

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616-091.816:616.62-002.289:616.62-006.5

В.В. Гаргин, К.К. Абовян, М.В. Литвиненко**Харьковский национальный медицинский университет***Одесский национальный медицинский университет***ТРАНСФОРМАЦИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

В ряде случаев возникают трудности в интерпретации преднеопластических процессов слизистой мочевого пузыря и их значения. В связи с этим нами изучен секционный материал женщин, страдавших алкоголизмом, которые не обращались за медицинской помощью по поводу патологии мочеполовой системы. Установлено, что из 13 случаев только в 4 можно говорить о том, что мочевого пузыря имеет неизменное строение, в 6 случаях наблюдается реактивная плоскоклеточная уротелиальная гиперплазия, в 2 – дисплазия слизистой, в 1 случае – лейкоплакия. Группа состояний, относящихся к трансформации слизистой оболочки мочевого пузыря, является морфологически и генетически гетерогенной. Угроза прогрессирования в злокачественный процесс требует адекватного менеджмента таких больных.

Ключевые слова: мочевого пузыря, слизистая оболочка, дисплазия, лейкоплакия.

Введение

Всемирной организацией здравоохранения в Морфологическую классификацию изменений слизистой оболочки мочевого пузыря были включены эпителиальные аномалии и метаплазии, а также дисплазии и карциномы *in situ* [1]. Повреждения подразделяются на две основные группы: доброкачественные (преднеопластические) и неинвазивные неопластические поражения уротелия. Каждое из этих состояний определяется строгими морфологическими критериями для предоставления более точной информации для урологов и онкологов при выборе тактики ведения пациентов [2]. При этом в ряде случаев возникают трудности в интерпретации преднеопластических процессов и их значения.

Лейкоплакия слизистой оболочки мочевого пузыря – это гистологическое изменение, предрасполагающее к возможному высокому риску развития карциномы на фоне длительного воздействия хронического раздражителя. Несмотря на то что лейкоплакия описа-

на достаточно давно, особенно у женщин, исследования последних лет по этой проблеме практически отсутствуют и на сегодняшний день данная проблема остается малоизученной [3].

Этиология трансформации слизистой оболочки мочевого пузыря в настоящее время точно не известна. В частности, большинство авторов связывают изменения мочевого пузыря с длительным раздражением слизистой оболочки [4, 5]; при этом считается, что инфекционный процесс является основным раздражающим фактором. Довольно часто трансформации слизистой оболочки мочевого пузыря встречаются у женщин, страдающих хроническим циститом, вызванным урогенитальными инфекциями (*Ch. trachomatis*, *U. urealyticum*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, *Candida albicans*). Кроме того, к факторам развития плоскоклеточной метаплазии относят гормональный дисбаланс. Однако достаточно часто сведений, касающихся предшествующего анамнеза, у боль-

© В.В. Гаргин, К.К. Абовян, М.В. Литвиненко, 2018

них с трансформацией слизистой оболочки мочевого пузыря получить не удастся.

Целью данной работы явилось установление морфологических особенностей преднеопластических поражений слизистой оболочки мочевого пузыря.

Материал и методы

Нами был отобран материал лиц, которые не обращались за медицинской помощью по поводу патологии мочеполовой системы. Так, были изучены мочевые пузыри 13 ранее описанных [6] случаев цервикальной неопластической трансформации – 5 случаев инвазивной карциномы и 8 случаев цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia), которые были выявлены во время вскрытия тел женщин, страдавших хроническим алкоголизмом и умерших от цирроза печени. Возраст женщин колебался от 24 до 46 лет и составлял в среднем $(32,70 \pm 4,81)$ года. Была сформирована сравнительная группа из 10 женщин того же возраста. Табакокурение, применение оральных контрацептивов, возраст первого полового акта, соматическая патология, связанная или не связанная с употреблением алкоголя, количество беременностей не учитывались.

