

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 616.66-007.26-008.939.629-091.8

А.С. Марченко, И.Е. Смирнов, С.Н. Зоркин, Л.Е. Жезус, Ж.Л. Пиппи-Салле

ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ КОЛЛАГЕНОВ УРЕТРЫ ПРИ ГИПОСПАДИИ У ДЕТЕЙ

ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Представлены данные клинических и экспериментальных исследований экспрессии коллагенов при разных способах оперативной коррекции гипоспадии у детей: путем иссечения уретральной пластинки с последующей тубуляризацией (метод ТИР) и с использованием дорзального листка крайней плоти (ТИРГ). Установлено функциональное улучшение изученных параметров урофлоуметрии (УФ) с увеличением времени после коррекции гипоспадии методом иссечения уретральной пластинки с последующей тубуляризацией. Разработана оригинальная экспериментальная модель гипоспадии для исследования биофизических свойств уретры после уретропластики путем прямого измерения давления в изолированном уретральном сегменте. Впервые установлено отсутствие коллагена III типа в биоптатах гипоспадийной уретральной пластинки у детей, которое приводило к нарушению формирования эластичности уретры, определяло изменения показателей УФ в послеоперационном периоде и может быть молекулярным критерием эффективности коррекции гипоспадии у детей.

Ключевые слова: гипоспадия у детей, эластичность уретры, оперативная коррекция гипоспадии, экспрессия коллагенов

A. S. Marchenko, I. E. Smirnov, S. N. Zorkin, L. E. Jesus, J. L. Pippi Salle

CHANGES IN THE EXPRESSION OF URETHRAL COLLAGENS IN HYPOSPADIAS IN CHILDREN

¹Scientific Centre of Child Healthcare, 2, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, Russian Federation, 119991; ²Divisions of Pediatric Surgery, Pediatrics and Pathology, Antônio Pedro University Hospital, Federal Fluminense University, Rio de Janeiro, Brazil; ³Division of Urology, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, 555 University Ave. Rm M299, Toronto, ON M5G 1X8, Canada.

There are presented data of clinical and experimental studies of the expression of collagens in different techniques for surgical correction of hypospadias in children: by way of incision along urethral plate followed by tubularization (the technique of 'tubularized incised plate urethroplasty' or TIP) and with the adding a graft to the raw area in the incised plate (TIPEG). There was established functional improvement of the studied uroflowmetry parameters with increasing time after the correction of hypospadias by the urethroplasty technique of 'tubularized incised plate urethroplasty'. An original experimental model of hypospadias for the study of biophysical properties of the urethra after the urethroplasty by direct measurement of pressure in the isolated urethral segment has been developed. For the first time there was established the absence of collagen type III in the bioplates of urethral plate in hypospadias in children, that leads to the disturbance of the formation of the elasticity of the urethra, determines the changes in indices of uroflowmetry in the postoperative period and may be a molecular criterion of efficacy of correction of hypospadias in children.

Key words: hypospadias in children, elasticity of the urethra, surgical correction of hypospadias, expression of collagen

Гипоспадия является актуальной проблемой педиатрии, поскольку частота различных форм этой патологии в последние годы значительно увеличилась, а клинические проявления характеризуются тяжестью течения, нарушением качества жизни, ранней инвалидизацией больных [1–5]. Основным методом лечения гипоспадии является иссечение уретральной пластинки с последующей тубуляризацией (метод ТИР) [6]. Однако после коррекции по методике ТИР были отмечены нарушения урофлоуметрии (УФ) по обструктивному типу при отсутствии механического стеноза [7, 8]. Был предложен модифицированный метод коррекции гипоспадии путем сочетания иссечения уретральной пластинки с последующей тубуляризацией и дополнительной имплантацией внутреннего листка крайней плоти (ТИРГ) [9–11]. Однако пока неясна природа тканевых перестроек и не определены изменения коллагена и эластина в уретральной пластинке [12, 13]. Полагают, что после коррекции гипо-

спадии эти белки, имеющие неравномерное распределение в тканях, могут определять биологические свойства эластина и биофизические изменения в уретре [14]. При этом диагностическая значимость экспрессии данных белков и их функций в тканях уретры при коррекции гипоспадии у детей недостаточно изучены, что определило цель настоящей работы – установить особенности экспрессии коллагенов уретры при различных формах гипоспадии для оптимизации выбора методики оперативной коррекции и прогнозирования функциональных результатов лечения этих пороков у детей.

