

РОЛЬ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В РАЗВИТИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ МЕТАПЛАЗИИ УРОТЕЛИЯ

Н.Г. Галкина^{1,3}, А.В. Галкин², О.И. Каганов^{3,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет», Пенза;

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», Пенза;

³ Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пенза;

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

Для цитирования: Галкина Н.Г., Галкин А.В., Каганов О.И. Роль вируса папилломы человека в развитии плоскоклеточной метаплазии уротелия // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 138–142. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.138-142>

Поступила: 16.06.2020

Одобрена: 26.08.2020

Принята: 14.09.2020

■ Плоскоклеточная метаплазия уротелия мочевого пузыря очень часто сопровождается хронический цистит у женщин, вызывая у них стойкие дизурические явления. Общепризнанного подхода в диагностике и лечении данного состояния нет. Этиологический фактор неизвестен. В связи с этим очень важен поиск причин развития дизурии у женщин при наличии плоскоклеточной метаплазии. В исследовании приняли участие 50 женщин с признаками плоскоклеточной метаплазии уротелия и стойкой или рецидивирующей дизурией. Всем пациенткам была выполнена цистоскопия с биопсией из участка, подозрительного на плоскоклеточную метаплазию уротелия, произведен забор соскоба из уретры. Образцы исследованы на содержание ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ обнаружен у 41 пациентки (82 %). Соответственно, можно предположить, что вирус папилломы человека может являться причиной развития дизурии у женщин с плоскоклеточной метаплазией уротелия мочевого пузыря.

■ **Ключевые слова:** плоскоклеточная метаплазия уротелия; дизурия; вирус папилломы человека; полимеразная цепная реакция; биопсия.

THE ROLE OF HUMAN PAILLOMAVIRUS IN THE DEVELOPMENT OF SQUAMOUS UROTHELIAL METAPLASIA

N.G. Galkina^{1,3}, A.V. Galkin², O.I. Kaganov^{3,4}

¹ Penza State University, Penza, Russia;

² Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza, Russia;

³ Penza Extension Course Institute for Medical Practitioners, the Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia;

⁴ Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Galkina NG, Galkin AV, Kaganov OI. The role of human papillomavirus in the development of squamous urothelial metaplasia. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(5-6):138–142. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.138-142>

Received: 16.06.2020

Revised: 26.08.2020

Accepted: 14.09.2020

■ Squamous metaplasia of the vesical triangle urothelium often accompanies chronic cystitis in women with dysuric symptoms. There is no generally accepted diagnosis and treatment of this condition. The etiological factor is unknown. Thus it is very important to determine the etiological factor in the development of dysuria in women with squamous metaplasia. 50 women with the signs of urothelial squamous metaplasia and persistent or recurrent dysuria for more than 6 months participated in our study. All patients underwent cystoscopy, biopsy was taken from the site suspicious for squamous metaplasia. Urethra scraping was also performed. The samples were tested for the DNA of the human papillomavirus (HPV). HPV was found in 41 patients (82%). Consequently, it can be supposed that the human papillomavirus can be the cause of dysuria in women with squamous metaplasia of the vesical triangle.

■ **Keywords:** urothelial squamous metaplasia; dysuria; human papillomavirus; polymerase chain reaction; biopsy.

Введение

Псевдомембранозный тригонит — термин, используемый в мировой литературе для описания плоскоклеточной метаплазии уротелия, выстилающего мочепузырный треугольник. Плоскоклеточная метаплазия уротелия может быть обнаружена у 40 % женщин и у 5 % мужчин [13]. Процент выявления значительно повышается вплоть до 82 % у женщин, страдающих хроническим циститом [4, 5].

Псевдомембранозный тригонит в некоторых источниках иностранной литературы ассоциируется с таким понятием, как «уретральный синдром», который характеризуется болью, жжением, дискомфортом при наполнении мочевого пузыря, мочеиспускании и/или после него, учащенным мочеиспусканием, императивными позывами к нему. При цистоскопии обнаруживается характерное изменение треугольника Лъето мочевого пузыря, а биопсия выявляет плоскую метаплазию тригонального эпителия, которая очень похожа на плоский эпителий влагалища (еще одно название этого состояния — «вагинальная метаплазия») [10, 18].

Первоначально описанное Хейманном как «тригональный цистит» [11], это поражение с тех пор называют «псевдомембранозный тригонит», «гранулярный тригонит», «уретротригонит» и «плоскоклеточная» или «вагинальная метаплазия тригонального эпителия» [19].

