин Г.Н., Нестайко Г.В. Ультразвуковая томография и прицельная биопсия в диагностике опухолей малого таза. М.: Кабур, 1994. 216.
11. Tsyb A.F., Grishin G.N., Netaiko G.V. Ultrasound tomography and aimed biopsy in diagnostics of small pelvis growths. M.: Kabur, 1994. 216.
12. Куликов В.П. Цветное дуплексное сканирование в диагностике сосудистых заболеваний. Новосибирск: СО РАМН, 1997. 204.
13. Kulikov V.P. Color duplex scanning in diagnostics of vascular diseases. Novosibirsk: SO RAMN, 1997. 204.
14. Неймарк А.И. Заболевание мужских половых органов. Лечение и профилактика. Барнаул, 1992. 250.
15. Neimark A.I. Man genitals diseases. Treatment and prophylaxis. Barnaul, 1992. 250.
16. Ананьев В.А., Неймарк А.И., Назаренко Н.В. Патоморфологический анализ и патогенетические особенности хронического простатита у больных вибрационной болезнью // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2008. 76. 1. 99-101.
17. Anan'ev V.A., Neimark A.I., Nazarenko N.V. Pathomorphological analysis and pathogenetic peculiarities of chronic prostatitis in patients with vibration disease. // Sib. med. zhurn. (Irkutsk). 2008. 76. 1. 99-101.

## PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES OF PROSTATE IN VIBRATION DISEASE

Alexander Izrailevich NEIMARK, Vladimir Alexandrovich ANAN'EV, Natig Arif-ogly ABDULLAEYEV

<sup>1</sup> Altai State Medical University of Roszdrav

40, Lenin str., Barnaul, 656038

<sup>2</sup> SI RI for regional pathology and pathomorphology of SB RAMS

2, Ac. Timakov str., Novosibirsk, 630117

Clinical and morphological study of prostate in patients with vibration disease was carried out. The peculiarities of vibration prostatopathy revealed were more significant and frequency occurring diminution of prostate, illegible contours and appearance of foci with abnormal densities (fibrosis, calcification, infiltration, cystes) both in central zone and in periphery zone. Pathomorphological changes of prostate in vibration disease appear as significant reduction of microvessels and prostate glands particularly in central (periuretral) zone, hypertrophy and hyperplasia of smooth muscles and profound fibrosis and hyperelastosis of organ stroma without inflammatory cell infiltration. Morphological data concerning microvessels reduction in prostate under influence of general vibration were confirmed by Doppler scanning results reflecting decrease of blood circulation in organ.

**Key words:** vibration disease, prostate, Doppler ultrasonic research, pathomorphology.

Neimark A.I. — doctor of Medical Sciences, professor, head of chair of urology

Anan'ev V.A. — assistant of chair of urology

Abdullaev N.A. — candidate of Medical Sciences, senior researcher of laboratory of clinical morphology, gastroenterology and hepatology