

# МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СТЕНКИ МОЧЕТОЧНИКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ УРЕТЕРОЛИТИАЗА

*В.Н. Лесовой, И.И. Яковцова, С.В. Данилюк, Р.В. Стецишин*

*Харьковский национальный медицинский университет  
Харьковская медицинская академия последипломного образования*

**Введение.** Заболеваемость мочекаменной болезнью в мире неуклонно растет и в настоящее время составляет 1,4–5,2% от общего количества населения [1]. По данным Bagley D.H. (2003) на камни мочеточника приходится до 50% всех клинических случаев мочекаменной болезни, помимо этого считают, что локализация конкремента в мочеточнике более коварна, чем его пребывание в чашечно-лоханочной системе почки [2].

Более того, даже наличие камня небольших размеров вследствие узкого просвета мочеточника может приводить к грозным осложнениям и вызвать острое нарушение оттока мочи, вплоть до гибели почки [3].

В настоящее время при определении лечебной тактики у больных со сложными камнями мочеточника, наибольшие трудности возникают не с выбором метода лечения, а с предполагаемой первичной клинической эффективностью лечения [4].

Следует отметить, что на данный момент существует проблема недостатка исходной диагностической информации, вызванной ограниченными возможностями отдельных методов клиничко-инструментальных и клиничко-лабораторных. Недостаточно изученными остаются патоморфологические изменения стенки мочеточника в зоне обструкции.

**Цель исследования:** изучить патоморфологические изменения гистоструктуры стенки мочеточника подопытных животных на светооптическом уровне в зоне обструкции в сроки 7–8 и 12–14 суток.

**Материал и методы исследования.** В проведенных экспериментальных исследованиях моделирование уретеролитиаза у лабораторных животных отображает нарушения, подобные происходящим у больных с камнями мочеточника, а также позволяет изучить факторы, способствующие отхождению инородного тела из мочеточника, а затем проследить возможные морфофункциональные изменения [5].

Экспериментальные исследования для моделирования обструкции мочеточника имитатором конкремента выполнены на 48 беспородных кроликах массой от 2,8 до 3,1 кг, с дальнейшим морфологическим исследованием состояния стенки мочеточника в зоне обструкции на 7–8-е и 12–14-е сутки.

Для моделирования обструкции после вскрытия брюшной полости, под мочеточник подводили держалку из монокриловой нити. Концы нити проводили в просвет силиконовой трубки с внутренним диаметром 5 мм и длиной до 4 см. Участок мочеточника подтягивали в просвет трубки в виде петли 0,4 см. Одним из концов нитей прошивали стенку трубки и завязывали хирургическим узлом. Брюшную полость затем ушивали. Животных наблюдали в течение 7–8 и 12–14 суток. Оперативные вмешательства проводились у кроликов, наркотизированных кетаминном (0,1 мг/1000 г массы животного). Животных выводили из эксперимента путем внутривенного введения 5,0 мл 25%-ного раствора  $MgSO_4$  либо чрезмерной дозы тиопентала натрия (200 мг/1000 г массы животного). Все манипуляции с животными проводились в соответствии с положениями Закона Украины «Про захист тварин від жорстокого поводження» и Европейской конвенции по защите позвоночных животных [6, 7].

Для микроскопического исследования фрагменты мочеточников после фиксации в 10%-ном растворе нейтрального формалина по стандартизированной методике обезжизивали в этаноле возрастающей концентрации, а потом заливали в парафиновые блоки [8]. Гистологические срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, соединительную ткань окрашивали по методу Ван-Гизона [9]. Препараты изучали и фотографировали с помощью фотоаппарата Canon PowerShot A510 и микроскопа Leica DM LS2.

**Результаты и их обсуждение.** Предложенная в нашем исследовании экспериментальная

модель с воспроизведением уретеролитиаза у лабораторных животных, как наиболее отображающая таковую при сложных камнях мочеточника, позволила изучить ряд факторов, способствующих отхождению инородного тела из мочеточника, а также проследить возможные морфо-функциональные и структурные изменения, подобные происходящим у больных с камнями мочеточника.

