

DOI 10.31718/2077-1096.22.3.4.85

УДК 616/62/.65-006-092

Савченко Р.Б.

## ПОРУШЕННЯ УРОТЕЛІАЛЬНОГО БАР'ЄРУ ПРИ ДОБРОЯКІСНІЙ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ЯК СКЛАДОВА ДЕКОМПЕНСАЦІЇ СЕЧОВОГО МІХУРА

Полтавський державний медичний університет

*Вступ.* Уротеліальний бар'єр протистоїть агресивному впливу сечі на тканини сечового міхура. При тривалій інфравезикальній обструкції порушується щільність контакту між уротеліальними клітинами, що призводить до втрати слизовою оболонкою сечового міхура бар'єрної функції. Мета дослідження: вивчити роль порушення уротеліального бар'єру в розвитку декомпенсації сечового міхура у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози. Матеріали та методи дослідження. Відібрано 70 хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози, середній вік – 67,94±7,42 років, яким під час операції виконувалась біопсія сечового міхура з наступним патоморфологічним дослідженням. За клінічними проявами хворі були розподілені на три групи. I група – 20 хворих із компенсацією сечового міхура (I-PSS – 16±4,5,  $Q_{max}$  – 15,8±2,4 мл/с,  $Q_{ave}$  – 12,8±2,8 мл/с, без ЗС). II група – 20 хворих із субкомпенсацією сечового міхура (I-PSS – 26±3,9,  $Q_{max}$  – 10,8±2,5 мл/с,  $Q_{ave}$  – 4,4±1,4 мл/с, ЗС – 150,1±80,8 мл.) III група – 30 хворих із декомпенсацією сечового міхура (перед накладенням цистостоми I-PSS – 33,1±1,88, ЗС – 1093,3±458,8 мл.). Результати. В стадії компенсації сечового міхура: багатоваровий перехідно-клітинний уротелій, часто утворює складки, формуючи псевдоепітеліальні вирости. Детрузор представлений гіпертрофованими гладком'язовими клітинами, з явищами помірної гідропічної дистрофії в окремих міоцитах, з поодинокими дрібними вогнищами склерозу. В стадії субкомпенсації сечового міхура: візуалізуються вогнища десквамації поверхневих шарів уротелію, відзначаються дистрофічні зміни епітеліоцитів. Ділянки атрофії поєднуються з вогнищами гіперплазії епітеліоцитів із стратифікацією епітелію (до 14 - 18 шарів і більше). Власна пластинка слизової оболонки в більшості випадків набрякла, відмічається формування лакуноподібних щілин. Часто зустрічаються вогнища лімфоцитарної інфільтрації. Детрузор у більшості представлений гіпертрофованими гладком'язовими клітинами, значна кількість яких із ознаками гідропічної дистрофії. В стадії декомпенсації сечового міхура: вогнища тотальної десквамації усіх шарів уротелію. Мають місце яскраво виражені дистрофічні зміни епітеліоцитів. Власна пластинка слизової оболонки різко потовщена, за рахунок формування численних лакуноподібних щілин має пористий вигляд. Ерозивні зміни слизової оболонки сечового міхура супроводжуються вираженим склерозом стромы. У місцях десквамації уротелію спостерігаються підслизові вогнища склерозу, які проникають в детрузор. Останній представлений гіпотрофованими гладком'язовими клітинами, із ознаками гідропічної дистрофії. За рахунок масивної проліферації сполучної тканини м'язові волокна поділяється на окремі пучки. В усіх шарах сечового міхура спостерігається дифузна лімфоцитарна інфільтрація. Висновки: 1. Результати патоморфологічного дослідження в контексті з клінічними та функціональними характеристиками дозволяють виділити три стадії ремоделювання сечового міхура при доброякісній гіперплазії передміхурової залози: компенсації, субкомпенсації та декомпенсації. 2. Довготривала хронічна затримка сечі обумовлює порушення уротеліального бар'єру, просякнення сечею всіх шарів сечового міхура з розвитком асептичного запалення. 3. Прогресивне збільшення питомої ваги сполучної тканини, дистрофічні зміни міоцитів та нервових волокон стають причиною декомпенсації сечового міхура з порушенням скорочувальної здатності детрузора.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, уротеліальний бар'єр, декомпенсація, сечовий міхур.