Материалы и методы

Работа выполнена в урологическом отделении и лаборатории патофизиологии с блоком радионуклидных исследований НИИ педиатрии ФГБУ НЦЗД РАМН, а также в отделении урологии (зав. – проф. Ж.Л. Пиппи-Салле) и лаборатории патофизиологии (зав. – проф. Г.Тэйлор) медицинского центра SickKids, Торонто (Канада). На проведение исследований было получено согласие локального

Для корреспонденции: Марченко Александр Сергеевич, аспирант урологического отделения НИИ педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, e-mail: marchenko@nczd.ru

этического комитета и информированное согласие больных детей или их родителей.

В исследование было включено 95 детей в возрасте от 3 до 17 лет с различными формами гипоспадии. Все дети были комплексно обследованы; проанализированы данные УФ, выполненной при катамнестическом наблюдении после проведенных операций по методам TIP и TIPG. УФ проводили с использованием урофлоуметра Urocap III Laborie Medical Technologies (Канада) у 50 мальчиков через 1 год после оперативной коррекции, из них 40 детей были оперированы по поводу дистальных форм и 10 больных – проксимальных форм гипоспадии. Повторная УФ была выполнена через 7 лет после оперативного лечения у 37 детей из 50 при очередном катамнестическом обследовании. При этом документировали 2–3 мочеиспускания, одно из них с наибольшими значениями максимальной объемной скорости потока мочи (Q_{max}) принимали за верхнюю границу базовой оценки. Данные УФ были оценены по форме и объему мочеиспускания. Остаточный объем мочи оценивали с помощью УЗИ, а его уровень более 5 мл считали значимым. Для оценки Q_{max} использовали стандартизованные возрастные номограммы. Показатель Q_{max} ниже 5-го перцентиля считали обструктивным, выше 25-го перцентиля – нормальным, промежуток между 5-м и 25-м перцентилем – условно-обструктивным.

Для статистического анализа перцентильная шкала была преобразована в Z-значения и оценена с использованием непараметрического теста Вилкоксона и ранжированного корреляционного теста Спирмена.

Наряду с этим на лабораторных кроликах нами была создана экспериментальная модель гипоспадии для исследования биофизических свойств уретры путем прямого измерения давления в изолированном уретральном сегменте после проведения уретропластики методами TIP и TIPG. Все исследования осуществляли в соответствии с этическими принципами, изложенными в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментах или иных научных целях. Стандартные уретральные сегменты (уретра и кавернозные тела) были выделены оперативным путем непосредственно перед проведением исследований. Прямое измерение внутриуретрального давления проводили у 25 взрослых самцов новозеландских кроликов, которые были распределены на 3 группы: контроль (G1) – 9 животных; TIP (G2) – 8 и TIPG (G3) – 8. Измерение внутриуретрального давления проводили с помощью тензотометра (модель 207B, Dynatec Nevada Inc.), который калибровали к нулевому значению давления с тремя открытыми каналами. Уретральное давление измеряли после каждой инъекции воздуха в объеме 1, 2 и 3 мл соответственно посредством открытия канала между уретральным катетером и тензотометром. Уровень давления регистрировали после единичной инъекции для каждого объема с интервалом стабилизации, чтобы избежать изменения эластичности, индуцированной посредством повторяющегося растяжения.

