

## PATHOMORPHOLOGICAL AND IMMUNE STATUS FEATURES IN PATIENTS WITH EXTERNAL URETHRAL MEATUS POLYPS

A.V.Yakovlev<sup>1</sup>, A.I.Neymark<sup>1</sup>, D.E.Semenov<sup>2</sup><sup>1</sup> The Altai State Medical University, 656038, Barnaul, Russian Federation; <sup>2</sup> Scientific -Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology” Siberian Department of the Russian Academy of Medical Sciences, 630117, Novosibirsk, Russian Federation

The study results of 150 women with external urethral meatus polypus at the age from 45 to 70 years are presented. Patients were examined by the proposed scheme. After the examination on urogenital infection by culture and PCR patients were divided into two groups. The first group consisted of women diagnosed with polyps and urogenital infection (n=90), the second group consisted of patients with urethral polyps of noninfectious etiology (n=60). The study of the immune system and pathologic analysis of biopsy samples polyp of patients in both groups revealed features of the course of the disease.

Key words: urethral polyp; urogenital infection; immune system; pathomorphology; light microscopy; electronic microscopy.

Заболевания уретры — довольно часто встречающаяся патология в практике врача уролога. Эта патология различна, начиная от заболеваний воспалительного характера до новообразований уретры. Если в настоящее время воспалительные заболевания уретры изучены достаточно хорошо и не вызывает сложностей их диагностика и соответственно лечение, то новообразования уретры изучены недостаточно и существует много вопросов, касающихся патогенеза данной патологии. Наиболее распространенными доброкачественными новообразованиями являются полипы уретры различной локализации [1, 2]. Настоящее исследование проведено с целью изучения полипов наружного отверстия уретры у женщин.

Полип наружного отверстия уретры представляет округлое образование, плотно-эластической консистенции, имеющее гладкую поверхность. Размеры полипов различны, от нескольких миллиметров до 1,5—2 см. Клинические проявления разнообразные и зависят от размеров и локализации полипа: рези и жжение во время мочеиспускания, учащенное мочеиспускание, странгурия, посткоитальная уретроррагия, эпизоды острой задержки мочи [1, 3]. Несмотря на то что полипы уретры не относятся к тяжелым нарушениям здоровья, он способен значительно влиять на психический статус пациентки, снижать качество ее жизни.

Полипы уретры с различной степенью клинической выраженности встречаются у 10—20% женщин, частота их с возрастом увеличивается. Чаще полипы уретры встречаются в возрасте 58—60 лет. Существует мнение, что на возникновение полипов мочеиспускательного канала у женщин влияет урогенитальная инфекция (хламидийная, микоплазменная), нарушение кровоснабжения стенки уретры в связи с генитальной атрофией, дисгормональные изменения в постменопаузе [1—5].

В настоящий момент вопрос об этиологической роли урогенитальной инфекции (*Ur. urealyticum*, *M. genitalium*, *Ch. Trachomatis*) в развитии полипов уретры остается дискуссионным. При этом одни авторы считают, что данная неспецифическая флора является причиной возникновения хронического уретрита и как следствие гиперплазии эпителия с развитием полипов. В последнее время возрастает интерес к изучению генитальных микоплазм, в том числе и *Ureaplasma Urealyticum* в патогенезе заболеваний мочеоловой системы [9—11]. Дан-

ная тенденция обусловлена появлением новых методов диагностики: ПЦР и ее модификаций, цитогенетических методов (Fluorescence in situ hybridization), а также изучение патогенных свойств данного микроорганизма по отношению к мочеоловой системе человека, его вирулентности и устойчивости к противомикробной терапии. По мнению исследователей *Ur. urealyticum* выявляется у 70,2% женщин с заболеваниями мочеоловой системы, при этом в клинически значимой концентрации встречается у 94,1% из всех пациенток [7, 8]. При бессимптомном течении заболевания возможна дислокация флоры из влагалища в уретру и развитие хронического воспалительного процесса [6, 10]. Свидетельствует этому морфологическое строение полипа уретры, которое имеет картину хронического воспаления, и как следствие нарушение взаимоотношения пролиферирующего эпителия и соединительной ткани [12, 13]. Другие авторы говорят о спорной роли данной микрофлоры в возникновении полипов уретры.