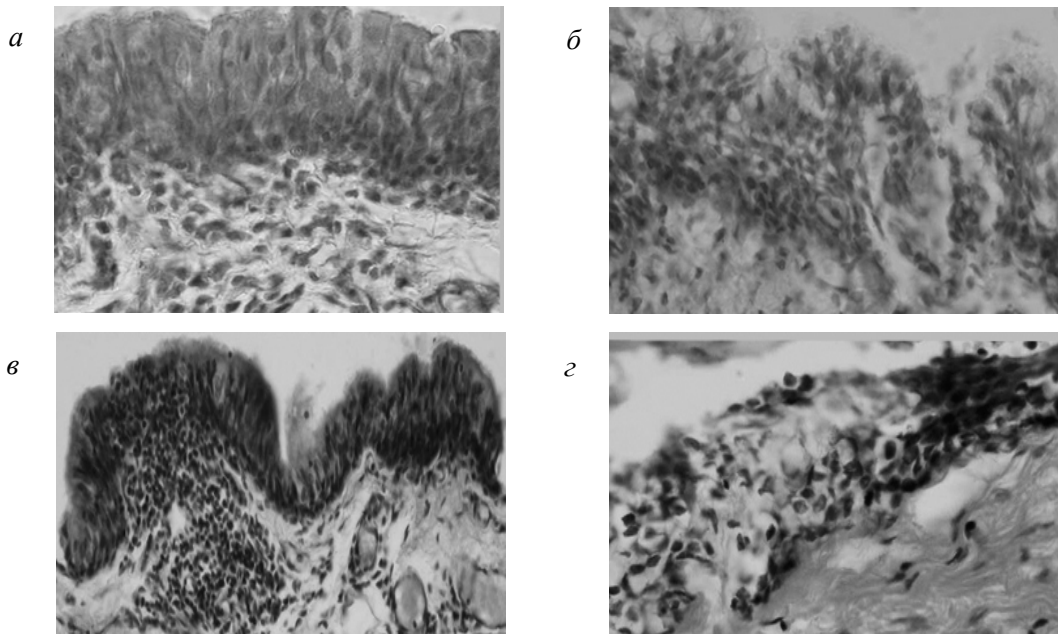
Срезы, изготовленные из ткани, фиксированной в формалине, после стандартной парафиновой проводки окрашивали гематоксилином и эозином и изучали под микроскопом.

Результаты

При гистологическом исследовании слизистой оболочки мочевого пузыря у всех женщин исследуемой группы определяется выраженный отек, признаки десквамации эпителия, появление эрозий с различной степенью повреждения слоев слизистой (рисунок). Отмечается расширение межклеточных промежутков, вакуолизация цитоплазмы, пролиферация клеток базального слоя, воспалительная инфильтрация слизистой с наличием лимфоцитов, нейтрофилов на фоне склеротических изменений собственной пластинки слизистой. В одном случае (женщина 46 лет) в эпителии выявляется диффузная плоскоклеточная метаплазия с выраженным кератозом.

В мышечной оболочке наблюдается появление участков послынного расположения миоцитов, признаков гипертрофии миоцитов и интерстициального отека. Часть мышечных клеток в состоянии белковой дистрофии.

Данные анализа архитектуры и клеточного строения слизистой по примеру ранее описан-



Слизистая мочевого пузыря: *а* – диффузная воспалительная инфильтрация слизистой; *б* – десквамация эпителия на фоне реактивной гиперплазии; *в* – очаговая воспалительная инфильтрация слизистой с наличием лимфоцитов, умеренно выраженный отек, пролиферация клеток базального слоя; *г* – наличие эрозий, расширение межклеточных промежутков, вакуолизация цитоплазмы эпителиоцитов, склероз собственной пластинки слизистой

ликованных работ [7] свидетельствуют о том, что только в 4 случаях можно говорить о неизменном строении мочевого пузыря (таблица),

о том, что изменения слизистой оболочки мочевого пузыря, которые можно рассматривать как предраковые, следует ожидать значи-

Выявленные особенности архитектуры и клеточного строения слизистой оболочки мочевого пузыря

Характеристика	Количество случаев
Количество слоев	
4–7	4
незначительное утолщение	2
10 и больше	7
Клеточная организация	
созревание от базального к поверхностному слою	11
нарушение созревания в базальном слое	2
Размер ядра	
небольшой	11
вариабельный	2
Форма ядра	
округлая или овальная	10
вариабельная	3
Ядерный хроматин	
уплощенный	10
грубый	3
Митозы	
отсутствуют	11
вариабельные	2
Зонтичные клетки	
присутствуют	13

в 6 случаях наблюдается реактивная плоскоклеточная уротелиальная гиперплазия (*flat urothelial hyperplasia*), в 2 случаях – дисплазия слизистой оболочки. Один описанный выше случай с выраженным кератозом следует рассматривать как лейкоплакию мочевого пузыря согласно данным [8]. Случаев реактивной атипии или атипии неясного значения в нашем исследовании не выявлено.

В целом для случаев плоскоклеточной уротелиальной гиперплазии в нашей работе основными гистологическими признаками можно считать существенное утолщение уротелия, сохранение нормального созревания от базальных до поверхностных слоев, отсутствие цитологической атипии и митозов. Случай выраженного кератоза следует рассматривать как лейкоплакию. В обоих случаях выявленной нами дисплазии наблюдается утрата ядерной полярности, увеличение ядер, четкое выделение ядрышек, нарушение строения ядерной мембраны и ядерная гиперхроматизация.

