

© Н.М.Аничков, Н.В.Бодарева, Б.К.Комяков, 2013
УДК 616.62-089.844:612.3

Н.М. Аничков¹, Н.В. Бодарева¹, Б.К. Комяков²

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВАРИАНТОВ АРТИФИЦИАЛЬНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ИЗ СЕГМЕНТОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ДОЛГОСРОЧНОМ ЕГО ФУНКЦИОНИРОВАНИИ

N.M. Anichkov, N.V. Bodareva, B.K. Komjakov

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF ARTIFICIAL BLADDER VARIANTS FROM SEGMENT OF GASTROINTESTINAL TRACT AT ITS LONG TERM PERFORMANCE

¹ Кафедра патологической анатомии, ²кафедра урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ – оценить особенности адаптации слизистой при илеоцистопластике, гастроцистопластике и сигмопластике. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 265 больных, среди них 207 мужчин и 61 женщина. Повторные биопсии выполнены в сроки от 1 месяца до 12 лет. Сравнение методик создания неоцистиса из желудка, тонкой кишки, толстой кишки проводилось под контролем морфофункционального и иммуногистохимического метода. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено сходство адаптационного процесса при всех трех методиках. Это проявлялось в виде сохранения органного строения сегмента, клеточного воспроизводства, лимфоидного аппарата. Отмечалось преобладание клеток лимфоидного ряда, рабочей гипертрофии мышечного слоя. Выявлен высокий уровень экспрессии Ki67, p53, Bcl2. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные результаты позволяют говорить о достаточной функциональности резервуаров, созданных из разных отделов желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: искусственный мочевой пузырь, радикальная цистэктомия, неоцистис.

ABSTRACT

AIM – to evaluate mucous adaptation characteristics at ileocystoplasty, gastrocystoplasty and sigmoplasty. **PATIENTS AND METHODS.** 265 patients were examined (207 male and 61 female). Repeat biopsy were performed within 1 month to 12 years. Comparison of methods of neobladder creation from gaster, intestine, colon was performed with morphofunctional and immunohistochemical methods. **RESULTS.** Similarity of adaptive process at all three methods was revealed. It manifested as maintenance of segment organ structure, cellular reproduction, lymphoid apparatus. Domination of lymphocytic series, muscle layer work hypertrophy was noticed. High expression level of Ki67, p53, Bcl2 was revealed. **CONCLUSION.** Obtained results provide to talk about sufficient functionality of reservoir created from different parts of gastrointestinal tract.

Key words: artificial artificial urinary bladder, radical cystectomy, neocystis.

ВВЕДЕНИЕ

Создание искусственного мочевого пузыря (АМП) является общепризнанным достижением пластической хирургии мочевых путей, создающих оптимальную возможность и естественную деривацию мочи после радикальных цистэктомий по поводу рака и хронической декомпенсированной инкурабельной патологии мочевыделительной системы [1–4]. В качестве неоцистиса используются преимущественно подвздошная кишка, реже толстая

кишка, еще реже желудок [5–7]. Однако отсутствует ее долгосрочная клиничко-морфологическая оценка с комплексным изучением показателей направления адаптационной перестройки при многолетних сроках функционирования [8–10]. Такое положение определяет недостаточность фактического материала по изучению и оценке направления и особенностей адаптационного процесса в использованных сегментах желудочно-кишечного тракта [11, 12]. Остается актуальным вопрос о расширении и повышении оптимальности выбора сегментов для детубуляризации с учетом индивидуальных особенностей пациента и долгосрочном функцио-

Бодарева Н.В. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра патологической анатомии. Тел. (812) 543-93-24, e-mail: bodarevane@mail.ru

нированием АМП. Это определяет необходимость проведения широкого комплексного сравнительного анализа клинического, эндоскопического, морфологического, иммуногистохимического материала [13].

