

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК: 616.6. 616 – 092. 616.-018

ВПЛИВ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ НА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В СТІНЦІ СЕЧОВОГО МІХУРА

Шмуліченко О.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – це найбільш поширена причина інфравезікальної обструкції у чоловіків, але не єдина. Кількість хворих на гіперплазію передміхурової залози у світі та в Україні постійно збільшується [2]. За даними ДУ «Інститут урології НАМН України», поширеність ДГПЗ в Україні в 2013 році становила 1132,9 на 100 тис. дорослого чоловічого населення. [9]. Гіперплазована простата створює перешкоду до відтоку сечі з сечового міхура включає не тільки механічний фактор – здавлення, деформацію, помилкове подовження проксимального відділу уретри і зміна уретровезікального кута, але і порушення кровообігу. Пильний аналіз результатів обстеження хворих на гіперплазію простати на різних стадіях захворювання змушує звернути увагу на наявність морфологічних змін в тканинах сечового міхура . [3].

Ключові слова: інфравезікальної обструкції, морфологічні зміни, детрузор.

Вступ. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – це найбільш поширена причина інфравезікальної обструкції у чоловіків. Хронічна затримки сечі, втрата скоротливої функції детрузора, уретерогідронефроз, хронічна ниркова недостатність – це основні етапи змін в сечовидільних шляхах при інфравезікальній обструкції, що зумовлена гіперплазією простати, які призводять в кінцевому результаті до смерті пацієнта. Сечовий міхур є першою і дуже важливою „мішенню” при розвитку інфравезікальної обструкції (ІВО), спричиненої збільшеною простатою і реагує змінами в стінці, які в свою чергу послідовно проходять три стадії: подразнення, компенсації та декомпенсації [5,7].

Слід зазначити, що доброякісна гіперплазія простати у 52-80% хворих супроводжується морфо-функціональними та метаболічними порушеннями з боку детрузора. Порушення функції детрузора – є однією із головних причин виникнення синдрому нижніх сечових шляхів [1].

Незважаючи на існування великої кількості різних методів лікування цього захворювання, радикальним засобом залишається оперативне втручання, але аналіз віддалених результатів свідчить, що до 28% хворих не задоволені ним, оскільки багато симптомів прояву захворювання у них залишилися [10]. У більшості хворих проведена операція, призводить, протягом певного часу до повної ліквідації, або суттєвого зменшенню симптомів розладу сечовипускання, проте, у значній частині хворих дисфункція сечового міхура зберігається і після операції, навіть незважаючи на ліквідацію інфравезікальної обструкції [13,14].

Враховуючи дані спостережень за післяопераційними пацієнтами потрібно більш точно дослідження мор-

фологічних змін в сечовому міхурі з метою розмежування причин порушення сечовипускання. А від цього в значній мірі може залежати прогноз відновлення сечовипускання після хірургічного лікування цих хворих.

Мета роботи: вивчення доопераційних морфологічних змін в сечовому міхурі при ДГПЗ, що дозволить точніше сформулювати принципи корекції функціональних порушень.

Матеріали та методи. Нами проаналізовано 124 хворих які з приводу доброякісної гіперплазії передміхурової залози з 2014 по 2017рр. знаходилися на обстеженні та лікуванні на базах кафедри урології НМАПО ім. П.Л. Шупика. 83 пацієнтів з хронічною затримкою сечі та 41 пацієнт з гострою затримкою сечі, що знаходились до моменту операції на уретральному катеторі чи цистостомічному дренажі.

Всім хворим була виконана хірургічні втручання: трансуретральна резекція простати, відкрита черезміхурова простатектомія та лазерна вапоризація простати.

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася з використанням методів біометричного аналізу, реалізованих в пакетах програм EXCEL-2010® і SPSS 19.0, зокрема критерію Стьюдента (t), критерію Фішера (F). Різницю між порівнювальними величинами вважали статистично значимою при $p < 0,05$.

Вивчення структурних змін стінки сечового міхура проводилось за допомогою світлової та електронної мікроскопії. Морфо-гістологічного дослідженню було піддано біоптат стінки сечового міхура, що був взятий у хворих всіх досліджуваних груп пацієнтів.

