

**СТАТЬЯ. Опубликовано в журнале « Детская хирургия» .-2009.-№2.-
С.37-40.**

**МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДОБАВОЧНОГО МОЧЕТОЧНИКА
У ДЕВОЧЕК С ВНЕПУЗЫРНОЙ ЭКТОПИЕЙ**

**Юшко Е.И., Строчкий А.В., Герасимович А.И., Скобеюс И.А.,
Петрова-Соболь Т.И., Адольф Е.В.**

Кафедра урологии, анестезиологии и реаниматологии (зав. – проф. А.В. Строчкий),
кафедра патологической анатомии (зав. – проф. Е.Д. Черствой) Белорусского
государственного медицинского университета, Минск

Морфологическая структура и функциональная способность почки и мочеточника у здоровых детей, а также у детей с обструктивным или рефлюксирующим мегауретером (МУ) удвоенных и неудвоенных почек в последние десятилетия изучались многими исследователями [9, 12, 16, 19]. По данным вопросам у детей с МУ внепузырно-эктопированного добавочного мочеточника в литературе имеются единичные сообщения [6-8]. В то же время знание морфологических изменений в почке и мочеточнике при данной патологии позволяет лучше представить патогенез заболевания, обосновать показания к органосохраняющим или органосохраняющим операциям.

Внепузырно-эктопированным мочеточником (ВЭМ) следует считать мочеточник, открывающийся каудальнее треугольника Лъето [17]. В патогенезе аномалии основное значение придается сохранению связи мезонефрального протока с гартнеровским – дериватом мезонефрального канала. При этом эктопированное устье открывается в шейку мочевого пузыря, уретру, парауретральные органы, влагалище, матку, прямую кишку. Аномалия встречается редко, и такой мочеточник может дренировать любой из сегментов удвоенной почки, а также полостную систему неудвоенной почки [5,13]. Процесс бывает одно- или двусторонним. Частота встречаемости этой аномалии и клинические проявления существенно различаются от половой принадлежности. ВЭМ у девочек встречается в 6 – 10 раз чаще, чем у мальчиков, у 80 – 90% из них ВЭМ дренирует верхнюю

половину удвоенной почки [10,21]. Основным клиническим симптомом у девочек является постоянное капельное выделение мочи наряду с нормальным актом мочеиспускания [5,15]. У мальчиков ВЭМ чаще дренирует неудвоенные почки и, главное, у них никогда не бывает недержания мочи: все возможные варианты эктопии расположены выше наружного сфинктера уретры (задняя уретра, семенные пузырьки, семявыносящий проток, придаток яичка). Клинические проявления, вследствие таких локализаций ВЭМ у мальчиков, наиболее часто обусловлены наличием обструктивного или рефлюксирующего МУ: боли в поясничной области и/или животе, повышение температуры, наличие пальпируемого образования в животе [18,21]. Реже встречаются боли в тазу и промежности неопределенного характера, у мальчиков в препубертатном возрасте может развиваться острый эпидидимит [20]. Тем не менее, как правило, диагноз чаще устанавливается при обнаружении у ребенка инфекции мочевых путей.

J. Mandell et al. [17] наблюдали 41 ребенка (35 девочек и 6 мальчиков) с ВЭМ в возрасте от 1 дня до 10 лет. У 28 ВЭМ была от верхней половины удвоенной почки (у 12 – с двух сторон) и у 13 от солитарных почек. У большинства детей с ВЭМ от верхних половин удвоенных почек верхняя половина имела выраженную дисплазию и слабо функционировала. Наиболее вероятной и оправданной операцией у этих больных авторы считают геминефруретерэктомию. Напротив, у 69,2 % пациентов с эктопией солитарного мочеточника функция почки была достаточной и таким детям проведена реимплантация мочеточника.

Цель исследования. Изучить морфологическую структуру мочеточника у детей с ВЭМ и первичным обструктивным мегауретером (ПОМУ) и провести сравнительный морфометрический анализ для повышения эффективности лечения данных аномалий.

