

**СТРУКТУРНЫЕ РЕАКЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПРОСТАТИТЕ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ****Валентин Ильич ИСАЕНКО, Натиг Ариф-оглы АБДУЛЛАЕВ, Мехрожиддин Мадаминович БОБОЕВ***ГУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН  
630117, Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2*

Патоморфологическое и клинико-эндоскопическое исследование мочевого пузыря при хроническом простатите выявило комплекс изменений, соответствующих представлению о цистопатии, — дисфункция мочевого пузыря с преобладанием гипотонии и олигоурии, диффузная атрофия стенки мочевого пузыря с обеднением сосудистого рисунка, атрофия уротелия и нарушение его дифференцировки (плоскоклеточная метаплазия), истончение и склероз слизистой оболочки, отсутствие воспалительно-клеточной инфильтрации. При доброкачественной гиперплазии простаты в патоморфологических изменениях слизистой оболочки мочевого пузыря доминировала мозаичность эпителия (феномен нестабильности) — сочетание в одном биоптате различных структурных модификаций уротелия.

**Ключевые слова:** хронический простатит, доброкачественная гиперплазия простаты, биопсия слизистой оболочки мочевого пузыря, патоморфология.

Патология мочевого пузыря опухолевого и неопухолевого генеза часто связана с заболеваниями других органов мочеполовой системы [1–4]. К ним относится широко распространенный (оцениваемый от 30 до 60 % мужчин трудоспособного возраста) хронический простатит, результаты лечения которого в настоящее время не удовлетворяют ни пациента, ни врача [5, 6]. Хронический простатит может быть результатом не только уретральной, но и гематогенной инфекции, а также следствием воздействия неинфекционных факторов, в частности, широко распространены невоспалительные поражения предстательной железы — аденома и конгестия [2].

В целом многообразие клинических проявлений, преимущественно малосимптомный характер течения процесса затрудняют диагностику хронического простатита. Во многом это связано с тем, что в настоящее время возникла проблема сочетанного поражения предстательной железы и мочевого пузыря с хроническим болевым синдромом в области малого таза и значительным сходством в клинических проявлениях, диагностических критериях, патогенезе и подходах к терапии [7–10]. Все большую роль играет так называемая интерстициальная форма хронического цистита, характеризующаяся множеством неясных вопросов в патогенезе (предполагают роль нервно-сосудистой дисфункции) и отличающаяся трудностями в подходах к терапии [11].

Цель исследования — изучить патоморфоло-

гические и клинико-эндоскопические изменения в слизистой оболочке мочевого пузыря при хроническом простатите и доброкачественной гиперплазии простаты.

**Материал и методы исследования**

Проведено клинико-эндоскопическое и патоморфологическое исследование 46 пациентов с патологией мочевого пузыря неопухолевого генеза в возрасте от 35 до 67 лет, из них 38 мужчин с хроническим простатитом и 8 — с доброкачественной гиперплазией простаты. Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской Декларации (2000 г.). Пациенты обследованы по общепринятой схеме, включая анализ жалоб и данных анамнеза, общий осмотр и физикальные методы обследования. Во всех случаях оценивали общеклинические лабораторные показатели. Функциональные нарушения мочевого выделения изучали с помощью клинико-лабораторных методов: общий анализ мочи, бактериологическое исследование мочи и секрета простаты, проба Нечипоренко и функциональные пробы Зимницкого и Реберга. В секрете простаты с помощью анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностики) и метода прямой иммунофлуоресценции (ПИФ) выявляли возбудителей инфекций (*Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis* и *Herpes simplex*); исследования выполнены соответственно в клинико-диагностической и иммунологической лабо-

*Исаенко В.И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии Новосибирского ГМУ*

*Абдуллаев Н.А. — канд.м.н., старш.н.с. лаб. клинической морфологии, гастроэнтерологии и гепатологии*

*Бобоев М.М. — аспирант*

раториях Новосибирской государственной областной клинической больницы.

Цистоскопию проводили операционным цистоскопом со стекловолоконным световодом ЦИС-ВС-1. Оценивали наличие остаточной мочи, тонус, емкость и продолжительность отмыывания мочевого пузыря, состояние устьев мочеточников, акцентировали внимание на сосудистом русле. Биопсию слизистой оболочки выполняли по показаниям из шейки и правой боковой стенки мочевого пузыря.

