

## ХІРУРГІЯ

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

УДК 616.62-002-036.12:616.62-018

## НОВА ШКАЛА ОЦІНКИ ГІСТОЛОГІЧНИХ ЗМІН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СЕЧОВОГО МІХУРА ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЦИСТИТІ

**Возіанов С.О.<sup>1</sup>, Бойко С.О.<sup>2</sup>, Романенко А.М.<sup>1</sup>**

*Державна установа “Інститут урології АМН України”, м. Київ<sup>1</sup>; вищий державний навчальний заклад “Ужгородський національний університет”, кафедра хірургічних хвороб, м. Ужгород<sup>2</sup>*

**РЕЗЮМЕ:** обстежено 44 хворих на хронічний цистит, які проживають на, так би мовити, “чистих” територіях України (без радіоактивного забруднення, але з можливим хімічним забрудненням). Морфологічним методом досліджували проліферативні зміни уротелію в біоптатах слизової оболонки сечового міхура та аналізували їх за запропонованою нами Шкалою оцінки гістологічних змін слизової оболонки сечового міхура при хронічному циститі. У 84% пацієнтів було виявлено ознаки хронічного непроліферативного циститу. У базальній мембрані та сполучній тканині ознаки вторинного запалення виявлено у 93,2% хворих, нормальні кровоносні судини – у 59% випадків. Зміни уротелію слабого (сумарний бал – 1) та помірного (сумарний бал – 2-8) ступенів мали місце у 56,8% і 40,9% випадків, відповідно. Одержані результати оптимізують об’єктивне комплексне розуміння хронічного запального процесу слизової оболонки сечового міхура, що значно полегшує індивідуальний вибір адекватного, патогенетично обґрунтованого лікування та прогнозування клінічного перебігу хвороби.

**Ключові слова:** сечовий міхур, уротелій, хронічний цистит, гістопатологія, шкала оцінки

**Вступ.** Гострий та хронічний цистити становлять понад 50% у структурі урологічної патології серед неспецифічних запальних хвороб нирок і сечових шляхів. Ці патологічні процеси супроводжують практично всі урологічні хвороби, і в першу чергу ті, що створюють перешкоди для відтоку сечі з сечового міхура. Хронічний цистит є ускладненням наявного захворювання сечового міхура, сечівника, нирок та статевих органів (дивертикул, пухлина, камінь, сторонні тіла та нервово-м’язова дисфункція сечового міхура, стриктура сечівника, рак та доброякісна гіперплазія передміхурової залози, простатит, уретрит, хронічний пієлонефрит, туберкульоз), цукрового діабету, опущення піхви, хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів. У той же час цистити як первинні захворювання можуть стати причиною виникнення гнійно-запальних процесів у нирках і статевих органах. Особливої уваги заслуговують хронічні цистити, які можуть бути фоновим станом для розвитку раку сечового міхура [4, 5].

Проблема хронічного запалення і його значення в канцерогенезі активно вивчалася в середині ХХ століття. Тоді на експериментальних моделях з’ясували вплив хімічних, інфекційних і неінфекційних чинників на розвиток хронічного запалення і ракових процесів у різних органах і тканинах, у т.ч. і сечовому міхурі [6, 8].

Багатопланові дослідження хронічних циститів були проведені в Інституті урології АМН України, що дало змогу розробити гістологічну класифікацію передпухлинних хвороб сечового міхура і ви-

ділити групу ризику передраку і ранніх форм раку сечового міхура [1].

В останні десятиріччя в Україні склалася несприятлива екологічна та соціально-економічна ситуація зумовлена різними чинниками, в т.ч. радіоактивним забрудненням території внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції. В результаті цього, територія України визнана зоною екологічного лиха. До організму людини потрапляє надзвичайно велика кількість шкідливих речовин разом із продуктами харчування та водою, що в кінцевому результаті призводить до виникнення отруєнь, хвороб і навіть неопластичних процесів. Тому, вивчення впливу різних екологічних чинників, у т.ч. довгоіснуючих радіонуклідів, на організм людини є актуальним. В Інституті урології АМН України (директор – академік НАН та АМН України О.Ф.Возіанов) уперше у світі розпочато вивчення впливу малих доз іонізуючої радіації на уротелій сечового міхура та виділено різні форми хронічного радіаційного циститу [7, 9, 10].

З метою доказовості виявлених форм виникає потреба подальших досліджень гістологічних змін уротелію сечового міхура при хронічному циститі у хворих, які проживають на різних територіях України.