В этих же группах определяли экспрессию коллагена I, III, IV, VII и XIII типов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) через 6 нед после операции. По каждому типу коллагена выделяли РНК с использованием oligoDT-праймеров и обратной транскриптазы (Invitrogen®). Праймеры были собраны и оттестированы перед применением. ДНК выделяли с помощью раствора TRIzol®. Стандартизацию результатов использовали для референтных генов b-actin и HPRT. Амплификацию проводили методом флуоресценции (SYBRgreen) с 90–100% эффективностью. Была проведена также трансмиссионная электронная микроскопия. Для гистологической оценки ткани использовали селективное окрашивание элементов соединительной ткани и коллагена по Маллори, муватомпиктохромом, пикросириусом красным. После анализа показателей УФ у больных и данных, полученных на экспериментальной модели, проводили иммуногистохимическое исследование и вестерн-блоттинг-биооптатов уретральной пластинки, взятой при оперативной коррекции гипоспадии у 45 детей.

Сравнительный и дескриптивный анализы проводили с помощью программного обеспечения (XLSTAT-Pro®, USA). Для статистического анализа использовали Kruskal-Wallis-тест, который считали значимым при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Урофлоуметрические исследования были выполнены при катамнестическом наблюдении детей после оперативной коррекции гипоспадии по методам TIP и TIPG в урологическом отделении ФГБУ НЦЗД РАМН (Москва) и отделении урологии центра SickKids (Торонто).

У 13 (26%) мальчиков были выявлены признаки обструкции и произведена дилатационная меатотомия. Результаты коррекции у 37 мальчиков были признаны удовлетворительными, и данные УФ анализировали через 1 год после операции. При этом установлено, что средние значения Q_{max} составляли 13,6 мл/с (медиана 100, диапазон 27–254, стандартное отклонение 43). У 49% больных показатель Q_{max} был ниже 5-го перцентиля (рис. 1) У тех же больных через 7 лет после оперативного лечения среднее значение Q_{max} составило 19 мл/с (медиана 16,7, диапазон 6,7–35,6, стандартное отклонение 8,1) и средний объ-

Изменения давления в уретре при разных типах коррекции гипоспадии

Объем воздуха, мл	Внутриуретральное давление, мм рт. ст.		
	G1	G2	G3
1	59,7	79,6*	110*
2	233,1	241	324,2*
3	457,9	423,1	538,2*

Примечание. Звездочка – значимость различий $p < 0,05$.

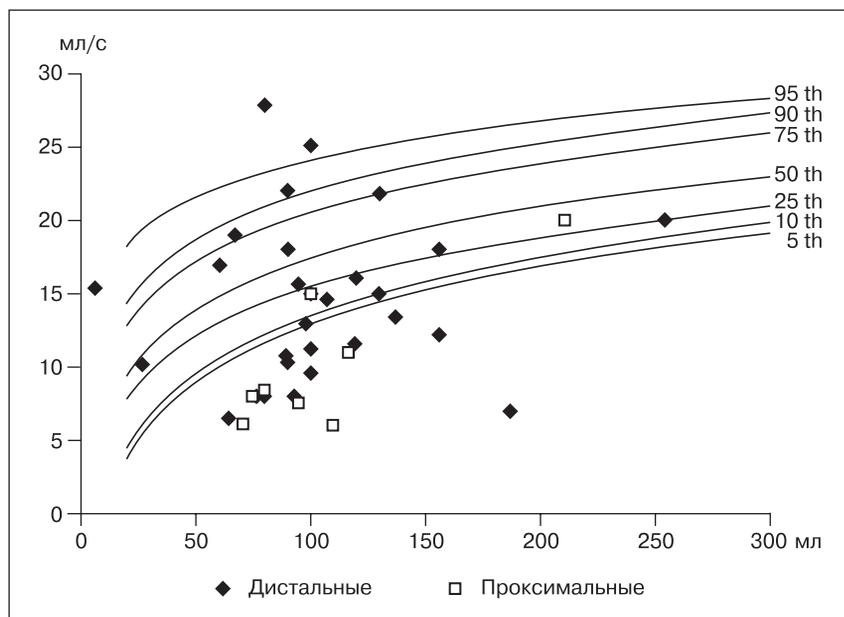


Рис. 1. Изменения УФ через 1 год после коррекции гипоспадии по методам ТРР и ТРРГ (средний возраст детей 3–6 лет).