### Вступ

Незважаючи на прогрес у діагностиці та лікуванні, проблемних питань спеціалізованої допомоги хворим на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ) не зменшується [1]. Трансуретральна резекція передміхурової залози (ТУРП) залишається «золотим стандартом» оперативного лікування ДГПЗ. При цьому, за даними F. Fusco et al. (2017) у післяопераційному періоді у 5-35% хворих залишаються симптоми нижніх сечових шляхів (НСШ). Вищезазначене свідчить про те, що обструктивний компонент є не єдиною причиною НСШ [2]. Незадовільні результати оперативного лікування хворих на ДГПЗ корелюють з порушенням скорочувальної функції сечового міхура (СМ). М.

Speakman et al. (2015) відмічають прямий зв'язок між частотою НСШ після операції і кількістю залишкової сечі (ЗС) до операції [3].

На підставі великих когортних досліджень впродовж 10 років (1997-2007) E.K. Mayer et al. (2012) довели, що збільшення епізодів НСШ у найближчому та віддаленому післяопераційному періоді пов'язано, насамперед, з невиправданим відтермінуванням хірургічного лікування [4].

Наприкінці минулого століття у клінічну практику увійшов термін «ремоделювання», сутність якого полягає у здатності органу змінювати структуру у відповідь на довготривалі патологічний вплив [5]. L.P. Sarychev et al. (2021) довели, що перебудова СМ у хворих на ДГПЗ, починаючись як адаптивний процес, внаслідок довготривалої ішемії детрузора призводить до незворотного

ушкодження гладком'язових і нервових клітин [6].

Уротеліальний бар'єр протистоїть агресивному впливу сечі на тканини СМ. Хронічна затримка сечі обумовлює розвиток інфекційного та неінфекційного запального процесу з метаплазією та десквамацією уротеліального шару СМ. При цьому, за даними Н. Akaihata et al. (2022), порушується щільність контакту між уротеліальними клітинами, що призводить до втрати слизовою оболонкою СМ бар'єрної функції [7].

#### Мета дослідження

Вивчити роль порушення уротеліального бар'єру в розвитку декомпенсації СМ у хворих на ДГПЗ.

#### Матеріали та методи

Відібрано 70 хворих на ДГПЗ методом випадкової вибірки, середній вік –  $67,94 \pm 7,42$  років, які за клінічними проявами були розподілені на три групи: перша група відповідала стадії компенсації СМ (20 хворих), друга група – стадії субкомпенсації СМ (20 хворих), третя група – стадії декомпенсації СМ (30 хворих).

Стадія компенсації СМ проявляється симптомами накопичення, стадія субкомпенсації СМ – неповним випорожненням СМ, стадія декомпенсації СМ – збільшенням залишкової сечі, підкапуванням сечі, розвитком уретерогідронефрозу, рецидивуючою сечовою інфекцією та розвитком хронічної ниркової недостатності [9].

До першої групи увійшли 20 хворих із симптомами накопичення: тривалість захворювання –  $4 \pm 1,8$  роки, I-PSS –  $16 \pm 4,5$  балів,  $Q_{\max}$  –  $15,8 \pm 2,4$  мл/с,  $Q_{\text{ave}}$  –  $12,8 \pm 2,8$  мл/с, відсутність ЗС. До другої групи увійшли 20 хворих із неповним випорожненням СМ: тривалість захворювання –  $5,8 \pm 3,5$  років, I-PSS –  $26 \pm 3,9$  балів,  $Q_{\max}$  –  $10,8 \pm 2,5$  мл/с,  $Q_{\text{ave}}$  –  $4,4 \pm 1,4$  мл/с, ЗС –  $150,1 \pm 80,8$  мл. До третьої групи увійшли 30 хворих із цистостомаю: тривалість захворювання –