**Мета дослідження** – виявити морфологічні зміни слизової оболонки сечового міхура у хворих на хронічний цистит і проаналізувати їх за запропонованою нами шкалою оцінки гістологічних

змін слизової оболонки сечового міхура при хронічному циститі.

**Матеріали та методи.** Обстежено 44 хворих (42 – чоловіки та 2 – жінки) на хронічний цистит, які знаходилися на лікуванні в Інституті урології АМН України в 2003-2005 рр. Середній вік пацієнтів 65 років. Усі хворі проживають на так званих “чистих” територіях України (без радіоактивного забруднення, але з можливим хімічним забрудненням). Стаж куріння понад 10 років був 52% пацієнтів.

У кожного хворого взято множинні біопсії слизової оболонки сечового міхура із чотирьох ділянок (праве та ліве вічка сечоводів, шийка, верхівка) розміром 1-4 мм у діаметрі з

обов'язковим заглибленням і захопленням у матеріал базальної мембрани та *lamina propria* слизової оболонки сечового міхура. Отриманий біопсійний матеріал фіксували у формаліні із наступною заливкою у парафін. Із парафінових блоків готували зрізи товщиною 4-5 мкм і фарбували гематоксиліном та еозином. Гістологічне дослідження проведено на 172 парафінових візках.

Аналіз гістологічного дослідження проведено за запропонованою нами шкалою, згідно з якою кожній гістологічній ознаці присвоювалося відповідне цифрове значення, в кінці отримані значення додавалися і виводився сумарний бал для даного випадку (таблиці 1-2).

Таблиця 1

Шкала оцінки гістологічних змін слизової оболонки сечового міхура при хронічному циститі

Гістологічні зміни слизової оболонки сечового міхура	Оцінка
Хронічний непроліферативний цистит	1
Хронічний проліферативний цистит із або без гнізд фон Брунна; фолікулярного цистита; залозистого цистита; кистозного цистита	2
Плоскоклітинна метаплазія	2
Склероз і/або гіаліноз сполучної тканини	3
Дисплазія	4
Рак <i>in situ</i>	5
Уротеліальний рак	6

Таблиця 2

Сумарний бал за шкалою оцінки гістологічних змін слизової оболонки сечового міхура при хронічному циститі

Сумарний бал	Можливі наслідки
1	Зміни уротелію слабого ступеня
2-8	Зміни уротелію помірного ступеня
9-13	Передпухлинні зміни уротелію I ступеня (низького)
14	Передпухлинні зміни уротелію II ступеня (середнього)
15-22	Передпухлинні зміни уротелію III ступеня (високого), або розвиток раку

Наприклад, сумарний бал 8 за запропонованою нами шкалою отриманий у хворого з наступними гістологічними змінами уротелію сечового міхура: хронічний непроліферативний цистит, склероз сполучної тканини, дисплазія (1+3+4=8).

Під час гістологічного дослідження проводилася оцінка запальної та судинної реакції у базальній мембрані та сполучній тканині *lamina propria* [9]. Для цього використовували напівкількісну шкалу

від 0 до 3 (таблиці 3-4).

У 40 чоловіків була виконана черезміхурова простатектомія з приводу доброякісної гіперплазії передміхурової залози, причому в 13 з них операція поєднувалася з цистолітотомією, оскільки у цих хворих мали місце ще й камені сечового міхура. Решта чоловіків лікувалися з приводу раку передміхурової залози та хронічного циститу. Жінки – з приводу хронічного циститу та лейкоплакії сечового міхура.

Таблиця 3

Ступені запальної реакції

Ступінь	Прояв запальної реакції
0	Відсутня запальна реакція
1	Слабка інфільтрація клітинами запального процесу
2	Помірна інфільтрація клітинами запального процесу
3	Сильна інфільтрація клітинами запального процесу

## Ступені судинної реакції

Ступінь	Прояв судинної реакції
0	Нормальні кровоносні судини
1	Нормальна кількість кровоносних судин, але вони розширені й наповнені кров'ю
2	Збільшена кількість кровоносних судин, які розширені і наповнені кров'ю
3	Виражена гіперваскуляризація з формуванням ангіоматоїдної трансформації і крововиливів