Учитывая, что плоскоклеточная метаплазия главным образом встречается у женщин, необходимо было изучить ее взаимосвязь с рецепторами половых гормонов. Важные данные были получены в результате изучения экспрессии рецепторов прогестерона и эстрогена в биоптатах слизистой мочевого пузыря женщин с жалобами на рецидивирующий абактериальный цистит (псевдомембранозный тригонит). Наблюдалось четкое соответствие между присутствием стероидных рецепторов и плоской метаплазии уротелия треугольника мочевого пузыря, что подтверждает предположение о возможном эндокринном патогенезе псевдомембранозного тригонита. Эти данные могут указывать на недостаточность прогестерона, как предполагаемую причину развития вагинальной метаплазии при псевдомембранозном тригоните [17].

Согласно недавним исследованиям, показывающим, что на инфекции, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), могут влиять половые стероидные гормоны, был проведен анализ рецепторов эстрогена

и прогестерона в свежемороженых биоптатах урогенитального тракта, связанных с поражением ВПЧ. Морфологическая локализация рецепторов прогестерона с использованием иммуногистохимического метода показала интенсивное гомогенное окрашивание в ядрах стромальных фибробластов, лежащих в основе дисплазированного и метаплазированного эпителия. Эти результаты предполагают, что в условиях *in vivo* половые стероидные гормоны, особенно прогестерон, могут опосредованно воздействовать на инфицированные ВПЧ-эпителиальные клетки и участвовать в качестве кофакторов в неоплазии шейки матки, связанной с ВПЧ [7, 16].

Известно, что жизненный цикл ВПЧ неразрывно связан с дифференцировкой инфицированного эпителия. Иницирование происходит в результате проникновения вируса в слой базального эпителия через микроповреждения, которые вполне могут возникнуть, например, при хроническом воспалении или травматизации. ВПЧ-позитивный эпителий продолжает проходить клеточный цикл и поддерживать синтез ДНК даже в верхних слоях многослойного эпителия [12].

Комплексы эстроген – рецептор могут регулировать развитие клеточного цикла и пролиферацию клеток [14]. Исторически сложилось так, что передача сигналов эстрогена в сочетании с заболеванием, связанным с ВПЧ, ускоряет прогрессирование заболевания [7].

Базальные и супрабазальные клетки таких метапластических эпителиальных клеток экспрессируют ядерный рецептор эстрогена и, таким образом, отличаются от соседних нормальных тригональных уротелиальных клеток. Хотя данные результаты подтверждают идею, что тригональный эпителий, возможно, эмбриологически отличается от уротелиальной выстилки остальной части мочевого пузыря, некоторые авторы предполагают, что это отражает склонность проксимальных уротелиальных клеток, происходящих из уретры, к вторжению в область треугольника — процесс, часто связанный с хроническим воспалением [15, 19].

Вышеуказанные данные позволяют предположить вирусную природу псевдомембранозного тригонита, или дизурических явлений, вызванных плоскоклеточной метаплазией уротелия треугольника Лъето [1–3, 6, 8, 9].

Цель данного проспективного исследования — определение наличия ДНК вируса папилломы человека в мочеиспускательном канале и стенке мочевого пузыря у пациенток с плоскоклеточной метаплазией уротелия.

Материалы и методы

Для участия в исследовании были отобраны 50 женщин в возрасте от 22 до 63 лет, средний возраст — $39,9 \pm 12,5$ года. При этом учитывались следующие критерии включения: наличие косвенных визуальных признаков плоскоклеточной метаплазии уротелия мочепузырного треугольника по данным цистоскопии; наличие эпизодов стойкой или рецидивирующей дизурии в течение более чем 6 месяцев.

Всем пациенткам была выполнена цистоскопия с биопсией из участка, подозрительного на плоскоклеточную метаплазию уротелия. Непосредственно перед процедурой производилось взятие соскобного отделяемого слизистой оболочки дистального и проксимального отделов мочеиспускательного канала с использованием урогенитальных зондов. Биоптаты/микробиоптаты, полученные при цистоскопии, собирались в пробирки объемом 1,5 мл с защелкой, содержащие 0,1 мл специальной транспортной среды для выполнения полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также в пробирки с раствором формалина для морфологического исследования.

Пробирки с соскобным отделяемым и биопсийным материалом перед отправкой в лабораторию ПЦР-диагностики хранились при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ не более 7 дней.

Для выявления ДНК ВПЧ применялся амплификационный метод молекулярно-биологической диагностики (ПЦР, с применением гибридационно-флуоресцентной детекции). Использовались наборы для амплификации ДНК вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 67 типов), а также 6-го и 11-го типов. Результат интерпретировался как положительный при определении любого из вышеуказанных типов ВПЧ.

Все морфологические и ПЦР-образцы обрабатывались и транспортировались одинаково, все молекулярно-биологические исследования выполнял один врач лабораторной диагностики.

Для обработки и представления результатов использовался пакет программ Microsoft Office 2016 и система для статистического анализа данных Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

Морфологическое исследование подтвердило наличие у всех пациенток плоскоклеточной метаплазии уротелия.