При создании обструкции мочеточника имитатором камня в течение 7–8 суток слизистая оболочка была фрагментирована, с выраженными дистрофическими и некротическими изменениями. Наибольшая сохранность эпителия с наличием участков поверхностного слоя слизистой отмечалась в зонах складок слизистой оболочки мочеточника. Большинство сохранившихся эпителиальных клеток были с признаками глубоких дистрофических изменений, ядра эпителиоцитов – с признаками кариопикноза, а иногда и фрагментации, неравномерным распределением (конденсацией) хроматина (рис. 1).

На значительных по протяженности участках слизистой оболочки эпителиальные клетки отсутствовали, на поверхности базальной мембраны определялся тканевый детрит с фрагментами эпителиоцитов, включением нитей фибрина и клеток крови.

На всем протяжении отмечалась умеренная воспалительная инфильтрация слизистой оболочки и нижележащих слоев стенки мочеточника, с преобладанием в воспалительном инфильтрате полиморфноядерных лейкоцитов (рис. 2).

В подслизистом слое мочеточника обнаруживались явления дезорганизации соединитель-

нотканых структур с признаками мукоидного и фибриноидного набухания.

При дальнейшей деструкции соединительной ткани отмечались мелкие очаги фибриноидного некроза с деструкцией, потерей фибриллярности и гомогенизацией пучков коллагеновых волокон (рис. 3).

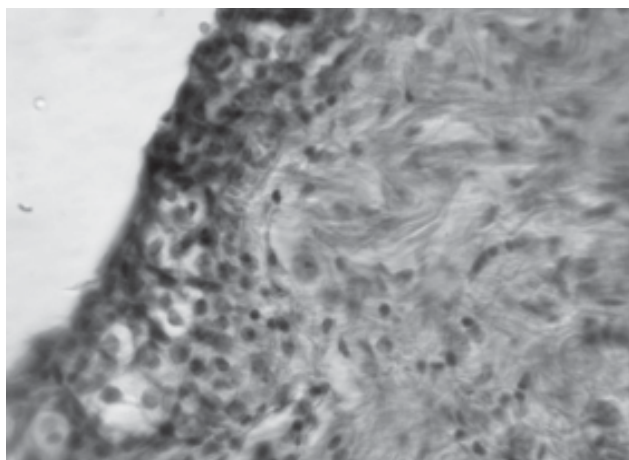
Степень выраженности местных нарушений кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла имела неравномерный характер: большинство сосудов были резко расширенными за счет выраженного полнокровия, часть артериальных сосудов находилась в спазмированном состоянии.

В значительной части сосудов были выявлены острые нарушения гемомикроциркуляции с признаками пристеночного тромбоза, скопление и краевое стояние нейтрофилов с признаками миграции за пределы сосудистой стенки.

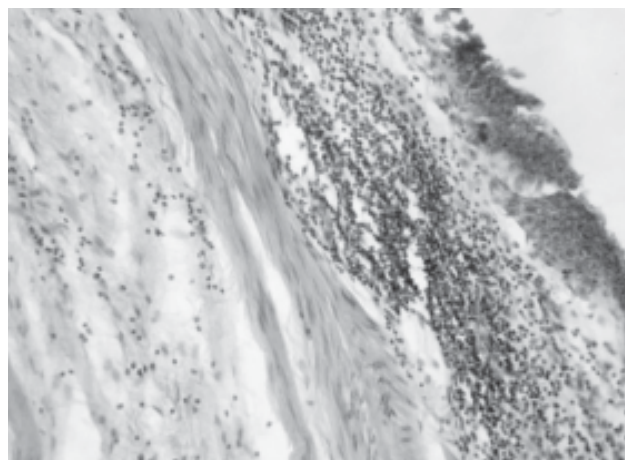
В части сосудов отмечалась смазанность слоев стенки, фрагментация мышечной пластинки, очаговые некрозы эндотелия. Периваскулярно отмечались экстравазаты элементов крови, что является морфологическим признаком нарушения проницаемости и целостности сосудистой стенки (рис. 4).