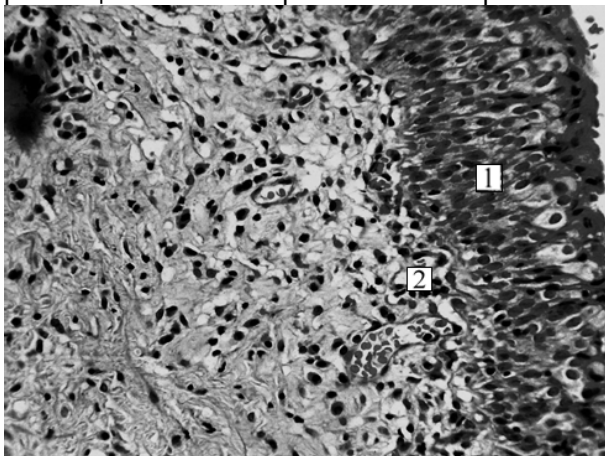


Рис. 1. Слизова оболонка СМ. 1 – Стратифікація уротелія з вираженою лімфоплазмоцитарною інфільтрацією. 2 – Помірна лімфоплазмоцитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $36 \times 200$ .

$10,6 \pm 3,3$  років, перед накладенням цистостоми: I-PSS –  $33,1 \pm 1,88$  балів, ЗС –  $1093,3 \pm 458,8$  мл.

Всім хворим проведено морфологічне дослідження СМ. За показаннями хворим виконувалась черезміхурова простатектомія, брався біоптат передньої стінки СМ, який фіксувався у 10% розчині нейтрального формаліну при кімнатній температурі, проводка матеріалу здійснювалась в автоматі для проводки тканин, парафінові зрізи товщиною 5 мкм фарбувались гематоксиліном і еозином.

Дослідження виконане відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження погоджений Локальним етичним комітетом, для всіх, хто брав участь.

Статистичний аналіз даних здійснювався за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel 2016.

#### Результати та обговорення

Морфологічні ознаки СМ на стадії компенсації: уротелій представлений багатошаровим перехідним епітелієм, часто утворює складки, формуючи псевдоепітеліальні вирости. В деяких випадках наявна десквамація уротелію, відзначаються помірні дистрофічні зміни окремих епітеліоцитів, в окремих випадках наявне формування навколяядерних зон «спустошення». В субуротелії у окремих випадках рееструються розширені лімфатичні судини, та лімфоплазмоцитарна інфільтрація (рис. 1).

М'язова оболонка СМ утворена пучками гіпертрофованих гладком'язових волокон, які розташовувалися під різними кутами один до одного. Наявні явища помірної гідропічної дистрофії в окремих лейоміоцитах, проліферація інтерстиціальних фібробластів, підвищення синтезу колагену, дрібні вогнища склерозу, слабо виражена лімфо-плазмоцитарна інфільтрація. У деяких випадках відзначався помірний набряк міжпучкової сполучної тканини (рис. 2).

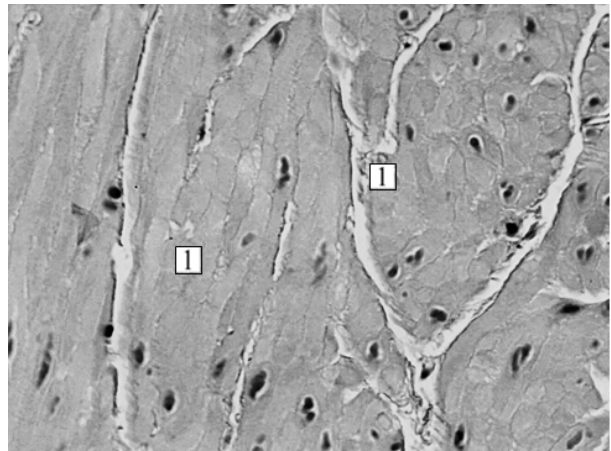


Рис. 2. М'язова оболонка СМ. 1 – Пучки гіпертрофованих гладком'язових волокон, які розташовуються під різними кутами один до одного. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $36 \times 400$ .