Цель исследования: сопоставительная клинкоморфологическая оценка тонкокишечного, толстокишечного, желудочного вариантов цистопластики на ранних и поздних сроках функционирования; установление на основе комплексных, морфологических, иммуногистохимических, морфометрических исследований биологических особенностей адаптационного процесса с индивидуальной прогностической оценкой при трех изученных вариантах цистопластики.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Ортогипическая цистопластика выполнена 265 больным на базе клиники урологии ГМПБ№2 (под руководством д-ра мед. наук, проф. Б.К. Комякова с 1996–2011 г). Средний возраст больных составил $57,5 \pm 1,3$ (22–75 лет), мужчин – 207 (77%), женщин – 61 (23%). Эндоскопическое исследование с использованием холодной биопсии из разных отделов АМП проведено у 119 больных, у 61 из них – повторные, в сроки 1 мес – 12 лет; общее число биопсий 180: илеоцистопластика (ИЦП) – 99, гастроцистопластика (ГЦП) – 14, сигмопластика (СЦП) – 6. Клиническое исследование включало изучение и анализ показателей кислотно-основного состояния и электролитного баланса крови, комплекс уродинамических параметров, характер инфицирования, проявления воспалительного процесса в сроки 1–90 мес после операции (табл. 1).

Морфологическое исследование проведено на парафиновых срезах после формалиновой фиксации. Использованы следующие методы исследования:

1. гистологический – окраски гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу Ван-Гизону;
2. гистохимический – реакция ШИК без и в комбинации с альциановым синим;
3. иммуногистохимический – оценка показателей пролиферации и апоптоза (экспрессия p53, Ki67, Bcl2), нейроэндокринных клеток (экспрес-

сия хромогранина А), клеток Кахаля (экспрессия синаптофизина), Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов (экспрессия CD8, CD20); морфометрический – подсчет и полуколичественная оценка (0–++++) структурных и клеточных элементов в 10 полях зрения при увеличении 40 с расчетом средних величин.

Статистическую обработку данных производили при помощи методов вариационной статистики с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 6,0. Результаты представлены в виде средней арифметической \pm ошибка средней арифметической.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфологическая перестройка изученных сегментов желудочно-кишечного тракта, использованных при цистопластике, имеет компенсаторно-приспособительную биологическую природу. Это определяет стабильность полученных нами морфофункциональных и иммуногистохимических показателей при всех вариантах неоцистиса, независимо от сроков функционирования АМП (до 12 лет). Морфофункциональные особенности адаптационного процесса характеризуются: постоянством сохранения органного строения сегмента, наличием камбиальных отделов, клеточным воспроизводством (эпителиоцитов, нейроэндокринных элементов, клеток Панета), сохранением лимфоидного аппарата слизистой оболочки, неизменным преобладанием в стромальном клеточном инфильтрате клеток лимфоидного ряда, рабочей гипертрофией мышечного слоя АМП. При иммуногистохимическом исследовании нами впервые установлена определенная устойчивость изученного комплекса показателей, независимо от варианта и сроков функционирования АМП: высокий уровень экспрессии маркеров пролиферации (Ki67), апоптоза (p53, Bcl2), направления воспроизведения эпителиоцитарной и нейроэндокринной дифференцировки (цитокератин, хромогранин А, синаптофизин), признаков кооперации иммунокомпетентных клеток стромы – Т- и В-лимфоцитов (CD8, CD20). Установленный иммуногистохимический спектр, так же как и комплекс морфологических показателей, отражают защитные биологические особен-

Таблица 1

Количество выполненных эндоскопических биопсий при различных вариантах цистопластики

Эндоскопические биопсии	АМП		
	тонкокишечный (n=99)	толстокишечный (n=6)	желудочный (n=14)
Первичные (n=119)	99	6	14
Повторные (n=61)	40	18	3
Всего (n=180)	139	24	17

Таблица 2

Количественные показатели уродинамики в ранние и поздние сроки функционирования тонкокишечного, толстокишечного и желудочного резервуаров, $X \pm m$ (n=119)

