

УРОЛОГИЯ

УДК 61

*Б. К. Комяков, Б. Г. Гулиев, Р. Г. Шиблиев***ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ
ПРИ СУЖЕНИИ ПИЕЛОУРЕТЕРАЛЬНОГО СЕГМЕНТА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова

Диагностика и лечение больных с обструкцией лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) и в настоящее время остается до конца нерешенной проблемой. Основное внимание многих клиницистов направлено на разработку наиболее оптимального хирургического способа лечения данной патологии. Однако не менее важным является понимание морфологических и гистохимических процессов, происходящих при обструкции ЛМС, которые позволили бы разработать прогностические критерии для оценки результатов пластических операций на ЛМС.

В 70-е годы многие зарубежные авторы занимались данной проблемой, изучая морфологические и гистохимические изменения гладкой мускулатуры мочеточника при идиопатическом гидронефрозе и первичном обструктивном мегауретере. Структурные и гистохимические изменения гладкой мускулатуры выше и ниже суженного сегмента, обнаруженные R. G. Notley и M. K. Hanna et al. были похожими [1–4]. По их мнению, в развитии сужения ЛМС большую роль играет локальное повышение содержания коллагена, приводящее к снижению эластичности и нарушению растяжимости данного участка мочеточника во время перистальтики. Наряду с увеличением количества коллагена в суженном участке мочеточника отмечалось чрезмерное количество соединительной ткани, располагающейся вдоль всей стенки расширенного мочеточника и лоханки. Было установлено, что гладкомышечные клетки расширенного мочеточника выше места обструкции могут быть непосредственно вовлечены в процесс выработки эластина, простирающегося от базальной пластины этих клеток и собирающегося в большие эластичные волокна. Кроме того, смещение многочисленных волокон коллагена, отделяющих индивидуальные гладкомышечные клетки, происходит в отсутствие увеличения фибробластного компонента. R. G. Notley выдвигал две альтернативные гипотезы развития вышеописанных морфологических изменений, чтобы обобщить свои наблюдения [1, 2]. Во-первых, первичная аномалия гладкой мускулатуры мочеточника и почечной лоханки присутствует в обоих состояниях и, кроме того, отражается в выраженных структурных и гистохимических изменениях, связанных с продукцией чрезмерного количества соединительной ткани. Свойственный сбой мышечных клеток — причина для этих условий. Альтернативно, морфологические особенности, которые происходят в стенке расширенного мочеточника и почечной лоханки, могут возникать как вторич-

ные изменения в ответ на растяжение. Однако R. G. Notley [3, 4], M. K. Hanna. et al. [3, 4] не указали на источник продукции большого количества соединительной ткани, которое они наблюдали. В поддержку того, что гладкомышечные клетки ответственны за выработку компонентов соединительной ткани, выступали R. Ross и S. J. Klebanoff [5], которые в своих работах выявили различие в тканевой холинэстеразе между расширенным участком мочеточника и почечной лоханкой. Эти же авторы указывали на дополнительные изменения в функциональной деятельности гладкой мускулатуры при идиопатическом гидронефрозе и первичном обструктивном мегауретере [1, 6–8].

С патогенетической точки зрения природа стриктуры ЛМС остается спорной. На основании данных гистологических исследований многие ученые считают, что причина обструкции ЛМС связана с функциональными нарушениями, что подтверждено клиническими наблюдениями, при которых катетер свободно проходит суженный участок [9–13]. Эти функциональные нарушения заключаются в том, что неравномерное распространение перистальтических волн через ЛМС приводит к застою мочи в почечной лоханке, что в свою очередь приводит к гидронефротической трансформации. Механизм проводимости перистальтических волн в мочеточнике всегда являлся спорным аспектом в физиологии данного органа. Мнения разделились между миогенной и нерогенной теориями перистальтики мочеточника. Более ранние исследователи указывали, что функция мочеточника не зависит от нервного контроля. Волокна нервных окончаний в мышечном слое мочеточника неспособны быть ответственными за распространение перистальтических волн, особенно в его верхней трети, где иннервация недостаточна [14, 15]. В последние годы нервы, имеющие иммунореактивность к различным нейропептидам, были обнаружены в мочеточнике [7]. Недавно, J. M. Allen. et al продемонстрировали нервы, имеющие иммунореактивность Y к различным нейропептидам в мочеточнике человека, крыс и кроликов [16–18]. Они провели исследования по распределению регионарных нервов, в результате которых выяснилось, что количество последних выше в ЛМС, чем в верхней трети мочеточника.

