

CZU: 616.65-002-036.12-085.324:595.7

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.22>

INFLAMAȚIA CRONICĂ ȘI SCLEROZA PROSTATEI. FACTORI PREDISPOZANȚI AI COMPLICAȚIILOR CHIRURGICALE A PROSTATITEI CRONICE

Artur COLȚA - student-doctorand.

Vitalii GHICAVÎI - doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova.

e-mail: arturcolta@gmail.com

Rezumat.

Prostatita cronică abacteriană categoria III/sindromul cronic dureros pelvin se depistează la 90-95% dintre bolnavi și în dependență de dereglările proceselor proteolitice din sânge și prostată se subîmparte în inflamatoare (categoria IIIA) și neinflamatoare (categoria IIIB). Tratatamentul bolnavilor cu prostatită cronică trebuie să fie complex, strict diferențiat și să prevadă în mod obligatoriu acțiunea asupra tuturor verigilor etiologice și metode de tratament al PC. În lucrare s-a determinat eficiența preparatelor entomologice în PCAB și aportul în prevenirea complicațiilor la necesitatea acestei categorii de pacienți. S-a constatat că administrarea adenoprosinului în asociere cu fizioterapia complexă standard a PCAB categoria IIIA și B (inflamatoare și neinflamatoare) a preparatului entomologic crește semnificativ eficiența tratamentului aplicat, previne sau stopează evoluția consecințelor PCAB.

Cuvinte cheie: prostatita, abacteriană, scleroză, adenoprosin.

Summary: Chronic prostatitis and sclerosis of prostate. Predisposing factors for surgical complications.

Chronic nonbacterial prostatitis category III/chronic pelvic pain syndrome is detected in 90-95% of patients and depending on the disorders of proteolytic processes in the blood and prostate is subdivided into inflammatory (category IIIA) and non-inflammatory (category IIIB). The treatment of patients with chronic prostatitis must be complex, strictly differentiated and must provide for action on all etiological links and methods of treatment of CP. The paper determined the efficiency of entomological medication in chronic nonbacterial prostatitis and the contribution in preventing complications in this category of patients. It has been found that the administration of adenoprosine in combination with the standard complex physiotherapy of chronic nonbacterial prostatitis category IIIA and B (inflammatory and non-inflammatory) of the entomological preparation significantly increases the efficacy of the applied treatment, prevents or stops the evolution of chronic nonbacterial prostatitis consequences.

Keywords: Chronic, non-bacterial, prostatitis, adenoprosin, prostate, sclerosis.

Резюме: Хронический простатит и склероз простаты. Предполагающие факторы операционных осложнений.

Хронический абактериальный простатит (ХАП) III категории / синдром хронической тазовой боли выявляется у 90-95% пациентов и в зависимости от нарушений протеолитических процессов в крови и простате, подразделяется на воспалительный (категория IIIA) и невоспалительный (категория IIIB). Лечение больных с хроническим простатитом должно быть комплексным, строго дифференцированным и предусматривать действие всех этиологических звеньев и методов лечения ХП. В статье определена эффективность энтомологических препаратов при ХАП и их вклад в профилактику осложнений. Установлено, что введение аденопросина в сочетании со стандартной комплексной физиотерапией ХАП категории IIIA и B (воспалительной и невоспалительной) энтомологического препарата значительно повышает эффективность применяемого лечения, предотвращает или останавливает развитие последствий ХАБ.

Ключевые слова: Хронический, абактериальный, простатит, аденопросин, склероз.

Introducere.

