

## ХІРУРГІЯ

УДК 616.62-008.224-036.12:614.876(477)

## ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ УРОТЕЛІЇ СЕЧОВОГО МІХУРА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ЗАТРИМКОЮ СЕЧІ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ НА РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЯХ УКРАЇНИ

Возіанов С.О.<sup>1</sup>, Романенко А.М.<sup>1</sup>, Бойко С.О.<sup>2</sup>*Інститут урології АМН України, м.Київ<sup>1</sup>; Ужгородський національний університет, кафедра хірургічних хвороб, м.Ужгород<sup>2</sup>*

**РЕЗЮМЕ:** обстежено 339 хворих із хронічною затримкою сечі, які проживають на радіаційно забруднених внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС територіях України. Морфологічним методом досліджували проліферативні зміни уротелію в біоптатах слизової оболонки сечового міхура. У 119 хворих проводилося радіометричне вимірювання <sup>137</sup>Cs в добовій сечі. У 87,3% пацієнтів було виявлено різні форми хронічного проліферативного циститу: у вигляді гнізд фон Брунна – 62,2%; кистозного, кистозно-залозистого, папілярного циститу – 29,4%; з проявами плоскоклітинної метаплазії – 14,9%; з ділянками дисплазії уротелія (82,8%) та раку *in situ* (68,2%). Ділянки склероза у базальних мембранах спостерігалися у 85,8% хворих. Ознаки активації ангиогенезу у *lamina propria* спостерігалися у 100% випадків. У 54,7% пацієнтів були відсутні ознаки запальної реакції у *lamina propria*.

**Ключові слова:** сечовий міхур, уротелій, хронічний цистит, цезій-137

**Вступ.** У кінці ХХ сторіччя в Україні відбулася наймасштабніша техногенна катастрофа людства – аварія на Чорнобильській атомній електростанції. В навколишнє середовище з активної зони реактора було викинуто близько 300 млн кюрі радіоактивних речовин. Серед цих радіоактивних речовин найбільшої уваги заслуговує цезій-137 (<sup>137</sup>Cs), який і дотепер залишається основним забруднюючим фактором території України, де він накопичився у ґрунті та воді і звідти поступає до організму людини разом з продуктами харчування. Рівень низького та помірного забруднення території України радіонуклідами <sup>137</sup>Cs від 1 до 5 Кі/км<sup>2</sup> (37-185 ГБк/км<sup>2</sup>) перевищує 3316х10<sup>3</sup> км<sup>2</sup>, а населення цієї території перевищує 1,2 млн людей [4]. Поряд з тим, існує сильно забруднена територія України радіонуклідами <sup>137</sup>Cs від 5 до 30 Кі/км<sup>2</sup> до якої входить і так названа Зона відчуження. Всього радіоактивним забрудненням охоплено 18 із 25 областей України, на яких проживає значна кількість населення України [6].

Цезій-137 являє собою довгоіснуючий радіонуклід за рахунок того, що його період напіврозпаду становить 30,17 року, і тому і дотепер, понад 20 років після аварії на Чорнобильській АЕС, він залишається в незміненому первинному вигляді, зберігаючи свою первинну активність [5]. В організмі людини метаболізм <sup>137</sup>Cs проходить однаково, незважаючи на різні шляхи його надходження. Потрапивши в кров, <sup>137</sup>Cs транспортується по всьому організму і майже рівномірно розподіляється в органах і тканинах, проникаючи через біологічні мембрани. Екскреція <sup>137</sup>Cs відбувається на 90% через нирки, а решта – через шлунково-кишковий тракт. За умов динамічної рівноваги в метаболізмі, за добу із сечею виділяється і виво-

диться в середньому 0,6% радіонукліду, який накопичився в організмі. Період напіввиведення <sup>137</sup>Cs із організму людини знаходиться в проміжку від 25 до 160 діб і залежить від багатьох внутрішніх і зовнішніх факторів [5].