Материал и методы исследования. Исследование основано на изучении 106 мочеточников или их сегментов, полученных

интраоперационно у детей 3-х групп. В основную, первую группу, включен 51 эктопированный мочеточник. Материал получен у 45 девочек в возрасте от 1 года до 14 лет с полным удвоением почки (почек) и внепузырной эктопией добавочного мочеточника. Порок локализовался слева у 27 детей, справа – у 12 и у 6 девочек – с двух сторон. Всем пациенткам первой группы выполнены операции. Нефруретерэктомия выполнена у 5 больных и у 34 – геминефруретерэктомия. Одному ребенку выполнена лапароскопическая перевязка сосудов и мочеточника верхней половины почки. У 5 детей (11,1%) выполнены органосохраняющие операции [реимплантация мочеточника верхней половины в лоханку (1) или мочеточник нижней половины (3), или в мочевой пузырь (1)].

Во вторую группу (группа сравнения) вошли 40 мочеточников или их дистальных сегментов у детей, лечившихся в это же время по поводу ПОМУ. Всем выполнены однотипные операции – резекция аномально сформированного дистального отдела мочеточника с последующей reimплантацией мобилизованного и расположенного выше зоны резекции полноценного в морфо-функциональном отношении сегмента мочеточника.

В качестве контроля (третья группа), использовались 15 мочеточников от детей, умерших от различных причин, не имеющих пороков мочеполовой системы.

Возраст детей 3-х групп и диапазон по возрасту представлены в таблице 1.

Табл. 1. Распределение детей исследованных групп по возрасту

Группы исследованных мочеточников	Число наблюдений	Средний возраст (возрастной диапазон ранжировки)
1. Мегауретер у детей с ВЭМ (основная группа)	45	5,7 (1-14)
2. Мегауретер у детей с ПОМУ (группа сравнения)	40	2,1 (0,5-10)
3. Нормальные мочеточники (контрольная группа)	15	2,3 (0,5 -7)

Для изучения анатомии и функционального состояния почек и мочеточников до операции использованы лабораторные, эндоскопические, уродинамические, ультразвуковые, рентгенологические, радионуклидные методы исследования. Для оценки функционального состояния верхней половины удвоенной почки с ВЭМ наряду с вышеуказанными методами использовался разработанный нами способ, основанный на изучении объема мочи и ее плотности, выделяемой этой половиной почки в сравнении с объемом мочи и ее плотностью, полученной при естественном мочеиспускании [11].

Способ операции выбирался с учетом основного критерия – функционального состояния верхней половины почки, дающей эктопию. Большое значение для составления итогового заключения по каждому отдельному случаю придавали данным интраоперационного осмотра и интраоперационных исследований: планиметрическим исследованиям почки и мочеточника (размеры всей почки и отдельно каждой из ее половин, диаметр артерий, питающих обе половины, толщина и плотность паренхимы обеих половин, диаметр одного или обоих мочеточников в верхней, средней и нижней трети), антеградной катетеризации терминального отдела мочеточника и его устья мочеточниковым катетером и зондами разных диаметров.

Гистологическая структура почек и мочеточников изучалась на материале, взятом во время операции при резекции патологически измененных сегментов или из удаленного органа, а также на биопсийном материале из оставшихся сегментов почки и мочеточника. При выполнении нефруретерэктомии, геминефруретерэктомии, при анастомозировании полостных систем удвоенной почки вверху и удалении мочеточника верхней половины препараты готовили из верхней, средней и нижней трети (начиная непосредственно от наружного вхождения мочеточника в стенку мочевого пузыря и выше на 3 – 4см) мочеточников. Следует особо подчеркнуть, что во всех случаях ВЭМ дистальный конец добавочного мочеточника иссекался

