

## НОВІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ІНФЕКЦІЙНОГО ПРОСТАТИТУ

Надрі Наср-Алла, Шмигло М. М.,  
Джовад Арвад

Український  
Державний медичний університет

Хронічне запалення передміхурової залози (хронічний простатит) — захворювання секстатевих органів, розповсюджене у чоловіків, котре являється частою причиною звертання хворих до урологів, венерологів та сексопатологів. Захворювання частіше зустрічається у чоловіків молодого та середнього репродуктивного віку і призводить до порушення фертильності та зниження статевої сили.

В останні десятиріччя велись і до теперішнього часу продовжуються наукові дискусії відносно поглядів на етіологію та патогенез хронічного простатиту, що відображають різне розуміння його суті. Одні автори (Корик Г. Г., 1975; Кан Д. В., 1984; Каплун І. І., 1984; Ільїні І., 1991) вважають хронічний простатит інфекційно-алергічним запаленням передміхурової залози, інші — відносять до нього нестійкий або стійкий патологічний стан, зв'язаний з розладом місцевого кровообігу або перешкодами відтоку секрету залози (Тиктінський О. Л., 1984; Юнда І. Ф., 1987).

Разом з тим, більшість спеціалістів-венерологів та урологів розглядають хронічний простатит як інфекційне захворювання внаслідок специфічних або неспецифічних уретритів, виділяючи його тим самим від близьких за симптоматикою неінфекційних запалень: простатоневроза, простатопатії, вегетативного уростатевого синдрому та інших.

Перехід інфекційного процесу із передньої уретри в задню відкриває шлях для проникнення збудників у передміхурову залозу. Цей каналікулярний шлях (через протоки передміхурової залози в задній уретрі) являється з точки зору більшості дослідників найбільш важливим у патогенезі розвитку хронічного простатиту. Можливий також лімфогенний шлях проникнення інфекції через анастомози між лімфатичними судинами уретри і залози, а також із кишково-шлункового тракту при проктитах, колітах та інших запаленнях. Деякі автори (Тиктінський О. Л., 1984; Ткачук В. Н. і співавт., 1989) вказують на гематогенний шлях запалення передміхурової залози (уретровенезний, уретропростатичний рефлюкс), зважаючи на широко розвинуту сітку артеріальних та венозних анастомозів.

З нашої точки зору каналікулярний шлях проникнення інфекційного агента із уретри в передміхурову залозу є найбільшим. Проведений огляд літератури з цього питання вказує на те, що в доантибіотиковий період такі уретрогенні простатити спостерігалися у 80—85% хворих на гонорею чоловіків і характеризувались гостротою клінічної картини. З

початком періоду широкого застосування антибіотиків у терапії гонорейних уретритів частота гострих простатитів суттєво зменшилась. В останні десятиріччя найбільш часто діагностується первинно-хронічний (негострий) простатит, а його взаємозв'язок із уретритами гонорейної та негонорейної етіології продовжує бути предметом дискусій між урологами, венерологами та сексопатологами.

Інфекційні специфічні уретрогенні простатити викликаються гонококками, хламідіями, трихомонадами, грибами, а неспецифічні — грампозитивною та грамегативною мікрофлорою, мікоплазмами, вірусами.

При діагностуванні хронічного простатиту важливе значення має бактеріологічне дослідження секрету передміхурової залози. Разом з тим, нерідко секрет залози у хворих на хронічний простатит буває стерильним. Це вказує на суттєве значення неінфекційних факторів у патогенезі захворювання. У зв'язку з цим запропоновано виділення двох фаз у розвитку хронічного інфекційного простатиту (Ільїні І. І., 1991). Перша фаза (інфекційна) клінічно характеризується всіма ознаками інфекційного пошкодження. Друга фаза (постінфекційна) характерна тим, що збудники часто гинуть під дією бактеріцидних факторів секрету передміхурової залози та інших факторів. При цьому на перший план у патогенезі виходять прояви імунного запалення, алергії та анатомічні зміни із порушенням мікроциркуляції, які призводять до застою секрету в залозі. Таким чином, інфекційний агент, який призвів до розвитку хронічного простатиту, відходить на другий план, а вторинні фактори продовжують підтримувати запальний процес.