Y. Wang. et al использовали определенные антитела для различных нейронных маркеров, включая PGP 9.5 (общий нейрональный маркер), S 100 (маркер поддерживающий нервные клетки), Synaptophysin и рецептор фактора роста нервов [19]. Самые поразительные открытия в нормальном ЛМС состояли в том, что концентрация нервных волокон была высокая в мышечном слое. В области обструкции ЛМС количество нервных волокон было заметно снижено в пределах мышц. Наряду с этим, с помощью Synaptophysin'a, выявлено нарушение синаптической передачи в области обструкции ЛМС. Исходя из этого, можно предположить, что причиной неравномерного распределения перистальтических волн является снижение количества нервных волокон и синаптической передачи в области обструкции ЛМС.

Фактор роста нерва и рецептор фактора роста нерва — нейротрофные белки, которым отводится большая роль в нормальном развитии и выживании нейронов в периферических и центральных нервных системах [19, 20]. Во время развития нерва данный фактор необходим для роста аксонов и реализации синаптических передач. Значительно менее интенсивный сигнал для фактора роста нерва был найден в экземплярах с обструкцией ЛМС по сравнению с нормальными сегментами. Для нормального выживания нейронов требуется фактор роста нерва, истощение которого вызывает апоптоз в этих клетках. Эти результаты предполагают, что в патогенезе обструкции пиелоуретерального сегмента большая роль принадлежит снижению иннервации и уменьшению фактора роста нерва в области обструкции [19].

V. Solari et al. показали роль промежуточных клеток Кахала (ПКК) в патогенезе

врожденной обструкции ЛМС [21, 22]. Эти исследования ясно продемонстрировали наличие ПКК в нормальном человеческом ЛМС, которые идентичны с таковыми ПКК, найденными в желудочно-кишечном тракте. Недавно K. D. McCloskey и A. M. Gurney сообщили об обнаружении ПКК в мочевом пузыре морской свинки [21]. Они утверждают, что эти клетки в ответ на холинергическое возбуждение генерируют Ca^{2+} волны и предполагают, что ПКК могли действовать как пейсмейкеры или посредники между нервами и гладкой мускулатурой. Хорошо известно, что ПКК обязаны производить слабые электрические волны, при помощи которых происходит сокращение гладких мышц [23, 24]. В отсутствии слабых электрических волн сократительная способность гладких мышц снижается и становится нерегулярной, в связи с этим замедляется или прекращается перистальтическая активность. ПКК расположены между нервными волокнами и гладкомышечными клетками, обеспечивая тем самым передачу сигналов от медиаторов. Отсутствие или уменьшение ПКК приводит к различным заболеваниям, например со стороны желудочно-кишечного тракта: стенозу пилорического сфинктера, болезни Гиршпрунга [25], кишечной непроходимости [26].

Почечная лоханка, мочеточник представляют собой функциональную систему с мышечным возбуждением, генерированием и проводимостью. Координация между почечной лоханкой и перистальтикой мочеточника является важной в уродинамике верхних мочевых путей. Как и в желудочно-кишечном тракте, в распространении и координации перистальтических волн в ЛМС значимая роль принадлежит промежуточным клеткам Кахаля, которые являются пейсмейкерами в гладкой мускулатуре. Снижение количества ПКК в области обструкции ЛМС может являться причиной неравномерной передачи перистальтических волн через ЛМС и привести к неполноценному передвижению мочи от почечной лоханки в мочеточник. Одновременно с этим исследованием V. Solari et al. [22] исследовали статус иннервации ЛМС, используя иммуногистохимию с антителами anti-peripherin (маркер для периферических нервных волокон), количество которых уменьшено в области обструкции ЛМС. Данные исследования демонстрируют, что у пациентов с обструкцией ЛМС наблюдается не только дефектная внутримышечная иннервация ПУС, но и измененное распределение ПКК, которые являются координаторами перистальтических волн.