только до входа в стенку мочевого пузыря. Нами установлено, что, несмотря на известный факт развития возможных осложнений со стороны культи мочеточника при ВЭМ практически невозможно полностью мобилизовать и иссечь этот сегмент без повреждения стенки уретры, влагалища, наружного сфинктера уретры и других рядом расположенных органов. Риск осложнений при попытке выделения дистального сегмента эктопированного мочеточника до устья больше, чем риск осложнений со стороны оставшейся культи мочеточника. При выполнении уретеронеоцистоанастомоза (УНЦА) исследовалась только нижняя треть мочеточника. В гистологических препаратах изучались все слои стенки мочеточника. Особое внимание было уделено морфометрическому исследованию мышечной оболочки, играющей основную роль в пассаже мочи. На препаратах определяли толщину каждого слоя стенки мочеточника, а в мышечном слое вычисляли количественное содержание всех гладкомышечных структур и межмышечной соединительной ткани. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином, а так же по Ван Гизон для дифференцирования гладкомышечной и соединительной тканей.

Для морфометрического исследования использовался аппарат «Биоскан» (Россия) при помощи светооптического микроскопа «Axioscope 2 plus» фирмы Zeiss (Германия). При этом в каждом препарате проанализировано 10 случайно выбранных полей зрения (увеличение микроскопа x400, формат изображения составлял 381x286 мкм). Для объективной оценки соотношения гладкомышечной и соединительной тканей в мышечном слое стенки мочеточника на аппарате «Биоскан» рассчитывали соотношение их удельных площадей.

С помощью приложения «Imagewarp» и специально созданной компьютерной программы [1] проводилась цифровая обработка видеоизображения. Статистическая обработка результатов исследований проведена с помощью пакетов прикладных программ для медико-биологических исследований «Stadia 3.11» и «Microsoft Excel». Определены

средние арифметические величины «M», средние квадратические ошибки «m», доверительные коэффициенты Стьюдента «t» [2-4,7].

Полученные результаты и их обсуждение. В ходе компьютерной обработки видеоизображений (рис.1) гистологических срезов мочеточников гладкомышечная ткань выглядела красной, соединительная – зеленой, а свободные от тканей участки (просветы сосудов, межтканевые щели) – черными, что исключалось при определении соотношения гладкомышечная ткань/соединительная ткань.

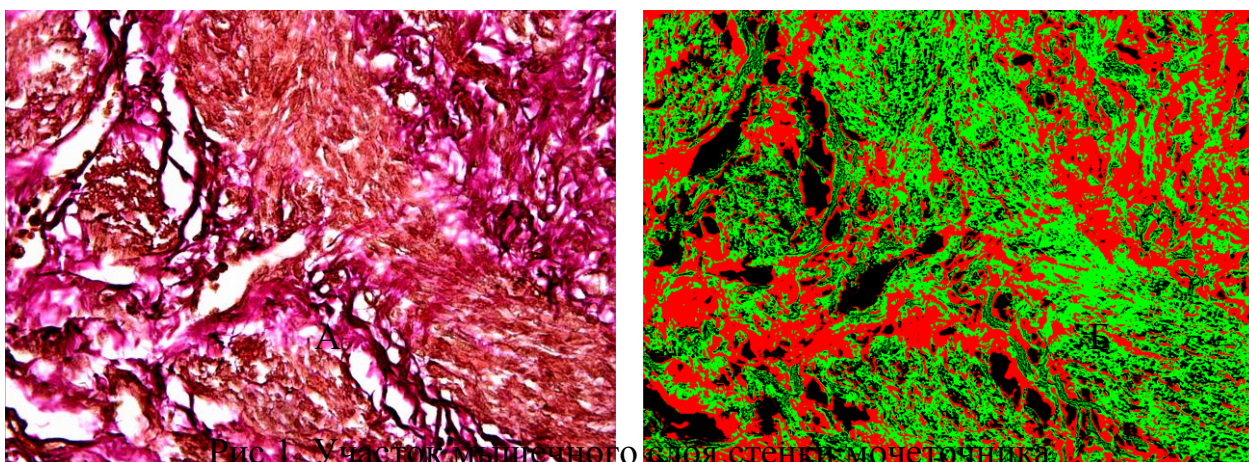


Рис.1. Участок мышечного слоя стенки мочеточника.
А – анализируемое поле зрения, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$;
Б – вид того же поля зрения после компьютерной обработки.