Нами було розподілено пацієнтів відповідно до проявів порушення сечовипускання, ми розділили хворих на

три групи. До першої групи увійшли пацієнти із хронічною затримкою сечі – 83 особи. До другої групи увійшли пацієнти із відсутністю сечовипускання (уретральний катетер) – 27 осіб (час катетеризації сечового міхура тривав від 3 діб до 2 місяців). Третю групу становили пацієнти, яким була накладена епіцистомічний дренаж – 14 осіб (термін утримання цистостомічного дренажу коливався від 5 діб до 6 місяців).

Також нами враховувалась залежність груп досліджуваних пацієнтів першої групи від індексу симптомів за шкалою IPSS. Так було розподілено з легкою (індекс симптомів 0-7 балів), помірною, або середньою (індекс симптомів 8-19 балів) і тяжкою (індекс симптомів 20-35 балів) симптоматикою.

Для **I групи з легкою симптоматикою** у досліджених ділянках верхівки та бокових стінок органу відзначається незначний набряк власної пластинки слизової оболонки із наявністю розширених повнокровних судин, дрібно-осередковою запальною лімфоплазмодитарною інфільтрацією. Уротелій із ділянками реактивної гіперплазії, формуванням поодиноких вогнищ фон Брунна. М'язовий шар із наявністю повнокровних судин, будова гладком'язових волокон збережена.

У ділянці шийки сечового міхура (див. рис. 1) більш виражений набряк власної пластинки слизової оболонки із наявністю осередково-дифузної лімфоплазмодитарної інфільтрації, дрібно-вогнищеві крововиливи. Перехідний епітелій із вогнищами реактивної гіперплазії, що чергуються із ділянками ерозуювання. Гладком'язові волокна із тенденцією до потовщення. Ці зміни відмічалися у хворих, що мали хронічну затримку сечі та легку симптоматику за шкалою IPSS.

У **першій підгрупі з помірною симптоматикою** у досліджених ділянках верхівки та бокових стінок органу (див. рис. 2) відзначається незначний набряк власної пластинки слизової оболонки із наявністю розширених повнокровних судин, дрібно-осередковою запальною лімфоплазмодитарною інфільтрацією, вогнищами фіброзу. Перехідний епітелій із ознаками реактивної нерівномірної гіперплазії, формуванням вогнищ фон Брунна, осередка-

ми залозистої метаплазії. М'язовий шар із наявністю повнокровних судин, гладком'язові волокна потовщені, відзначаються осередки фіброзу.

У ділянці шийки сечового міхура більш виражений набряк власної пластинки слизової оболонки із наявністю помірно-вираженої осередково-дифузної лімфоплазмодитарної інфільтрації, дрібних вогнищ фіброзу. Уротелій частково ерозований, частково із явищами нерівномірної гіперплазії, ділянками залозистої гіперплазії, формуванням вогнищ фон Брунна. Будова м'язового шару змінена, гладком'язові волокна гіпертрофовані, судини м'язового шару повнокровні.

У **першій підгрупі при важкій симптоматичі** у шийці органу перехідний епітелій субтотально десквамований. У lamina propria набряк, ділянки геморагічної імбібіції, повнокрів'я судин, вогнищева лімфоплазмодитарна інфільтрація. Будова м'язового шару порушена за рахунок значного фіброзування, що призводить до дистрофічних змін та зменшення гладком'язових волокон.

При дослідженні методами електронної мікроскопії відмічається аналогічна етапність структурних змін в



Рис. 2. Фрагмент м'язового шару стінки сечового міхура, забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення $\times 200$



Рис.1 Фрагмент слизової оболонки шийки сечового міхура, забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення $\times 200$

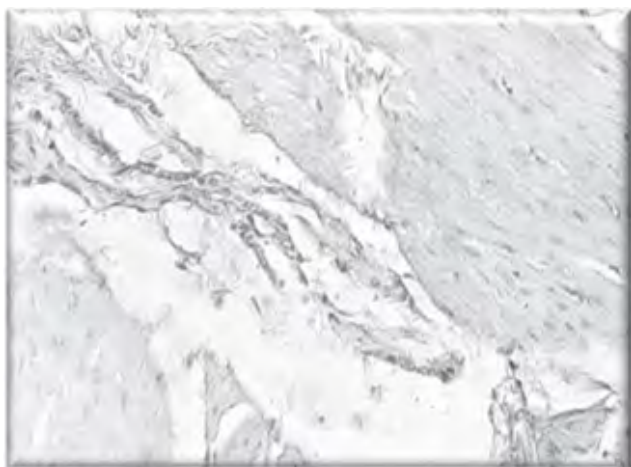


Рис. 3. Фрагмент м'язового шару стінки сечового міхура, забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення $\times 200$

м'язовому шарі сечового міхура. В ряді міоцитів при визначається підвищена звивистість каріолеми і сарколеми, а також наявності гіпертрофії скорочувальних структур саркоплазми. Відмічається атрофії м'язів і склероз інтерстиція серед м'язових пучків при помітному розширенню прошарків сполучної тканини, самі пучки підкреслено неоднакової форми.