Хорошо известно, что обструкция ЛМС связана с отмеченным увеличением межмышечной и внутримышечной соединительной ткани, однако в литературе встречаются противоречивые результаты в отношении количественного изменения гладких мышц в нормальном ЛМС. D. S. Kim et al. [27] оценивали содержание коллагена в гладкой мускулатуре и процентное содержание эластина в почечной лоханке, ЛМС и в мочеточнике и сравнивали эти данные со степенью обструкции, возрастом пациента и сроками послеоперационного восстановления функции почки. Для исследования брались три участка: почечная лоханка выше обструкции, участок обструкции и часть мочеточника ниже сужения. У пациентов с более низким содержанием коллагена в гладкой мускулатуре ЛМС наблюдались лучшие отдаленные результаты ($p = 0,0049$). При этом у пациентов с более низким содержанием эластина в почечной лоханке, ЛМС и в мочеточнике также были получены хорошие послеоперационные результаты ($P < 0,0001$) [27, 28]. На основании данных исследования D. S. Kim et al. [27] состояние стенки мочеточника ниже ЛМС и лоханки после операции являются важными для предсказания исхода операции. Так, у пациентов с низким содержанием эластина в почечной лоханке, ЛМС и в мочеточнике наблюдаются хорошие результаты после пиелoureteroанастомоза ($P < 0,0001$). Увеличение эластина в почечной лоханке и в мочеточнике приводит к снижению эластичности и плохим результатам после пиелопластики.

А. М. Kajbafzade et al. [29] наряду с процентным содержанием коллагена и эластина определяли индекс апоптоза в гладкомышечных клетках и количество нервных волокон при обструкции ЛМС. Для исследования участок резекции был разделен на три части: почечная лоханка выше обструкции, участок обструкции, мочеточник ниже обструкции. На основании данных исследования апоптоз в гладкомышечных клетках в области обструкции ЛМС выше ($5,68 \pm 0,18$) чем в норме ($3,60 \pm 0,11$). Содержание нервных окончаний и процентное содержание мышечных волокон значительно меньше в области обструкции ЛМС, чем у пациентов с нормальным ЛМС. Таким образом, на основании данных гистологических и гистохимических исследований можно сделать выводы, что морфологические изменения в стенке мочеточника связаны с увеличением процентного содержания коллагена, эластина и индекса апоптоза в гладкомышечных клетках и уменьшением мышечных волокон и нервных окончаний в области обструкции ЛМС.

Среди возможных причин обструкции ЛМС некоторые авторы выделяют такие, как уменьшение нитей коллагена, снижение или полная атрофия гладкомышечных нитей в ЛМС [28, 30, 31]. Предыдущие исследователи характеризуют гистологические особенности обструкции ЛМС как разрыв и повреждение мышц, снижение или атрофию гладкой мускулатуры и снижение количества нитей коллагена, в результате чего образуются свободные участки, которые приводят к обструкции ЛМС [32, 33].

Множество мнений принималось во внимание при пластике ЛМС и при изменении лоханки почки при обструкции. Некоторые авторы утверждали, что связь между возрастом и гистологическими изменениями минимальная и нет корреляции между повреждением почки и обструкцией ЛМС [5, 30]. На основании полученных данных некоторые исследователи указывают, что состояние оставленного мочеточника и лоханки после операции более важны для предсказания исхода операции. Так у пациентов с низким содержанием эластина в почечной лоханке, ЛМС и в мочеточнике наблюдается лучший результат спустя шесть месяцев после пиелопластики ($P < 0,0001$) [19, 27]. Увеличение эластина в почечной лоханке и в мочеточнике приводит к снижению эластичности и плохим результатам после пиелопластики. Существует прочная взаимосвязь между мышечным апоптозом и процентным соотношением коллагена и нитей эластина в различных пропорциях в области обструкции ЛМС, так же как и в сегменте с нормальными тканями. Поэтому можно предположить, что мышечный апоптоз играет побудительную роль в индуцировании последующих фиброзных изменений в области обструкции ЛМС [34, 35]. В поддержку этой гипотезы следует отметить, что несмотря на физиологическую роль апоптоза в нормальном развитии многих органов, в патологических условиях удаление апоптотических клеток посредством фагоцитоза может провоцировать сильные фиброгенные сигналы, особенно через TGF- β (Transforming growth factor- β) [15, 36]. Интересно, что G. M. Seremetis и M. Maizels описали более высокое содержание TGF- β в почечной лоханке у пациентов с обструкцией ЛМС [36, 37], что, по их мнению, вызвано отложением коллагена и преобразованием стенки почечной лоханки в ответ на обструкцию.

