

УДК 616.617-007.63-007.272-08

**С.И. Тертышный, О.В. Спахи, А.Д. Кокоркин**

## Сравнительная гистоморфометрия мочеточника у детей раннего возраста с мегауретером

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.7(79):112-115; doi 10.15574/SP.2016.79.112

**Цель:** изучить особенности гистоархитектоники мочеточника у детей с мегауретером.

**Пациенты и методы.** Наблюдали и лечили 16 детей в возрасте от 3 до 12 месяцев с мегауретером II–IV степени. Клиническую диагностику порока проводили на основании стандартного комплекса урологического обследования. Материалом исследования послужили участки резецированного мочеточника. Контрольную группу наблюдений составил аутопсийный материал — участки мочеточника детей в возрасте до 1 года, умерших от интеркуррентных заболеваний ( $n=5$ ). Изучали соотношение мышечного слоя и слизистой оболочки, выраженность дистрофических и воспалительных изменений.

**Результаты.** Выявлены характерные структурные изменения и их статистически достоверные отличия, которые характеризуют слабо выраженную, умеренную и тяжелую степень нейромышечной дисплазии, регистрируемую в стенке мочеточника у детей с мегауретером. Патоморфологические изменения в мышечном слое мочеточника обратно пропорциональны дистрофическим и дегенеративным изменениям покровного переходного эпителия, что в совокупности определяет моторную дисфункцию мочеточников, способствует развитию вторичной почечной патологии и обосновывает необходимость проведения хирургической коррекции порока.

**Выводы.** Проведенное исследование подчеркивает важность учета показателей гистоморфологии при прогнозировании исхода хирургического лечения и сроков его проведения у детей раннего возраста с мегауретером.

**Ключевые слова:** гистоморфометрия, мегауретер, дети.

### Введение

Мегауретер является одним из наиболее частых пороков мочевого выделительного тракта у детей, который приводит к развитию тяжелых осложнений [1,3]. Исследования последних лет показывают различный характер течения врожденного мегауретера — от спонтанной регрессии процесса в 83% случаев [5,10] до развития нефросклероза и хронической почечной недостаточности [2]. Учитывая характер течения, заболевание требует постоянного наблюдения за функциональным состоянием почек [6,10], а при необходимости — проведения хирургического лечения [9,12]. Однако данные литературы свидетельствуют о том, что ни консервативное, ни оперативное лечение врожденного порока не приводит к полному выздоровлению пациентов [7,11]. Отчасти это объясняется тем, что многие аспекты этиопатогенеза и морфогенеза мегауретера остаются пока недостаточно изученными. При гистологическом исследовании в срезах из удаленных в ходе операции сегментов мочеточника, как правило, выявляют дефицит мышечных волокон. В литературе последних лет данные о выраженности патоморфологических изменений в стенке мочеточника с их количественной оценкой представлены только в единичных работах [4]. Отсутствует количественная оценка выраженности изменений в разных слоях стенки мочеточника. Тем не менее, данные гистоморфометрии помогают наиболее объективно оценить нарушение нормальной гистоархитектоники и выраженность структурных изменений в стенке мочеточника, которые лежат в основе нарушения его перистальтики.

**Цель** исследования: изучить особенности гистоархитектоники мочеточника у детей с мегауретером.

### Материал и методы исследования

Наблюдали и лечили 16 детей в возрасте от 3 до 12 месяцев с врожденным мегауретером. Были выделены три группы наблюдения: в 1-ю группу вошли 6 детей с мегауретером II-й степени (37,5%), 2-ю и 3-ю группы составили по 5 наблюдений с мегауретером III и IV степе-

