

ХІРУРГІЯ

© Бойко С.О., Возіанов С.О., Романенко А.М., 2009

УДК 616.62-002-036.12:611.018.1

НОВА ШКАЛА ОЦІНКИ ЦИТОЛОГІЧНИХ ЗМІН УРОТЕЛІЮ СЕЧОВОГО МІХУРА ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЦИСТИТІ

Бойко С.О.¹, Возіанов С.О.², Романенко А.М.²

Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра хірургічних хвороб, м.Ужгород¹;

Інститут урології АМН України, м.Київ²

РЕЗЮМЕ: обстежено 119 хворих на хронічний цистит, які проживають на радіоактивно забруднених Цезієм-137 територіях України. Досліджували цитологічні зміни уротелію сечового міхура та аналізували їх за запропонованою нами Шкалою оцінки цитологічних змін уротелію сечового міхура при хронічному циститі. У цитограмах 96,6% хворих на хронічний цистит виявлено дистрофічні зміни уротеліальних клітин, які поєднувалися з їх проліферацією, поліморфізмом, метаплазією, атипією і навіть раком *in situ* та уротеліальним раком. Зміни уротелію слабкого (сумарний бал – 1) та помірного (сумарний бал – 2-6) ступенів мали місце у 3,4% і 52,1% випадків відповідно. Передпухлинні зміни уротелію, або розвиток раку (сумарний бал – 7-21) виявлено у 44,5% випадків. Результати дослідження демонструють ефективність використання цитологічного методу при хронічних циститах, а використаний підхід об'єктивно та комплексно пояснює перебіг хронічного запального процесу в сечовому міхурі, що може використовуватися для діагностики та моніторингу клінічного перебігу хвороби.

Ключові слова: сечовий міхур, уротелій, хронічний цистит, цитологія, шкала оцінки

Вступ. Цитологічне дослідження є одним із основних методів обстеження хворих з онкопатологією та передпухлинними станами. Особливо завоюючим є цей метод при діагностиці патологічних процесів у органах, які мають безпосереднє сполучення з оточуючим середовищем. Сечовидільний тракт ідеально підходить для цитологічного дослідження, адже з сечею постійно виводяться клітини уротелію, які потрапляють із здорової та патологічно зміненої слизової оболонки сечових шляхів.

Цитологічне дослідження сечі є неінвазивним і простим методом, який широко використовується з метою діагностики уротеліального раку та передпухлинних захворювань слизової оболонки сечового міхура. Окрім того, цей метод займає чинне місце для скринінгу раку після виконання органозберігаючих операцій та моніторингу після лікування поверхневих форм раку сечового міхура [3, 4].

За результатами огляду літератури проведеного Brown F.M. [7], цитологія сечі є золотим стандартом у діагностиці уротеліальних карцином, а її чутливість і специфічність наближається до 100% при високо диференційованих пухлинах.

Хронічні проліферативні цистити, які становлять групу передпухлинних захворювань сечового міхура є сприятливим клітинним субстратом для дослідження цитології сечі з метою виявлення по-

чаткових змін клітин уротелію як можливої первинної ланки канцерогенезу сечового міхура.

За 10 річний період, із 1996 до 2006 року, в Україні спостерігається значне зростання частоти та захворюваності на хронічні цистити від 46,35 до 163,44 на 100 000 населення та від 12,64 до 45,82 на 100 000 населення відповідно [5,6]. Але в багатьох випадках залишається поза увагою і не підпадає статистичному обліку частина хронічних циститів, які виникають в умовах хронічної затримки сечі при доброякісній гіперплазії передміхурової залози.

Однак дослідження, які проведені в Інституті урології АМН України (директор – академік НАН та АМН України О.Ф.Возіанов), дозволяють виділити можливі ланки канцерогенезу уротелію сечового міхура у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози, які проживають на радіоактивно забруднених Цезієм-137 територіях України. Гістологічним та молекулярно-генетичним дослідженням піддавалися біоптати слизової оболонки сечового міхура, на основі чого було виявлено нову особливу форму хронічного циститу – хронічний радіаційний проліферативний атиповий цистит, або так званий “Чорнобильський цистит” [9].

Оскільки отримання біопсійного матеріалу являє собою інвазивний метод, проведення широкомасштабних досліджень зустрічає деякі перепони,

в першу чергу з боку пацієнтів. Тому, враховуючи неінвазивність цитологічного дослідження сечі та інформативність отриманих результатів, виникає потреба більш детальної розробки цитологічних критеріїв, які можна було б використовувати не тільки в діагностиці, а – що є не менш суттєвим – у моніторингу хворих на хронічні цистити.

Мета дослідження – виявити цитологічні зміни епітелію слизової оболонки сечового міхура у хворих на хронічний цистит і проаналізувати їх за запропонованою нами Шкалою оцінки цитологічних змін уротелію сечового міхура при хронічному циститі.