Захворювання сечостатевої системи, які перешкоджають відтоку сечі і супроводжуються симптомами хронічної затримки сечі, створюють усі умови для більш тривалої затримки <sup>137</sup>Cs у сечовому міхурі, що призводить до тривалої експозиції <sup>137</sup>Cs на уротелій сечового міхура.

У літературі немає прямих доказів про тривалий вплив малих доз іонізуючого випромінювання, в тому числі і зумовленого <sup>137</sup>Cs, на організм людини. Інститутом урології АМН України (директор – академік НАН та АМН України О.Ф.Возіанов) вперше у світі розпочато вивчення впливу малих доз іонізуючої радіації на уротелій сечового міхура [6-8].

Але накопиченого матеріалу ще, на жаль, недостатньо, щоб зробити остаточні висновки. В зв'язку з цим виникає необхідність проведення подальших досліджень у даному напрямку.

**Мета дослідження** – виявити морфологічні зміни слизової оболонки сечового міхура у пацієнтів з хронічною затримкою сечі, які мешкають на радіоактивно забруднених цезієм-137 територіях України.

**Матеріали та методи.** Обстежено 339 хворих, серед яких 318 – чоловіків та 21 – жінка, із симптомами хронічної затримки сечі, які знаходилися на лікуванні в Інституті урології АМН України в 1992-2005 р.р. Вік пацієнтів 24-91 рік. Усі хворі проживали на радіоактивно забруднених територіях України (Чернігівська, Рівненська, Житомирська, Черкаська та Київська області, місто Київ), які

умовно об'єднані в окремих регіон [1]. Рівень забруднення цих територій  $^{137}\text{Cs}$  становить від 0,5 до 30 Кі/км<sup>2</sup>.

У кожного хворого, під час обстеження чи лікування основного захворювання, виконувалися 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 біоптат базальної мембрани уротелію. Отриманий біопсійний матеріал фіксували у формаліні із наступною заливкою у парафін. Із парафінових блоків готували зрізи товщиною 4-5 мкм і фарбували гематоксилином та еозином. Гістологічне дослідження проведено на 1266 парафінових взірцях від 339 хворих.

На базі Наукового центру радіаційної медицини АМН України (в лабораторії проф. І.П.Лося) у 119 хворих перед лікуванням і виконанням біопсій проводилося радіометричне вимірювання  $^{137}\text{Cs}$  в добовій сечі з використанням стандартного  $\gamma$ -радіометра РУБ-01. У якості детектора використовувався сцинтиляційний блок NaI з енергетичною розрешуючою спроможністю гама-лінії  $^{137}\text{Cs}$  в 662 кеВ, що складало 7,8%. Гама-спектр реєструвався в діапазоні 100-2200 кеВ. В якості аналогоцифрового перетворювача використовувався спектрометричний процесор ЕВТ-1.4 з програмним підсилювачем, дискримінатором верхнього і нижнього рівнів з числом дискредитації 1024. Калібрування спектрометра здійснювалось Українським центром стандартизації і метрології. Проби вимірювались у склянках Марінеллі об'ємом 1-1,2 літра. Перед вимірюванням виконувалось визначення фону з 1 літром чистої дистильованої води. Кожна проба вимірювалась тричі з інтервалом 8 годин для визначення середньої квадратичної похибки виміру.

У 287 чоловіків була виконана черезміхурова простатектомія з приводу доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ), причому у 39 із них операція поєднувалася з цистолітотомією, оскільки у цих хворих мали місце ще й конкременти (одиночні чи множинні) сечового міхура. Решта чоловіків лікувалися з приводу раку передміхурової залози – 27, склерозу передміхурової залози – 3, хронічного циститу – 3. Жінки лікувалися з приводу наступних захворювань: конкременти сечового міхура – 1, хронічний цистит – 18, лейкоплакія сечового міхура – 2.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Результати радіометричного виміру рівня  $^{137}\text{Cs}$  у добовій сечі коливалися від 0,16 Бк/л до 20,77 Бк/л, при цьому середня питома активність  $^{137}\text{Cs}$  у добовій сечі становила  $2,04 \pm 0,13$  Бк/л.