Prostatita este un proces inflamator la nivelul prostatei a cărei etiologie rămâne neclară, iar metodele de diagnostic și tratament nu sunt suficient determinate [1, 5, 10]. Cu toate acestea prostatita continuă să fie considerată una dintre cele mai frecvente boli urologice la bărbații cu vârsta sub 45 de ani și al treilea cel mai frecvent diagnostic urologic la

bărbații peste 45 de ani urmând hiperplazia benignă (BPH) și cancerul de prostată, reprezentând 14-18% dintre vizitele în ambulatoriu la medic [2, 4]. Prevalența prostatitei conform diferitor surse din literatură variază între 25-35 și 60-80% din cazuri. Frecvența îmbolnăvirii crește odată cu vârsta: adică după 40 de ani 35% dintre bărbați suferă de prostatită, după 40 de ani - 45%, după 50 de ani - 55% etc. [9, 6, 12].

Vârsta tânără și medie a pacienților, scăderea funcției reproductive, cursul persistent al patologiei în ciuda tratamentului precum și frecvențele recidive dau motive să se considere această patologie nu numai ca o problemă medicală, ci și ca una socială [7]. Cei mai comuni agenți patogeni ai prostatitei bacteriene sunt microorganismele familiei Enterobacteriaceae, *E. fecalis*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* [1, 15], iar în ultimul deceniu, există o tendință pronunțată de creștere a rolului atât a microorganismelor atipice (chlamydia, micoplasma, ureaplasma), cât și a stafilococilor [11, 14, 15]. Rolul anaerobilor, gonococilor, trichomonadelor în dezvoltarea prostatitei nu a fost studiat în mod suficient. Sursa de infecție poate fi uretra anterioară și posterioară, alte părți ale tractului urinar. Factorii predispozanți contribuie la dezvoltarea modificărilor inflamatorii (tulburări trofice, de microcirculație și congestive) la nivelul prostatei, iar factorii de risc la infectarea glandei prostatice și deteriorarea integrității epiteliului uretral (cateter uretral, utilizarea bujiilor uretrale, instilații uretrale, uretrocistoscopia, chirurgia endoscopică).

Prostatita cronică se caracterizează prin simptome clinice mai puțin severe, care persistă mai mult de 3 luni: durere și disconfort în perineu și dureri supra-vezicale, urinare dificilă, urinare frecventă, scăderea potenției și a calității vieții. Prostatita acută însă, manifestată prin simptomele sale clinice diferă de cea cronică fiind mult mai pronunțate și face ca pacientul să se adreseze direct la urolog.

Patogeneza prostatitei cronice nu este cunoscută definitiv, dar (inflamația prostatei) este într-o măsură mai bine determinată prin studiile patomorfologice ale materialului chirurgical sau de biopsie efectuate pentru hiperplazia benignă de prostată sau cancer. S-a constatat o corelație între intensitatea inflamației și severitatea simptomelor tractului urinar inferior [1-4]. Se presupune că principalul motiv pentru aceasta este scăderea elasticității țesuturilor datorată sclerozei excesive ca etapă finală a procesului inflamator cronic [5, 6]. Evoluția inflamației implică includerea mecanismelor fiziologice de vindecare prin producerea excesivă de fibroză și deteriorarea și degradarea colagenului, în cazul în care inflamația nu este rezolvată în faza acută [9, 14]. Colagenul reprezintă principalul component al unui grup mare de proteine extracelulare și reprezintă cele mai multe subtipuri de formare a fibrelor [13]. Acestea, la rândul său, joacă un rol important în formarea „scheletului tisular”, care asigură rezistența și extensibilitatea țesuturilor, migrația și adeziunea celulelor, repararea țesutului după deteriorare [14, 15, 16]. Există două procese multidirecționale echilibrate de sinteză de colagen și degradarea acestuia, iar în caz de dezechilibru, are loc

formarea excesivă de țesut fibros, perturbând funcția organului afectat [3, 4].