Результати клінічних та експериментальних досліджень Корика Г. Г. (1975), Чернишова В. П. (1980), Каплуна М. І. (1984) вказують на імунні механізми в патогенезі хронічного простатиту, що ґрунтується на виявленні протитканинних антитіл у сировотці крові хворих, відкладенням імуноглобулінових комплексів у тканині надміхурової залози, а також дослідями на лабораторних тваринах, які вказують на можливість відтворення аутоімунного простатиту.

Ухаль М. І. (1984), Драннік Г. М. і співавт. (1988) вказують на те, що імунодефіцитний стан та фіксація імуноглобулінів на лейкоцитах секрету залози можуть сприяти розвитку аутоагресії. Виникнення антитіл до передміхурової залози може трактуватись як наслідок трансформації білків залози в чужерідний білок під дією інфекційних агентів або як відповідь на всмоктування застійного секрету з її закупорених соток.

Підтвердження ролі імунних факторів у підтримці запального вогнища в передміхуровій залозі являються публікації Родмана В. Є. і співавт. (1983) та інших про успішне застосування імуносупресорів (кортикостероїдні гормони, метатрексат) та імуномодулятора левамізола в комплексному лікуванні хронічного простатиту.

Лікування інфекційних уретрогенних прос-

татитів повинно бути комплексним, тому що нерідко наявність вогнищ хронічної інфекції в передміхуровій залозі є причиною рецидивів уретритів та різних ускладнень.

До теперішнього часу основні зусилля більшості венерологів та урологів були спрямовані на пошук більш раціональних способів етіотропної терапії. Результативність антибіотикотерапії залежить від виявлення етіології хронічного простатиту, придержування загальних принципів раціональної терапії, які, на думку Навашина С. М., Фоміної І., (1982), полягають: у виявленні збудника та вивченні антибіотикограми; у визначенні оптимальних доз та методів введення із урахуванням фармакокінетики антибіотика; у ранньому призначенні та проведенні курсів лікування до стійкого терапевтичного ефекту; у комбінації антибіотиків між собою та іншими препаратами з метою посилення антибактеріальної дії.

При лікуванні хворих хронічним простатитом антибіотикотерапія може бути ефективною, якщо буде забезпечена достатня концентрація препарату в передміхуровій залозі. Разом з тим, антибактеріальна терапія у цих хворих має труднощі в зв'язку з тим, що епітелій залози являється бар'єром для дифузії протимікробних препаратів із плазми крові у вогнище запалення та секрет залози (Боржневський Ц. К., 1980; Кан Д. В., 1984).

Можливість антибактерійних препаратів проникати через епітеліальний бар'єр визначається їх ліпофільністю. У зв'язку з тим, що більшості антибактеріальних препаратів являються ліпідонерозчинними, при лікуванні хронічного простатиту необхідно застосовувати тільки жиророзчинні антибіотики (тетрациклін, гентаміцин, олеандоміцин).

Встановлено, що концентрація антибактеріального препарату в тканині та секреті передміхурової залози зростає із підвищенням його константи дисоціації (кількості нейтральних частин, здатних до дифузії). Деякі антибіотики (ерітроміцин, ріфампіцин, олеандоміцин, тетрациклін) мають високу константу дисоціації, що дозволяє пропонувати їх при лікуванні хронічного простатиту (Кан Д. В., 1984).

В останні роки при лікуванні хронічного простатиту почала застосовуватись ендолімфатична антибіотикотерапія, яка дозволяє, згідно з думкою ряду авторів, створювати високі концентрації препарату в секреті передміхурової залози (Долгін М. Р. та співавт., 1987; Антоньев, 1988) віддалені результати якої вказують на достатньо високий терапевтичний ефект.