В данный момент имеется много вопросов о морфологических особенностях полипов уретры на фоне урогенитальной инфекции, изменении иммунного статуса организм у пациенток с данной патологией, особенностях патоморфологической картины в полипах уретры.

Целью настоящего исследование стало изучение особенностей патоморфологической картины у пациенток с полипами уретры и выявленной урогенитальной инфекции (УГИ) и полипов неинфекционной этиологии, а также состояние иммунной системы у пациенток обеих групп.

### Материал и методы

В основу настоящего исследования положены результаты обследования и лечения 150 пациенток с полипами наружного отверстия уретры, обратившихся за помощью в одну из клинических баз кафедры урологии и нефрологии. Возраст пациенток, принявших участие в исследовании, составил от 45 до 70 лет. Обследование пациенток включало сбор жалоб, анамнестических данных и лабораторные исследования.

Для дальнейшего исследования 150 пациенток поделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 90 пациенток с полипами наружного отверстия уретры и выявленной при ПЦР и культуральном исследовании урогенитальной инфекцией, 2-ю группу составили пациентки с полипами неинфекционной этиологии. Для тестирования активности иммунных реакций при полипах уретры с выявленной УГИ и без таковой проведены специальные исследования, в которых проанализировали содержание про-(ФНОα и ИЛ-1β) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов в сыворотке крови данной категории боль-

Для корреспонденции: Яковлев Андрей Владимирович — аспирант каф. урологии и нефрологии, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, e-mail: andyakovlev@mail.ru

**Содержание цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и ФНО $\alpha$  в 1-й и 2-й группах больных ( $X \pm m$ )**

Показатель	Контрольная группа	Пациентки с полипами уретры ( $n = 150$ )	
		1-я группа ( $n = 90$ )	2-я группа ( $n = 60$ )
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	47,2 $\pm$ 1,3	130,2 $\pm$ 11,2	114,3 $\pm$ 9,7
		$p = 0,004$	$p = 0,032$
		$p_1 = 0,026$	
ИЛ-4, пг/мл	35,1 $\pm$ 0,8	57,2 $\pm$ 1,9	77,2 $\pm$ 3,1
		$p = 0,044$	$p = 0,024$
		$p_1 = 0,028$	
ФНО $\alpha$ , пг/мл	43,4 $\pm$ 1,6	116,5 $\pm$ 6,7	68,3 $\pm$ 2,8
		$p = 0,004$	$p = 0,032$
		$p_1 = 0,026$	
ФНО $\alpha$ /ИЛ-4, усл. ед.	1,3 $\pm$ 0,18	2,2 $\pm$ 1,4	0,9 $\pm$ 0,03
		$p = 0,017$	$p = 0,026$
		$p_1 = 0,003$	

ных. Содержание цитокинов ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов ProCon («Протеиновый контур», Россия).

После дообследования и предоперационной подготовки всем 150 пациенткам проведено хирургическое лечение. Полипы удалялись с помощью радиоволнового, электрохирургического прибора «Фотек Е 300» (Россия) с предварительной местной анестезией 2% раствором лидокаина и последующей коагуляцией ложа полипа. Патоморфологическое исследование проводилось при помощи световой и электронной микроскопии.

Для световой микроскопии образцы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином по ван-Гизону и Граму. Для электронной микроскопии образцы фиксировали в 4% параформальдегиде, постфиксировали в 1% растворе четырехоксида осмия и заливали в смесь эпона и аралдита. Полутонкие и ультратонкие срезы получали на ультратомах LKB III и Leica ULTRACUT EM UC7 (Leica, Германия). Полутонкие срезы окрашивали азуром II, ультратонкие – контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца. Парафиновые и полутонкие срезы изучали в универсальном микроскопе Leica DM 4000B, фотографировали с помощью цифровой камеры Leica DFC320 и компьютерной программы Leica QWinV3. Ультратонкие срезы анализировали в электронном микроскопе JEM-1400, фотографировали с помощью цифровой камеры Veleta и программного обеспечения iTEM (Olympus).