ем мочеиспускания – 235 мл (медиана 215, диапазон 73–544, стандартное отклонение 112).

У 32% больных показатели УФ были ниже 5-го перцентиля (рис. 2). Отмечалось значительное улучшение данных УФ с возрастом ($PZ 0,00022$). В группе больных с измененной скоростью потока мочи отмечалось лишь небольшое улучшение параметров УФ (ниже 5-го перцентиля), однако у 28% обследованных данные УФ значительно улучшились и достигли 25-го перцентиля и выше.

Через 1 год после оперативной коррекции у мальчиков с проксимальными формами гипоспадии обструктивный тип потока мочи отмечался у 75% обследуемых, показатели УФ у которых находились ниже 5-го перцентиля, в сравнении с больными с дистальной формой гипоспадии, когда обструктивный тип потока наблюдался у 43% больных. Через 7 лет после оперативного лечения обструктивный тип потока мочи был у 75% пациентов с проксимальной формой гипоспадии и у 21% больных с дистальной формой. Хотя эти дети с дистальными и проксимальными формами гипоспадии имели обструктивный характер потока через 7 лет после оперативной коррекции, небольшое улучшение отмечалось в большинстве случаев (см. рис. 1 и 2).

Изменения при УФ были исследованы в широком временном промежутке после оперативной коррекции порока. Для определения тенденции к увеличению скорости потока мочи с возрастом мы построили Z-шкалу (в перцентилях) данных УФ, указывающую время в годах после проведенной оперативной

коррекции. При этом была установлена закономерность ($PZ 0,08$), согласно которой данные УФ улучшались с увеличением времени после оперативного вмешательства.

Изменения внутриуретрального давления экспериментальной модели характеризовались пропорциональным увеличением давления в зависимости от объема воздушных инъекций во всех группах. При этом значения давления были выше в группе G2 при инъекции 1 мл по сравнению с данными G1 ($p < 0,05$), и показатели в группе G3 для любых объемов инъекций были выше по сравнению с двумя другими группами ($p < 0,05$) (см. таблицу). Несмотря на тенденцию к увеличению давления в группах оперированных животных, некоторые показатели были одинаковыми у животных в различных группах, но различались в пределах своей группы, возможно, вследствие индивидуальных особенностей уретры и разной реакции на хирургическое вмешательство.

Гистологические исследования биоптатов уретральной пластинки у больных детей и в экспериментальной модели выявили хорошо окрашенные переплетенные коллагеновые волокна, между которыми визуализировалось множество фиброцитов.

У группы G2 ткани уретры демонстрировали большую коллагенизацию в вентральной части (вблизи швов), наблюдали также дезорганизация мышечных волокон и меньшее количество эластиновых волокон по сравнению с контролем. Кроме этого, в ткани уретры группы G3 отмечалась гиперплазия эпителия. В ткани уретры модели G2 не было выявлено признаков фиброзирования, что являлось свидетель-