Показатели соотношения удельных площадей мышечной и соединительной тканей в мышечном слое мочеточников исследованных групп пациентов представлены в табл.2.

Из таблицы следует, что в контрольной группе в мышечном слое мочеточника значительно преобладает гладкомышечная ткань. При этом качественный анализ гистологических препаратов демонстрировал узкосептальный характер соединительнотканного компонента в мышечном слое стенки мочеточников, выполняющего обычную стромальную функцию. Коллагеновые волокна в основном веществе располагались рыхло, разобщенно.

Табл. 2. Результаты морфометрических исследований соотношения мышечного компонента к соединительнотканному в мочеточниках, M+_m

Показатель	Контрольная группа	Группы сравнения	
		ВЭМ	ПОМУ
Соотношение мышечно-соединительной ткани	1,20 ± 0,09	0,86 ± 0,04*	0,69 ± 0,07*

Примечание: * - статистически достоверные различия по сравнению с контролем при P меньше 0,05

В первой и второй группах выявлено значительное доминирование соединительной ткани над гладкомышечной, что более выражено у пациентов с ПОМУ. Прослойки соединительной ткани были широкими, анастомозирующими, разобщающими пучки гладкомышечных клеток, которые местами выглядели атрофичными, мелкими и деформированными. Описанные изменения были несколько менее выраженными в мочеточниках у пациентов с внепузырной эктопией. Однако статистический анализ не показал достоверного отличия исследованного соотношения мышечная ткань/соединительная ткань между обеими исследуемыми группами ($t= 1,91$; $p=0,065$). Высоко достоверными оказались различия указанного признака между опытными и контрольной группами: при ПОМУ – $t=4,34$; $p=0,0009$; при внепузырной эктопии – $t=3,43$; $p=0,002$. В процентном отношении картина выглядела следующим образом. В контрольной группе мышечная ткань мочеточника составила 51,0%, а соединительная – 42,4%; при внепузырной эктопии мышечная и соединительная ткани распределились соответственно 42,5% и 49,3%; при ПОМУ – 37,4% и 54,2%.

ВЭМ в той или иной степени был расширен у всех больных. Его диаметр выше порочного устья составлял от 1 до 3-5см, а объем до 50-100 мл. У всех больных, у которых удалось найти устье, оно было резко сужено и бужировалось с трудом, что говорит о его неполноценности. Анализ гистологического материала эктопированных мочеточников выявил три группы изменений связанных соответственно с дисплазией, воспалением и обструкцией. Совокупно это играло свою негативную роль в формировании

морфофункциональной неполноценности мочеточника и его устья. Принятие решения в пользу органосохраняющей или органоуносящей операции зависит преимущественно от функционального состояния верхней половины почки и в меньшей степени мочеточника. По результатам проведенных исследований нами установлено, что стадии развития МУ у детей с ВЭМ аналогичны течению МУ у пациентов с ПОМУ при внутривузырном расположении устья. Причина схожести – в основе формирования МУ при данных аномалиях лежат единые механизмы, связанные с порочно-сформированным дистальным отделом мочеточника и его устьем. Поэтому знание степени МУ до операции помогает высказаться в пользу органосохраняющей или органоуносящей операции

Gearhart J.P. et al [14] дали количественную гистологическую оценку дилатированных мочеточников у детей при эктопии мочеточника, эктопии уретероцеле, клапанах задней уретры и синдроме «сливового живота». Авторы отметили увеличение % содержания коллагена в мочеточниках у пациентов с эктопией (33%), уретероцеле (37%), клапанами задней уретры (48%), а в группе пациентов с синдромом «сливового живота» при наличии рефлюкса коллаген составил 62%.