**Результаты и обсуждение**

При анализе результатов бактериологического исследования соскобов из урогенитального тракта у 74 пациенток 1-й группы выявлена *U. urealiticum* в клинически значимых концентрациях  $10^4$ – $10^6$  КОЕ/мл, а у 15 пациенток бактерионосительство *U. urealiticum*. При анализе результатов ПЦР исследования у всех пациенток 1-й группы обнаружена *U. urealiticum* в различных ассоциациях.

При исследовании иммунного статуса данной группы пациенток впервые выявлено, что содержание ИЛ-1 $\beta$ ,

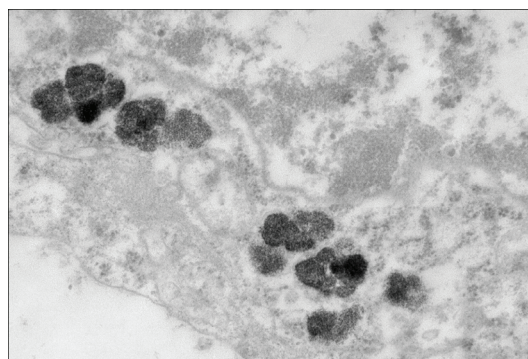


Рис. 1. Фрагмент полипа уретры пациентки 3. Колонии уреаплазмы в поврежденном фибробласте.  $\times 12\ 000$ .

ФНО $\alpha$  и ИЛ-4 в сыворотке крови здоровых людей (контрольная группа) в среднем составило 47,2  $\pm$  1,3, 43,4  $\pm$  1,6 и 35,1  $\pm$  0,8 пг/мл соответственно. Анализ результатов уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке периферической крови, представленный в таблице, выявил, что у больных 1-й и 2-й групп данный показатель статистически значимо превышает соответствующее значение у здоровых людей. Однако у больных 1-й группы был зафиксирован максимальный уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке периферической крови. Среднее значение данного цитокина было в 2,7 раза выше ( $p < 0,001$ ), чем в контрольной группе, и на 12,2% ( $p < 0,05$ ) выше, чем во 2-й группе. Уровень провоспалительного цитокина ФНО $\alpha$  в 1-й группе в 2,7 раза ( $p < 0,001$ ) превышал данный показатель в группе контроля и в 1,7 был выше по сравнению со 2-й группой пациенток. Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в сыворотке крови больных 1-й группы был на 21,2% выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациенток контрольной группы. В то же время уровень данного цитокина в сыворотке крови у больных 2-й группы был на 34,9% выше ( $p < 0,05$ ), чем у больных 1-й группы, а также в 2,2 раза выше ( $p < 0,05$ ), чем у здоровых доноров.

Индекс соотношения ФНО/ИЛ-4 у больных 1-й группы превышал контрольное значение на 59% ( $p < 0,05$ ). В то же время у больных 2-й группы данный показатель был на 30,7% ниже, чем в контрольной группе, и на 41% ниже, чем в 1-й группе пациенток (в обоих случаях  $p < 0,05$ ).

При анализе результатов световой микроскопии ткани полипов у пациенток 1-й группы наблюдалась рыхлая соединительная или фиброзная ткань с развитой капиллярно-венозной сетью. Сосуды венозных сплетений расширены, полнокровные, стенки вен склерозированы. В строме инфицированных полипов определялся хронический, продуктивный, воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, плазмочитов, с примесью лейкоцитов. Инфильтрат располагался в строме диффузно, часто с образованием лимфоидных фолликулов. В эпителиальной выстилке наблюдались деструктивные, метапластические, и диспластические изменения. Деструктивные изменения сочетались с очагами лейкоплакии и дисплазии в плоском многослойном, неороговевающем эпителии, что явилось морфологической особенностью изучаемых образцов, свидетельствующих о пролиферативном типе воспалительных изменений.