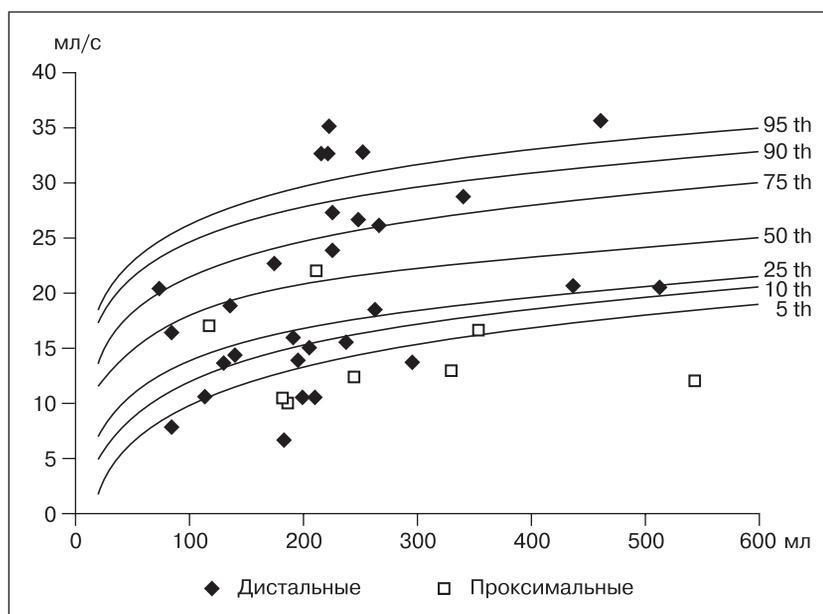


Рис. 2. Изменения УФ через 7 лет после оперативного лечения по методам ТРР и ТРРГ (средний возраст детей 8–13 лет).

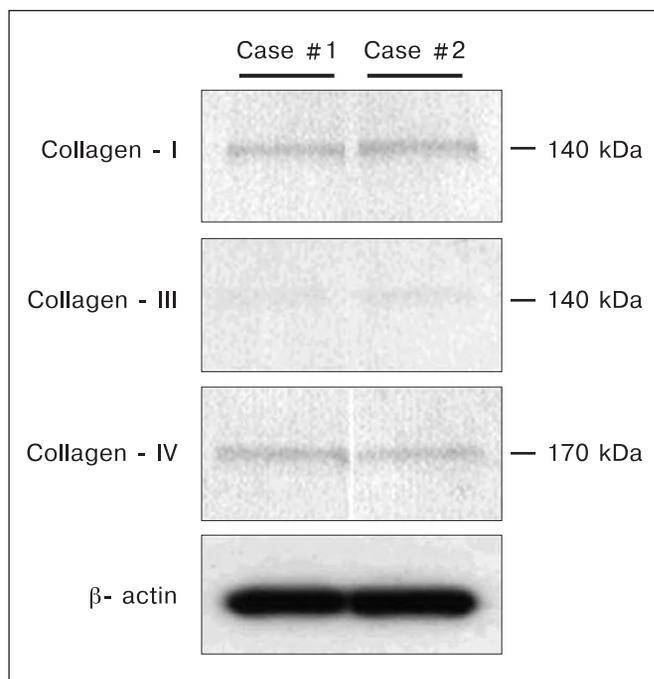


Рис. 3. Идентификация коллагена методом вестерн-блоттинга.

ством течения регенерации тканей без рубцевания на месте дорсального разреза, в то время как применение дорсального графта приводило к гиперплазии эпителия, что было одним из признаков рубцевания. Морфологический анализ эластиновых волокон продемонстрировал их меньшее содержание в контрольной группе, особенно на границе с кавернозным телом. Наибольшее их количество было обнаружено с вентральной стороны. Ткани уретры в группах G1 и G2 демонстрировали обратную корреляцию между количеством эластиновых волокон и величинами сопротивления при инсuffляции воздуха. Для группы G3 между ними была выявлена тесная корреляция. Эти данные свидетельствуют, что концентрация эластиновых волокон в ткани уретры не является основной детерминантой уретральной растяжимости.

Иммуногистохимические исследования биоптатов уретры у детей были проведены для оценки распределения различных типов коллагена в уретральной пластинке. Коллаген I типа располагался на всем протяжении ткани. Все образцы уретральной пластинки демонстрировали подобные результаты. Коллаген III типа не окрашивался ни в одном из образцов биоптатов. Коллаген IV типа располагался на базальной мембране капилляров.