Кровоносні судини, як правило, не змінені, в окремих випадках розширені, повнокровні.

За морфометричними показниками питома вага сполучної тканини дорівнювала  $4,5 \pm 2,2\%$ , діаметр гладком'язових клітин –  $7,5 \pm 1,7$  мкм.

**Морфологічні ознаки СМ на стадії субкомпенсації:** виражені дистрофічні зміни в поверхневих і середніх шарах уротелію, десквамація поверхневих шарів уротелію. Слизова оболонка гіпертрофована в більшості випадків утворює складки. В більшості випадків візуалізується виражена десквамація уротелію, відзначалися дистрофічні зміни епітеліоцитів з формуванням навколо ядер зон «спустошення». Ділянки атрофії поєднуються з вогнищами гіперплазії епітеліоцитів із стратифікацією епітелію (до 14 - 18 шарів і більше). Власна пластинка слизової оболонки в більшості випадків набрякла, відмічається формування численних лакуноподібних щілин, що надає власній пластинці пористий вигляд. Майже завжди спостерігається вогнищева лімфоплазмочитарна інфільтрація. В субуротелії кровоносні судини в більшості повнокровні, реєструються розширені лімфатичні судини. Роз-

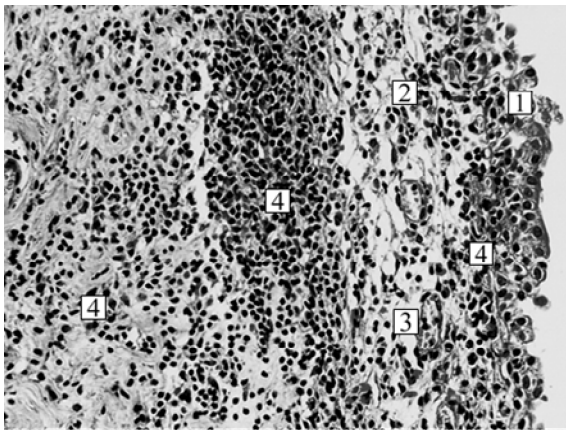


Рис. 3. Слизова оболонка СМ. 1 – Десквамація уротелію; 2 – Набрякла власна пластинка; 3 – Численні лакуноподібні щілини; 4 – Виражена лімфо-плазмочитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.  $\times 500$ .

За морфометричними показниками питома вага сполучної тканини дорівнювала  $11,8 \pm 4\%$ , діаметр гладком'язових клітин –  $7,1 \pm 1,9$  мкм.

**Морфологічні ознаки СМ на стадії декомпенсації:** уротелій значно витончений і складається з 1-2 шарів епітеліоцитів неправильної форми, відзначаються вогнища повної десквамації усіх шарів. Ерозивні зміни слизової оболонки СМ супроводжуються вираженим склерозом субуротелію, атиповою васкуляризацією та наявністю великої кількості тучних клітин. У місцях десквамації уротелію спостерігаються підслизові вогнища склерозу, які проникають в детрузор. Власна пластинка слизової оболонки різко потовщена, за рахунок склеротичних змін, відмічається формування численних лакуноподібних щілин, що надає власній пластинці пористий вигляд. В субуротелії кровоносні судини повнокровні, реєструється лімфостаз. Завжди спостерігається

ташовані в ній кровоносні судини є повнокровні, реєструється лімфостаз. У деяких біоптатах спостерігаються свіжі крововиливи (рис. 3).