Показатель	АМП		
	тонкокишечный (n=99)	толстокишечный (n=6)	желудочный (n=14)
Ранние сроки (до 1 года)			
Максимальный объем резервуара, мл	605,0±32,5	413,0±71,2	387,0±33,5 * ⁽¹⁾
Объем остаточной мочи, мл	128,8±16,2	67,2±23,4	29,2±12,1 * ⁽²⁾
Дневная и ночная континенция, %	90 (90,9%)	5 (83,3%)	12 (85,7%)

Примечание. * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 (при сравнении групп больных с разными вариантами АМП использованы t-критерий Стьюдента и χ^2 -критерий Пирсона). ⁽¹⁾ t=2,49; p=0,014; ⁽²⁾ t=2,29; p=0,024; ⁽³⁾ t=2,18; p=0,031; ⁽⁴⁾ – $\chi^2=37,91$; p<0,001; ⁽⁵⁾ – $\chi^2=7,36$; p=0,007.

Таблица 3

Морфофункциональные морфометрические показатели биологической защиты при разных сроках функционирования вариантов ЦП, $X \pm m$

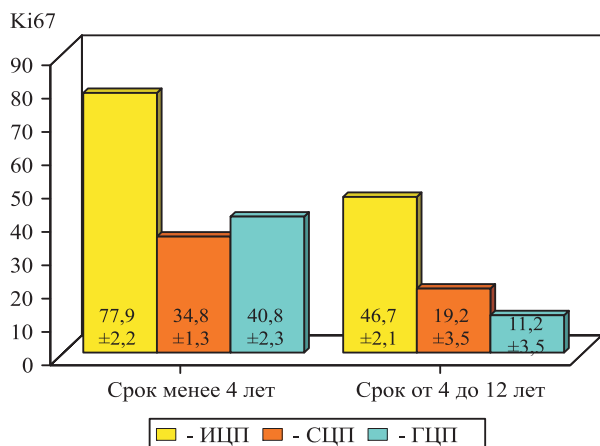
Показатели	ИЦП		СЦП		ГЦП	
	4 года (n=2)	12 лет (n=2)	4 года (n=2)	6 лет (n=2)	4 года (n=2)	9 лет (n=2)
Апоптоз – p53	68,6 ±2,1	23,5±2,5	34,8±1,3	21,5±2,1	40,8±2,3	19,3±1,1
Vcl2	++	+	++	+	++	+
Бокаловидные клетки, продуцирующие сиаломуцины	26,42±2,3	30,04±2,9	–	–/+	+++	+++
Нейроэндокринные клетки	2,1±0,1	1,4±1,3	10,4±0,2	15,2±3,2	9,6±0,3	13±0,6
Клетки Кахала	6,7±3,1	10,3±1,1	6,5±3,7	7,1±2,3	7,1±0,7	6,6±2,1
Клетки Панета	3,79±2,4	5,88±1,7	–	–	–	–
В-лимфоциты (CD20)	14,4±1,6	6,1±2,2	43,2±3,1	23,6±5,1	31,3±1,7	19,3±2,2
Т-лимфоциты (CD8)	12,5±2,1	11,9±2,7	12,4±5,1	30,1±3,5	10,4±3,9	21,3±1,5
Тучные клетки	2,1±1,1	1,4±2,4	2,1±1,5	1,9±0,9	1,3±0,5	1,8±0,2
Мышечный слой (гипертрофия)	++	+++	++	+++	++	+++
Фиброз стромы	+	++	+	++	+	++

Примечание. Достоверных различий между показателями при различных вариантах АМП на разных сроках функционирования нет (p>0,10). Клетки Панета находятся только в тонкой кишке. Полуколичественная оценка степени выраженности показателей: (–) – нет, (+) – слабо выраженный, (++) – умеренно выраженный, (+++) – резко выраженный.