Биоптаты слизистой оболочки мочевого пузыря исследовали с помощью световой и электронной микроскопии и стереологии. Для светооптического исследования биоптаты фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина, парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в сочетании с реакцией Перлса, по ван Гизону с докраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта, ставили ШИК-реакцию. Для электронномикроскопического исследования использовали фиксацию в 4%-м растворе параформальдегида, после стандартной обработки ткань заливали в смесь эпон и аралдита. Полутонкие срезы окрашивали реактивом Шиффа и азуром II. Исследование проводили в универсальном микроскопе Leica DM 4000B (Германия). Микрофотографии получали с использованием цифровой фотокамеры Leica DFC 320 (Германия) и компьютерной программы Leica QWin. Ультратонкие срезы, контрастированные уранилацетатом и цитратом свинца, изучали в электронном микроскопе JEM 1010.

#### Результаты исследования

У пациентов с хроническим простатитом основными симптомами были расстройства мочеиспускания — учащенные и болезненные позывы, частая задержка мочи. Около 50% больных при ректальном исследовании имели изменения предстательной железы, касающиеся величины, формы, характера поверхности, консистенции и границ органа. При макроскопии мочи у трети выявлялись гнойные короткие нити, представляющие собой «слепки» выводных протоков предстательной железы. В секрете простаты значительно увеличено число лейкоцитов (до 1–10 млн/мл), и снижено количество липоидных зерен, что принято считать основными диагностическими критериями хронического простатита. В секрете простаты в 25% случаев, по данным ПЦР-диагностики, выявлена *Chlamidia trachomatis*, реакция на другие микроорганизмы была отрицательной. При ПИФ-диагностике *Chlamidia trachomatis*

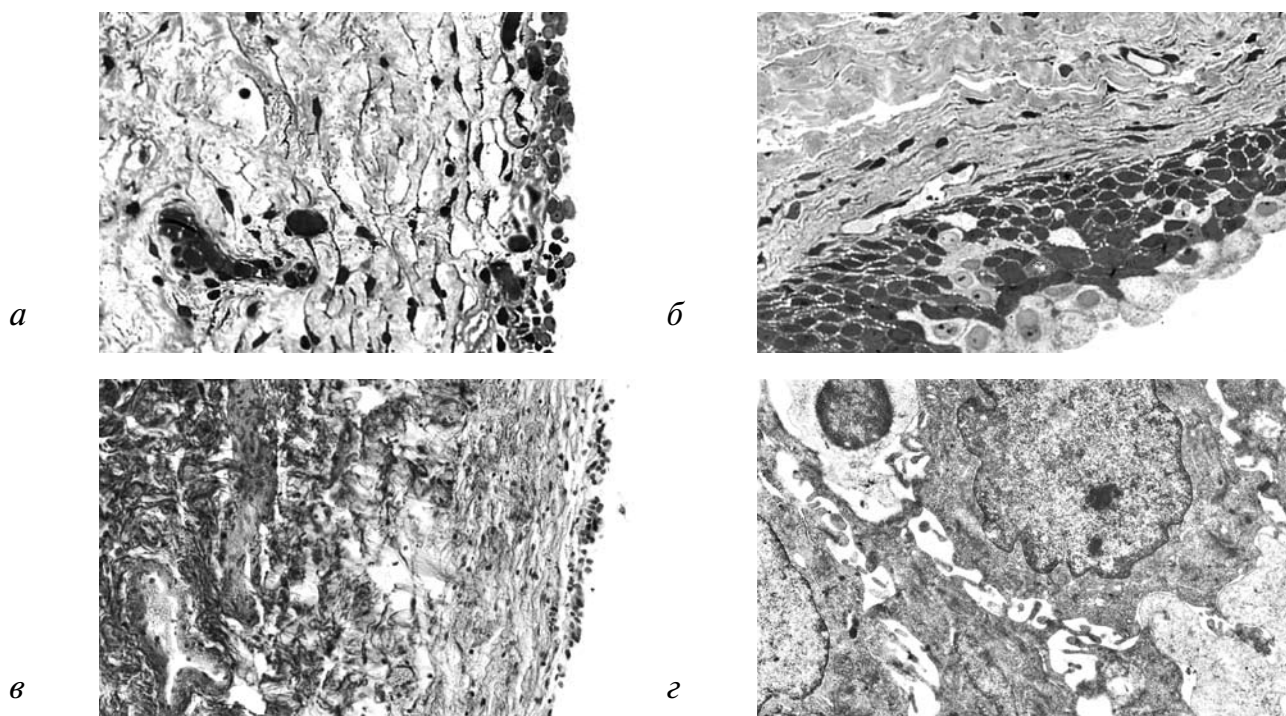
обнаружены в 63% наблюдений, *Mycoplasma hominis* — в 44%, *Ureaplasma urealyticum* — в 13% случаев, *Gardnerella vaginalis* и *Herpes simplex* не выявлены.