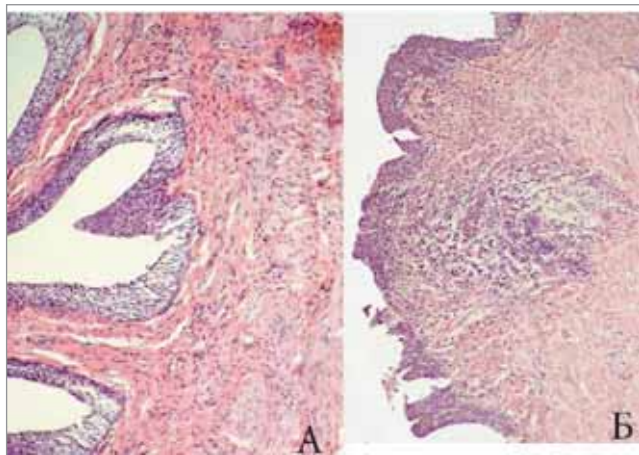
ни. Клиническую диагностику степени врожденного порока проводили на основании стандартного комплекса урологического обследования. Материалом исследования послужили участки резецированного мочеточника. Контрольную группу наблюдений составил аутопсийный материал — участки мочеточника детей в возрасте до 1 года, умерших от интеркуррентных заболеваний ( $n=5$ ).

Для гистоморфометрического исследования участки мочеточника фиксировали в нейтральном забуференном 10% формалине. После соответствующей проводки операционный материал заливали в парафин и приготавливали серийные срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и еозином и по методу Массон. В гистологических препаратах анализировали гистиоцитоморфологию мочеточника. Изучали соотношение мышечного слоя и слизистой оболочки, выраженность дистрофических и воспалительных изменений. Вычисление количественных показателей проводилось с использованием компьютерной системы цифрового анализа изображений KS 200 (Kontron Elektronik, Германия, лиц. №0200299). Статистический анализ данных проводили с помощью программы STATISTICA® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., лиц. № AXXR712D833214FAN5).

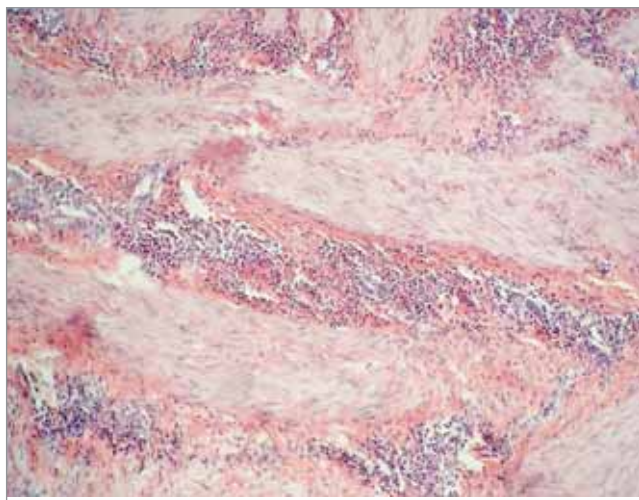
### Результаты исследования и их обсуждение

В контрольных наблюдениях толщина слизистой оболочки мочеточника по всему периметру составляла  $78,72 \pm 18,13$  мкм (рис. 1А). Суммарная толщина мышечной оболочки находилась в пределах  $336,16 \pm 11,69$  мкм. Разнонаправленные слои мышечной оболочки были отделены друг от друга прослойками рыхлой соединительной ткани. Несмотря на некоторые различия в толщине слизистой и мышечной оболочек в изученных контрольных наблюдениях, сохранялось отношение толщины слизистой оболочки к мышечной, которое составляло  $0,22-0,23$ . Наружная соединительнотканная оболочка была достаточно четко отграничена от продольного мышечного слоя и составляла  $126,6 \pm 10,5$  мкм.