Аналогичные исследования проводили Lee B.R. et al [16], которые показали статистически достоверное различие в соотношении коллаген/гладкая мускулатура у детей с первично-обструктивным мегауретером, рефлюксирующим мегауретером и группой контроля. В группе с обструктивным мегауретером мышечная ткань составляет $60 \pm 5\%$, а в контроле – $61 \pm 6\%$; соединительная ткань соответственно – $36 \pm 5\%$ и $30 \pm 5\%$. И только при рефлюксирующем мегауретере соотношение мышечная/соединительная ткань выглядело как в наших опытных группах, а именно – $40 \pm 5\%$ / $58 \pm 5\%$.

Литературные данные и результаты наших исследований показывают, что при различных пороках развития мочеточников имеет место фиброзно-мышечная дисплазия их мышечной оболочки. При этом в стенке

мочеточника определяется недостаточная мускуляризация, избыточность стромальной компоненты со значительным ее уплотнением и огрубением из-за коллагенизации, что объективно подтверждается снижением соотношения «мышечная/соединительная ткань». Гладкомышечные клетки зачастую уменьшены, деформированы, а при электронной микроскопии также уменьшены и ультраструктурные внутриклеточные элементы.

Клинические методы диагностики (ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы, экскреторная урография, стандартная и диурезная изотопная ренография или динамическая нефросцинтиграфия, спиральная компьютерная томография и др.) позволяют обнаружить различную степень дилатации и сниженную сократительную способность ВЭМ у девочек с удвоением почек. Чрезмерное количество коллагена и основной субстанции соединительной ткани присутствует на всем протяжении таких мочеточников, варьируя в разных сегментах и у разных пациентов однотипных групп, чем и объясняются некоторые отличия показателей в нашем материале и приведенных литературных источниках.

Таким образом, клинический подход к ВЭМ у девочек с удвоенными почками и самих пациенток можно разделить на 2 группы. В первую группу входят мочеточники, дренирующие слабо функционирующие, без надежды на улучшение функции верхние половины почек. Таким пациенткам следует рекомендовать органоуносящие операции – геминефруретерэктомию, или нефруретерэктомию (при слабой функции обеих половин). Вторую группу составляют пациентки с функционирующими или недостаточно функционирующими верхними половинами, но с обоснованной надеждой на дальнейшее развитие и улучшение функции этой половины после реимплантации мочеточника. Знание морфофункционального состояния верхней половины удвоенной почки и ее мочеточника у пациенток с ВЭМ помогают обосновать выбор способа хирургического лечения.

Выводы:

1. В добавочном мочеточнике при ВЭМ у девочек с удвоением почки наблюдается дисплазия мышечной оболочки с выраженным фиброзом и признаками избирательной атрофии мышечных элементов.
2. По ходу развития заболевания анатомо-функциональное состояние ВЭМ соответствует стадийности течения ПОМУ при расположении устья в мочевом пузыре, так как в основе обоих заболеваний лежат сходные механизмы, связанные с порочно сформированным дистальным сегментом мочеточника и его устьем.
3. Качественные и количественные структурные изменения ВЭМ неспецифичны и могут возникать как в результате дисэмбриоплазии, так и вследствие воспаления и обструкции, и обусловлены главным образом нарушением эмбриогенеза. Присоединившиеся обструкция и воспаление усугубляют нарушения гистологической структуры.
4. Принятие решения о сохранении или удалении почки или ее половины у девочек с ВЭМ зависит преимущественно от функционального состояния верхней половины почки. По результатам комплексного исследования органосохраняющие операции нами выполнены у 11,1% детей.
5. Достоверных статистических различий соотношения гладкомышечная мускулатура/соединительная ткань в исследованных мочеточниках у детей с ПОМУ И ВЭМ не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Абламейко С.В., Недзьведь А.М. Обработка оптических изображений клеточных структур в медицине. – Минск: ОИПИ НАН Беларуси, 2005. – 156с.
- 2.Автандилов Г.Г. Морфометрия в патологии. – М.: Медицина, 1973. – 248с.