У 296 (87,3%) хворих у слизовій оболонці сечового міхура виявлено ознаки хронічного проліферативного циститу. Гнізда фон Брунна мали місце у 184 хворих (62,2%), кистозний чи кистозно-залозистий цистит – у 87 хворих (29,4%). Вогнища дисплазії і раку *in situ* були виявлені у 245 (82,8%) і 202 (68,2%) хворих відповідно, причому у 179 хворих (60,5%) вищевказані гістологічні зміни уротелію можна було спостерігати одночасно. Плоскоклітинна метаплазія

виявлена у 44 хворих (14,9%), перехідно-клітинний рак – у 15 хворих (5,1%).

Ділянки склероза у базальних мембранах спостерігалися у 254 хворих (85,8%).

При всіх формах хронічного проліферативного циститу спостерігалися зміни з боку кровоносних судин у базальній мембрані. Для цих змін були характерними розширені і наповнені кров'ю кровоносні судини, які ми спостерігали у 123 випадках (41,5%), що відповідає 1 ступеню ангиогенезу; збільшена кількість розширених і наповнених кров'ю кровоносних судин – у 102 випадках (34,4%), що відповідає 2 ступеню ангиогенезу; ангиоматоїдні зміни судин з формуванням крововиливів – у 66 випадках (22,1%), що відповідає 3 ступеню ангиогенезу.

При хронічному проліферативному циститі ознаки вторинного запалення у базальній мембрані у вигляді клітинної інфільтрації лімфоцитами, гістіоцитами, фібробластами і плазматичними клітинами виявлено у 134 випадках (45,3%), тоді як у 162 випадках (54,7%) ознак запальної реакції взагалі не виявлено. Ознаки слабо вираженого запалення спостерігалися у 114 випадках (38,5%), що відповідає 1 ступеню запальної реакції; помірно вираженого запалення – у 12 випадках (4,1%), що відповідає 2 ступеню запальної реакції; сильно вираженого запалення з формуванням масивних клітинних інфільтратів – у 8 випадках (2,7%), що відповідає 3 ступеню запальної реакції.

Звертає на себе увагу той факт, що при хронічному проліферативному циститі у 62,5% випадків були виявлені множинні вогнища дисплазії та раку *in situ*, які ми спостерігали у декількох гістологічних зрізах забраних із різних ділянок слизової оболонки сечового міхура. Зони дисплазії характеризувалися змінами уротелію у вигляді клітинного поліморфізму, зникнення полярності клітин, гіперхромазією ядер. Епітеліальний шар часто був потовщений. Клітини мали збільшений розмір, інколи в них зустрічалися множинні укрупнені ядра. Зміни у поверхневих зонтичних клітинах уротелію спостерігали лише у 50%, вони проявлялися дегенеративними (вакуолізація, фрагментація ядра) та апоптозними змінами, які у значній частині взірців можна було спостерігати у проміжних клітинах.

Отже, слід відзначити, що 87,3% хворих з хронічною затримкою сечі, які проживають на забруднених  $^{137}\text{Cs}$  територіях України, виявлено різні форми хронічного проліферативного циститу у вигляді гнізд фон Брунна, кистозного, кистозно-залозистого, папілярного циститу, з проявами плоскоклітинної чи залозистої метаплазії. Суттєві зміни відбувалися у *lamina propria*, вони проявлялися у вигляді просторих полів склероза та фіброза і навіть гіаліноза сполучної тканини. Ці зміни також стосуються активації ангиогенезу у *lamina propria*, які характеризувалися наявністю розширених та переповнених кров'ю кровоносних судин з утворенням ангиоматоїдно-подібних судин та крововиливів, що мало місце у 100% випадків, причому у 56,5% – це був 2 та 3 ступінь ангиогенезу. Зовсім у іншому напрямку розвивались запальні зміни у *lamina propria*. Так, найбільш

типовою ознакою була відсутність і слабкий ступінь прояву запальної реакції, що спостерігалось у 93,2% випадків.