Наличие мегауретера при незначительных клинических проявлениях и отсутствии или минимально выра-

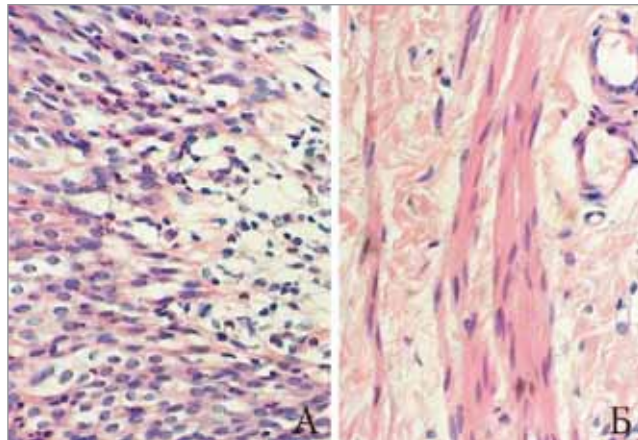


**Рис. 1.** А — строение стенки мочеточника в контрольных наблюдениях. Окраска гематоксилином и эозином, ув. х 200; Б — мегауретер III степени. Дистрофические изменения в покровном эпителии и воспалительная инфильтрация в стенке мочеточника. Окраска гематоксилином и эозином, ув. х 400

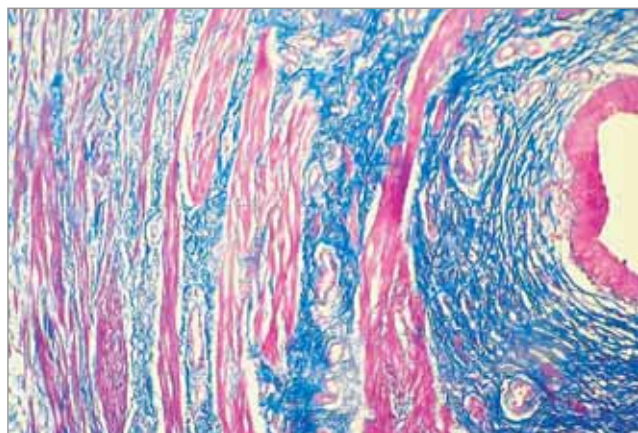


**Рис. 2.** Флегмонозное воспаление в стенке мочеточника при мегауретере IV степени. Окраска гематоксилином и эозином, ув. х 200

женных воспалительных изменений сопровождалось уплощением поверхности слизистой оболочки и неравномерной толщиной эпителиального покрова в сравнении с контрольными наблюдениями. При этом диапазон толщины слизистой оболочки существенно отличался в различных наблюдениях. Данный показатель в значительной мере зависел от тяжести заболевания. Эпителиальные клетки базальных отделов эпителиального пласта были более гиперхромными, что отражало процессы усиленной пролиферации в условиях патологии, по-видимому, вследствие различной степени выраженности воспалительных изменений. Морфологические изменения слизистой слоя в 1-й и 2-й группах наблюдений свидетельствовали о выраженности и сочетании как регенераторных изменений, так и дистрофических и атрофических процессов. Толщина слизистой оболочки в 1-й группе наблюдений составляла  $86,7 \pm 15,6$  мкм, толщина мышечного слоя по сравнению с контрольными наблюдениями была снижена на 20,32% и составляла  $267,79 \pm 51,0$  мкм. Толщина наружной соединительнотканной оболочки — адвентиции — составляла  $143,5 \pm 21,4$  мкм. Отношение толщины слизистой оболочки к мышечной составляло 0,32–0,34.



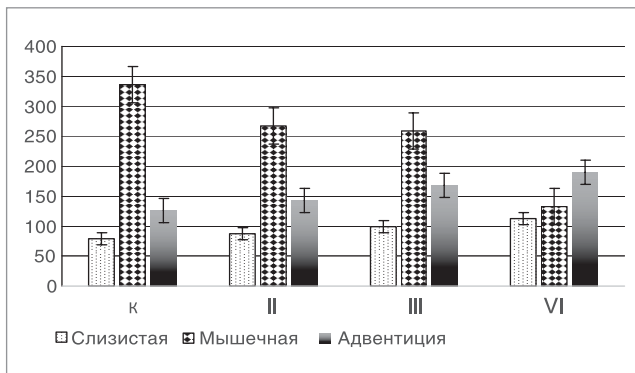
**Рис. 3.** Участок резецированного мочеточника у ребенка с мегауретером IV степени: А — отек и дистрофические изменения покровного эпителиа с лейкоцитарной инфильтрацией при мегауретере IV степени. Окраска гематоксилином и эозином, ув. х 400; Б — отдельные тонкие тяжи атрофических мышечных волокон при мегауретере IV степени. Окраска гематоксилином и эозином, ув. х 600