Fibroza care apare în urma inflamației cronice a glandei prostatice reprezintă una dintre principalele consecințe sau cauze ale tulburărilor urinare ulterioare [8, 9, 10] și contribuie la răspândirea ei asupra colului vezicii urinare, demonstrată experimental [14]. O analiză retrospectivă a rapoartelor de caz la bărbații operați pentru hiperplazie benignă de prostată și cancer de prostată a arătat o corelație semnificativă între gradul de fibroză și dezvoltarea tumorală malignă a prostatei, iar gradul de agresivitate tumorală era mai pronunțat în cazul predominării procesului inflamator [10, 13]. E de menționat că fibroza prostatică afectează nu numai procesul urinării, dar agravează și rezultatele intervențiilor chirurgicale. Conform datelor din literatură s-a demonstrat posibilitatea obținerii potențiale de regresie a consecințelor inflamatorii datorată efectului enzimatic al medicamentelor care provoacă reducerea biodegradării colagenului și a fibrozei stromale cu micșorarea elementelor de scleroză periglandulară și perivasculară și măririi rețelei și lumenul vaselor microcirculației sangvine a prostatei [7, 16, 17, 18].

Mai multe publicații cu utilizarea preparatului Adenoprosin au arătat că prostatită bacteriană acută tratată cu Adenoprosin a cauzat o regresie a modificărilor inflamatorii și ca rezultat denaturarea de colagen a fost nesemnificativă [11, 17, 18]. Astfel, prin studii experimentale s-a constatat că inflamația acută a glandei prostatice poate provoca fibroză minimă, atunci când inflamația cronică este urmată de dezvoltarea modificărilor sclerotice până la cicatrizarea completă a parenchimului prostatic, iar tratamentul acordat în fazele inițiale ale inflamației sporește eficacitatea tratamentului. O selecție individuală de tratament pentru pacienții cu scleroza prostatei devine posibilă datorită apariției și dezvoltării tehnicilor de diagnostic cu ultrasunet care permite nu numai de a diagnostica patologia, ci și evaluează dereglarea fluxului de sânge în glanda prostatei, urmărește dinamica acesteia și identifică, de asemenea, prognosticul dopplerografic al tulburărilor fluxului sanguin în vasele prostatei sclerozate și prezice eventualul risc de complicații postoperatorii [3, 7, 18]. Folosind valorile indicatorilor cantitativi ai fluxului de sânge în vasele regionale ale prostatei, se pot calcula indicatorii calitativi care indică natura fluxului sanguin regional al organului afectat, cum ar fi indicele de pulsare și viteza venoasă a fluxului de sânge, care caracterizează starea tonusului venulelor, venelor și prezența dereglării venoase a organelor pelvine, inclusiv a glandei prostatice [4, 11, 17].

Material și metode.

Scopul lucrării date a fost determinarea gradului de influență a inflamației cronice și fibrozei de prostată asupra urodinamicii și microcirculației locale prostatice și posibilitatea de corecție și ameliorare a lor prin tratament medicamentos.

Investigațiile obligatorii de diagnostic includ teste de laborator care ar trebui efectuate în stadiul asistenței medicale primare (analiza generală de sânge și urină, test de urină cu trei pahare (pentru prostatita cronică e caracteristic creșterea numărului de leucocite în a treia porțiune de urină și un test microbiologic de urină) și metode instrumentale: ecografia transrectală a prostatei, examenul rectal digital. Testele diagnostice suplimentare includ: metode serologice, diagnostica PCR (detectarea micoplasmiei și chlamydiei), urofloumetria, biopsia prostatei (la necesitate).

Fluxul de sânge a fost evaluat folosind doplerografia cu ultrasunet transrectală cu echipamentul General Electric LOGiQP9 care utilizează un senzor la o frecvență de 4-10 MHz cu identificarea indicatorilor precum: rata sistolică maximă a fluxului de sânge, viteza diastolică minimă a fluxului sangvin, indicii de rezistență și pulsație, dimensiunea lumenului venelor plexului venos periprostatic și fluxul de sânge în ele, evaluat folosind doplerografia transrectală.