Гибридизация разделенных электрофорезом белков с меченым зондом коллагена I, III и IV типов показала, что в образцах гипоспадийной уретральной пластинки у детей присутствует коллаген I и IV типов, но отсутствует коллаген III типа (рис. 3).

Наряду с этим при помощи трансмиссионной электронной микроскопии отчетливо определялись коллагеновые волокна в одинаковых интервальных полосках (рис. 4).

Следует отметить, что некоторые ранее предложенные модели гипоспадии не позволяли определить

поток мочи с отклонениями данных УФ от нормы. М. Lalla и соавт. (2010) комбинировали уретральную плетизмографию с УФ *in vivo* на модели гипоспадии у кроликов, но техника, которую они описывают, является сложной [12, 15, 16]. Предложенная нами модель обеспечивает повторяемость данных для измерения эластичности уретры и изучения последствий патологии уретральной пластинки [10]. При этом было выявлено, что натяжение уретры тесно связано с резистентностью к потоку, растяжимостью и эластичностью ткани. Эти изменения являются основными для модуляции потока мочи независимо от диаметра отверстия уретры. Изменения эластичности и/или растяжимости уретрального сегмента могут объяснять отклонения от нормы показателей УФ, наблюдаемых у больных с нормальным диаметром уретры после уретропластики. В нашей модели мы измеряли давление, воспроизводимое инъекцией фиксированного объема воздуха, соблюдая другие переменные константы. Поэтому полученные данные отражают свойства эластичности тестируемого уретрального сегмента.

В нашей модели изменялись только тканевые свойства уретры посредством увеличения объема воздушной инсuffляции. При этом наблюдалась тенденция к снижению эластичности уретры в группах G2 и G3 по сравнению с G1 после инъекции 1 мл воздуха. Не было выявлено различий между группой G1 и G2 при инъекции 2 и 3 мл воздуха, но показатели давления в группе G3 были значительно хуже. Эти данные указывают, что использование дополнительного имплантата не предотвращает уменьшение податливости уретры. Однако, учитывая, что кролики имеют физиологически растяжимую уретру и очень тонкое губчатое тело полового члена, полученные данные не всегда можно экстраполировать на исследование человеческой уретры [17–19].

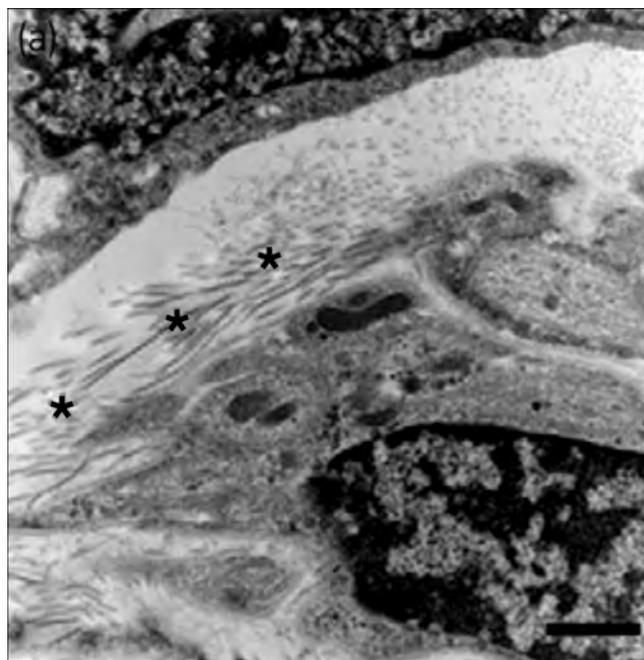


Рис. 4. Микроструктура уретральной пластинки (коллагеновые волокна отмечены звездочками).

Таким образом, учитывая, что нормальная тубулярная морфология уретры была сохранена, наша модель представляет собой простой и надежный метод исследования растяжимости уретры, имеющий преимущества по сравнению с моделями для измерения резистентности к разрыву с использованием динамометров.