В результате ПЦР-диагностики ДНК вируса папилломы человека обнаружена у 41 па-

циентки (82 %), из них в 32 случаях (78 %) положительный результат показали мазки из уретры, у 26 (63,4 %) пациенток — в биопсийном материале. Процент совпадений обнаружения вируса папилломы человека в мазках из мочеиспускательного канала и в биоптатах одновременно составил 42 %. Различия между результатами ПЦР-диагностики образцов, полученных из уретры и из мочевого пузыря, статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Дизурический синдром у женщин — достаточно широко распространенное явление. Боль, жжение, дискомфорт при наполнении мочевого пузыря, мочеиспускании и/или после него, учащенное мочеиспускание, императивные позывы к нему оказывают существенное влияние на качество жизни, порой настолько сильное, что некоторые женщины вынуждены отказаться от работы. Одни и те же симптомы могут быть вызваны различными причинами, поэтому очень важно правильно подойти к выбору методов диагностики и лечения. Стойкая дизурия у женщин — это показание к выполнению цистоскопии и очень часто сопровождается обнаружением плоскоклеточной метаплазии в подавляющем большинстве случаев с локализацией в мочепузырном треугольнике и отсутствием признаков воспаления в моче.

К сожалению, в настоящее время в мировом сообществе нет общепризнанного подхода в лечении при плоскоклеточной метаплазии уротелия треугольника Льео у женщин. Ясно лишь то, что она является следствием длительно воздействующего фактора или нескольких факторов (например, воспаления, травматизации и пр.) и при отсутствии кератинизации не рассматривается как предраковое состояние.

В связи с этим очень важен поиск этиологического фактора развития дизурии у женщин при наличии плоскоклеточной метаплазии.

Наше исследование показало, что плоскоклеточная метаплазия уротелия ассоциирована с папилломавирусной инфекцией в 82 % случаев у женщин, страдающих дизурическими явлениями. Предположительно, ВПЧ может приводить к развитию плоскоклеточной метаплазии эпителия мочевого пузыря, которая, в свою очередь, ввиду особенностей строения может вести к развитию стойкого дизурического синдрома. Хотя есть предположения, что вирус папилломы человека внедряется в слизистую мочевого пузыря с уже имеющейся плоскоклеточной метаплазией уротелия, являющейся «благодатной почвой» для внедрения ВПЧ, который уже и вызывает стойкие дизурические явления.

Заключение

Вирус папилломы человека может быть причиной развития дизурии у женщин с плоскоклеточной метаплазией уротелия мочевого пузыря. Обнаружение ДНК ВПЧ в соскобе из урогенитального тракта можно рассматривать как фактор риска развития дизурии у женщин, имеющих плоскоклеточную метаплазию уротелия. Требуется дальнейшее более углубленное исследование причинно-следственной связи ВПЧ с дизурическим синдромом у женщин.