Матеріали та методи. Обстежено 119 хворих (усі – чоловіки) на хронічний цистит, які знаходилися на лікуванні в Інституті урології АМН України в 2000-2005 рр. Середній вік пацієнтів 66 років. Усі хворі проживали на радіоактивно забруднених Цезієм-137 територіях України. Стаж куріння понад 10 років зазначили 48,7% пацієнтів.

Матеріал для цитологічного дослідження отримували шляхом центрифугату свіжої сечі чи промивних вод та відбитків біоптатів на склі,

отриманих під час цистоскопії. Скельця з нанесеним на них матеріалом фіксували в 95% спирті. Цитологічні препарати фарбували гематоксиліном та еозиним і за Паппенгеймом.

Аналіз цитологічного дослідження проведено за запропонованою нами Шкалою, згідно з якою кожній цитологічній ознаці присвоювалося відповідне цифрове значення (цитологічні ознаки розташовувалися у порядку зростання патологічних змін у клітинах уротелію сечового міхура, таким чином, більше цифрове значення відповідало більш значним змінам клітин, аж до ракової трансформації) від 1 до 6 у залежності від ступеня і характеру клітинних змін. У кінці отримані значення додавалися і виводився сумарний бал для даного випадку (таблиці 1-2). За сумарним балом запропоновано виділити три категорії можливих очікуваних наслідків цитологічних змін уротелію сечового міхура. Згідно з запропонованою Шкалою, враховувалися і оцінювалися як безпосередні зміни клітин уротелію сечового міхура, так і зміни лейкоцитів та еритроцитів, які були виявлені цитологічно.

Таблиця 1

Шкала оцінки цитологічних змін уротелію сечового міхура при хронічному циститі

Цитологічні зміни уротелію сечового міхура	Оцінка
Дистрофія	1
Проліферація і/або ядерний поліморфізм	2
Метаплазія	3
Атипія	4
Рак <i>in situ</i>	5
Уротеліальний рак	6

Таблиця 2

Сумарний бал за шкалою оцінки цитологічних змін уротелію сечового міхура при хронічному циститі

Сумарний бал	Можливі наслідки
1	Зміни уротелію слабого ступеня
2-6	Зміни уротелію помірного ступеня
7-21	Передпухлинні зміни уротелію, або розвиток раку

Цитологічні зміни уротелію сечового міхура класифікували згідно цитологічними критеріями для нормального і зміненого уротелію [8].

Наприклад, сумарний бал 6, за запропонованою нами Шкалою, отриманий у хворого з наступними цитологічними змінами уротелію сечового міхура: дистрофія, проліферація, метаплазія (1+2+3=6).

У 114 чоловіків була виконана черезміхурова простатектомія з приводу доброякісної гіперплазії передміхурової залози, причому у 18 із них простатектомія поєднувалася з цистолітотомією, оскільки у цих хворих мали місце ще й камені сечового міхура. П'ять чоловіків лікувалися з приводу хронічного циститу.

З метою верифікації змін уротелію сечового міхура, проводилося гістологічне дослідження

біопсійного матеріалу слизової оболонки сечового міхура, який був отриманий у кожного хворого під час обстеження чи лікування.

Цитологічне та гістологічне дослідження проводилося окремо (незалежно) різними фахівцями, після чого результати співставлялися та аналізувалися.

Результати досліджень та їх обговорення. У 111 (93,3%) хворих гістологічно діагностовано різні форми хронічного проліферативного циститу, тоді як лише у 8 (6,7%) пацієнтів виявлені ознаки хронічного непроліферативного циститу. Слід зауважити, що 95,8% хворих поступили до стаціонару з діагнозом “доброякісна гіперплазія передміхурової залози”, тоді як лише 4,2% пацієнтів – з діагнозом “хронічний цистит”. Тому, в

своєму дослідженні ми вивчаємо хронічний цистит, який перш за все діагностований гістологічно на основі ретельного вивчення множинних біоптатів слизової оболонки сечового міхура у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози.

У всіх хворих із різними формами хронічних циститів під час цитологічного дослідження виявлені дистрофічні зміни в клітинах уротелію, а також у лейкоцитах та еритроцитах. У цитологічних препаратах спостерігалися як окремі, поодинокі клітини перехідного епітелію, так і їх комплекси, пласти. Лише дистрофічні зміни в цитограмах виявлені у 4 хворих із хронічним непроліферативним циститом, тоді як у всіх інших випадках (96,6%) дистрофічні зміни поєднувалися з проліферацією, поліморфізмом, метаплазією, атипією і навіть підозрою на рак.