М'язові волокна оболонки СМ утворені пучками помірно гіпертрофованих гладком'язових волокон, значна кількість яких із дистрофічними змінами. Наявні ділянки помірної та місцями вираженої гідропічної дистрофії в усіх шарах. За рахунок проліферації сполучної тканини, м'язові волокна поділяються на окремі пучки. Характерна дифузна, помірно виражена, запальна, лімфо-плазмочитарна інфільтрація. Кровоносні судини м'язової оболонки, як правило розширені, повнокровні. У деяких випадках відзначається помірний набряк міжпучкової сполучної тканини. До важливих патоморфологічних характеристик гладком'язових клітин слід віднести їх значну гетерогенність: одні клітини гладеньких м'язів були дистрофічно і некробіотично змінені, інші – гіпертрофовані. Відзначається вакуолізація саркоплазмою гладком'язових клітин, спостерігається значний поліморфізм ядер гладких клітин (рис. 4).

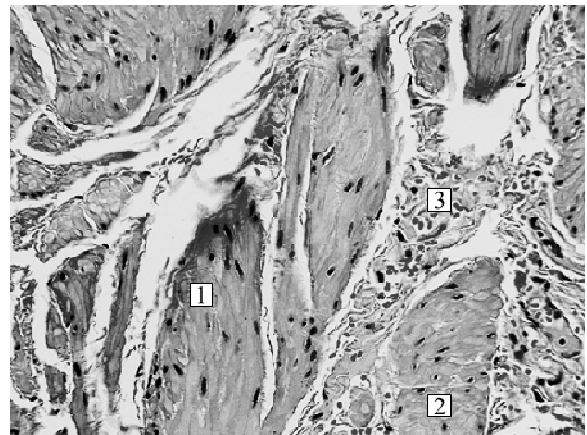


Рис. 4. М'язова оболонка СМ. 1 – Гіпертрофовані ГМК; 2 – Пучки м'язових волокон з дистрофічними змінами; 3 – Крововиливи. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.  $\times 250$ .

дифузна лімфоплазмочитарна інфільтрація, в багатьох зразках візуалізуються лімфоїдно-плазмочитарні фолікули. У більшості біоптатів спостерігаються свіжі субепітеліальні крововиливи (рис. 5).

В м'язовій оболонці має місце розростання грубоволокнистої сполучної тканини, прослойки якої розділяють м'язову тканину з ознаками дистрофії, на окремі пучки. Серед сполучної тканини визначаються кровоносні мікросудини з повнокров'ям, артеріальні судини з потовщеною стінкою і звуженим просвітом. Спостерігаються вогнищеві, в окремих випадках поширені крововиливи. Візуалізуються набряклі пучки нервових волокон. Ділянки вираженої гідропічної дистрофії у всіх шарах. Характерна дифузна, яскраво виражена запальна, лімфо-плазмочитарна інфільтрація в усіх шарах (рис. 6).

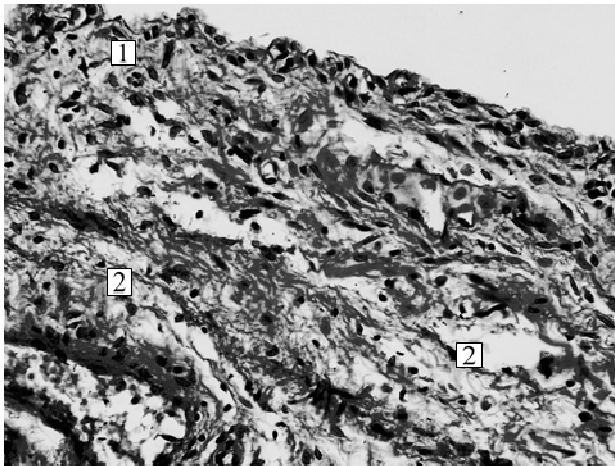


Рис. 5. Слизова оболонка СМ. 1 – Склеротичні зміни уротелію; 2 – Склеротичні зміни підслизового шару; Забарвлення гематоксилином і еозином. 36. × 500