**Рис. 4.** Разволокнение мышечного слоя мочеточника на отдельные тяжи мышечных волокон при с мегауретере IV степени (мышечные волокна окрашены в красный цвет). Окраска по методу Массон, ув. х 200

Во 2-й группе наблюдений отмечались более значительные нарушения гистоархитектоники с нарастанием дистрофических изменений в слизистой оболочке и подслизистом слое мочеточника, а также более значительным уменьшением толщины мышечного слоя. Во всех случаях 2-й группы наблюдений в подслизистом слое регистрировалась разной степени выраженности воспалительная инфильтрация, представленная лимфоцитами, плазмócитами и единичными полиморфноядерными лейкоцитами (рис. 1Б). Толщина слизистой оболочки составляла  $98,5 \pm 32,3$  мкм. Толщина мышечного слоя была незначительно уменьшена в сравнении с предыдущей группой наблюдений и составляла  $258,5 \pm 37,4$  мкм, однако выявлена разница была статистически не достоверна ( $p=0,18$ ). Отношение толщины слизистой оболочки к мышечной составляло 0,38–0,40. Толщина адвентиции составляла  $168,6 \pm 34,6$  мкм.

Третья группа наблюдений характеризовалась значительным нарушением гистоархитектоники стенки мочеточника, что было обусловлено как проявлением выраженной нейромышечной дисплазии со значительной редукцией мышечного слоя (рис 3Б), так и сочетанием



**Рис. 5.** Соотношение толщины слоев стенок мочеточника у детей с мегауретером II–IV степени и в контрольной группе

выраженных дистрофических изменений и разной степени тяжести воспалительных процессов. В 2 случаях в стенке мочеточника отмечалось разлитое гнойное воспаление (рис. 2), что приводило к значительному утолщению его стенки. Кроме того, развитие выраженных воспалительных изменений, в свою очередь, может приводить к дилатации мочеточника за счет токсического паралича мышечных клеток, на что указывают ряд исследователей [8]. Толщина слизистой оболочки в 3-й группе наблюдений составила  $112,7 \pm 45,6$  мкм. При этом увеличивался разброс данных относительно средних величин, что отражало полиморфизм тканевых изменений. В покровном эпителии регистрировалась гидропическая и баллонная дистрофия, междуочный отек, лейкоцитарная инфильтрация (рис. 3А). Клетки базальных отделов значительно увеличивались, приобретали полигональную форму, встречались единичные скопления клеток переходного эпителия в собственном слое слизистой оболочки мочеточника — эпителиальные гнезда Брунна.

Мышечный слой был представлен разволокненными пучками мышц, разной толщины, окруженными соединительной тканью, что хорошо документировалось на препаратах, окрашенных по методу Мэсона (рис. 4). Между отдельными атрофичными мышечными волокнами располагалось большое количество фибробластов,

фиброцитов, лимфоцитов, а также незначительное количество тучных клеток, которые играют важную роль в воспалительных реакциях.