Усі вищепераховані гістологічні особливості уротелію сечового міхура є специфічними і були нами вперше виявлені [2, 3, 8]. Тепер, на основі обстеження більш значної кількості пацієнтів, ми підтвердили існування цих особливостей, які доцільно об'єднати під назвою “хронічний радіаційний проліферативний атиповий цистит” або “Чорнобильський цистит” і використовувати у медичній термінології. Слід зазначити, що в літературі існують класичні описання лише гострого і хронічного радіаційного циститу як безпосереднього результату впливу високих одноразових доз зовнішнього опромінення або хронічного терапевтично-обумовленого зовнішнього опромінення, в той час коли відсутні роботи присвячені вивченню тривалої дії низьких доз інкорпорованого іонізуючого випромінювання, яке відбувається внутрішньо в організмі людини під час проходження через нього радіонукліда і яке неможливо прорахувати жодними математичними моделями чи зробити екстраполяцію. Тому наукові дослідження в даному напрямку є актуальними і вони дозволять розширити уяву про радіаційний канцерогенез у сечовому міхурі.

У 43 (12,7%) хворих уротелій сечового міхура зазнав змін у вигляді хронічного непроліферативного циститу. Нами були виявлені певні гістологічні особливості при цій формі циститу, а саме: вогнища дисплазії спостерігалися у 32,6% випадків, раку *in situ* – у 4,6% випадків, ділянки склероза у базальних мембранах – у 18,6% випадків, плоскоклітинна метapлазія – у 2,3% випадків.

При хронічному непроліферативному циститі зміни з боку кровоносних судин у базальній мембрані у вигляді 1 ступеня ангіогенезу спостерігалися у 16 випадках (37,2%), у вигляді 2 ступеня ангіогенезу – у 8 випадках (18,6%), у вигляді 3 ступеня ангіогенезу – у 3 випадках (7%). В той же час, у 16 випадках (37,2%) ми не виявили розширених і наповнених кров'ю кровоносних судин.

Ознаки запальної реакції у базальній мембрані 1 ступеня виявлено у 27 випадках (62,8%), 2 ступеня – у 10 випадках (23,3%). Третій ступінь запальної реакції взагалі не спостерігався, в той час, коли від-

сутність запальної реакції мала місце у 6 випадках (13,9%).

Таким чином, специфічні гістологічні особливості уротелію сечового міхура у осіб, які проживають на радіоактивно забруднених територіях України спостерігаються не тільки при хронічних формах проліферативного циститу, але й при хронічних формах непроліферативного циститу. Дана знахідка є цікавою і потребує подальшого вивчення.

До кінця 1987 року головними об'єктами вивчення по радіоактивному забрудненню були території Київської, Житомирської та Чернігівської областей, тобто території у напрямку “західного сліду”. І тільки з 1988 року розпочалося планове і систематичне обстеження всієї території України [6].

В попередніх дослідженнях проводився розподіл на 2 групи пацієнтів у залежності від рівня забруднення радіонуклідами територій, на яких вони проживають. Так, групу I формували з хворих, які проживають на територіях України, забруднених  $^{137}\text{Cs}$  від 5 до 30  $\text{Ки/км}^2$ , і групу II – з хворих, які проживають на територіях України (м.Київ), забруднених  $^{137}\text{Cs}$  від 0,5 до 5  $\text{Ки/км}^2$ . В результаті проведених досліджень не було отримано статистично достовірної різниці між групами I та II, а результати морфологічних, імуногістохімічних та молекулярно-генетичних досліджень були майже подібними [2, 3, 7, 8]. Тому вважаємо за необхідне об'єднати ці дві групи і в наступних дослідженнях використовувати як одну.