В мышечном слое стенки мочеточника отмечались очаговые кровоизлияния и воспалительные инфильтраты, отек соединительнотканых прослоек, локальные повреждения миоцитов разной степени выраженности (варьировали от вакуольной дистрофии до миоцитолита и некроза), что проявлялось мозаичностью интенсивности окраски миоцитов (рис. 5).

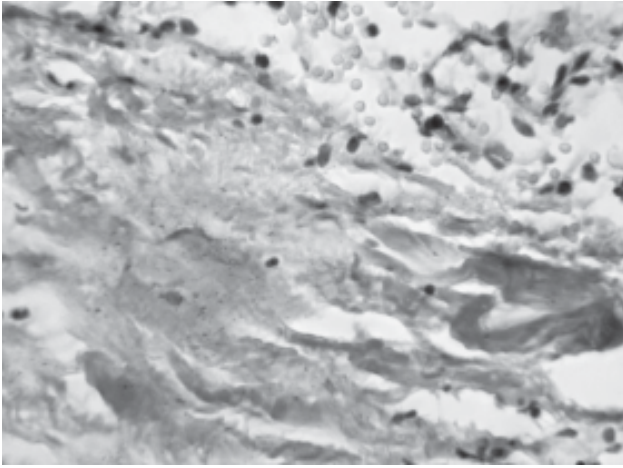
При исследовании стенки мочеточника кролика после нахождения в его просвете ими-



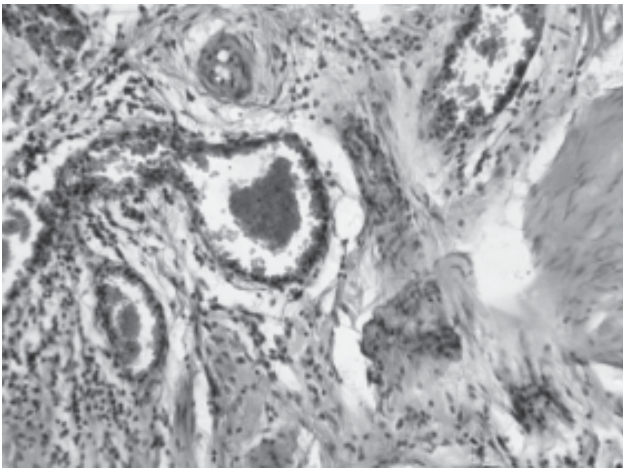
**Рис. 1.** Стенка мочеточника при обструкции имитатором камня на протяжении 7 суток. Некробиотические изменения слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400



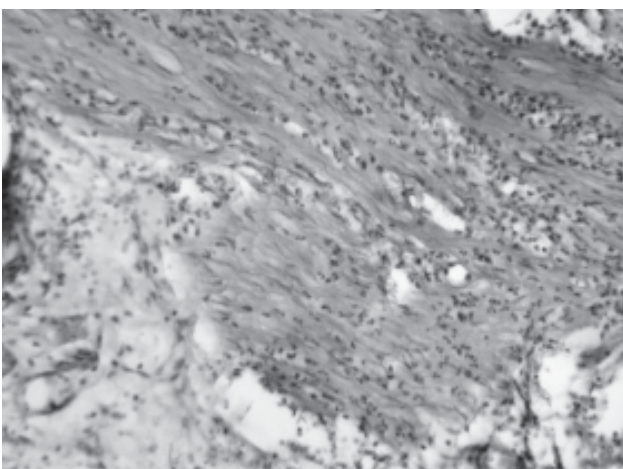
**Рис. 2.** Стенка мочеточника при обструкции имитатором камня на протяжении 7 суток. Некроз эпителия, диффузно-очаговая воспалительная инфильтрация стенки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200