**Результати досліджень та їх обговорення.** У 37 (84,1%) хворих у слизовій оболонці сечового міхура виявлено ознаки хронічного непроліферативного циститу і лише у 7 (15,9%) пацієнтів – ознаки хронічного проліферативного циститу. При хронічному проліферативному циститі гнізда фон Брунна спостерігалися у 4 випадках, кистозний чи кистозно-залозистий цистит – у 6 випадках. Вогнища дисплазії виявлено у 13 (29,5%) пацієнтів, причому у 8 із них вони розвинулися на фоні хронічного непроліферативного циститу. Вогнища дисплазії на фоні хронічного непроліферативного циститу характеризувалися окремими клітинами з порушеною орієнтацією та полярністю, збільшеними гіперхромними ядрами в основному в базальній і рідше проміжній зонах. Епітеліальний шар зберігав при цьому свою гістологічну структуру. Плоскоклітинна метаплазія спостерігалася лише у 3 (6,8%) хворих. Ділянки склероза у *lamina propria* мали місце у 2 (4,5%) пацієнтів, причому в одного з них був хронічний непроліферативний цистит, тоді як у іншого – хронічний проліферативний цистит. У жодному із випадків ми не спостерігали змін уротелію сечового міхура у вигляді раку *in situ* або уротеліального раку.

Одним із суттєвих моментів вивчення хронічного циститу є дослідження множинних біоптатів,

які отримують із багатьох ділянок слизової оболонки, до яких потрапляють як візуально змінені, так і нормальні ділянки уротелію. В своїй монографії О.Ф.Возіанов та співавт. зазначають, що для того, щоб визначити справжній характер хронічного запального процесу в сечовому міхурі його розповсюдженість, необхідно досліджувати тільки множинні біоптати [1].

У одного і того ж хворого можна виявити декілька гістологічних змін уротелію сечового міхура. В більшості випадків кожна гістологічна ознака описується окремо, із цієї загальної описової когорти виділяються одна, дві або три найбільш значущі ознаки, які в подальшому обговорюються. В кінцевому результаті втрачається сутність визначення справжнього характеру хронічного запального процесу уротелію сечового міхура. В зв'язку з цим, на наш погляд, доцільним є використання запропонованої нами шкали оцінки гістологічних змін слизової оболонки сечового міхура при хронічному циститі для комплексної, найбільш об'єктивної оцінки характеру хронічного запального процесу уротелію.

Сумарні бали за шкалою оцінки гістологічних змін слизової оболонки сечового міхура при хронічному циститі розподілилися наступним чином (таблиця 5).

Таблиця 5

Частота сумарних балів за шкалою оцінки гістологічних змін слизової оболонки сечового міхура при хронічному циститі

Сумарний бал	Абсолютна кількість	Відносна кількість
1	25	56,8%
2-8	18	40,9%
9-13	1	2,3%
14	0	0
15-22	0	0

Таким чином, обробка отриманих результатів гістологічного дослідження за запропонованою нами шкалою дозволила зробити висновок про те, що у вибраного нами контингенту хворих на хронічний цистит, які проживають на так званих “чистих” територіях України, відбулися зміни уротелію слабкого (56,8%) ступеня, що відповідає сумарному балу 1, та помірного (40,9%) ступеня, що відповідає сумарному балу 2-8, і лише в одному випадку ці зміни були нами розцінені як передпухлинні зміни уротелію І

ступеня. Враховуючи наші висновки, можна прогнозувати подальшу долю пацієнтів і рекомендувати їм відповідне додаткове лікування. Наприклад, при змінах уротелію слабкого ступеня достатня ліквідація причини хронічного запального процесу та нетривала (в межах 3 тижнів) медикаментозна корекція вітамінами та антиоксидантами з базовим використанням антибіотиків та уроантисептиків. Але ці всі подальші практичні рекомендації потребують окремих наукових досліджень.

Ознаки вторинного запалення у базальній мембрані та сполучній тканині *lamina propria* виявлено у 41 (93,2%) випадку, тоді як лише у 3 (6,8%) випадках їх взагалі не спостерігалось. Для вторинного запалення була характерною клітинна інфільтрація лімфоцитами, гістіоцитами, фібробластами і плазматичними клітинами сполучної тканини *lamina propria* уротелію сечового міхура. Ознаки 1 ступеня запальної реакції спостерігалися у 12 (27,3%) випадках, 2 ступеня – у 26 (59,1%) випадках, 3 ступеня – у 3 (6,8%) випадках.

Зовсім протилежними запальної реакції були прояви судинної реакції у сполучній тканині *lamina propria*. Нормальні кровоносні судини спостерігалися у 26 (59,1%) випадках, тоді як 1 ступінь судинної реакції виявлено у 13 (29,5%) випадках, 2 ступінь – у 4 (9,1%) випадках, 3 ступінь – лише у 1 (2,3%) випадку.

Отже, дослідження сполучної тканини *lamina propria* слизової оболонки сечового міхура у хворих на хронічний цистит, які проживають на так званих “чистих” територіях України, продемонструвало наявність в основному помірно вираженого запального процесу, при якому кровоносні судини були нормальними і ще не відбулася фаза активації ангиогенезу.