При електронній мікроскопії також визначається гіпертрофія і гіперплазія мітохондрій міоцитів детрузору, що утворюють навколядерні скупчення.

Також відмічається зміни кількості та ультраструктури мітохондрій в міоцитах з патологічно перестроєними, химерними, фрагментованими ядрами.

Провівши аналіз літератури ми з'ясували, що такі структурні зміни відображають аутоагресивні властивості мітохондрій при підвищеному виробленні ними активних форм кисню і вивільненні факторів апоптозу.

При ІВО в м'язових клітинах сечового міхура порушується структура і розташування мітохондрій, спостерігаються ультраструктурні ознаки слабкості аеробного дихання, мітохондріальної дисфункції з переважанням недостатності. По-перше, розміри змінених мітохондрій невеликі, але в багатьох мітохондріях матрикс, що містить ферменти циклу Кребса, просвітлений, а крісти, що містять ферменти дихального ланцюга, дезорганізовані, по-друге спостерігається наявність в мітохондрій зміщення незмінених або мало змінених органел з області ядра на периферію міоцитів, під сарколеми, подібно до того, як це визначається при слабкості тканинного дихання в поперечно-смугастих м'язах [4,8,11]. Поява таких клітин відображає процес компенсації меншою кількістю органел, гіпофункції більшості м'язових клітин з порушеним енергетичним обміном. Тим самим виникає процес тканинної адаптації до патофізіологічних умов зумовлених гіпоксією в результаті ІВО [6, 12].

Важливим моментом, що на нашу думку впливає на перебіг до та післяопераційного періоду, може бути термін дренування сечового міхура уретральним катетером, або цистостомічним дренажем. З метою визначення змін сечового міхура при наявності дренажу ми роз-

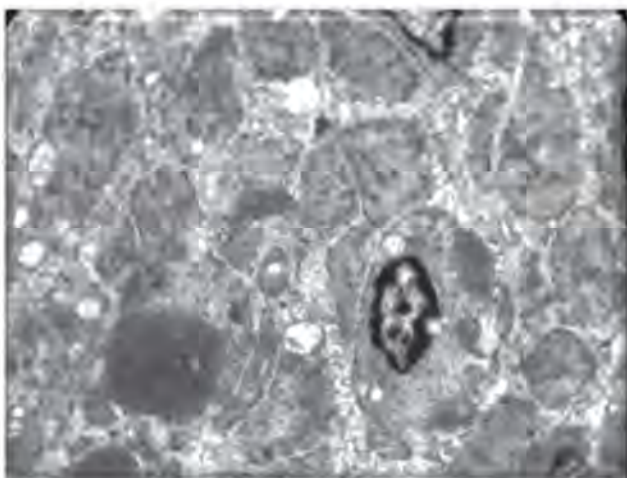


Рис. 4 Фрагмент м'язового шару стінки сечового міхура, ЕМ збільшення $\times 8000$

поділили пацієнтів в залежності від терміну дренування, що представлена в таблиці 1.

У II та III підгрупі при перебуванні на уретральному катетері чи цистостомічному дренажі до 10 днів, загальна структура стінки сечового міхура була збережена, але зміни епітеліального шару та м'язової оболонки мала різні прояви, що також відрізнялися в залежності від терміну дренування.

Натомість при терміні дренування від 10 до 20 днів загальна структура стінки сечового міхура порушена. Перехідний епітелій у ділянці верхівки та бокових стінок із ділянками реактивної гіперплазії, формуванням вогнищ фон Брунна, осередками залозистої метаплазії. У власній пластинці слизової оболонки помірно-виражений набряк, дрібно-вогнищева запальна лімфоплазмодитарна інфільтрація, повнокрів'я дрібних судин, осередки крововиливів. Місцями відзначалася тенденція до формування фіброзної тканини у вигляді дрібних вогнищ. М'язовий шар стінки сечового міхура потовщений за рахунок гіпертрофії гладком'язових волокон. Гіпертрофія м'язового шару більш виражена у верхівці органу. Кровоносні судини м'язового шару із явищами повнокрів'я. Відмічаються поодинокі периваскулярні лімфоплазмодитарні інфільтрати в межах внутрішнього шару м'язової оболонки. Місцями відзначалося початкове заміщення гладком'язових волокон фіброзною тканиною (Рис. 6).