**Рис. 3.** Стенка мочеточника при обструкции имитатором камня на протяжении 7 суток. Разволокнение и потеря фибриллярности коллагеновых волокон. Окраска по методу Ван-Гизона. Ув. 400



**Рис. 4.** Стенка мочеточника при обструкции имитатором камня на протяжении 8 суток. Тромбозы сосудов, спазм артериолы, периваскулярная воспалительная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200



**Рис. 5.** Стенка мочеточника при обструкции имитатором камня на протяжении 7 суток. Мозаичность окраски миоцитов, очаги миоцитолита с воспалительной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

татора конкремента в течение 12–14 суток отмечалась десквамация эпителиоцитов практически на всем протяжении слизистой оболочки.

На поверхности оголенной базальной мембраны обнаруживались лишь фрагментированные клетки базального слоя эпителия и тканевый детрит, состоящий из некротизированных эпителиоцитов, лейкоцитов, эритроцитов, нитей фибрина.

У большинства сохранившихся эпителиоцитов ядра имели признаки кариопикноза и кариорексиса.

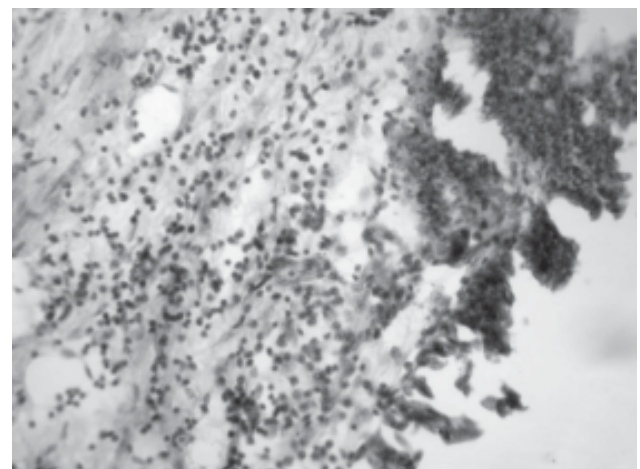
В частично сохранившемся базальном слое переходного эпителия отмечалось расширение межклеточных промежутков и потеря межклеточных связей, что возможно является следствием разрушения десмосом.

Нарушение десмосомальных контактов приводит к снижению барьерной функции эпителия и к повышению его проницаемости для жидкости, тем самым усиливая отек подслизистого и мышечного слоев мочеточника (рис. 6).

Структуры базальной мембраны отечны, отмечается нарушение организации волокон соединительной ткани за счет мелких очагов мукоидного и фибриноидного набухания с неравномерным окрашиванием и гомогенизацией волокон.

В подслизистом слое выявлена неравномерность кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла. Часть сосудов запустевает, другие, наоборот, паретически расширены с выраженными признаками острого нарушения гемодинамики.

Периваскулярно отмечались обширные эритроцитарные экстравазаты, отложения гемо-



**Рис. 6.** Стенка мочеточника при обструкции имитатором камня на протяжении 14 суток. Некроз эпителия с наличием тканевого детрита и интенсивной лейкоцитарной инфильтрацией, отек подслизистого слоя. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

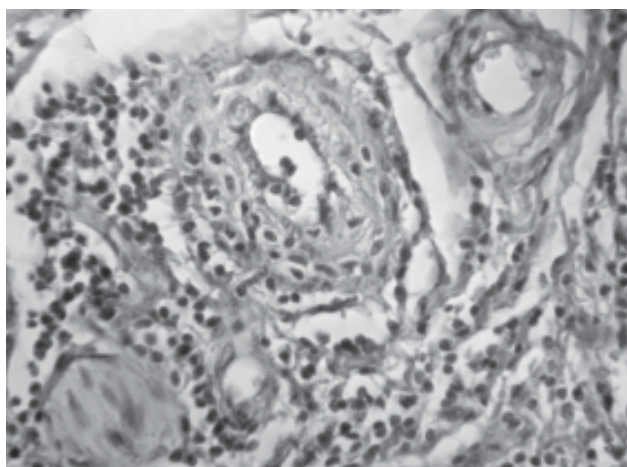
сидерина, множество гемосидерофагов, что подтверждает прогрессирующее и пролонгированное во времени нарушение проницаемости и целостности стенок сосудов.