3. Автандилов Г.Г., Невзоров В.П., Невзоров О.Ф. Системный стереометрический анализ ультраструктур клеток. – М.: Медицина, 1984. – 168с.
4. Автинас Г.С., Полонский Ю.З. К методике анализа количественных показателей в цитологии // Цитология. – 1970. – № 3. – С. 399-403.
5. Газымова Д.М. Экстравезикальная эктопия устьев добавочных мочеточников // Урология. – 2000. – № 2. – С. 20-21.
6. Деревянко И.М., Деревянко Т.И. Эктопия устьев мочеточников. – Ставрополь: Кн. изд-во, 1988. – 220 с.
7. Медико-биологические исследования в гигиене / АМН СССР; Р.В. Меркурьева, К.В. Судаков, Т.И. Бонашевская, В.С. Журков. – М.: Медицина, 1986. – 272 с.
8. Соснин Е.В. Внутрипузырная и внепузырная эктопия устьев мочеточников при удвоении почек у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.35 / Каф. дет. хирургии С.-Петербур. гос. педиатр. мед. акад. – СПб, 1997. – 24 с.
9. Ческис А.Д., Виноградов В.И., Леонов Л.В., Аль-Кади К.М. Хирургическая коррекция первичных нерефлюксирующих форм мегауретера у детей и ее отдаленные результаты // Урология. – 2004. – № 2. – С. 57-69.
10. Юшко Е.И. Внепузырная эктопия мочеточника // Урология. – 2007. – № 5. – С. 14-18.
11. Юшко Е.И. Способ выбора тактики хирургического лечения удвоенной почки, устье мочеточника которой имеет внепузырную эктопию: пат. 8837 Респ. Беларусь, МПК 7/ заявитель Белорус. гос. мед. ун-т. – заявл. 07.08.2003; опубл. 30.12.2006 // Афіцыйны бюл. – 2006. – № 6. – С. 52.
12. Юшко Е.И., Строчкин А.В., Скобеюс И.А., Герасимович А.И. Оптимизация диагностической и лечебной тактики при первичном мегауретере у детей // Урология. – 2007. – № 3. – С. 81-87.

13. Chowdhary S.K., Lander A., Parashar K. et al. Single-system ectopic ureter: 15-year review // *Pediatr. Surg. Int.* – 2001. – Vol. 17, № 8. – P. 638-641.
14. Gearhart J.P., Lee B.R., Partin A.W. et al. A quantitative histological evaluation of the dilated ureter of childhood. II: ectopia, posterior urethral valves and the Prune belly syndrome // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 153, № 1. – P. 172-176.
15. Grande Moreillo C., Rodo Salas J., Morales Fochs L. Ectopic ureter as cause of urinary incontinence in girls // *Actas. Urol. Esp.* – 2000. – Vol. 24, № 4. – P. 314-318.
16. Lee B.R., Silver R.I., Partin A.W. et al. A quantitative histologic analysis of collagen subtypes: the primary obstructed and refluxing megaureter of childhood // *Urology.* – 1998. – Vol. 51, № 5. – P. 820-823.
17. Mandell J., Bauer B.S., Colodny H.A. et al. Ureteral ectopia in infants and children // *J. Urol.* – 1981. – Vol. 126, № 2. – P. 219-222.
18. Saeed A., Barker A. Single-system ectopic ureters: a review of 12 cases // *J. Pediatr. Surg.* – 1982. – Vol. 27, № 4. – P. 491-496.
19. Simoni F., Vino L., Pizzini C. et al. Megaureter: classification, pathophysiology, and management // *Pediatr. Med. Chir.* – 2000. – Vol. 36, № 4. – P. 15-24.
20. Umeyama T., Kawamura T., Hasegawa A., Ogawa O. Ectopic ureter presenting with epididymitis in childhood: report of 5 cases // *J. Urol.* – 1985. – Vol. 134, № 1. – P. 131-133.
21. Wakhlu A., Dalela D., Tandon R.K. et al. The single ectopic ureter // *Br. J. Urol.* – 1998. – Vol. 82, № 2. – P. 246-251.