У пацієнтів при термін дренування більше 21 дня, у ділянці верхівки сечового міхура відзначалися явища поширеного ерозування уретелію. У власній пластинці слизової оболонки виражений набряк, виражена лімфо-

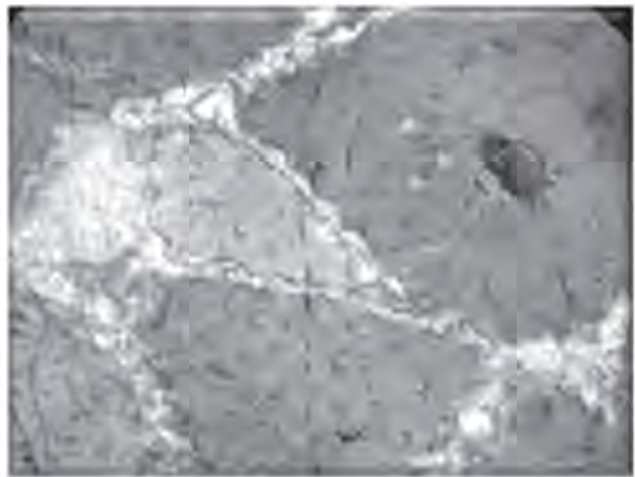


Рис. 5. Фрагмент м'язового шару стінки сечового міхура, ЕМ збільшення $\times 15000$

Таблиця 1.

Розподіл хворих з гострою та хронічною повною затримкою сечі, в залежності від способу та терміну дренування сечового міхура

Термін дренування сечового міхура	Уретральний катетер	Цистостомічний дренаж
До 10 днів	12	3
10–20 днів	5	7
більше 21 дня	10	4
Всього	27	14

плазмоцитарна інфільтрація, виражені явища фіброзу, повнокрів'я судин. Будова м'язового шару значно порушена. Відзначаються дистрофічні зміни гладком'язових волокон, поширені ділянки формування сполучної тканини, гіалінозу, повнокрів'я окремих судин, периваскулярні



Рис. 6. Фрагмент м'язового шару стінки сечового міхура. Забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення $\times 200$

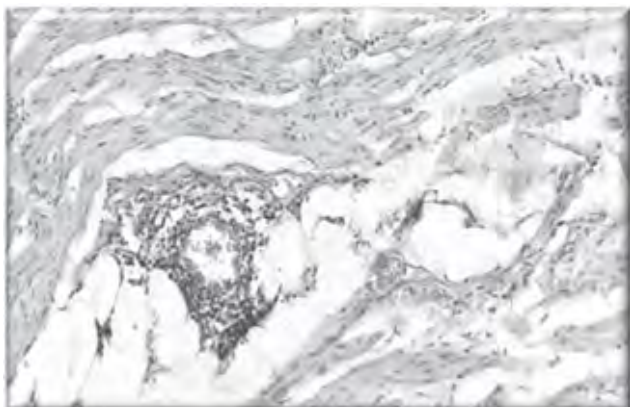


Рис. 7. Фрагмент м'язового шару стінки сечового міхура. Забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення $\times 200$

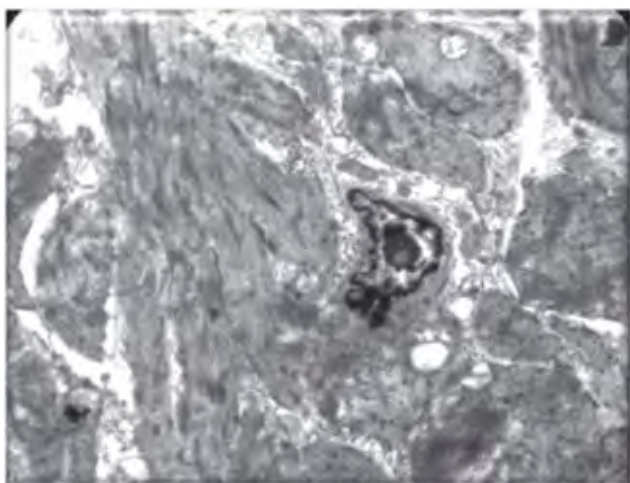


Рис. 8. Фрагмент м'язового шару стінки сечового міхура, ЕМ збільшення $\times 4000$

лімфоцитарні інфільтрати. У м'язовому шарі визначаються дистрофічні зміни гладком'язових волокон за рахунок значного фіброзування та гіалінозу. Товщина м'язового шару зменшена.