**Висновки.** У пацієнтів із хронічною затримкою сечі, які проживають на радіоактивно забруднених територіях України, уротелій сечового міхура зазнає змін у більшості випадків у вигляді хронічного проліферативного циститу, при якому є характерними вогнища дисплазії (82,8%) та раку *in situ* (68,2%); склероз (85,8%), переповнені кров'ю кровоносні судини з утворенням ангіоматоїдно-подібних судин та крововиливів (56,5%) і відсутні прояви запальної реакції (54,7%) у базальній мембрані.

**Перспективи.** Одержані результати при подальшому доопрацюванні дозволять виділити чіткі діагностичні критерії нової форми хронічного радіаційного циститу, який розвивається у осіб, що проживають на радіоактивно забруднених територіях України. Планується обробка клінічних та молекулярно-генетичних результатів занесених до бази даних.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Возіанов О.Ф., Пасечніков С.П., Павлова Л.П. та співавт. Особливості епідеміології гострого та хронічного циститу // Урологія. – 1999. – №2. – С.3-7.
2. Возіанов А.Ф., Романенко А.М. Рак мочевого пузыря – экологические и молекулярно-генетические аспекты // Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10, №2. – С.225-233.
3. Возіанов А.Ф., Романенко А.М., Моримура К. и др. Молекулярные экстрацеллюлярные и мембранные повреждения уротелия мочевого пузыря человека при длительном воздействии малых доз ионизирующей радиации // Журн. АМН України. – 2005. – Т. 11, №4. – С.775-786.
4. Гродзинский Д.М. Изучение последствий аварии на Чернобыльской АЭС (К пятой годовщине аварии на Чернобыльской атомной электростанции) // Радиобиология. – 1991. – Т.31, Вып.2. – С.163-166.
5. Моисеев А.А. Цезий-137, окружающая среда, человек. – М.: Энергоатомиздат, 1985. – 120с.
6. Уропатологические аспекты хронического действия малых доз радиации после аварии на ЧАЭС / Под редакцией А.Ф.Возіанова и А.М.Романенко. – Тернополь: Укрмедкнига, 2003. – 148с.
7. Romanenko A., Morimura K., Wabinuchi H. et al. Increased oxidative stress with gene alteration in urinary bladder urothelium after the Chernobyl accident // Int. J. Cancer. – 2000. – №86. – P.790-798.

8. Romanenko A., Morimura K., Wabinuchi H. et al. Urinary bladder lesions induced by persistent chronic low-dose ionizing radiation // *Cancer Sci.* – 2003. – Vol.94, №4. – P.328-333.

**SUMMARY**

**HISTOLOGICAL PECULIARITY OF URINARY BLADDER UROTHELIUM LESIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC URINE RETENTION, WHO LIVE ON THE RADIOACTIVE CONTAMINATED AREAS OF UKRAINE**  
**Vozianov S.O., Romanenko A.M., Boyko S.O.**

Investigation of 339 patients with chronic delay of urine residing in Chernobyl accident-contaminated area of Ukraine. The proliferative changes in bladder mucosa biopsies were analyzed by mean of morphological method. The measuring of <sup>137</sup>Cs in twenty-four hours urine were carried out in 119 of patients. The various forms of chronic proliferative cystitis were detected in 87,3% of patients: with von Brunn's nests – 62,2%; with cystitis cystica, cysto-glandular, papillar cystitis – 29,4%; with squamous metaplasia – 14,9%; with areas of dysplasia (82,8%) and carcinoma in situ (68,2%). The areas of sclerosis of connective tissue were detected in 85,8% of cases. Active hypervascularity and angiogenesis was found in 100%. Inflammation was not observed in 54,7% of cases.