При исследовании функции мочевыделения у некоторых пациентов имелись различные нарушения, сопровождающиеся изменениями мочеиспускания, документируемыми с помощью урофлоуметрии (время и скорость мочеиспускания колебались у нижней границы нормы). При доброкачественной гиперплазии простаты, по данным урофлоуметрии, увеличено время мочеиспускания до 40 с, средняя скорость мочеиспускания снижена до 8–9 мл/с (в норме от 15 до 45 мл/с, в среднем 25 мл/с). В клиническом анализе мочи признаки воспалительного процесса (незначительная лейкоцитурия и рост микрофлоры) отмечены в единичных случаях.

При цистоскопии у пациентов с хроническим простатитом выделено два варианта изменений: один из них — диффузная или очаговая гиперемия слизистой оболочки мочевого пузыря (ограниченная гиперемия в области мочепузырного треугольника и шейки мочевого пузыря) и второй — в большем числе наблюдений при простатите, а также у всех при доброкачественной гиперплазии простаты — атрофия, сопровождающаяся истончением слизистой оболочки и обеднением сосудистого рисунка. Слизистая оболочка мочевого пузыря истончена, со сглаженным рельефом, бледно-желтого цвета из-за обеднения сосудистого рисунка, что соответствовало выраженным изменениям микроциркуляции. При слабом надавливании цистоскопа на стенку отмечались ломкость и кровоточивость сосудов с реактивными микрокровоточиями.

При исследовании биоптатов мочевого пузыря выявлялось более глубокое поражение, чем при эндоскопической (макроскопической) оценке. Микроскопия парафиновых и полутонких срезов показала, что при патологии простаты в слизистой оболочке мочевого пузыря развивались атрофически-склеротические изменения.

В слизистой оболочке мочевого пузыря обнаружены преимущественно атрофические изменения уротелия. Почти во всех случаях на большем протяжении слизистой оболочки переходный эпителий мочевого пузыря атрофирован — число слоев уменьшено от 3 до 5 с уплощением поверхностных («зонтичных») уротелиоцитов; в складках слизистой оболочки число слоев не изменено и варьировало от 7 до 15, но наружный слой десквамирован.



**Рис.** Структурные изменения в слизистой оболочке мочевого пузыря при хроническом простатите (а, г) и доброкачественной гиперплазии простаты (б, в). а — атрофия и дисквамация уротелия, увел. 600; б — развивающаяся плоскоклеточная метаплазия уротелия, увел. 800; в — атрофия уротелия, диффузный фиброз слизистой оболочки, увел. 150; г — отростчатые уротелиоциты с осмиофильным цитоплазматическим матриксом, увел. 6000. а, б — полутонкие срезы, окраска реактивом Шиффа и азуром II; в — окраска по ван Гизону; г — электронограмма.

Обращала на себя внимание выраженная дистрофия уротелиоцитов — вакуолизация и опустошенность цитоплазмы, полиморфизм ядер, редукция ядрышек, отсутствие пристеночного защитного слоя. На остальных участках атрофические изменения переходного уротелия сочетались с тотальной дисквамацией эпителиальной выстилки слизистой оболочки при сохранении на базальной мембране единичных клеток с ацидофильной цитоплазмой (**рис. а**). Фокусы плоскоклеточной метаплазии уротелия с небольшим числом слоев выявлены в единичных случаях.

При доброкачественной гиперплазии простаты во всех препаратах выявлен описанный ранее феномен «нестабильности» уротелия с фокальной активацией гиперпластических реакций в эпителиальном компартменте, что находило отражение в очаговых изменениях дифференцировки — с плоскоклеточной метаплазией (**рис. б**) и менее распространенной гиперплазией. Рельеф эпителиально-стромального сопряжения преимущественно ровный, однако в участках пролиферативной активности эпителиоцитов и акантотических выростов формировались невысокие васкуляризованные стромальные сосочки.

Во всех случаях обращал на себя внимание диффузный фиброз (**рис. в**), сочетающийся со значительными нарушениями лимфо- и гемодинамики. Подэпителиальные микрососуды — с расширенными просветами, заполненными плазмой, дегенерированными и компенсаторно гипертрофированными эндотелиоцитами и умеренным периваскулярным отеком, выраженность которого значительно усиливается в более глубоких слоях собственной пластинки слизистой оболочки, в единичных случаях носит диффузный характер. Во всех биоптатах воспалительно-клеточная инфильтрация отсутствовала, во всех случаях доминировали фибробласты, в единичных наблюдениях имела диффузная мононуклеарная инфильтрация (лимфоциты и макрофаги). При наиболее выраженной степени атрофии слизистой оболочки мочевого пузыря отмечено образование периваскулярных лимфоидных агрегатов.