При электронно-микроскопическом исследовании клеточные элементы соединительной ткани полипов уретры характеризовались умеренным полиморфиз-

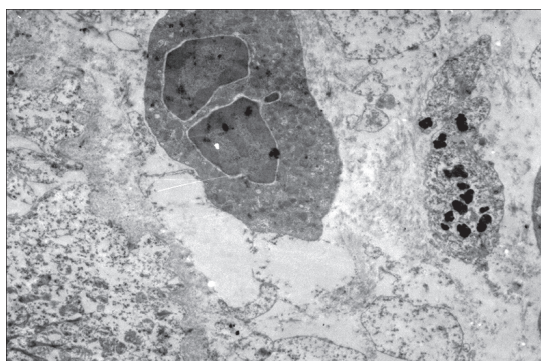


Рис. 2. Фрагмент полипа уретры пациентки Г. Колонии уреаплазмы в поврежденном фибробласте.  $\times 15\ 000$ .

мом ультраструктурной организации. Наиболее выраженным изменениям были подвержены плазматические клетки, в цитоплазме которых локализовались мелкие электронно-плотные ассоциации *U. urealyticum* (рис. 1).

Микроорганизмы имели вид округлой или овальной вакуоли с хлопьевидным осмиофильным содержимым варьирующей электронной плотности. Они свободно располагались в цитоплазматическом матриксе и были приурочены к каналцам перинуклеарной гранулярной цитоплазматической сети. В инфицированных плазматических клетках был значительно редуцирован белоксинтезирующий компартмент, мембраны митохондрий вакуолизованы, и плазмодиты утрачивали специфичные ультраструктурные особенности (рис. 2), превращаясь в резервуар для персистенции и репродукции внутриклеточных «колониистов», как правило, не подвергаясь цитодеструкции.

В этих условиях другие популяции соединительнотканых клеток демонстрировали умеренно повышенную функциональную активность с возрастанием доли цитоплазматического компартмента в ядерно-цитоплазматическом соотношении.

### Заключение

В патогенезе полипов наружного отверстия уретры у женщин одна из важных ролей принадлежит урогенитальной инфекции (*U. urealyticum*), которая проникая в уротелий, способствует развитию патоморфологических изменений ее структуры и развитию воспалительного процесса.

По результатам исследования иммунитета у пациентов с полипами уретры и выявленной УГИ наблюдался наибольший рост уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$  в сыворотке крови, что подтверждает выраженность воспалительного процесса в полипе уретры, по сравнению с пациентками группы без выявленной УГИ. В то же время наибольший уровень противовоспалительного цитокина (ИЛ-4) выявлен у больных с полипами уретры без УГИ, что подтверждается высокой степенью фиброзно-железистых процессов в ткани полипа уретры и свидетельствует о компенсаторном росте ИЛ-4 на фоне достаточно высоких значений ФНО $\alpha$ . Наряду с этим более высокое значение индекса соотношения про- и противовоспалительных цитокинов у больных с полипами уретры с выявленной УГИ указывает на более выраженную активность воспалительного процесса в отличие от пациентов с полипами уретры неинфекционной этиологии.