Вдоль сосудов образовывались футляры из межклеточной жидкости, тканевого детрита из разрушенных волокон коллагена и фибрина, воспалительные инфильтраты, в клеточном составе которых преобладают полиморфно-ядерные лейкоциты.

При этом, преимущественно в артериях мелкого калибра, отмечались явления спазма, что проявлялось резким уменьшением просвета сосуда, утолщением стенки с признаками отека и плазматического пропитывания, фрагментацией эластической мембраны, очаговыми некробиотическими изменениями эндотелиоцитов.

Отмечалось утолщение мышечного слоя стенок сосудов микроциркуляторного русла, преимущественно артериол, за счет гипертрофии миоцитов. Мышечные клетки стенки таких сосудов имели мозаичную окраску с просветлением цитоплазмы за счет отека и дистрофических изменений. Между мышечными пучками стенки сосудов формировались щели в результате выраженного отека (рис. 7).

Соединительнотканые структуры подслизистого слоя были отечны, отмечалась очаговая инфильтрация лейкоцитами, выявлялись участки мукоидного, фибриноидного набухания и очаговых фибриноидных некрозов. Волокна коллагена неравномерной толщины с утолщенными гиалинизированными участками, очагово разволокнены с нарушением упорядоченности расположения пучков, перемежаются с также неравномерно утолщенными эластическими волокнами.



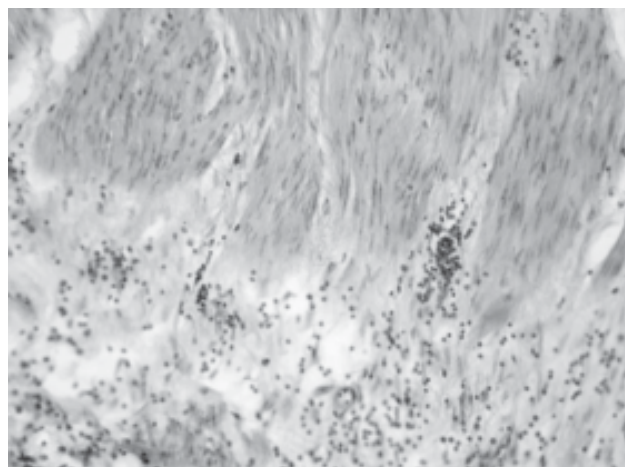
**Рис. 7.** Стенка мочеточника при обструкции имитатором камня на протяжении 14 суток.

**Отек и фрагментация мышечного слоя, воспалительная инфильтрация стенки артериолы. Окраска по методу Ван-Гизона. Ув. 200**

Все слои стенки мочеточника инфильтрированы полиморфно-ядерными лейкоцитами с наличием единичных макрофагов, максимально выраженная воспалительная инфильтрация выявлялась в стромальном периваскулярном компоненте.

Морфологическое исследование мышечного слоя стенки мочеточника указывает на морфологическую гетерогенность миоцитов за счет чередования участков диссеминированных дистрофических повреждений миоцитов, очагового миоцитолита, зон с признаками резорбции некротизированных клеток и организации. Явления альтерации и атрофии миоцитов сопровождались очаговым отеком и мелкими очагами пролиферации соединительнотканых клеточных элементов в интерстиции. В межмышечных прослойках соединительной ткани отмечалась интенсивная лейкоцитарная инфильтрация с признаками мукоидного и фибриноидного набухания, некрозов, межучного отека (рис. 8).