При анализе возрастной динамики патологии мочевого пузыря при хроническом простатите и доброкачественной гиперплазии простаты не выявлено четкой зависимости развития атрофических процессов от возрастного фактора. Результаты исследования свидетельствуют о том, что в возрасте 40 — 49 лет у паци-

ентов наблюдается «пик» увеличения частоты атрофии слизистой оболочки мочевого пузыря (80%). В старшей возрастной группе (50-60 лет), вопреки ожидаемому прогрессированию, отмечалась тенденция к снижению частоты встречаемости атрофии мочевого пузыря (64%). Это позволяет сделать заключение о том, что не возрастной фактор является определяющим в генезе значительной распространенности атрофических поражений мочевого пузыря при патологии простаты.

При электронно-микроскопическом исследовании ультраструктурные особенности уротелия были стереотипными и определялись локализацией клеток в участках структурных изменений — атрофия, плоскоклеточная метаплазия или дистрофия переходного эпителия. В участках атрофии переходного уротелия эпителиоциты кубической или несколько уплощенной формы и гетерогенны в связи с различиями в электронной плотности ядер клеток и цитоплазматического матрикса. В наибольшей степени полиморфны эпителиоциты базального и промежуточного слоев, сохранившиеся поверхностные клетки уплощены и иногда вакуолизированы.

В участках плоскоклеточной метаплазии (рис. г) уротелиоциты имели полигональную форму с многочисленными отростками, преимущественно электронно-плотную цитоплазму с мелкими включениями гликогена в наблюдениях с хроническим простатитом. Плоский эпителий содержал минимальное число мембранных цитоплазматических органелл и большое количество тонофиламентов, участвующих в формировании десмосом. В некоторых участках в связи с отеком были расширены межклеточные пространства.

При сохранении структуры переходного эпителия клетки, имеющие нормальную ультраструктуру, чередовались со значительно измененными уротелиоцитами, имеющими признаки фокальной и тотальной альтерации. В эпителиальном пласте имелись группы клеток с крупными электронно-прозрачными вакуолями и липидными каплями.

Таким образом, при патологии простаты выделен комплекс клинико-функциональных, эндоскопических и патоморфологических изменений, не укладывающихся в рамки понятия «хронический цистит» [1, 12] и соответствующих представлениям о цистопатии [13]. Ее ведущими структурными признаками являются дегенерация эпителиального компартмента слизистой оболочки, редукция и деформа-

ция микроциркуляторного русла, диффузный фиброз и отсутствие воспалительно-клеточной инфильтрации.

В противоположность цистопатии, при хроническом цистите доминируют пролиферативные изменения уротелия и наличие воспалительно-клеточной инфильтрации в слизистой оболочке мочевого пузыря, что определяет подход к тактике терапии [13]. Цистопатия при хроническом простатите имеет, вероятно, смешанный генез, связанный с дисфункцией простаты, нейрогормональными и нейрососудистыми расстройствами. При доброкачественной гиперплазии простаты в патоморфологических изменениях слизистой оболочки мочевого пузыря доминировал феномен нестабильности (сочетание в одном биоптате различных структурных модификаций уротелия — атрофии, плоскоклеточной метаплазии и гиперплазии), что имеет, по-видимому, определенный потенциал в плане развития неоплазии.

Важно отметить, что в современных экологических условиях среди патологических изменений на первый план выступают дистрофия и атрофия, минимизирующие функциональную активность тканей и органов и являющиеся одной из универсальных стратегий структурного реагирования в неблагоприятных условиях, созданных комплексом антропогенных факторов [14].

#### Литература

1. Лоран О.Б., Зайцев А.В., Годунов Б.Н. Современные аспекты диагностики и лечения хронического цистита у женщин // Урология и нефрология. 1997. № 6. 7-14.
2. Loran O.B., Zaitseva A.V., Godunov B.N. Modern aspects of diagnostics and treatment of women chronic cystitis // Urologiya i nefrologiya. 1997. № 6. 7-14.
3. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Аленов С.Н. и др. Комплексная медикаментозная терапия хронического простатита // Рус. Мед. Журн. 2005. Т. 13, № 25. 1675-1678.
4. Alyaev Yu.G., Grigoryan V.A., Alenov S.N. etc. Complex medicamentous therapy of chronic prostatitis // Rus. med. zhurn. 2005. V. 13, № 25. 1675-1678.
5. Metts J.F. Interstitial cystitis: Urgency and frequency syndrome // Amer. Fam. Physician. 2001. Vol. 64, № 7. 1199 — 1206, 1212-1214.
6. Rashid H.H., Reeder J.E., O'Connell M.J. et al. Interstitial cystitis antiproliferative factor (APF) as a cell-cycle modulator // BMC Urology. 2004. Vol. 4. 3-8.
7. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит. М.: Медицина, 2004.
8. Molochkov V.A., Il'in I.I. Chronic urethragenic prostatitis. M.: Meditsina, 2004.
9. Lobel B., Rodriguez A. Chronic prostatitis: What we do not know, and what we should do! // World. J. Urol. 2003. Vol. 21. 57-63.