Таким образом, продолжающаяся в литературе дискуссия о патоморфологических изменениях при обструкции ЛМС, позволит в дальнейшем выработать ряд факторов для прогнозирования отдаленных результатов реконструктивных вмешательств на ЛМС.

Литература

1. Hanna M. K., Jeffs R. D., Sturgess J. M., Barkin M. Ureteral structure and ultrastructure. Part II. Congenital ureteropelvic junction obstruction and primary obstructive megaureter // J. Urol. 1976. Vol. 116(6). P. 725–730.
2. Hanna M. K., Jeffs R. D., Sturgess J. M., Barkin M. Ureteral structure and ultrastructure. Part II. Congenital UPJ obstruction and primary obstructive megaureter // J. Urol. 1976. Vol. 116. P. 725–730.
3. Notley R. G. The structural basis for normal and abnormal ureteric motility // Annals of the Royal College and Surgeons of England. 1971. Vol. 49. P. 250–267.
4. Notley R. G. Electronic microscopy of the primary obstructive megaureter // Br. J. Urol. 1972. Vol. 44. P. 229–234.
5. Ross R., Klebanoff S. J. The smooth muscle cell. I. in vivo synthesis of connective tissue proteins // J. Cell. Biology. 1971. Vol. 50. P. 159–171.
6. Chevalier R. L. Molecular and cellular pathophysiology of obstructive nephropathy // Pediatr Nephrol. 1999. Vol. 13. P. 612.
7. Notley R. G. Electronic microscopy of the upper ureter and the pelviureteric junction // Br. J. Urol. 1968. Vol. 40. P. 37–52.
8. Hoenig D. M., Shalhal A. L., Elbahnasy A. M. et al. Impact of etiology of secondary ureteropelvic junction obstruction on outcome of endopyelotomy // J. Endourol. 1998. Vol. 12 (2). P. 131–133.
9. Ростовская В. В., Казанская И. В., Демидов А. А., Бабанин И. Л. Функциональная обструкция мочеточника у детей с гидронефрозом: Пленум правления российского общества урологов. М., 2007. С. 582–583.
10. Ростовская В. В., Сухоруков В. С., Невструева В. В. Необструктивная форма гидронефроза у детей: Морфологические особенности. Пленум правления российского общества урологов. М., 2007. С. 583–584.
11. Kench P. A morphometric study of the pelvi-ureteric junction and review of the pathogenesis of upper ureteric obstruction // Pathology. 1982. Vol. 14 (3). P. 309–312.
12. Starr N. T., Maizels M. et al. Microanatomy and morphometry of the hydronephrotic obstructed renal pelvis in asymptomatic infants // J. Urol. 1992. Vol. 148 (2). P. 519–524.
13. Zhang P. L., Peters, C. A., Rosen S. UPJ obstruction: morphological and clinical studies // Pediatr. Nephrol. 2000. Vol. 14. P. 820.
14. Demirebilek S., Edali M. N., Gurunluoglu K. et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor and synaptophysin expression in pelviureteral junction obstruction // Urology. 2006. Vol. 67 (2). P. 400–405.
15. Fadok V. A., Bratton D. L., Konowal A. et al. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF // J. Clin. Invest. 1998. Vol. 101. P. 890.
16. Allen J. M., Rodrigo J., Kerle D. J. et al. Neuropeptide Y (NPY)-containing nerves in mammalian ureter // Urology. 1990. Vol. 35. P. 81.
17. Knerr I., Dittrich K., Miller J., Kummer W. et al. Alteration of neuronal and endothelial nitric oxide synthase and neuropeptide Y in congenital ureteropelvic junction obstruction // Urol. Res. 2001. Vol. 29. P. 2.
18. Hesse M., Diemer T., Haenze J. et al. Congenital unilateral ureteropelvic junction obstruction of the rat: a useful animal model for human ureteropelvic junction obstruction? // Urology. 2004. Vol. 63(1). P. 190–194.
19. Wang Y., Puri P., Hassan J. Abnormal innervation and altered nerve growth factor messenger ribonucleic acid expression in UPJ obstruction // J. Urol. 1995. Vol. 154. P. 679–683.
20. Thoenen H., Barde Y. A. Physiology of nerve growth factor // Physiol. Rev. 1980. Vol. 60. P. 1284.