При електронній мікроскопії у пацієнтів присутні морфологічні ознаки хронічно запалення з відсутністю ексудація та сегментоядерних лейкоцитів, але є вогнища скупчення тучних клітин.

Запальна інфільтрація найбільш виражена в детрузорі при перебуванні на уретральному катеторі більше 10 діб, або цистостомічному дренажі більше 20 діб. Результати отриманні при світловій та електронній мікроскопії при довготривалому дренажування сечового міхура свідчать про зміни в детрузорі в присутності огрядних клітин, що обумовлюють запально-імунологічну клітинну реакцію, синонім якої алергічне запалення [12].

Аналіз літератури дозволяє стверджувати, що продукти інтерстиціальних огрядних клітин детрузора дуже впливають на скорочення і розслаблення його гладких м'язів. Для огрядних клітин можливість впливу на м'язи детрузора і нервові елементи досить велика і обумовлена продукцією цими клітинами різноманітних речовин: біогенних амінів, протеогліканів, лейкотрієнів, простагландинів, фактора активації тромбоцитів, деяких цитокінів; Огрядні клітини здатні активізуватися і дегранулювати специфічно (IgE-реакції) і неспецифічні (пептиди, опіати і ін.) [11].

Важливим впливом огрядних клітин в розвитку дисфункції детрузору є переважно навколо судинного розташування цих клітин, чому при їх активації і дегрануляції легко виникають стази і тромбози в мікросудинах з подальшою ішемією і гіпоксією детрузора [6, 11].

Висновки: Підсумовуючи дані морфологічного дослідження були відмічені зміни сечового міхура внаслідок інфравезикальної обструкції, що зумовлена ДГПЗ, що характеризується етапність заміщення гладко-м'язевих шарів сполучною тканиною, яка починається поступово від верхівки сечового міхура і закінчується трикутником Льюто та шийкою сечового міхура. В результаті детрузор значно склерозується, втрачає повноцінні міоцити і знижує свою скоротливу здатність від наростання колагенових волокон.

Дослідження проведені у пацієнтів, що перебували на уретральному катеторі чи цистостомічному дренажі, в доопераційному періоді незважаючи від терміну дренажування, не призводить до відновлення функціональних та структурних можливостей стінки сечового міхура, про що свідчить гістологічне дослідження. Натомість не відмічається позитивних морфологічних змін стінки сечового міхура, а навпаки посилення деструктивних змін. При перебуванні на уретральному катеторі більше 10 діб та на цистостомічному дренажі більше 20 діб відмічається ознаки хронічного циститу, а при електронній мікроскопії відмічається більш значне накопичення огрядних клітин. Ці дані підтверджують значення активності огрядних клітин в патологічних процесах сечового міхура. Це явище прямо відповідає виявленим ознакам інтерстиціального запалення в детрузора, деструктивно-дистрофічних пошкоджень міоцитів і склеро-

зування стінки сечового міхура. Кількість огрядних клітин і ступінь їх дегрануляції вище в групах пацієнтів із довготривалим перебуванням на уретральному катетері чи цистостомічному дренажі.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вітрук Ю.В. (2008) Оцінка ефективності оперативних методів лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози методом математичного аналізу / Ю.В.Вітрук, І.І.Бойко // Шпитальна хірургія. – №2. – С. 49-54.
2. Возіанов О.Ф. (1993) Урологія: підручник [для студентів вищих навчальних закладів] / О.Ф.Возіанов, О.В.Люлько. – К. : Вища школа, – 711с.
3. Горилковский Л.М. Эпидемиология и факторы риска развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В кн.: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Под ред. Академика РАМН Н.А. Лопаткина, М., 1997, 10.
4. Клембовский А.И. Клиническая морфология митохондриальных нарушений: медицинские и биологические проблемы / Клембовский А.И., Сухоруков В.С., Тозляин Е.В. // Материалы 2-ой всероссийской конференции: «Клинические и патогенетические проблемы нарушений клеточной энергетики». – Пуццоно, 2001. – С. 47 – 49.
5. Люлько О.В. (2004) Ускладнення відкритих і трансуретральних простатектомій, їх профілактика та лікування / Люль-

ко О.В., Люлько О.О., Забайшиный С.І. [та ін.] // Урологія. – №1. – С. 7-10.