Звертає на себе увагу деяка особливість цитограм, отриманих у хворих на хронічний цистит, які проживають на радіоактивно забруднених Цезієм-137 територіях України. Аналіз результатів цитологічного дослідження продемонстрував, що тільки у випадках хронічного циститу, який розвивався у хворих із доброякісною гіперплазією передміхурової залози та каменями сечового міхура, в цитограмах спостерігалася значна кількість лейкоцитів із дистрофічними змінами. Тоді як в інших випадках лейкоцитів у цитограмах взагалі не спостерігалось або вони були одиничними.

Різного ступеня прояву проліферація клітин уротелію, яка в деяких випадках поєднувалася з поліморфізмом, виявлена у 71 (59,6%) хворого.

Явища плоскоклітинної метаплазії епітелію спостерігалися на цитограмах лише у 6 (5%) пацієнтів. Інколи зустрічалися окремі пласкі без'ядерні клітини або навіть пласти метаплазованого і плаского епітелію.

Зростання прояву цитологічних змін клітин уротелію сечового міхура характеризувалося появою у цитограмах клітин із зернистою вакуолізованою цитоплазмою, явищами каріорексиса, каріолізіса та пікноза, а також різного ступеня атипією клітинних елементів, яка мала місце у 58 (48,7%) хворих. Слід зазначити, що ядра клітин уротелію, які зазнали виражених дистрофічних, проліферативних змін та атипії, фарбувалися барвниками нерівномірно.

У деяких хворих цитологічно виявлені явища некрозу клітин. Ядра таких клітин фарбувалися дуже слабо і були майже непомітні.

У 39 (32,7%) пацієнтів у цитологічних препаратах виявлені явища раку *in situ* і лише у 2 (1,7%) хворих – уротеліальний рак.

Сумарні бали за шкалою оцінки цитологічних змін уротелію сечового міхура при хронічному циститі розподілилися наступним чином (таблиця 3).

Таблиця 3

Частота сумарних балів за шкалою оцінки цитологічних змін уротелію сечового міхура при хронічному циститі

Сумарний бал	Абсолютна кількість	Відносна кількість
1	4	3,4%
2-6	62	52,1%
7-21	53	44,5%

Таким чином, обробка отриманих результатів цитологічного дослідження за запропонованою нами Шкалою дозволила зробити висновок про те, що у вибраного нами контингенту хворих на хронічний цистит, які проживають на радіоактивно забруднених Цезієм-137 територіях України відбулися зміни уротелію слабого ступеня лише у 3,4% випадків, що відповідає сумарному балу 1, тоді як зміни уротелію помірного ступеня – у 52,1% випадків, що відповідає сумарному балу 2-6, і передпухлинні зміни уротелію, або розвиток раку – у 44,5% випадків, що відповідає сумарному балу 7-21.

Вивчаючи цитограми у хворих із різними формами хронічного циститу, О.Ф.Возіанов та співавт. [3] виявили, що у цитограмах по мірі прогресування процесу від хронічного непроліферативного до різних форм проліферативного цистита зростає прояв ознак запалення, поліморфізм, атипія, підозра на рак. Нашим дослідженням ми продемонстрували, що суттєві зміни спостерігаються в цитограмах

у хворих із хронічним проліферативним циститом, які проживають на радіоактивно забруднених територіях України. На характер прогресування цих змін вказують висновки про зміни уротелію помірного ступеня (52,1%) та передпухлинні зміни уротелію, або розвиток раку (44,5%), зроблені на основі запропонованої нами Шкали. Виявлені нами цитологічні зміни уротелію сечового міхура логічно доповнюють гістологічні зміни уротелію, які спостерігалися при вивченні множинних біоптатів слизової оболонки сечового міхура у відповідного контингенту хворих [1, 9].

Враховуючи отримані результати, можна рекомендувати цитологічне дослідження до широкого використання при хронічних циститах, як метод ранньої діагностики та моніторингу за відповідними групами хворих. Будучи простим у виконанні, дешевим та, головне, неінвазивним, цей метод дозволить покращити спостереження в динаміці за характером змін у слизовій оболонці сечового міхура при хронічних циститах пі-

ся проведеного відповідного лікування та своєчасно виявити зміни передпухлинного та пухлинного характеру уротелію. Ми розділяємо думку О.Ф.Возіанова та співавт. [6] про необхідність підвищення інтенсивності діагностично-лікувального процесу та диспансерного нагляду в усіх медичних установах країни за хворими на хронічний цистит, і в свою чергу, хочемо наголосити на необхідності дотримання такого ж алгоритму дій за хворими з доброякісною гіперплазією передміхурової залози, які страждають хронічною затримкою сечі та хронічним циститом, особливо мешкаючі на забруднених радіонуклідами регіонах України.