21. McCloskey K. D., Gurney A. M. Kit positive cells in the guinea pig bladder // J. Urol. 2002. Vol. 168. P. 832.
22. Solari V., Piotrowska A. P., Puri P. Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction // J. Urol. 2003. Vol. 170. P. 2420–2422.
23. Huizinga J. D., Thuneberg L., Kluppel M. Wkit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity // Nature. 1995. Vol. 373. P. 347.
24. Rolle U., Piotrowska A. P., Puri P. Altered distribution of interstitial cells of Cajal in Hirschsprung disease // Arch. Pathol. Lab. Med. 2002. Vol. 126. P. 928.
25. Publicover N. G., Hammond E. M., Sanders K. M. Amplification of nitric oxide signaling by interstitial cells isolated from canine colon // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993. Vol. 90. P. 2087.
26. Isozaki K., Hirota S., Miyagawa J. et al. Deficiency of c-kit⁺ cells in patients with a myopathic form of chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction. // Am. J. Gastroenterol. 1992. Vol. 92. P. 332.
27. Kim D. S., Noh J. Y., Jeong H. J. et al. Elastin content of the renal pelvis and ureter determines post-pyeloplasty recovery // J. Urol. 2005. Vol. 173. P. 962.
28. Mille Hosgor M., Karaca I., Ulukus C. et al. Structural changes of smooth muscle in congenital ureteropelvic junction obstruction // J. Pediatr. Surg. 2005. Vol. 40(10). P. 1632–1636.
29. Kajbafzade A. M., Payabvash S., Salmasi A. H et al. Smooth muscle cell apoptosis and defective neural development in congenital UPJ // J. Urol. 2006. Vol. 176. P. 718–723.
30. Lima G., Ferraraccio F., Iaccarino F. et al. Pelviureteric junction obstruction: correlation of renal cell apoptosis and differential renal function // J. Urol. 2003. Vol. 169. P. 2335.
31. Murakamo M., Nonomura K., Yamashita T. et al. Structural changes of collagen components and diminution of nerves in congenital UPJ obstruction // J. Urol. 1997. Vol. 157. P. 1963.
32. Barde Y. A. Trophic factor and neuronal survival // Neuron. 1989. Vol. 2. P. 1525.
33. Chevalier R. L. Molecular and cellular pathophysiology of obstructive nephropathy // Pediatr Nephrol. 1999. Vol. 13. P. 612.
34. Poulakis V., Witzsch U., Schutheiss D. et al. History of ureteropelvic junction obstruction repair (pyeloplasty). From Tredelenburg (1886) to the present // Urologe A. 2004. Vol. 43 (12). P. 1544–1559.
35. Williams B., Tareen B., Resnick M. I. Pathophysiology and treatment of ureteropelvic junction obstruction // Curr. Urol. Rep. 2007. Vol. 8 (2). P. 111–117.
36. Seremetis G. M., Maizels M. TGF-beta mRNA expression in the renal pelvis after experimental and clinical UPJ obstruction // J. Urol. 1996. Vol. 156. P. 261.
37. Harish J., Joshi K., Rao K. et al. Pelviureteric junction obstruction how much is the extend of the upper ureter with defective innervation needing resection? // J. Pediatr. Surg. 2003. Vol. 38. P. 1194–1198.

Статья поступила в редакцию 22 января 2010 г.