Патоморфологическое исследование полипов уретры в условиях УГИ показало пролиферативный характер ремоделирования покровного эпителия с гиперплазией, акантозом, ороговением многослойного плоского эпителия и синхронными изменениями подлежащей соединительной ткани – нарушениями микроциркуляции и формированием диффузных массивных воспалительно-клеточных инфильтратов. Транsepителиальный лейкопедез сопровождался дистрофическими изменениями эпителиоцитов и пролиферацией базальных клеток. При электронной микроскопии недифференцированные одиночные микробные тельца и колонии микоплазм локализовались в плазматических клетках и фибробластах с редуцированными белоксинтезирующими органеллами.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М.: Медицина; 1986.
2. Kilicdag E.B., Haydardedeoglu B., Cok T., Parlakgumus A.H., Simsek E., Bolat F. Polycystic ovary syndrome and increased polyp numbers as risk factors for malignant transformation of endometrial polyps in premenopausal women. *Int. J. Gynaecol. Obstetr.* 2011; 112(3): 200—3.
3. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. СПб: СОТС; 1994.
4. Серов В.В., Паукова В.С., ред. Воспаление: Руководство. М.: Медицина; 1995.
5. Battaglia C., Battaglia B., Ramacieri A., Paradisi R., Venturoli S. Recurrent postcoital hematuria. A case of fibroepithelial urethral polyp in an adult female. *J. Sex. Med.* 2011; 8(2): 612—6.
6. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфович Ю.В. Медицинская микоплазмология. М.: Медицинская книга; 1995.
7. Раковская И.В. Микоплазмы человека и микоплазменные инфекции. Клиническая лабораторная диагностика. 2005; 3: 25—32.
8. Прилещкая В.Н., Кисина В.И., Соколовский Е.В. и др. Consilium Medicum К вопросу о роли микоплазм в урогенитальной патологии. *Consilium Medicum.* 2007; 1(9): 10—6.
9. Бенькович А.С., Шипицына Е.В., Савичева А.М., Соколовский Е.В. Инфекции, вызываемые *Mycoplasma genitalium*: клинические проявления, особенности диагностики и терапии. *Consilium Medicum.* 2008; 8: 29—35.
10. Baka S., Kouskouni E., Antonopoulou S. et al. Prevalence of ureaplasma urealyticum and mycoplasma hominis in women with chronic urinary symptoms. *J. Urol.* 2009; 74(1): 62—6.
11. Tully J.G., Taylor-Robinson D., Cole R.M., Rose D.L. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet.* 1987; 1: 1288—91.
12. Аничков Н.М. Источники развития, строения и метапластические потенции переходного эпителия (уротелия) в связи с вопросом о его тканевом типе. *Архив анатомии.* 1984; 11: 5—13.
13. Аничков Н.М., Толыбеков А.С. Уротелий: норма, воспаление, опухоль. Алма-Ата: Казахстан; 1987.

### REFERENCES

1. Kan D.V. Guidelines for obstetric and gynecological urology. Moscow: Meditsina, 1986 (in Russian).
2. Kilicdag E.B., Haydardedeoglu B., Cok T., Parlakgumus A.H., Simsek E., Bolat F. Polycystic ovary syndrome and increased polyp numbers as risk factors for malignant transformation of endometrial polyps in premenopausal women. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2011; 112(3): 200—3.
3. Khmel'nitsky O.K. Pathomorphological diagnosis of gynecological diseases. St. Petersburg: SOTS; 1994 (in Russian).
4. Serov V.V., Paukova V.S., red. Inflammation: Guide. Moscow: Meditsina; 1995 (in Russian).

5. Battaglia C., Battaglia B., Ramacieri A., Paradisi R., Venturoli S. Recurrent postcoital hematuria. A case of fibroepithelial urethral polyp in an adult female. *J. Sex Med.* 2011; 8(2): 612—6.
6. Prozorovskii S.V., Rakovskaya I.V., Vulfovich Y.V. Medical mikoplazmology. Moscow: Meditsina Book; 1995 (in Russian).
7. Rakovskaya I.V. Human mycoplasmas and mycoplasma infections. *Clinical Laboratory Services.* 2005; 3: 25—32 (in Russian).
8. Prilepskaya V.N., Kissina V.I., Sokolovsky E.V. et al. The role of mycoplasmas in urogenital pathology. *Consilium Medicum.* 2007; 1(9): 10—6 (in Russian).
9. Benkovich A.S., Shipitsyna E.V., Savicheva A.M., Sokolowski E.V. Infections caused by Mycoplasma genitalium: clinical presentation, diagnostic and therapeutic features. *Consilium Medicum.* 2008; 8: 29—35 (in Russian).
10. Baka S., Kouskouni E., Antonopoulou S. et al. Prevalence of Ureaplasma urealyticum and mycoplasma hominis in women with chronic urinary symptoms. *J. Urol.* 2009; 74(1): 62—6.
11. Tully J.G., Taylor-Robinson D., Cole R.M., Rose D.L. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet* 1987; 1: 1288—91.
12. Anichkov N.M. Sources of development, structure and potency metaplastic of transitional epithelium (urothelium) in connection with the question of its tissue type. *Arch. Anat.* 1984; 11: 5—13.
13. Anichkov N.M., Tolybekov A.S. Urothelium: norm, inflammation, swelling. Alma Ata: Kazakhstan; 1987 (in Russian).