ности адаптационной перестройки АМП (табл. 2).

Постоянство адаптационного направления процесса перестройки не исключает временных качественных и количественных различий морфологических и иммуногистохимических показателей, что связано с исходными морфофункциональными особенностями использованных при цистопласти-

ке сегментов ЖКТ и сроками функционирования АМП. Тонкокишечный АМП характеризует ранняя и выраженная перестройка архитектоники слизистой оболочки, связанная с прогрессирующей атрофией и редукцией ворсинчатых структур с последовательным формированием безворсинчатой поверхности: число ворсинок в срок 1–4 года снижается с $8,2 \pm 3,1$ мм² до $4,6 \pm 1,6$, в срок 7–12 лет – до $3,05 \pm 1,7$. При этом постоянным является опережающее замещение специализированных каемчатых энтероцитов бокаловидными клетками (1:10), с секрецией сиаломуцинов, имеющих защитную функцию. Характерны количественная и качественная долгосрочная устойчивость крипт: в поздние сроки их число – $15,2 \pm 2,9$, глубина – $108,4 \pm 2,5$, ширина – $49 \pm 2,3$. Клеточное воспроизводство характеризуется преобладанием бокаловидных клеток ($29,2 \pm 3,0$), постоянством клеток Панета ($8,3 \pm 3,1$), нейроэндокринных клеток ($8,2 \pm 1,9$), что коррелирует с экспрессией маркера пролиферации (Ki67) ($77,9 \pm 2,2$) и апоптоза в ранние сроки p53 – $68,6 \pm 2,1$, Vcl2 ++, в поздние (12 лет) – соответственно $14 \pm 1,8$ и +++ (рисунок).



Показатели активности пролиферации (Ki67) при трех вариантах ЦП в ранние и поздние сроки функционирования.

На рисунке представлены показатели маркера пролиферации в разные сроки функционирования трех вариантов неопистиса.

Толстокишечный и желудочный АМП, в отличие от тонкокишечного, характеризуется устойчивым сохранением типовой архитектоники слизистой оболочки и желез. Количество камбиальных отделов в сроки до 4 и 7 лет функционирования составляет соответственно для сигмовидного – $13,4 \pm 0,7$ и $5,2 \pm 0,6$; для желудочного – $40,8 \pm 1,5$ и $68,6 \pm 1,27$. Это коррелирует с постоянством направления клеточного воспроизводства (эпителиоцитарной, нейроэндокринной дифференцировкой) редкостью и очаговостью атрофического и гиперпластического процесса. Показатели экспрессии маркеров апоптоза и пролиферации в сигмовидном варианте: Ki67 – $19,2 \pm 3,5$, p53 – $2,8 \pm 2,3$, Vcl2 – $20 \pm 1,3$, в желудочном: Ki67 – $20 \pm 1,3$, p53 – $32,3 \pm 0,2$, Vcl2 – $12,8 \pm 2,1$.

В табл. 3 представлены морфофункциональные морфометрические показатели биологической защиты при разных сроках функционирования вариантов ЦП.

Для всех вариантов АМП, независимо от сроков функционирования, характерно отсутствие морфологических проявлений агрессивно текущего воспаления и постоянство инфильтрации стромы клетками лимфоидного ряда, экспрессирующими маркеры CD8 и CD20 с наиболее высокими проявлениями в тонкокишечном АМП (CD8 – $23,6 \pm 5,1$, CD20 – $30,1 \pm 3,5$), менее выраженными при сигмоцистопластике (CD8 – $9 \pm 2,3$, CD20 – $10 \pm 1,8$) и очаговыми при гастроцистопластике (CD8 – $19,3 \pm 2,2$, CD20 – $21,3 \pm 1,5$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании продемонстрирована тесная ассоциация показателей стромальной лимфоидной инфильтрации с постоянным наличием клеток Кахаля и рабочей гипертрофией мышечного слоя АМП. Подобные изменения отражают защитно-приспособительную сущность перестройки слизистой оболочки. Во все сроки исследования трех вариантов неопистиса не обнаружено признаков аденоматозной гиперплазии, дисплазии и/или морфогенеза ранних этапов опухолевой трансформации. Проведенная сравнительная оценка клинико-морфологических показателей гомеостаза, уродинамики, бактериурии коррелирует с низкой степенью риска развития ранних и поздних осложнений цистоластики, это находит клиническое подтверждение в продолжительном и качественном функционировании во всех изученных вариантах цистоластики с благоприятным долговременным прогнозом.