Разом з тим, етіотропна терапія, якій відводиться домінуюча роль в лікуванні інфекційного простатиту, нерідко являється мало ефективною. Причиною цього являється, з одного боку — анатомічна будова передміхурової залози, епітелій якої являється бар'єром для дифузії антибіотиків із плазми крові в вогнище запалення та секрет залози. З другого боку — більшість антибактеріальних препаратів являються ліпідонерозчинними, що

також перешкоджає створенню достатньої бактерицидної концентрації у вогнищі.

Важливе значення при лікуванні простатиту повинно приділятися відновленню порушень мікроциркуляції, зменшенню тканинної гіпоксії, репарації пошкоджених тканин, підвищенню неспецифічної імунорезистентності і таке інше. Разом з тим, наявні методи терапії не дозволяють достатньо ефективно діяти на всі ці процеси, що виникають при запаленні передміхурової залози.

Таким чином, пошук та розробка нових патогенетично обумовлених підходів до лікування хронічного інфекційного простатиту, які б дозволяли проводити комплексну дію на всі ланцюги патологічного процесу та отримувати бажаний терапевтичний ефект, являються досить актуальною проблемою.

В останні роки все більш зростаючу зацікавленість у клініцистів всього світу викликають ліпосоми (штучні фосфоліпідні сферичні везикули), вперше відкриті в 1964 році. Вони мають один або декілька концентрично розміщених шарів гліцерофосфоліпідів, наприклад, лецитіна, холестеріна, тобто частіше всього ліпідів природного походження. Але і інші нативні або синтетичні з'єднання, які мають амфифільні властивості, такі як цераміди, жирні кислоти, лізоліпіді, а також поверхневоактивні речовини, можуть утворювати такі везикули — самостійно або в суміші з іншими ліпідами. Відомо ряд методів приготування ліпосом: діаліз детергента, коловорот фаз, метод зміщення рН та інші.

Спочатку ліпосоми застосовувались як моделі біологічних мембран, а потім перетворились в об'єкт вивчення, як носії лікарських препаратів у організмі. Причина цього — унікальні, можливості ліпосом, що дозволяють вводити в їх внутрішнє водне середовище різні водорозчинні, а в ліпідний шар — водонерозчинні препарати, цілеспрямовано доставляти їх у потрібні області організму, знижувати токсичність та пролонгувати їх дію.

Застосування носіїв для транспорту ліків визнано перспективним методом підвищення селективності лікарських препаратів. Пропонувалось багато типів носіїв, такі як макромолекули, клітини, віруси, синтетичні частки. Але більшість із цих носіїв мають вузьку дію за діапазоном та кількістю ліків, які вони можуть зв'язати, а також за їх здібністю поліпшувати доступність ліків у області, які потребують лікування. Крім цього мають труднощі, пов'язані з токсичністю цих носіїв, їх доступністю та коштовністю.

Внаслідок цього протягом останнього десятиріччя докладались зусилля для створення ідеального носія ліків, здатного доставляти широкий спектр препаратів точно в їх місце дії в організмі без сторонніх ефектів на інші органи та тканини. Дослідження показали, що цією дією володіють ліпосоми.

Експериментальними дослідженнями були виявлені принципи, які керують поведінкою ліпосом при контакті їх з біологічним середовищем. При введенні в організм ферментів,

заключених у ліпосоми, вони поглинались клітинами і закінчували свій шлях у ліпосомальному апараті. Таким чином, проявилось, що ліпосоми мають здатність транспортувати препарати у внутрішньоклітинне середовище, зокрема, в ліпосоми, з яких вони надходять в інші області клітини (Gregoriadis G., 1979).

Це навало на думку про використання ліпосом при лікуванні інфекційних захворювань, при яких мікроби мешкають в середені фіксованих макрофагів. Відправним пунктом для цього стали досліди, які підтвердили, що мешкаючі у кровообігу, немодифіковані ліпосоми активно поглинаються макрофагами, локалізованим в різних органах та тканинах організму.