Обсуждение

Таким образом, с одной стороны, результаты нашей работы могут свидетельствовать

тально чаще, чем указывается об этом в литературных данных. При этом известно, что большинство случаев уротелиальной гиперплазии обнаруживается случайно при проведении цистоскопии [7].

С другой стороны, разнообразие патологических процессов мочевого пузыря может лежать в основе того, что неопластические поражения мочевого пузыря являются морфологически и генетически гетерогенными. Так, плоскоклеточные уротелиальные поражения включают в себя спектр морфологических изменений от реактивной атипии до карциномы *in situ* [7, 9]. Дифференцирование этих поражений важно, потому что клинический результат различен при разных состояниях. Так, атипия неясного значения и реактивные уротелиальные изменения для практических целей могут рассматриваться как единое целое, потому что ни у одного из них, как представляется, нет преднеопластического потенциала [7].

В то же время такое достаточно редкое состояние, как лейкоплакия (патологический процесс слизистых оболочек, который харак-

теризується плоскоклітковою метаплазією с ороговінням і утворенням типових бляшок), достатньо однонаправлено віднесено к передраковим станам. В 18–28 % випадків спостерігається її трансформація в плоскоклітковий рак [10]. При цьому частота малигнізації зростає з тривалістю перебігу захворювання [8]. Частіше зустрічається в області шийки сечового міхура і сечовипускного трикутника, рідше – в області тіла сечового міхура. Звичайно осередки метаплазії представлені білуватими-сірими або жовтуватими бляшками, чітко відмежованими демаркаційною зоною від незмінної слизової оболонки. Метаплазія епітелію супроводжується руйнуванням муцинового шару і десквамацією клітин, а також набуттям власної пластинки і вазодилатацією [11]. Зустрічається різної ступені підслизистий фіброз. Мікроскопічно виявляється метаплазія перехідного епітелію в багатоварштовий плоский с різною ступенню ороговіння.

Клінічна картина описаних станів звичайно представлена болювим і дизуричним синдромом, пов'язаним з «гіперреактивним сечовим міхуром» [5, 11]. Пошкоджені ділянки сечового міхура не здатні к адаптивній перебудові при фізіологічному наповненні сечового міхура, що приво-

дить к дифузії компонентів сечі в інтерстицій. Пацієнти можуть скаржитися на частіше, болюче сечовипускання, відсутність дискомфорту в надлобковій області, утримання сечі і гематурію [12, 13]. Особливістю матеріалу, представленого в нашому дослідженні, є відсутність прижиттєвої діагностики патологічних змін сечового міхура, що може бути пояснено соціальним статусом досліджуваних хворих і інтерпретацією даних аналізу сечі к зв'язку з патологією слизової оболонки сечового міхура. При цьому виявлені у досліджуваних нами жінок неопластичні зміни в шийці матки, ймовірно всі, патогенетично не пов'язані з трансформацією слизової оболонки сечового міхура.

Висновок

Група станів, пов'язаних з трансформацією слизової оболонки сечового міхура, є морфологічно і генетично гетерогенною. Трудності діагностики плоскокліткової уротеліальної дисплазії, дисплазії і лейкоплакії слизової оболонки ведуть к наявності неучтенних випадків, які можуть мати місце к значно більшій частоті, враховуючи наявність недиагностованих випадків. При цьому загроза прогресування в злоякісний процес вимагає адекватного менеджменту таких хворих.

Список літератури

1. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs / [ed by J. N. Eble, G. Sauter, J. I. Epstein, I. A. Sesterhenn]. – Lyon : IARC Press, 2004. – 299 p.
2. Morphological classification and definition of benign, preneoplastic and non-invasive neoplastic lesions of the urinary bladder / R. Montironi, A. Lopez-Beltran, M. Scarpelli [et al.] // *Histopathology*. – 2008. – Vol. 53, issue 6. – P. 621–633. – DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03025.x.
3. *Kasianandan A.* Leukoplakia of the bladder: a case report and literature review / A. Kasianandan, K. Kannan // *Int. Urogynecol. J.* – 2012. – Vol. 23, issue 1. – P. 131–133.
4. *Javadpour N.* Leukoplakia of the bladder in females / N. Javadpour, A. A. Hakim, I. M. Bush // *Obstet. Gynec.* – 1970. – Vol. 35, № 4. – P. 519–523.
5. *Mueller S. C.* Urothelial leukoplakia: new aspects of etiology and therapy / S. C. Mueller, J. W. Thueroff, H. J. Rumpelt // *J. Urol.* – 1987. – Vol. 137, № 5. – P. 979–983.
6. Cervical transformation in alcohol abuse patients / M. Lytvynenko, T. Bocharova, N. Zhelezniakova [et al.] // *Georgian Med. News*. – 2017. – № 10 (271). – P. 12–17.
7. Urothelial dysplasia and other flat lesions of the urinary bladder: clinicopathologic and molecular features / K. B. Hodges, A. Lopez-Beltran, D. D. Davidson [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2010. – Vol. 41 (2). – P. 155–162. – DOI: 10.1016/j.humpath.2009.07.002.
8. *Kuruvilla S.* Keratinising squamous metaplasia of the urinary bladder / S. Kuruvilla, B. Ramakrishna, V. Nath // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 1994. – Vol. 37, suppl. 1. – P. S39–40.
9. Morphological and molecular profiles and pathways in bladder neoplasms / A. Lopez-Beltran, L. Cheng, R. Mazzucchelli [et al.] // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28 (5B). – P. 2893–2900.