Значительное увеличение соединительнотканного компонента между отдельными пучками мышечной ткани сопровождалось появлением гомогенных участков гиалиноза. Преобладание на ограниченных участках единичных, разрозненных клеток, окруженных коллагеновыми волокнами, может значительно нарушать передачу нервного импульса между отдельными миоцитами и лежать в основе нарушения моторики мочеточника. Максимальная толщина сохранившегося мышечного слоя была снижена на 60,6–65% в сравнении с контрольными значениями и на отдельных участках не превышала  $132,4 \pm 14,7$  мкм. Также встречались единичные ограниченные по протяженности зоны с отсутствием мышечных клеток. Отношение толщины слизистой оболочки к мышечной составляло 0,96–0,98. Толщина адвентиции составляла  $189,6 \pm 54,3$  мкм. Утолщение фиброзной оболочки было неравномерным по периметру мочеточника и преобладало в проекции максимально выраженных воспалительных изменений в подслизистом и мышечном слоях. Склеротические изменения в адвентиции, как правило, приводят к ухудшению парасимпатической иннервации мочеточника, что также может способствовать нарушению его функции. Соотношение слоев стенок мочеточника наглядно представлено на рис. 5.

### Выводы

Проведенное исследование показало значительное нарушение гистоархитектоники стенки мочеточника у детей, оперированных по поводу мегауретера. При нарастании степени тяжести мегауретера прогрессивно уменьшается толщина мышечного слоя с его фиброзированием, увеличивается толщина наружного фиброзного слоя и незначительно увеличивается толщина слизистой оболочки, преимущественно за счет отека и воспалительной инфильтрации. Изменение гистоархитектоники сопровождается изменением соотношения толщины мышечной оболочки к толщине слизистой, что отражает выраженную редукцию мышечного компонента стенки мочеточника и может лежать в основе нарушения нормальной перистальтики мочеточника.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Лолаева Б. М. Хирургическое лечение мегауретера у грудных детей / Б. М. Лолаева // Кубанский науч. мед. вестн. — 2011. — № 6 (129). — С. 94–96.
2. Суздальцева Л. В. Клинические исходы структурно-функциональных изменений почек у детей с врожденными пороками мочевых путей / Л. В. Суздальцева // Вестник нов. мед. технологий. — 2013. — № 2. — С. 283–288.
3. Юшко Е. И. Диагностика обструктивных уротатий верхних мочевых путей у детей и выбор метода временного отведения мочи / Е. И. Юшко // Здоровоохранение. — 2006. — № 6. — С. 61–64.
4. Investigation of histopathologic changes in the ureter walls in vesicoureteral reflux / M. Yurtcu, N. Gurbuzer, S. Findik [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2009. — Vol. 44 (4). — P. 802–805.
5. Long-term follow-up of neonatally diagnosed primary megaureter: rate and predictors of spontaneous resolution / Arena S., Magno C., Montalto A. S. [et al.] // Scand. J. Urol. Nephrol. — 2012. — Vol. 46 (3). — P. 201–207.
6. Long-term followup of primary nonrefluxing megaureter / D. Di Renzo, L. Aguiar, V. Cascini [et al.] // J. Urol. — 2013. — Vol. 190 (3). — P. 1021–1026.
7. Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy / R. L. Chevalier, B. A. Thornhill, M. S. Forbes, S. C. Kiley // Pediatr. Nephrol. — 2010. — № 25. — P. 687–697.
8. Morphological study of congenital megaureter / M. Vlad, N. Ionescu, A. T. Ispas [et al.] // Romanian Journal of Morphology and Embryology. — 2007. — Vol. 48 (4). — P. 381–390.
9. Nagy V. Primary obstructed megaureter (POM) in children / V. Nagy, M. Baca, A. Boor // Bratisl Lek Listy. — 2013. — Vol. 114 (11). — P. 650–656.
10. Prenatally detected primary megaureter: a role for extended followup / Shukla A. R., Cooper J., Patel R. P. [et al.] // J. Urol. — 2005. — Vol. 173 (4). — P. 1353–1356.
11. Scintigraphic renal function after unilateral pyeloplasty in children: a systematic review / M. Castagnetti, G. Novara, F. Beniamin [et al.] // BJU INT. — 2008. — Vol. 102. — P. 862–868.
12. The Fate of Primary Nonrefluxing Megaureter: A Prospective Outcome Analysis of the Rate of Urinary Tract Infections, Surgical Indications and Time to Resolution / L. H. Braga, J. D'Cruz, M. Rickard [et al.] // J. Urol. — 2016. — Vol. 195 (4 Pt 2). — P. 1300–1305.