Дикий Л. Г. та співавт. (1990) проводили клінічні досліди із ліпосомами після введення в них антибіотиків — рифампіцина та гентаміцину. Оцінка цієї ліпосомальної лікарської форми проводилась при введенні її в лакуни мигдалин хворих на хронічний декомпенсований тонзиліт із наступним добовим прорахунком мінливості ступеню мікробної обсягності та концентрації антибіотиків на поверхні мигдалин. Протягом мікробіологічного контролю було встановлено, що введення в лакуни ліпосомальної лікарської форми рифампіцину та гентаміцину супроводжувалось суттєвим зниженням ступеню обсягності. Гістологічні дослідження зрізів мигдалин показали, що введені в лакуни ліпосоми проявляють тропізм до ерозивної поверхні епітелію лакун. Вони фіксувались переважно в цих зонах і забезпечували тим самим чіткий депонуєчий ефект антибіотиків за рахунок послідовного їх визволення із ліпосом, контактуючих із ерозивною поверхнею.

У зв'язку з цим універсальність дії ліпосомального носія відкриває широкі можливості його застосування для покращання селективності та ефективності дії ліків.

Співробітниками інституту біохімії ім. А. В. Палладіна АН України був розроблений ліпосомальний препарат — ліпін. Це природний фосфатиділхолін, що являє собою білий або світло-жовтий порошок із характерним запахом, добре суспензуючий у воді та солевих розчинах. Ліпін випускається у герметично закупорених флаконах у вигляді ліпофілізованого порошку для приготування препарату для інгаляцій та внутрішньосудинного введення.

Рішенням фармакологічної комісії при МОЗ України від 18.11.1991 р. ліпін дозволений для медичного застосування у пульмонології при лікуванні пневмоній, бронхіальної астми, бронхіту, абсцесу легенів та деяких інших захворювань. Крім цього, в теперішній час проводиться вивчення клінічної дії ліпіна в кардіології (при лікуванні ішемічної хвороби серця), в хірургії та травматології (при лікуванні інфекційних гнійних ран), в ендокринології (при лікуванні діабетичних ангіотанейропатій), в стоматології (при лікуванні захворювань пародонту та слизової оболонки рота).

Проведений огляд літератури по фармакологічній дії ліпосом та клінічному застосуванню ліпосомального препарату ліпіна при ряді захворювань, в тому числі, інфекційної етіології, стали для нас основою для проведення експериментальної клінічної апробації його дії на деяких збудниках гонокока, золотистого стафілокока, які являються чинником розвитку хронічного інфекційного простатиту у чоловіків.

Дослідження проводили методом серійного розведення, при якому концентрація ліпіну в суспензії на фізіологічному розчині була: 1 мг/мл, 5 мг/мл, 10 мг/мл, 20 мг/мл. Спочатку на чашки Петрі з м'ясопептонним агаром (МПА), поділені на шість рівнозначних секторів, проводили висівання суспензії добових культур гонокока та золотистого стафілокока, в концентрації бактеріальних культур 100 млн. мікробних тіл (встановлену по оптичному стандарту мутності). Потім на поділені сектори в чашках Петрі, починаючи із другого по шостий, за допомогою мірної піпетки наносили суспензію заготовленої концентрації ліпіну у зростаючій концентрації. На перший сектор суспензія ліпіна не наносилась. Інкубацію мікроорганізмів проводили при 37° С протягом 24 годин, після чого визначали ступінь росту гонокока та золотистого стафілокока.

Результати проведених спостережень виявили, що інкубація збудників уrogenітальних інфекцій (гонокока, золотистого стафілокока) із ліпіновими везикулами призводила до часткового і навіть повного пригнічення бактеріального росту. При цьому найменш пригнічуючі концентрації ліпіну при 24-годинній інкубації були для стафілокока — 5 мг/мл, а для гонокока — 10 мг/мл. В той же час на секторах висіву без додавання ліпіну спостерігався буйний бактеріальний ріст.