Висновки. У хворих на хронічний цистит, які проживають на радіоактивно забруднених Цезієм-137 територіях України, клітини уротелію сечового міхура зазнають дистрофічних змін, які часто поєднуються з проліферацією, поліморфізмом, метаплазією, атипією і навіть раком *in situ* та уротеліальним раком, що за запропонованою нами

Шкалою розцінено як зміни уротелію помірного ступеня та його передпухлинні зміни, або розвиток раку. Результати дослідження демонструють ефективність використання цитологічного методу при хронічних циститах, а використаний підхід об'єктивно та комплексно пояснює перебіг хронічного запального процесу слизової оболонки сечового міхура, що може використовуватися для діагностики та моніторингу клінічного перебігу хвороби.

Перспективи. Планується провести дослідження хронічного циститу на більшій когорті хворих із різних регіонів України, а отримані результати цитологічного дослідження проаналізувати за запропонованою нами Шкалою оцінки цитологічних змін уротелію сечового міхура при хронічному циститі та порівняти їх з гістологічними характеристиками проаналізованими за запропонованою нами раніше Шкалою оцінки гістологічних змін слизової оболонки сечового міхура при хронічному циститі [2].

ЛІТЕРАТУРА

1. Возіанов С.О. Гістологічні зміни уротелію сечового міхура у пацієнтів із хронічною затримкою сечі, які проживають на радіоактивно забруднених територіях України / С.О. Возіанов, А.М. Романенко, С.О. Бойко // Наук. вісник Ужгородського ун-ту. Серія "Медицина". – 2008. – Вип. 34. – С.89-92.
2. Возіанов С.О. Нова шкала оцінки гістологічних змін слизової оболонки сечового міхура при хронічному циститі / С.О. Возіанов, С.О. Бойко, А.М. Романенко // Наук. вісник Ужгородського ун-ту. Серія "Медицина". – 2009. – Вип. 35. – С.99-102.
3. Возіанов А.Ф. Предрак и ранние формы рака мочевого пузыря / Возіанов А.Ф., Романенко, А.М., Клименко И.А. – К.: Здоров'я, 1994. – 224 с.
4. Клименко И.А. Цитологическое исследование в диагностике и диспансерном наблюдении больных с предопухольными заболеваниями мочевого пузыря / И.А. Клименко, Л.В. Кузьменкова, Т.В. Михайловская // Лабораторное дело. – 1985. – №9. – С.544-548.
5. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2005-2006 роки / [відповідальний укладач Н.О. Сайдакова]. – Київ, 2007. – 194 с. – (Відомче видання).
6. Особливості епідеміології гострого та хронічного циститу / О.Ф. Возіанов, С.П. Пасечніков, Л.П. Павлова [та ін.] // Урологія. – 1999. – №2. – С.3-7.
7. Brown F.M. Urine cytology. Is it still the gold standart for screening? / F.M. Brown // Urol. Clin. North. Am. – 2000. – №27. – P.25-37.
8. Koss L.G. The urinary tract in the absence of cancer. Tumors of the urinary tract and prostate / L.G. Koss // Diagnostic cytology and its histopathologic bases. – Philadelphia: J. B. Lippincott Comp., 1979. – 3 rd ed. – Vol. 2. – P.711-793.
9. Urinary bladder lesions induced by persistent chronic low-dose ionizing radiation / A. Romanenko, K. Morimura, H. Wabinuchi [et al.] // Cancer Sci. – 2003. – Vol. 94, №4. – P.328-333.

SUMMARY

NEW SCALE OF VALUE FOR CYTOLOGICAL LESIONS OF URINARY BLADDER UROTHELIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC CYSTITIS

Boiko S.O., Voziyanov S.O., Romanenko A.M.

119 patients with chronic cystitis residing in radiocontaminated (Cesium-137) areas of Ukraine were investigated. Urinary bladder urothelium lesions were investigated by means of cytological method and analyzed in order to Scale of value for cytological changes, which we have proposed, for urinary bladder urothelium in patients with chronic cystitis. Our cytological data demonstrated epithelial degeneration compared with cellular proliferation, nuclear polymorphism, metaplasia, atypia, carcinoma *in situ* and even with urothelial carcinoma in 96.6% of patients with chronic cystitis. Urinary bladder urothelial lesions of slight rate (sum of value – 1) and moderate rate (sum of value – 2-6) were detected in 3,4% and 52,1% cases, respectively. Preneoplastic urinary bladder urothelial lesions or developing carcinomas (sum of value – 7-21) were detected in 44,5% of cases. Our results demonstrated that cytological investigation is rather simple and very effective method for diagnostics as well as for treatment monitoring for patients with chronic cystitis. This new approach could be used also for improvement of the objective valuation and for understanding of the level and stage of chronic proliferative inflammation as well as for the prognosis and dispensary control of the individual treatment and clinical behavior of the disease.

Key words: bladder, urothelium, chronic cystitis, cytology, scale of value