### Порівняльна гістоморфометрія сечоводу у дітей раннього віку із мегауретером

*С.І. Тертишний, О.В. Спахі, А.Д. Кокоркін*

Запорізький державний медичний університет

**Мета:** вивчити особливості гістоархітекtonіки сечоводу у дітей з мегауретером.

**Пацієнти і методи.** Спостерігали і лікували 16 дітей віком від 3 до 12 місяців з мегауретером II–IV ступеня. Клінічну діагностику проводили на підставі стандартного комплексу урологічного обстеження. Матеріалом дослідження слугували ділянки резектованого сечоводу. Контрольну групу спостережень склав аутопсійний матеріал — ділянки сечоводу дітей віком до 1 року, які померли від інтеркурентних захворювань (n=5). Вивчали співвідношення м'язового шару і слизової оболонки, виразність дистрофічних і запальних змін.

**Результати.** Виявлено структурні зміни і їх статистично достовірні відмінності, які характеризують слабкий, помірний і важкий ступінь нейром'язової дисплазії, що реєструються в стінці сечоводу у дітей з мегауретером. Патоморфологічні зміни в м'язовому шарі сечоводу обернено пропорційні до дистрофічних і дегенеративних змін покривного перехідного епітелію, що в сукупності визначає моторну дисфункцію сечоводів, сприяє розвитку вторинної ниркової патології та обґрунтовує необхідність проведення хірургічної корекції вад.

**Висновки.** Проведене дослідження підкреслює важливість урахування показників гістоморфології при прогнозуванні результату хірургічного лікування і термінів його проведення у дітей раннього віку з мегауретером.

**Ключові слова:** гістоморфометрія, мегауретер, діти.

### Comparative histomorphometry ureter in infants with megaureter

*S.I. Tertyshniy, O.V. Spahi, A.D. Kokorkin*

Zaporozhye State Medical University

Urgency megaureter is one of the most serious defects of the urinary system. The frequency of this disease remains high and population studies of the data from 10 to 20% in the overall structure malformations of the urinary tract in children in recent years.

**Objective:** to study features histoarchitectonics ureter in children with megaureter.

**Materials and methods** observed and treated 16 children aged 3 to 12 months with megaureter II–IV degree. Clinical diagnosis of vice was carried out on the basis of standard complex urological examination. The material of the study is based on sections of the resected ureteral. The control group consisted of observations of autopsy material — sections of the ureter in children under 1 year old who died of intercurrent diseases (n = 5). We studied the relation of the muscular layer and the mucous membranes, the severity of degenerative and inflammatory changes.

**Results and Discussion:** The characteristic structural changes and statistically significant differences that characterize the poorly expressed, moderate and severe neuromuscular dysplasia recorded in the wall of the ureter in children with megaureter. Pathological changes in the muscular layer of the ureter are inversely proportional to dystrophic and degenerative changes of the cover transitional epithelium, which together determine the motor dysfunction of the ureters, promotes the development of secondary renal disease and justifies the need for surgical correction of the defect.

**Conclusion:** Our study emphasizes the importance of accounting gustomorfologii indicators in predicting the outcome of surgical treatment and its timing in infants with megaureter.

**Key words:** histomorphometry, megaureter, children.

### Сведения об авторах:

**Тертишний С.И.** — д.мед.н., проф. каф. патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ. Адрес: г. Запорожье, пр. Ленина, 70.  
**Спахи Олег Владимирович** — д.мед.н., проф., зав. каф. детской хирургии и анестезиологии Запорожского государственного медицинского университета. Адрес: г. Запорожье, пр. Ленина, 70.  
**Кокоркин Алексей Дмитриевич** — ассистент каф. детской хирургии и анестезиологии Запорожского государственного медицинского университета. Адрес: г. Запорожье, пр. Ленина, 70; тел. (+38 061) 764-35-71

Статья поступила в редакцию 06.09.2016 г.