Проведенное комплексное морфологическое исследование показало, что при нахождении конкремента в просвете мочеточника в сроки от 7 до 14 суток выявлены патологические изменения во всех слоях слизистой оболочки. В первую очередь, следует отметить стойкую тенденцию к потере эпителиального слоя с обнажением базальной мембраны и подлежащей собственной пластинки слизистой оболочки. Реакция слизистой оболочки мочеточника на длительное травмирующее воздействие проявлялась в виде воспалительной реакции, которая реализовалась очаговой и диффузной, преимущественно лейкоцитарной инфильтрацией, захватывающей все слои мочеточника.



**Рис. 8.** Стенка мочеточника при обструкции имитатором камня на протяжении 14 суток.

**Дистрофические и некротические изменения мышечного слоя. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200**

Кровенаполнение капилляров и сосудов варьировало от наличия запустевших, паретически расширенных сосудов до полнокровных (с признаками агрегации эритроцитов). Выраженные нарушения кровоснабжения стенки мочеточника в сочетании с длительным травмирующим воздействием привели к таким тяжелым изменениям, как появление очагов некроза. Одновременно отмечалась реакция соединительной ткани. В собственной пластинке слизистой оболочки выраженный отек сопровождался фрагментацией соединительнотканых волокон и их деструкцией. При этом в подслизистой оболочке и межмышечных прослойках количество коллагеновых волокон увеличивалось, появлялась очаговая пролиферация эластических волокон. При сравнительном анализе морфологических изменений отмечалась наибольшая выраженность и распространенность патологических изменений при сроке обструкции мочеточника продолжительностью 12–14 суток.

Выявление очагов некроза у животных в модельном эксперименте со сроком заболевания 7–8 суток (по аналогии с уретеролитиазом у пациентов) свидетельствовало о возможном развитии мелкоочаговых необратимых изменений в тканях даже при непродолжительном нахождении камня в просвете мочеточника. Наиболее выраженные изменения гистоархитектоники слизистой оболочки мочеточника и развития склеротических процессов в подслизистой и мышечной оболочках наблюдаются в сроки обструкции мочеточника в более поздние сроки (12–14 суток).

### Список литературы

1. Вошула В. И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика / В. И. Вошула. — Минск: ВЭВЭР, 2006. — 268 с.
2. Ureteral calculi / D. H. Bagley, E. Higashira, N. R. Netto [et al.] // *Stone disease*. — 2003. — № 12(134). — P. 151–172.
3. Сохин С. А., Мельник В. В. Комплексное лечение при хроническом обструктивном пиелонефрите // *Укр. мед. часопис*. — 2012. — № 2(88). — С. 84–85.
4. Боржієвський А. Ц. Сучасні алгоритми лікування хворих на сечокам'яну хворобу / А. Ц. Боржієвський // *Урологія*. — 2005. — № 2. — С. 39–42.
5. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. 3-е изд., перераб. и доп. / И. П. Западнюк [и др.] — К.: Вища школа, 1983. — С. 216, 268.
6. Закон України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» // *Відомості Верховної Ради України*. — 2006. — № 27. — С. 230.
7. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*. — Council of Europe, Strasbourg, 1986. — 53 p.
8. Жаров А. В. Патоморфологические методика / А. В. Жаров, И. В. Иванов, А. П. Стрельников. — М.: Колос, 2000. — 400 с.
9. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Петров — М.: Медицина, 1996. — 548 с.

### Выводы.

При фиксации конкремента в просвете мочеточника более 7 суток в стенке органа развиваются изменения, способствующие повышенной травматизации стенки мочеточника во время эндоскопической операции. То есть, при длительности стояния конкремента в мочеточнике более 7–8 суток появляются дополнительные риски травматизации стенки мочеточника и возможности развития осложнений при эндоскопическом лечении уретеролитиаза.