6. Мудрая И.С., Ибрагимов А.Р., Кирпатовский В.И., Ревенко С.В., Нестеров А.В., Гаврилов И.Ю. (2010) Оценка функционального состояния мочевого пузыря крыс методом Фурье-цистометрии // Экспериментальная и клиническая урология. № 3. С. 21-26.

7. Пасечников С.П. (1999) Оцінка рівня інформованості чоловіків старших вікових груп про доброякісну гіперплазію передміхурової залози / Пасечников С.П., Сайдакова Н.О., Гродзинський І.В. // Урологія. – Т.3, №4. – С. 62-64.

8. Петричук С.В. Цитоморфометрический метод в оценке функциональной активности митохондрий лимфоцитов в норме и при патологии / Петричук С.В., Шищенко В.М., Духова З.Н. // Митохондрии в патологии. – Пуццоно, 2001. – С. 19-20.

9. Сайдакова Н. О., Старцева Л. М. (2012) Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2011–2012 роки відомче видання / Н.О. Сайдакова; Міністерство охорони здоров'я України, ДУ «Інститут урології НАМН», Центр медичної статистики ; уклад. – Київ : Поліум, 2012. –с. 203

10. Ченуров А.К., Школьников М.Е., Булаццев Д.Ю. (2006) Роль комбинированного уродинамического исследования в выборе тактики лечения у больных доброкачественной гиперплазией простаты. Мат. 3 Всес. конф. Мужское здоровье, Москва, с. 125-126.

11. Elbadawi A. (1993) Functional pathology of urinary bladder muscularis: the new frontier in diagnostic uropathology. Semin Diagn Pathol; 10:314-54.

12. Kroemer G. The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis / Kroemer G., Dallaporta B., Resche-Rigon M. II Annu. Rev. Physiol. – 1998. -vol.60.-P. 619-642.

13. Lin A.T., Chen K.K., Yang C.H., Chang L.S. (1998) Effects of outlet obstruction and its reversal on mitochondrial enzyme activity in rabbit urinary bladders. J. Urol.; 160: 2258-62.

14. Lin A.T., Chen M.T., Yang C.H., Chang L.S. (1995) Blood flow of the urinary bladder: effects of outlet obstruction and correlation with bioenergetic metabolism. NeuroUrol Urodyn 14:285-92.

ВЛИЯНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТЕНКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Шмуліченко А.В.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – это наиболее распространенная причина инфравезикальной обструкции у мужчин, но не единственная. Количество больных гиперплазией предстательной железы в мире и в Украине постоянно увеличивается [2]. По данным ГУ «Институт урологии АМН Украины», распространенность ДГПЖ в Украине в 2013 году составила 1132,9 на 100 тыс. Взрослого мужского населения. [9]. Гиперплазированная простата создает препятствие к оттоку мочи из мочевого пузыря включает не только механический фактор – сдавление, деформацию, ошибочное удлинение проксимального отдела уретры и изменение уретровезикального угла, но и нарушение кровообращения. Пристальный анализ результатов обследования больных гиперплазией простаты на различных стадиях заболевания заставляет обратить внимание на наличие морфологических изменений в тканях мочевого пузыря. [3].

Ключевые слова: инфравезикальной обструкции, морфологические изменения, детрузор.

EFFECT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA ON MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE WALL OF THE BLADDER

O.V. Shmulichenko

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most common cause of infravesical obstruction in men, but not the only one. The number of patients with prostatic hyperplasia in the world and in Ukraine is constantly increasing [2]. According to the Institute of Urology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, the prevalence of PH in Ukraine in 2013 was 1132.9 per 100 thousand of the adult male population. [9]. The hyperplastic prostate creates an obstacle to the flow of urine from the bladder. It includes not only a mechanical factor – compression, deformation, erroneous elongation of the proximal urethra and a change in the urethrovesic angle, but also a violation of the circulation. A close analysis of the results of examination of patients with prostatic hyperplasia at different stages of the disease makes us pay attention to