O dependență directă a gradului de perturbare a fluxului sanguin în vasele prostatei a fost stabilită atât în perioada pre-, cât și posttratament. Astfel, la pacienții cu scleroza prostatei și colului vezicii urinare, există o dereglare a fluxului de sânge în țesuturile glandei prostatei, care creează condiții favorabile pentru complicații în perioade diferite de tratament. Pentru a confirma influența corelației dintre inflamația cronică și fibroza prostatei asupra urodinamicii și microcirculației la nivelul glandei prostatice, a fost efectuat un studiu comparativ retrospectiv. Studiul a inclus 58 de pacienți cu simptome clinice pronunțate (dizurie, strangurie, polachiurie nocturnă 2-4 ori, urina reziduală în medie 50ml) caracteristice sclerozei de prostată ca consecință a prostatitei cronice. S-a efectuat inițial o ecografie transrectală pentru a determina structura glandei, volumul ei și prezența fibrozei prostatei cu sau fără semne de inflamație acută sau cronică. Totodată din studiu au fost excluși pacienții cu formațiuni de volum caracteristice hiperplaziei benigne de prostată sau cu suspjecție de cancer prostatic. Urofloumetria a fost, de asemenea, efectuată la toți pacienții, la care s-a apreciat viteza urinară maximă (Q_{max}), rata medie a vitezei urinei (Q_{med}) și timpul urinării. În baza rezultatelor investigațiilor efectuate pacienții au fost repartizați în două grupe: grupa 1 – 26 pacienți cu inflamație și fibroză severă a țesutului prostatic și grupa a 2-a – 32 pacienți cu

inflamație și fibroză mai puțin exprimată, acestea în baza datelor ecografice și celor clinice, au fost evaluate în puncte: de la 0 (fără modificări) la 3 puncte (modificări pronunțate). Ulterior, tuturor pacienților le-a fost prescris un curs de tratament cu Adenoprosin 250 mg (în formă de supozitoare) pe o perioadă de trei săptămâni. La sfârșitul tratamentului la 21 de pacienți s-au diminuat acuzele și au întrerupt tratamentul. Acestor pacienți (6 (23,1%) din grupul cu inflamație și fibroză cu evoluție severă și 15 (46,9%) din grupul cu inflamație și fibroză inițială) li s-a recomandat o evidență ambulatorie în dinamică la medicul urolog. La ceilalți 37 de pacienți, cu toate că s-a apreciat o îmbunătățire a stării lor, exprimate atât prin diminuarea acuzelor, cât și prin îmbunătățirea parametrilor clinici și paraclinici s-a decis de continuat tratamentul conservativ cu Adenoprosin supozitoare încă pe o perioadă de 30 zile cu efectuarea ulterioară a investigațiilor de control. Doar trei pacienți rămași în studiu (corespunzător 2 în I-ul grup și 1 în grupul II) au fost supuși inciziei transuretrale, bipolare endoscopice a colului vezicii urinare și a prostatei (ITUPBip) sub anestezie rahidiană, cu preluarea materialului histologic pentru examinarea patomorfologică.

Rezultatele cercetării.

Datele obținute în investigațiile pre- și posttratament cu Adenoprosin 250 mg supozitoare au fost comparate, astfel a fost determinată corelația dintre dereglările urodinamicii și microcirculației în dependență de gradul de inflamație și fibroză din prostată.

Gradul de fibroză în prima grupă (pacienți cu fibroză severă a prostatei) a scăzut nesemnificativ cu 0,1 puncte comparativ cu 0,4 puncte în grupul cu scleroza ușoară. Gradul de inflamație s-a redus semnificativ în ambele grupe 0,8 și 1,0 puncte respectiv, ceea ce demonstrează eficacitatea tratamentului antiinflamator cu Adenoprosin 150 mg supozitoare. Anume acest rezultat este confirmat și prin rezultatele analizelor patomorfologice (trei pacienți) cu diminuarea zonelor țesutului fibros mai pronunțată la pacienții grupului II și dispariția zonelor de inflamație acută în probele histologice din ambele grupe. La toți cei 37 de pacienți s-a înregistrat o ameliorare a vitezei maxime și medii de urinare în ambele grupe spre sfârșitul tratamentului și o micșorare nesemnificativă a volumului de prostată ca rezultat a reducerii procesului inflamator din prostată în urma tratamentului cu adenoprosin.