7. *Verhagen P.C., Nikkels P.G., de Jong T.P.* Eosinophilic cystitis // *Arch. Dis. Child.* 2001. Vol. 84. 344-346.
8. *Eisenberg E.R., Moldwin R.M.* Etiology: Where does prostatitis stop and interstitial cystitis begin? // *World. J. Urol.* 2003. Vol. 21. 64-69.
9. *Nickel J.C.* Recommendations for the evaluation of patients with prostatitis // *World J. Urol.* 2003. Vol. 21. 75-81.
10. *Potts J.M.* Chronic pelvic pain syndrome: A non-prostatocentric perspective // *World. J. Urol.* 2003. Vol. 21. 54-56.
11. *Elbadawi A.E., Light J.K.* Distinctive ultrastructural pathology of nonulcerative interstitial cystitis: New observations and their potential significance in pathogenesis // *Urol. Int.* 1996. Vol. 56, N 3. 137-162.
12. *Романенко А.М.* Морфология предопухолевых изменений слизистой оболочки мочевого пузыря // *Арх. патол.* 1985. Вып. 11. 25-32.
- Romanenko A.M.* Morphology of pretumor changes of mucous membrane of urinary bladder // *Arkh. patol.* 1985. Issue 11. 25-32.
13. *Непомнящих Л.М., Айдагулова С.В., Иванинский О.И., Кунин И.С.* Биосинтетические реакции и ультраструктура уротелиоцитов при хроническом цистите и цистопатиях // *Бюлл. exper. биол.* 2002. Т. 134, № 9. 349-355.
- Nepomnyashchikh L.M., Aidagulova S.V., Iva-ninskii O.I., Kunin I.S.* Biosynthetic reaction and ultrastructure of urotheliocytes at chronic cystitis and cystopatia // *Byul. eksper. biol.* 2002. V. 134, № 9. 349-355.
14. *Непомнящих Г.И.* Пограничные ткани (слизистые оболочки и кожа) в морфогенезе общепатологических процессов. Новосибирск, 1996. 39.
- Nepomnyashchikh G.I.* Frontier tissues (mucous tunics and skin) in morphogenesis of general pathologic processes. Novosibirsk, 1996. 39.

## **STRUCTURAL REACTION OF URINARY BLADDER MUCOSA AT CHRONIC PROSTATITIS AND NON-MALIGNANT PROSTATE HYPERPLASIA**

**Valentin Il'ich ISAENKO, Natig Arif-ogly ABDULLAEV, Mekhroziddin Madaminovich BOBOEV**

*SI RI for regional pathology and pathomorphology of SB RAMS  
2, Ac. Timakov str., Novosibirsk, 630117*

Pathomorphological and clinical-endoscopic investigation of urinary bladder under chronic prostatitis revealed complex of changes corresponding cystopathy idea – dysfunction of urinary bladder with prevalence of hypotonia and oligouria, diffusive atrophy of urinary bladder wall with vascular pattern pauperization, urothelia atrophy and disorder of its differentiation (planocellular metaplasia), thinning and sclerosis of mucous membrane, absence of inflammatory cellular infiltration. Epithelium mosaic structure (non-stability phenomena) – combination different structural urothelia modifications in the biopsy dominated in pathomorphological changes of urinary bladder mucous membrane under non-malignant prostate hyperplasia.

**Key words:** chronic prostatitis, non-malignant prostate hyperplasia, biopsy of urinary bladder mucosa, pathomorphology.

*Isaenko V.I. – doctor of Medical Sciences, professor, professor of chair of urology of Novosibirsk State Medical University  
Abdullaev N.A. – candidate of Medical Sciences, senior researcher of laboratory of clinical morphology, gastroenterology and hepatology of SI RI for regional pathology and pathomorphology  
Boboev M.M. – post-graduate student of SI RI for regional pathology and pathomorphology*