**Key words:** bladder, urothelium, chronic cystitis, Cesium-137

**УДК: 616.131 + 616-005.1-08 + 616-08 + 615.35**

**НОВІ ПІДХОДИ ДО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЕМБОЛІЇ ГІЛОК ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

**Волошин М.М.**

*Івано-Франківський державний медичний університет, кафедра загальної хірургії, м Івано-Франківськ*

**РЕЗЮМЕ:** з метою апробації нових методів корекції вторинних порушень гемостазу при тромбоемболії гілок легеневої артерії (ТЕГЛА) вивчалась ефективність поліферментного препарату флогензим в експерименті. Порівнювали гемостаз тварин з експериментальною ТЕГЛА, яким проводився традиційний комплекс лікування (фібринолізин, гепарин, аспірин) та тварин, яким додатково вводився флогензим. Виявлено нормалізуючий вплив цього препарату на гіперкоагуляційний стан крові, який розвивається в кровотоці легень при ТЕГЛА, з попередженням загальних гіперкоагуляційних змін і подальшого прогресування патології. Рекомендується включення флогензиму в комплекс лікувальних заходів при вказаній патології.

**Ключові слова:** тромбоемболія гілок легеневої артерії, гемостаз, лікування, системна ензимотерапія

**Вступ.** Серед варіантів тромбоемболії системи легеневого стовбура первинні патологічні зміни в організмі є прогностично сприятливішими при тромбоемболії гілок легеневої артерії (ТЕГЛА). Однак дуже часто у таких хворих не враховуються недостатньо вивчені на сьогоднішній день вторинні локальні та загальні порушення гемостазу, що нерідко стають основною причиною незадовільних результатів лікування [1, 2]. У зв'язку з цим, **метою даної роботи** став експериментальний пошук оптимального комплексу лікування ТЕГЛА, який забезпечив би ліквідацію і вторинних гемостазіологічних порушень.

**Матеріал і методи.** Робота виконана на наступних групах тварин.

I. Група з 10 здорових інтактних тримісячних щурів-самців, у яких кров забирали для визначення норм досліджуваних показників гемостазу: група норми (ГН).

II. Група з 20 тримісячних щурів-самців, на яких моделювали ТЕГЛА і жодного її лікування не проводили (ГТ). З цієї групи внаслідок прогресування серцево-легеневої недостатності 2 тварини загинули до 24 год. після моделювання ТЕГЛА, у 7 щурів кров забрали на 2-у добу, 5 тварин загинули з вищевказаної причини в межах між 2 і 12 добою і в решти 6 щурів кров забрали на 12-у добу.

III. Контрольна група (КГ) з 20 щурів-самців, на яких моделювали ТЕГЛА і з 1-го дня проводили корекцію змін гемостазу з використанням традиційного

комплексу препаратів: фібринолізин-гепарин-аспірин. З цієї групи у 9 тварин кров забрано на 2 добу лікування і у 7 щурів – на 12-у. Внаслідок прогресування серцево-легеневої недостатності 1 тварина загинула до 24 год. після моделювання ТЕГЛА і 3 щурів – між 2 і 12 добами.

VI. Піддослідна група (ПГ) з 20 щурів-самців, на яких моделювали ТЕГЛА і з 1-го дня вводили фібринолізин ("Біофарма", Київ), гепарин ("Белмед-препараты", Мінськ), аспірин ("UPSA Laboratoires", Франція) і флогензим ("MUCOS Pharma GmbH & Co", Німеччина). З цієї групи у 9 тварин кров забрано на 2 добу лікування і ще у 9-и – на 12-у. 1 щур внаслідок прогресування серцево-легеневої недостатності загинув до 24 год. після моделювання ТЕГЛА і ще 1 – на 7 добу.

У II-IV групах для моделювання ТЕГЛА у щурів використали власну методику, яка дає їй 100% відтворюваність [3]. Спосіб полягає у пункційному введенні у нижню порожнисту вену щурів суспензії висушеного протягом доби і подрібненого згустка венозної крові щура на 0,9% розчині хлориду натрію (200 мкг порошку на 1 мл вищевказаного розчину) після середньої лапаротомії з наступним ушиванням лапаротомної рани.

Тваринам усіх груп забір крові проводився із загального та локального, тобто легеневого, кровотоку (проводячи пункційний забір крові відповідно з правого і лівого шлуночків після торакотомії). Перед