Установленно нашим комплексным сравнитель-

ным исследованием особенности адаптационного процесса при трех вариантах цистоластики создают реальную и рациональную возможность разрешения вариантов за счет желудочного и толстокишечного сегментов ЖКТ с улучшением показателей долгосрочного функционирования, социального прогноза, качества жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют говорить о достаточной функциональности резервуаров, созданных из разных отделов желудочно-кишечного тракта. Это расширяет возможности оперативной тактики и способствует индивидуализации лечения конкретного больного в зависимости от реальной клинической ситуации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Комяков БК, Горелов СИ, Новиков АИ и др. Ближайшие результаты радикальной операции при раке мочевого пузыря. *Урология* 2002; (2): 16-19
2. Gatti R, Ferreti S, Buzzi G, Simonazzi M, Cortellini P, Orlandini G. Histological adaptation influences functional outcome of orthotopic ileal neobladders mucosa: 4-year follow-up of 30 patients. *Eur Urol* 1999; 36:588-594
3. Аничков НМ, Дариенко РО, Сергеев АВ, Бодарева НВ. К вопросу о биологической сущности морфофункциональной перестройки кишечного и желудочного резервуаров при цистоластики. *Вест Рос ВМА* 2009; (1) приложение 25: с. 678
4. Аничков НМ, Комяков БК, Бодарева НВ. Динамика адаптационных изменений в тонкокишечных эксплантах на месте мочевого пузыря. *Арх патол* 2011; (1): 27-30
5. Комяков БК, Горелов СИ, Новиков АИ и др. Желудочно-кишечная реконструкция мочевыводящих путей. *Вест хир им. И.И. Грекова* 2002; 161 (5): 117-118
6. Шаплыгин ЛВ, Сытников НВ, Фурашов ДВ и др. Кишечная пластика при раке мочевого пузыря. *Онкоурология* 2006; (4): 25-29
7. Комяков БК, Горелов СИ, Новиков АИ и др. Ближайшие результаты радикальных цистэктомий. *Урология* 2003; (4): 15-18
8. Комяков БК, Новиков АИ, Гулиев БГ и др. Восстановление мочевыводящих путей различными отделами желудочно-кишечного тракта. *Урология* 2005; (5): 12-17
9. Сергеев АВ, Строкова ЛА, Бодарева НВ. Микробный спектр посевов мочи ортотопических резервуаров. 3-я Межрегиональная научно-практическая конференция «Доброкачественные новообразования и инфекции в урологии и гинекологии». СПб, 2008: с. 71
10. Аничков НМ, Дариенко РО, Сергеев АВ, Бодарева НВ. К вопросу о биологической сущности морфофункциональной перестройки кишечного и желудочного резервуаров при цистоластики. *Вест Рос ВМА* 2009; (1), приложение 25: с. 678
11. Бодарева НВ, Аничков НМ, Комяков БК. Динамика адаптационных изменений в тонкокишечных эксплантах на месте мочевого пузыря. *Арх патол* 2011; (1): 27-30
12. Бодарева НВ. Морфофункциональные особенности ортотопического мочевого резервуара в поздние сроки функционирования. Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины и биологии». Сборник научных трудов. СПбГМА, СПб., 2010: 32 с

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 16.09.2013 г.
Принята в печать 28.11.2013 г.