Визначена бактерицидна активність ліпіну може бути однією з причин зменшення ступіню запалення у вогнищі інфекції. Вивчення механізмів клітинно-ліпідних взаємовідносин дозволить більш детально визначити механізми протизапальної дії ліпіну у клінічних умовах при застосуванні цього препарату для лікування деяких уrogenітальних інфекцій.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Корик Г. Г. «Хронический простатит» — Л., «Медицина». — 1975. — 165 с.
2. Чернишов В. П., Іншинецька Л. П., Тронько М. Д. «Динамика некоторых иммунологических и гормональных показателей при экспериментальном простатите»/ «Урология». — Киев. — 1980, вып. № 14 — с. 114—118.
3. Боржівський Ц. К. «Применение димексидо-медикаментозных смесей при лечении хронического простатита». — «Урология и нефрология». — 1980, № 2 — с. 34—36.
4. Навашин С. М., Фомина І. П. «Рациональная антибиотикотерапия». — М., «Медицина». — 1982—356 с.
5. Родоман В. Е., Савінов В. А., Андрюхін М. І., Таубкін І. С. «Иммунокоррекция в комплексном лечении больных хроническим простатитом». — Вестник дерматологии и венерологии — 1983 — № 9 — с. 69—72.
6. Кан Д. В. «Хронический неспецифический простатит». — Тезисы III-го Всесоюзного съезда урологов — Минск. — 1984 — 128 с.

7. Каплун М. І. «Хронический неспецифический простатит» — Уфа — Башкирское книжное издательство — 1984. — 128 с.

8. Тиктинський О. Л. «Воспалительные неспецифические заболевания мочеполовых органов». — Л., «Медицина». — 1984. — 303 с.

9. Ухаль М. І. «Диагностическое значение определения иммуноглобулинов на лейкоцитах секрета предстательной железы и на сперматозоидах эякулята у больных хроническим простатитом и везикулитом». — Тезисы III-го Всесоюзного съезда урологов. — Минск. — 1984. — с. 209—211.

10. Долгін М. Р., Слуцкий І. М., Васіна Т. А., Мончаківський С. Ф. «Эндолимфатическая антибиотикотерапия хронического простатита». — «Урология и нефрология». — 1987 — № 6 — с. 25—27.

11. Юнда І. Ф. «Простатиты». — К., «Здоров'я». — 1987 — 192 с.

12. Драннік Г. Н., Монтаг Т. С., Золотківська О. З. «Антиген НЛЛ как возможный фактор риска развития заболеваний, сопровождающихся аутоиммунным компонентом». — «Урология и нефрология». — 1988 — № 6, с. 20—24.

13. Антоньев А. А., Баткаев Е. А., Масюкова С. А. «К вопросу о диагностике и лечении урогенного хламидиоза». — «Диагностика, терапия и профилактика заболеваний, передающихся половым путем». — Свердловск. — 1988 — с. 120—128.

14. Ткачук В. Н., Горбачев А. Г., Агулянський Л. І. «Хронический простатит». — Л., 1989 — 205 с.

15. Дикий Л. І., Стрельников Л. С., Чуешов В. І. «Экстрицид как дисперсионная среда для получения клинически перспективных липосомальных лекарственных форм». — Вестник Академии медицинских наук СССР. — М., «Медицина». — 1990 — № 6 — с. 40—44.

16. Gregoriadis G., Allison A. C. Liposomes in Biological Systems. — New York. — 1980. — 383 p.

## СТАН ПРОСТАЦИКЛІН-ТРОМБОКСАНОВОЇ СИСТЕМИ І ЛЕГЕНЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ

С. М. Срібний, В. І. Петренко ✓  
Український  
Державний медичний університет

Протягом останніх років інтенсивно вивчаються пускові механізми мікроциркуляторних порушень при захворюваннях органів дихання. Один із аспектів цієї проблеми — роль простаноїдів при туберкульозі легень.

Головним джерелом усіх класів простаноїдів є арахідонова кислота (АК). Синтез АК в організмі здійснюється з фосфоліпідів під впливом фосфоліпази. Перетворення АК в організмі відбувається завдяки дії двох ферментів: ліпоксигенази і циклооксигенази. Під впливом циклооксигенази утворюються циклічні ендоперекиси, простагландини (ПГ), які потім перетворюються на тромбоксан ( $\text{TxA}_1$ ) і простациклін (ПГІ<sub>1</sub>).