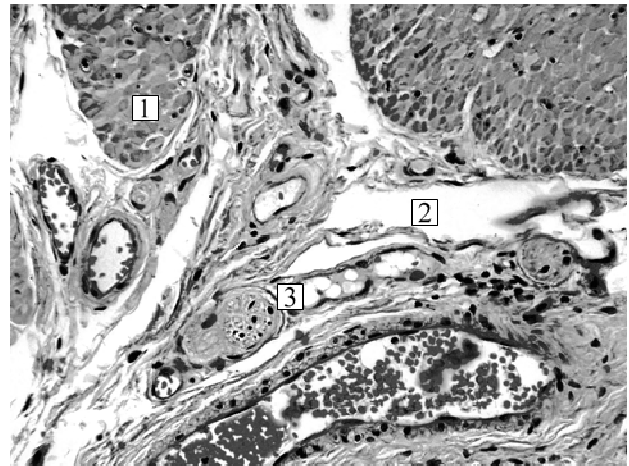


Рис. 6. М'язова оболонка СМ. 1 – ГМК з явищами гідропічної дистрофії; 2 – Товсті прошарки грубоволокнистої сполучної тканини; 3 – Пучки нервових волокон з явищами вираженої дистрофії. Забарвлення гематоксилином і еозином. 36. × 150.

Склеротичні зміни, на нашу думку, сприяють збільшенню внутрішнього опору скорочення СМ за рахунок наявності потужного фіброзного каркасу, на подолання якого, при скороченні, необхідно витратити великі зусилля.

За морфометричними показниками питома вага сполучної тканини збільшилась до  $29,4 \pm 7,7\%$ , діаметр гладком'язових клітин зменшився до  $4,75 \pm 1,9$  мкм.

#### Висновки

1. Результати патоморфологічного дослідження в контексті з клінічними та функціональними характеристиками дозволяють виділити три стадії ремоделювання СМ при ДГПЗ: компенсації, субкомпенсації та декомпенсації.

2. Довготривала хронічна затримка сечі обумовлює порушення уротеліального бар'єру, просякнення сечею всіх шарів СМ з розвитком асептичного запалення.

3. Прогресивне збільшенням питомої ваги сполучної тканини, дистрофічні змін міоцитів та нервових волокон стають причиною декомпен-

сації СМ з порушенням скорочувальної здатності детрузора.

#### Література

1. Sonksen J, Barber NJ, Speakman MJ, et al. Prospective, randomized, multinational study of prostatic urethral lift versus transurethral resection of the prostate: 12-month results from the BPH6 study. *Eur Urol.* 2015;68(4):643-652.
2. Fusco F, Creta M, Imperatore V, et al. Benign Prostatic Obstruction Relief in Patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement undergoing endoscopic surgical procedures or therapy with alpha-blockers: a review of urodynamic studies. *Adv Ther.* 2017 Apr;34(4):773-783.
3. Speakman M, Kirby R, Doyle S, Ioannou C. Burden of male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) - focus on the UK. *BJU Int.* 2015 Apr;115(4):508-19.
4. Mayer EK, Kroeze SG, Chopra S, et al. Examining the 'gold standard': a comparative critical analysis of three consecutive decades of monopolar transurethral resection of the prostate (TURP) outcomes. *BJU International* 2012;110(11):1595-601.
5. Cohn, Jay N, Ferrari Roberto, Sharpe Norman. "Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling." *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 35.3: 569-582.
6. Sarychev L, Savchenko R, Sarychev Y, et al. Rehabilitation of Patients with Benign Prostate Hyperplasia with Urinary Bladder Decompression. *Health of Man.* 2021;76(1):53-7.
7. Akaihata H, Hakozaki Y, Natsuya H, et al. MP49-16 impaired urothelial barrier function induced lower urinary tract dysfunction by protease-activated receptor 2 activation. *The Journal of Urology.* 2022; 207(Supplement 5):860.