Поступила 09.12.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.33-006.6-033.2:611.25+611.881]-076.5-078.33

**О.Г. Григорук<sup>1-2</sup>, Л.М. Базулина<sup>2</sup>, Е.С. Сигитова<sup>2</sup>, Т.А. Москвина<sup>2</sup>, А.С. Степанова<sup>2</sup>, Л.В. Маликова<sup>1-2</sup>, С.Н. Лопатин<sup>3</sup>, С.В. Дударенко<sup>3</sup>, А.Ф. Лазарев<sup>1-2</sup>**

## ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАЗОВ ПЕРСТНЕВИДНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА ЖЕЛУДКА В ПЛЕВРАЛЬНОЙ И АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА

<sup>1</sup>Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 656049, г. Барнаул; <sup>2</sup>КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», 656049, г. Барнаул; <sup>3</sup>ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, 194044, г. Санкт-Петербург

*В статье оценены возможности верификации перстневидно-клеточного рака желудка в асцитической и плевральной жидкости с использованием цитологической диагностики у больных, проходивших лечение в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер». Дифференциальную диагностику перстневидных клеток опухоли в жидкости при световой микроскопии проводили с гистиоидными элементами и перстневидными клетками мезотелия, характерными для «застойных» плевритов и асцитов. Проблема дифференциальной диагностики легкорешаема с использованием иммуноцитохимической реакции на раково-эмбриональный и эпителиальный антигены, которая позволяет устанавливать принадлежность клеток к перстневидно-клеточному раку.*

**Ключевые слова:** перстневидно-клеточный рак желудка; плевральная и асцитическая жидкости; цитологический и иммуноцитохимический методы диагностики.

DIAGNOSTICS OF SIGNET CELL CANCER GASTRIC METASTASES IN PLEURAL AND ASCITIC FLUIDS WITH USE OF CYTOLOGICAL METHOD

*O.G. Grigoruk<sup>1-2</sup>, L.M. Bazulina<sup>2</sup>, E.S. Sigitova<sup>2</sup>, T.A. Moskvina<sup>2</sup>, A.S. Stepanova<sup>2</sup>, L.V. Malikova<sup>1-2</sup>, S.N. Lopatin<sup>3</sup>, S.V. Dudarenko<sup>3</sup>, A.F. Lazarev<sup>1-2</sup>*

<sup>1</sup>Altai branch of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 656049, Barnaul, Russian Federation; <sup>2</sup>Altai Oncological Hospital, 656049, Barnaul, Russian Federation; <sup>3</sup>The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, 194044, St. Petersburg, Russian Federation

*Opportunities of verification of signet ring gastric cancer metastases in pleural and ascitic fluids in patients, treated in the Altai regional oncologic hospital were evaluated in the article. Differential diagnostics of signet ring cell of cancer in fluid using light microscopy was carried out with histiocytes and signet ring mesothelium cells in stagnant pleurises and ascites. The problem of differential diagnostics is resolved using immunocytochemical method with carcino-embryonic and epithelial antigens, which can help to verify cells affirmatively to signet ring cancer belonging.*

**Key words:** signet ring gastric cancer; pleural and ascitic fluids; cytological and immunocytochemical methods of diagnostics.

Перстневидно-клеточный рак является одной из разновидностей гистологической формы аденокарциномы. По данным морфологических классификаций ВОЗ, перстневидно-клеточный рак характеризуется тем, что в составе опухолевых клеток аденокарциномы более 50% составляют клетки, в цитоплазме которых содержится

ся муцин [1, 2]. Муцин (мукопротеины) смещает ядра клеток опухоли к периферии и оказывает на них сдавливающее действие, в результате чего опухолевые клетки приобретают форму перстня, данный факт обеспечил морфологическую трактовку опухоли. Возникновение перстневидно-клеточного рака возможно в любом орга-