Литература

- Абоян И.А., Абоян В.Е., Зиньковская О.В. и др. Панавир в комплексном лечении хронического цистита с гиперпластическими изменениями слизистой оболочки мочевого пузыря // Урология. – 2011. – № 6. – С. 25–29. [Aboian IA, Aboian VE, Zin'kovskaia OV, et al. Panavir in combined treatment of chronic cystitis with hyperplastic changes in urinary bladder mucosa. *Urologija*. 2011;(6):25–29. (In Russ.)]
- Ибишев Х.С., Лаптева Т.О., Крахоткин Д.В., Рябенченко Н.Н. Роль папилломавирусной инфекции в развитии рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей // Урология. – 2019. – № 5. – С. 136–139. [Ibishev KS, Lapteva TO, Krachotkin DV, Ryabenchenko NN. The role of viral infection in the development of recurrent lower urinary tract infections. *Urologija*. 2019;(5):136–139. (In Russ.)]
- Ибишев Х.С., Крахоткин Д.В. Актуальные вопросы диагностики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей папилломавирусной этиологии // Вестник урологии. – 2017. – Т. 5. – № 3. – С. 62–67. [Ibishev HS, Krachotkin DV. Actual questions of diagnostics of the recurrent infections of lower urinary tracts of the papillomavirus etiology. *Vestnik urologii*. 2017;5(3):62–67. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2017-5-3-62-67>.
- Клименко И.А., Романенко А.М. Клинико-морфологические особенности лейкоплакии мочевого пузыря // Вопросы онкологии. – 1986. – Т. 32. – № 6. – С. 76–82. [Klimenko IA, Romanenko AM. Clinical and morphological features of urinary bladder leukoplakia. *Problems in Oncology*. 1986;32(6):76–82. (In Russ.)]
- Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Рецидивирующие инфекции мочевых путей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 29 с. [Laurent OB, Sinyakova LA, Kosova IV. Recurrent urinary tract infections. Moscow: Medical Information Agency; 2008. 29 p. (In Russ.)]
- Симченко Н.И. Противовирусная терапия в комплексном лечении лейкоплакии мочевого пузыря // Медицинские новости. – 2011. – № 11. – С. 54–57. [Simchenko NI. Antiviral therapy in the complex treatment of urinary bladder leukoplakia. *Medicinskie novosti*. 2011;(11):54–57. (In Russ.)]
- Auborn KJ, Woodworth C, DiPaolo JA, Bradlow HL. The interaction between HPV infection and estrogen metabolism in cervical carcinogenesis. *Int J Cancer*. 1991;49(6):867–869. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910490611>.
- Allen PM, Davis GD, Bowen LW, et al. The female urethral syndrome is rarely associated with human papillomavirus infection types 6/11, 16, 18, 31, 33. *Int Urogynecol J*. 1995;6:195–197. <https://doi.org/10.1007/BF01894261>.
- Badawi H, Ahmed H, Ismail A, et al. Role of human papillomavirus types 16, 18, and 52 in recurrent cystitis and urinary bladder cancer among Egyptian patients. *Medscape J Med*. 2008;10(10):232.
- Borda A, Petrucci MD, Berger N. Miscellaneous benign lesions of the bladder and the urinary tract. *Ann Pathol*. 2004;24(1):18–30. [https://doi.org/10.1016/s0242-6498\(04\)93894-1](https://doi.org/10.1016/s0242-6498(04)93894-1).
- Heymann A. Die cystitis trigoni der Frau. *Zentralblatt für die Krankheiten der Hahn und Sexual Organe*. 1905;16:422–433.
- James CD, Morgan IM, Bristol ML. The relationship between estrogen-related signaling and human papillomavirus positive cancers. *Pathogens*. 2020;9(5):403. <https://doi.org/10.3390/pathogens9050403>.
- Jost SP, Gosling JA, Dixon JS. The fine structure of human pseudomembranous trigonitis. *Br J Urol*. 1989;64(5):472–477. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1989.tb05279.x>.
- Katzenellenbogen BS, Kendra KL, Norman MJ, Berthois Y. Proliferation, hormonal responsiveness, and estrogen receptor content of MCF-7 human breast cancer cells grown in the short-term and long-term absence of estrogens. *Cancer Res*. 1987;47(16):4355–4360.
- Liang FX, Bosland MC, Huang H, et al. Cellular basis of urothelial squamous metaplasia: roles of lineage heterogeneity and cell replacement. *J Cell Biol*. 2005;171(5):835–844. <https://doi.org/10.1083/jcb.200505035>.
- Monson J, Magdelenat H, Catalan F, et al. Estrogen and progesterone receptors in cervical human papillomavirus related lesions. *Int J Cancer*. 1991;48(4):533–539. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910480410>.
- Pacchioni D, Revelli A, Casetta G, et al. Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptors in the normal urinary bladder and in pseudomembranous trigonitis. *J Endocrinol Invest*. 1992;15(10):719–725. <https://doi.org/10.1007/BF03347639>.
- Shirai T, Fukushima S, Hirose M, et al. Epithelial lesions of the urinary bladder in three hundred and thirteen autopsy cases. *Jpn J Cancer Res*. 1987; 78(10):1073–1080.
- Stephenson TJ, Henry L, Harris SC, et al. Pseudomembranous trigonitis of the bladder: hormonal aetiology. *J Clin Pathol*. 1989;42(9):922–926. <https://doi.org/10.1136/jcp.42.9.922>.

■ Информация об авторах

Наталья Геннадиевна Галкина — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии. ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза; доцент кафедры онкологии и урологии. Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза. E-mail: natalya-galkina@mail.ru.

Алексей Викторович Галкин — врач-уролог отделения урологии. ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», Пенза. E-mail: galkin81@inbox.ru.

Олег Игоревич Каганов — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры онкологии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; заведующий кафедрой онкологии и урологии. Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза. E-mail: o.i.kaganov@samsmu.ru.

■ Information about the authors

Natalya G. Galkina — Candidate of Medical Sciences, Associate professor of the Department of Surgery. Penza State University, Penza, Russia; Associate professor of the Department of Oncology and Urology. Penza Extension Course Institute for Medical Practitioners, the Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia. E-mail: natalya-galkina@mail.ru.

Alexey V. Galkin — Urologist of the Department of Urology. Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza, Russia. E-mail: galkin81@inbox.ru.

Oleg I. Kaganov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Oncology. Samara State Medical University, Samara, Russia; Head of the Department of Oncology and Urology. Penza Extension Course Institute for Medical Practitioners, the Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia. E-mail: o.i.kaganov@samsmu.ru.