#### Summary

DISRUPTION OF THE UROTHELIAL BARRIER UNDER BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AS A COMPONENT OF BLADDER DECOMPENSATION

Savchenko R.B.

Key words: benign prostatic hyperplasia, urothelial barrier, decompensation, urinary bladder.

**Introduction.** The urothelial barrier resists the aggressive effect of urine on the bladder tissues. Chronic retention of urine causes the development of an infectious and non-infectious inflammatory process with metaplasia and desquamation of the urothelial layer of the bladder. With long-term infravesical obstruction, the contact density between urothelial cells is disturbed, which leads to the loss of the barrier function of the mucous membrane of the urinary bladder.

The purpose of the study is to investigate the role of urothelial barrier disruption in the development of urinary bladder decompensation in patients with BPH.

**Materials and methods.** 70 patients with BPH were selected, their average age was  $67.94 \pm 7.42$  years. They underwent a bladder biopsy during the operation, followed by a pathomorphological examination.

According to clinical manifestations, patients were divided into three groups: group I included 20 patients with bladder compensation (I-PSS –  $16 \pm 4.5$ ,  $Q_{max}$  –  $15.8 \pm 2.4$  ml/s,  $Q_{ave}$  –  $12.8 \pm 2.8$  ml/s, without post void residual); group II involved 20 patients with bladder subcompensation (I-PSS –  $26 \pm 3.9$ ,  $Q_{max}$  –  $10.8 \pm 2.5$  ml/s,

$Q_{ave} - 4.4 \pm 1.4$  ml/s, post void residual –  $150.1 \pm 80.8$  ml.); and III group included 30 patients with bladder decompensation (before the cystostomy I-PSS –  $33.1 \pm 1.88$ , post void residual –  $1093.3 \pm 458.8$  ml).

Results. In the compensation stage of the bladder there is found multilayer transitional cell urothelium that often forms folds, causing pseudoepithelial outgrowths. The detrusor is represented by hypertrophied smooth muscle cells, with the phenomena of moderate hydropic dystrophy in individual myocytes, with isolated small foci of sclerosis. In the stage of bladder subcompensation we observe foci of desquamation of the surface layers of the urothelium and dystrophic changes in epitheliocytes. Areas of atrophy are combined with foci of hyperplasia of epitheliocytes with stratification of the epithelium (up to 14 - 18 layers or more). The lamina propria of the mucous membrane is swollen in most cases, the formation of lacuniform slits is seen. There are often foci of lymphoplasmacytic infiltration. The detrusor is mostly represented by hypertrophied smooth muscle cells, a significant number of which have signs of hydropic dystrophy.

In the stage of bladder decompensation the foci of total desquamation of all layers of the urothelium can be observed; pronounced dystrophic changes of epitheliocytes also take place. The own plate of the mucous membrane is sharply thickened: due to the formation of numerous lacuniform slits it has a porous appearance. Erosive changes in the mucous membrane of the urinary bladder are accompanied by pronounced sclerosis of the stroma. In places of desquamation of the urothelium, submucosal foci of sclerosis are observed, which penetrate into the detrusor. The latter is represented by hypotrophied smooth muscle cells with signs of hydropic dystrophy. Due to the massive proliferation of connective tissue, muscle fibres are divided into separate bundles. Diffuse lymphoplasmacytic infiltration is observed in all layers of the bladder.

Conclusion: The results of pathomorphological studies in the context of clinical and functional characteristics enables to distinguish three stages of SM remodelling in BPH: compensation, subcompensation and decompensation. Long-term chronic retention of urine causes a violation of the urothelial barrier, urine impregnation of all layers of the CM with the development of aseptic inflammation. A progressive increase in the specific weight of connective tissue, dystrophic changes in myocytes and nerve fibres become the cause of decompensation of the CM with a violation of the contractile ability of the detrusor.