Окреме вивчення змін у сполучній тканині *lamina propria* доповнює наші висновки, зроблені за запропонованою нами шкалою, і свідчить про зви-

чайний хронічний запальний процес який розвивався в умовах уростазу.

Виявлені нами гістологічні зміни уротелію сечового міхура у хворих на хронічний цистит, які проживають, на так би мовити, “чистих” територіях України, є суттєво відмінними від тих, що спостерігалися у хворих, які проживають на радіоактивно забруднених територіях України [2, 3, 10].

**Висновки.** У хворих на хронічний цистит, які проживають на, так би мовити, “чистих” територіях України, уротелій сечового міхура у більшості випадків зазнає змін у вигляді хронічного непроліферативного циститу з ознаками помірно вираженого запального процесу та нормальними кровоносними судинами у сполучній тканині *lamina propria*, що за запропонованою нами шкалою розцінено як зміни уротелію слабого та помірного ступенів. Одержані результати оптимізують об'єктивне комплексне розуміння хронічного запального процесу слизової оболонки сечового міхура, що значно полегшує індивідуальний вибір адекватного, патогенетично обґрунтованого лікування та прогнозування клінічного перебігу хвороби.

**Перспективи.** Планується провести дослідження хронічного циститу на більшій когорті хворих із різних регіонів України, а отримані гістологічні характеристики проаналізувати за запропонованою нами шкалою оцінки гістологічних змін слизової оболонки сечового міхура при хронічному циститі.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Возианов А.Ф. Предрак и ранние формы рака мочевого пузыря / Возианов А.Ф., Романенко, А.М., Клименко И.А. – К.: Здоров'я, 1994. – 224 с.
2. Возианов А.Ф. Рак мочевого пузыря – экологические и молекулярно-генетические аспекты / А.Ф. Возианов, А.М. Романенко // Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10, №2. – С.225-233.
3. Молекулярные экстрацеллюлярные и мембранные повреждения уротелия мочевого пузыря человека при длительном воздействии малых доз ионизирующей радиации / А.Ф. Возианов, А.М. Романенко, К. Моримура [и др.] // Журн. АМН України. – 2005. – Т. 11, №4. – С.775-786.
4. Особливості епідеміології гострого та хронічного циститу / О.Ф. Возианов, С.П. Пасечніков, Л.П. Павлова [та ін.] // Урологія. – 1999. – №2. – С.3-7.
5. Пасечніков С.П. Неспецифічний цистит / С.П. Пасечніков, М.В. Мітченко // Мистецтво лікування. – 2004. – №7 (013). – С. 46-49.
6. Подильчак М.Д. Хроническое воспаление и опухолевый рост / М.Д. Подильчак. – К.: Здоров'я, 1965. – 180 с.
7. Уропатологические аспекты хронического действия малых доз радиации после аварии на ЧАЭС / Под ред. А.Ф.Возианова и А.М.Романенко. – Тернополь: Укрмедкнига, 2003. – 148с.
8. Чернух А.М. Воспаление / А.М. Чернух. – М.: Медицина, 1979. – 448 с.
9. Increased oxidative stress with gene alteration in urinary bladder urothelium after the Chernobyl accident / A. Romanenko, K. Morimura, H. Wabinuchi [et al.] // Int. J. Cancer. – 2000. – №86. – P.790-798.
10. 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 OF HISTOLOGY CHANGES OF URINARY BLADDER MUCOSA AT CHRONIC CYSTITIS

**Vozianov S.O., Boyko S.O., Romanenko A.M.**

Investigation of 44 patients with residing in so-called “clean” areas of Ukraine (without radiocontamination but with possible chemical contamination). The histology changes in bladder mucosa biopsies were analyzed by mean of morphological method. The analysis of results was realized to Scale of value of histology changes of urinary bladder mucosa at chronic cystitis which we proposed. The chronic nonproliferative cystitis was detected in 84% of patients. Inflammation was detected in 93,2% of cases and normal blood vessels were observed in 59% cases in connective tissue lamina propria. Urinary bladder urothelium lesions of slight rate (sum of value – 1) and moderate rate (sum of value – 2-8) were detected in 56,8% and 40,9% cases, respectively. The received results improve objective and complex understanding of chronic inflammation of urinary bladder mucosa. That considerably relieves the individual choice of adequate and pathogenetic substantiated of treatment and prognostication of clinical course of disease.

**Key words:** bladder, urothelium, chronic cystitis, histopathology, scale of value