10. Squamous cell carcinoma presenting 10 years after cystectomy for leukoplakia / B. Goldwasser, A. Linder, I. Magdar [et al.] // J. Urol. – 1984. – Vol. 131. – P. 964–965.
11. *Ahmad I.* Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review / I. Ahmad, R. J. Barnetson, N. S. Krishna // Urol. Int. – 2008. – Vol. 81 (3). – P. 247–251. – DOI: 10.1159/000151398.
12. *Clouston D.* Metaplastic conditions of the bladder / D. Clouston, N. Lawrentschuk // BJU Int. – 2013. – Vol. 112, suppl. 2. – P. 27–31. – DOI: 10.1111/bju.12378.
13. *Gumus E.* Extensive bilateral renal pelvis, ureter and bladder leukoplakia / E. Gumus, B. Yilmaz, C. Miroglu // Int. J. Urol. – 2002. – Vol. 9 (11). – P. 653–655.

V.V. Gargin, K.K. Abovyan, M.V. Lytvynenko

ТРАНСФОРМАЦІЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СЕЧОВОГО МІХУРА

У ряді випадків виникають труднощі в інтерпретації переднеопластичних процесів слизової сечового міхура та їхнього значення. У зв'язку з цим нами вивчено секційний матеріал жінок, які страждали на алкоголізм та не зверталися по медичну допомогу з приводу патології сечостатевої системи. Виявлено морфологічні особливості переднеопластичних уражень слизової сечового міхура. Встановлено, що з 13 випадків лише в 4 можна говорити про те, що сечовий міхур має незмінену будову, у 6 випадках спостерігається реактивна плоскоклітинна уротеліальна гіперплазія, у 2 – дисплазія слизової, у 1 – лейкоплакія. Група станів, що відносяться до трансформації слизової оболонки сечового міхура, є морфологічно й генетично гетерогенною. Загроза прогресування у злочи́сний процес вимагає адекватного менеджменту таких хворих.

Ключові слова: сечовий міхур, слизова оболонка, дисплазія, лейкоплакія.

V.V. Gargin, K.K. Abovyan, M.V. Lytvynenko

TRANSFORMATION OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE BLADDER

In some cases, there are difficulties in the interpretation of pre-neoplastic processes of the bladder mucosa and their significance. In this connection we studied the sectional material of women suffering from alcoholism, who did not seek medical care about the pathology of the genitourinary system. The morphological features of pre-neoplastic lesions of the bladder mucosa were identified. It was established that out of 13 cases only in 4 cases it can be detected that the bladder has an unchanged structure, in 6 cases there is reactive flat urothelial hyperplasia, in 2 cases – mucosal dysplasia, in 1 case – leukoplakia. The group of conditions related to the transformation of the mucous membrane of the bladder is morphologically and genetically heterogeneous. The threat of progression to a malignant process requires adequate management of such patients.

Keywords: bladder, mucosa, dysplasia, leukoplakia.

Надійшла 15.03.18

Відомості про авторів

Гаргін Віталій Віталійович – доктор медичних наук, професор кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61034, м. Харків, вул. Дудінської, буд. 4, кв. 9.

Тел.: +38(099)049-85-57.

E-mail: vitgarg@ukr.net.

ORCID: 0000-0001-8194-4019.

Абовян Каміла Камівна – студентка Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61145, м. Харків, вул. Космічна, буд. 24, кв. 24.

Тел.: +38(063)953-59-66.

E-mail: isaweveva@gmail.com.

ORCID: 0000-0003-3976-1301.

Литвиненко Маріанна Валеріївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії з секційним курсом Одеського національного медичного університету.

Адреса: 65000, м. Одеса, вул. Ковалевського, буд. 27, кв. 54.

Тел.: +38(066)754-55-26.

E-mail: prozektor777@gmail.com.

ORCID: 0000-0001-9594-3412.