Тромбоксан А<sub>1</sub> синтезується в тромбоцитах за участю ферменту тромбоксансинтетази і є вкрай нестабільною сполукою. Період напіврозпаду  $\text{TxA}_1$  становить 30 с у водяному середовищі при 37° С і 3 хв у плазмі.  $\text{TxA}_1$  є потужним агентом агрегації тромбоцитів і справляє скоротливий вплив в однаковій мірі на непосмуговані м'язи як артерій, так і бронхів. Активація синтезу  $\text{TxA}_1$  призводить до різкого порушення кровообігу в тих зонах, де відбувається збільшення його викиду. Оскільки дана речовина спричиняє агрегацію тромбоци-

тів, то вона викликає макро- і мікротромбоз.

На протилежність до  $\text{TxA}_1$ , простациклін є активним вазодилататором і найсильнішим, проте лабільним (період напіврозпаду становить 2—4 хв.), ендогенним інгібітором агрегації тромбоцитів. Антиагрегаційний вплив ПГІ<sub>1</sub> пояснюється тим, що цей простаноїд належить до найпотужніших активаторів синтезу цАМФ у тромбоцитах,  $\text{TxA}_1$  навпаки, пригнічує утворення цАМФ у кров'яних пластинках. ПГІ<sub>1</sub> синтезується переважно у судинному ендотелії з ендогенних джерел, а також із циклічних ендопероксидів, що їх виділяють тромбоцити. ПГІ<sub>1</sub> метаболізується у декілька стабільних сполук, найактивнішою з яких є 6-кето-ПГЕ<sub>1</sub>. В біологічних рідинах визначають вміст 6-кето-ПГГ<sub>1</sub>, оскільки вміст цього метаболіту значної вищий, ніж у 6-кето-ПГЕ<sub>1</sub>.

Так, синтез тромбоцитами  $\text{TxA}_1$  (агрегаційного і вазоконстрикторного агента) і синтез ендотелієм судин ПГІ<sub>1</sub>, що, навпаки, виявляє антиагрегаційну та судинорозширювальну активність, залежить від наявності одних же й тих нестабільних субстратів, а саме — ендопероксидів. У взаємодії біохімічного типу між тромбоцитами і ендотеліальними клітинами полягає головний механізм, що перешкоджає розвитку внутрішньосудинного тромбозу, оскільки тромбоцити дуже легко прилипають до часточок, або поверхні будь-якого типу, окрім інфарктного ендотелію судин. Тромбоцити майже безперервно вивільнюють ендоперексиди, котрі негайно перетворюються на ПГІ<sub>1</sub> ендотеліальними клітинами. Коли тромбоцити вступають в контакт з базальною мембраною, або колагеном зруйнованої судинної стінки, ПГІ<sub>1</sub> більше не синтезується на попередньому рівні, і тоді ендоперексид трансформується у  $\text{TxA}_1$ , котрий викликає агрегацію тромбоцитів.

Отже,  $\text{TxA}_1$  є різновидом локального гормону з коротким строком існування, що синтезується дискретним чином і дуже швидко перетворюється на  $\text{TxB}_1$ , в той час, як ПГІ<sub>1</sub> належить до циркулюючих гормонів, він синтезується безперервно, має відносно тривалий строк існування і не метаболізується легеньми.

Оскільки тромбоксан і простациклін активно впливають на умови циркуляції взагалі і в судинному руслі легень зокрема, порушення балансу між вмістом цих біологічно активних речовин-антагоністів в крові може відігравати істотну роль у розвитку гемодинамічних порушень у малому колі кровообігу.

Наше дослідження було присвячено оцінці значення простациклін-тромбоксанової системи для розвитку уявлень про участь простаноїдів у патогенезі порушень легеневого кровопливу і формуванні хронічного легеневого серця при туберкульозі легень.

Вміст  $\text{TxB}_1$  і 6-кето-ПГГ<sub>1</sub> в периферичній венозній крові, а також загальний легеневий кровоплин було вивчено у 114 хворих на туберкульоз легень (97 чоловіків і 17 жінок) віком від 22 до 50 років. Дисемінований туберкульоз було встановлено у 24 хворих, вог-