При стоянии камня в мочеточнике более 12 суток изменения имеют большую выраженность и распространенность, что значительно повышает вероятность травматизации стенки мочеточника и может стать дополнительным фактором осложнений во всех сроках лечения уретеролитиаза.

Помимо этого, учитывая выраженность изменений стенки мочеточника, данные сроки стояния конкремента требуют соответствующей длительности использования мочеточниковых стентов. Последние в данном случае играют роль протекторов, способствующих оптимальному восстановлению слоев стенки мочеточника, предохраняют от образования стриктур и деформаций просвета мочеточника в отдаленные сроки лечения.

Длительное стояние камня в мочеточнике является дополнительным фактором, требующим использования лечебных методик, минимально травмирующих стенку мочеточника, в частности лазерной литотрипсии, вне зависимости от размеров, локализации и плотности камня.

## Реферат

### МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СТІНКИ СЕЧОВОДУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ УРЕТЕРОЛІТІАЗУ

В.М. Лісовий, І.І. Яковцова,  
С.В. Данилюк, Р.В. Стецишин

Метою дослідження було вивчення на світлооптичному рівні патоморфологічних змін гістоструктури стінки сечоводу в експерименті. Модель відтворена на 16 безпородних кролях з подальшим морфологічним дослідженням стану стінки сечоводу в зоні обструкції на 7–8-му і 12–14-ту добу. При тривалості перебування конкременту в сечоводі понад 7–8 діб з'являються додаткові ризики травмування стінки сечоводу і можливості розвитку ускладнень при ендоскопічному лікуванні уретеролітазу. До 12 діб зміни суттєво збільшуються та поширюються, що значно підвищує ймовірність травмування стінки сечоводу і може стати додатковим чинником ускладнень у всіх термінах лікування уретеролітазу. З огляду на ступінь змін стінки сечоводу, дані терміни перебування конкременту вимагають відповідної тривалості використання сечовідних стентів, які відіграють роль протекторів і сприяють оптимальному відновленню шарів стінки сечоводу, оберігають від утворення стриктур і деформацій просвіту сечоводу у віддалені терміни лікування. Тривале перебування каменя в сечоводі є додатковим фактором, який вимагає використання лікувальних методик, що мінімально травмують стінку сечоводу, зокрема лазерної літотрипсії, незалежно від розмірів, локалізації та щільності каменя.

**Ключові слова:** сечокам'яна хвороба, уретеролітаз, патоморфологічні зміни.

### Адреса для листування

В.М. Лісовий  
E-mail: urology.edu.ua@gmail.com

## Summary

### MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE URETER WALL IN THE EXPERIMENTAL MODELING OF URETEROLITHIASIS

V.N. Lesovoy, I.I. Yakovtova,  
S.V. Danilyuk, R.V. Stetsishin

The aim of the study was to study at the light-optical level the pathomorphological changes in the histological structure of the ureter wall in an experiment. The model was reproduced on 16 mongrel rabbits with further morphological examination of the ureteral wall in the obstruction zone on the 7th–8th and 12th–14th days.

With the duration of standing of the calculus in the ureter more than 7–8 days there are additional risks of traumatization of the ureter's wall and the possibility of complications development in endoscopic treatment of ureterolithiasis. By the 12th day, the changes are more pronounced and more prevalent, which significantly increases the likelihood of trauma to the ureter wall and may become an additional factor of complications in all periods of treatment of ureterolithiasis. Given the severity of changes in the ureter's wall, these dates require the appropriate duration of use of the ureteral stents, which play the role of protectors and contribute to the optimal restoration of the layers of the ureter wall, protect against the formation of strictures and ureteral lumen deformations at long-term treatment.

The prolonged standing of the stone in the ureter is an additional factor that requires the use of medical techniques that minimally injure the ureter wall, in particular laser lithotripsy, regardless of the size, localization and density of the stone.

**Keywords:** urolithiasis, ureterolithiasis, pathomorphological changes.