Conform datelor ecografice, la toți cei 37 pacienți supuși tratamentului suplimentar s-au evidențiat unele modificări structurale ale prostatei: neomogenitate ecogenă, focare de creștere și scădere a densității ecoului. În primul grup gradul fibrozei s-a micșorat cu doar 0,1 puncte, iar gradul de inflamație cu 0,8 punc-

te. În grupa a 2-a, fibroza și inflamația s-au modificat mai semnificativ: 0,4 și respectiv 1,0 puncte. În primul grup de pacienți cu fibroză severă a prostatei Qmax a înregistrat o creștere de 1,5 ml/s, iar Qmed doar cu 0,5 ml/s. În lotul 2 (cu fibroză minimă a prostatei), valorile uroflowmetriei au devenit semnificativ mai bune cu 3,9-4,0 și 4 ml/s respectiv. Dereglările microcirculației au fost, de asemenea, mai accentuate în primul grup comparativ cu pacienții din grupa a II-a cu modificări moderate fibrotice. Indicatorii de dereglare a microcirculației au fost de 3 ori mai mari în primul grup, comparative cu al doilea. Până la tratament a fost stabilită dilatarea venelor plexului venos periprostatic până la $3,5 \pm 0,6$ mm la 17 (46,0%) pacienți din cei 37 de pacienți cu o viteză a fluxului de sânge până la $6,2 \pm 1,3$ cm/s. Respectiv, după tratament s-a apreciat o diminuare a dilatării venelor plexului venos periprostatic până la $2,5 \pm 0,2$ mm la 9 (24,3%) pacienți cu ameliorarea vitezei fluxului de sânge până la $9,1 \pm 0,3$ cm/s. Datele comparative până și după tratament sunt prezentate în tabelul 1.

Studiile ultrasonore cu senzorul transrectal au constatat o micșorare neînsemnată a volumului mediu al prostatei datorită reducerii edemului prostatic și diminuării procesului inflamator. La studiul patomorfologic al materialului obținut prin tratamentul endoscopic a celor 3 pacienți s-a confirmat o fibroză a stromei cu elemente de scleroză paravasculară mai pronunțată la cei doi pacienți din primul grup.

Astfel, s-a constatat că inflamația cronică ce se asociază cu fibroză, agravează de 2 ori microcirculația locală și de 2,3 ori urodinamia. Prostatita cronică, complicată avansat prin țesutul fibros, duce la o deteriorare semnificativă ireversibilă a parenchimului prostatic și a microcirculației locale. Totodată deteriorarea moderată a parenchimului prostatic posedă posibilitatea de restabilire parțială și ameliorare a urodinamiei și microcirculației. Prin urmare, prevenirea formării și regresia fibrozei formate prin tratament

conservativ, inclusiv cu Adenoprosin 250 mg supozitoare sunt argumentate patogenetic.

Concluzie.

Conform rezultatelor studiului, putem concludi că starea microcirculației și urodinamia afectată indică indirect nivelul fibrozei prostatei. Acest proces în prostatită cronică este reversibil prin utilizarea tratamentului medicamentos antifibrotic și antiinflamator supliment cu Adenoprosin 250 mg supozitoare.

Bibliografie:

1. Bushman W. A., Jerde T. J. *The role of prostate inflammation and fibrosis in lower urinary tract symptoms*. Am J Physiol Renal Physiol. 2016; 311(4): F817–F821.
2. Cantiello F., Cicione A., Salonia A. et al. *Periurethral fibrosis secondary to prostatic inflammation causing lower urinary tract symptoms: a prospective cohort study*. Urology. 2013; 81(5):1018–1023.
3. Ghicavii V., Ciuhrii C., Ceban E., Dumbraveanu I. *New Direction in the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia Using Adenoprosin: Biologically Active Entomological Medicine* In Urology, 2011, 78(3), OI10.1016/j.urology.2011.07.209 (IF - 1,18)
4. Gorbunova E.N., Davydova D.A., Krupin V.N. *Chronic inflammation and fibrosis as risk factors for prostatic intraepithelial neoplasias and prostate cancer*. Modern technology in medicine. 2011; 1:79–83.
5. Gordon M.K., Hahn R.A. *Collagens*. Cell Tissue Res. 2010; 339:247–257.
6. He Y., Zeng H.Z., Yu Y., Zhang J.S. et al. *Resveratrol improves prostate fibrosis during progression of urinary dysfunction in chronic prostatitis*. Environ Toxicol Pharmacol. 2017; 54:120–124.
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;4(6):1209–1216. DOI: 10.1111/andr.12273.
8. Kadler K.E., Baldock C., Bella J., Boot-Handford R.P. *Collagens at a glance*. J Cell Sci. 2007; 120:1955–1958.
9. Ma J., Gharaee-Kermani M., Kunju L. et al. *Prostatic fibrosis is associated with lower urinary tract symptoms*. J Urol. 2012; 188:1375–1381.

Tabelul 1.

Datele investigațiilor în dependență de gradul fibrozei și inflamației până și după tratament cu Adenoprosin 250 mg supozitoare (37 pacienți)

Indicii		Qmax, ml/s	Qmed, ml/s	Gradul de fibroză	Gradul de inflamație	Nivelul fibrozei (ecografice)	V prostatei cm ³
Grupele							
I grupă 20 pac.	Pîna la trat	10,8±2,5	6,3±0,4	2,5±0,2	2,6±0,25	Avansată >70%	36±0,2cm ³
	Dupa trat	12,3±2,3	6,8±0,1	2,4±0,1	1,8±2,3	>60%	35,5±0,03 cm ³
II grupă 17 pac.	Pîna la trat	15,6±1,2	9,4±1,5	0,6±0,01	2,2±0,15	Moderată 50-70%	37,6±0,52
	Dupa trat	19,5±1,5	13,4±1,5	0,2±0,15	0,2±0,13	>30%	36,4±0,01

Notă: Veridicitatea valorilor după tratament comparativ cu cele inițiale: ±p<0.05;xx-p<0.01;xxx-p<0.001

10. Neimark A.I., Kiptilov A.V., Lapiy G.A. *Clinical and pathological features of chronic prostatitis in chemical production workers*. Urology. 2015; 3:68–73.
11. 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; 54:1379–1384.
12. Rodriguez-Nieves J.A., Macoska J.A. *Prostatic fibrosis, lower urinary tract symptoms, and BPH*. Nat Rev Urol. 2013; 10(9):546–550.
13. Wight T.N., Potter-Perigo S. *The extracellular matrix: an active or passive player in fibrosis?* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011; 301: G950–955.
14. Wong L., Hutson P.R., Bushman W. *Prostatic inflammation induces fibrosis in a mouse model of chronic bacterial infection*. PLoS One. 2014; 9(6): e100770.
15. Wong L., Hutson P.R., Bushman W. *Resolution of chronic bacterial-induced prostatic inflammation reverses established fibrosis*. Prostate. 2015; 75(1):23–32.
16. Zaitsev A.V., Pushkar D. Yu., Khodyreva L.A., Dudareva A.A. *Chronic bacterial prostatitis, urinary disorders in men and prostate fibrosis*. Urology. 2016; 4:114–120.
17. Думбравяну И., Банов П., Ариан Ю., Тэнасе А. Применение энтомологических препаратов в комплексном лечении больных хроническим простатитом и эректильной дисфункцией. 18 Конгресс ассоциации андрологов России. Дагомыс 23-25 мая 2019.
18. Думбрэвяну И., Гикавый В., Чебан Е., Тэнасе А. Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы и воспалительных процессов простаты препаратом Аденопросин. В: Андрология и генитальная хирургия. 2010, 2, с. 136-137, ISSN 2070 -9781.