Очевидно, для оценки тканевой растяжимости необходимо исследование разных типов коллагена, которые ответственны за функции, связанные со структурой и податливостью тканей, реконструкцией, репарацией, процессами ремоделирования и закономерностями ангиофиброгенеза [5, 20–22]. Трехмерная пространственная группировка коллагена влияет на архитектуру и механические свойства тканей уретры. Изменения концентраций и пространственного соотношения различных типов коллагена может прямым образом влиять на свойства тканей уретры [23, 24]. Известно 28 типов коллагена, которые распределены на 8 семейств (фибриллоформирующие, тройные спиралевидные фибриллассоциированные, мембранообразующие, микрофибриллярные, якорные фибриллообразующие, короткие цепи, трансмембранные коллагены и мультиплексины) [25, 26]. Однако опубликовано небольшое число работ о функциональных особенностях различных типов коллагена, а также об особенностях их распределения в уретре как в экспериментальных моделях, так и у человека [27, 28]. Нами были изучены структурные коллагены (фибриллообразующие – I и III типы, микрофибриллярные – VI и коллагены коротких цепей – VIII), базальной мембраны (коллаген IV) и мембранорегуляторные (коллаген XIII). Коллаген I и III типов непосредственно влияет на биофизические свойства ткани уретры. Коллаген VI и VIII типов выполняет фиброобразующие функции посредством рекрута фибробластов; коллаген IV является важным структурным компонентом базальных мембран; коллаген XIII типа осуществляет регенеративную и регулируемую рост функцию. Фибриллоформирующие коллагены (I–II–III–V–XI типов) составляют 90% всех коллагенов [24, 29].

Было установлено, что коллаген I и III типов доминирует практически во всех тканях, кроме тканей хряща, мозга и глаз. Коллаген I типа связывает с базальной структурой тканей, а коллаген III типа представлен преимущественно в эластичных тканях и висцеральных ретикулярных волокнах и связан с эластичностью ткани и организацией эластичных волокон [23, 25, 29]. Было отмечено, что через 3 нед после операции методом ТПР на экспериментальной модели не выявляется увеличения общего коллагена [15, 16]. Эти же авторы обнаружили гистологически подтвержденный фиброз у взрослых особей спустя 3 нед после операции. Нами получены сходные данные спустя 6 нед после начала заживления. Некоторые авторы считают, что соотношение коллагена I и III типов влияет на начальную стадию регенерации. S. Baskin и соавт. показали, что нормальная человеческая уретра имеет в своем составе 75% коллагена I типа и 25% – III типа по сравнению со стенозированными уретрами, где 83% составляет коллаген I типа и лишь 16% – III типа [25]. В нашей модели на животных без сформированного послеопе-

рационного анатомического стеноза в поздней стадии регенерации среднее соотношение между коллагеном I и III типа м-РНК составило 1,05 (контрольная группа); 1,21 (ТПР) и 0,87 (ТПРГ). Полученные данные свидетельствуют, что в результате коррекции ТПР увеличивается, а после ТПРГ снижается пропорциональное соотношение коллагена I и III типов в ткани. Нами было установлено также, что коллаген IV типа имеет тенденцию к увеличению преимущественно после ТПРГ. Фокальные потери реактивности коллагена IV типа могут быть связаны с воспалительным процессом и дисплазией мочевого пузыря [18, 27, 29–31].

В нашем исследовании экспрессия м-РНК коллагена VI типа в экспериментальных группах была снижена. Этот часто встречаемый тип коллагена формирует сетевые структуры, связывающие клетки, их базальные мембраны, матрикс. Отсутствие коллагена VI типа снижает тканевой фиброгенез, что ранее отмечено при аневризме аорты и может быть связано с ингибированием апоптоза при повышенной пролиферации клеток во время процесса заживления [29]. Коллаген VIII типа формирует гексагональные сети и может быть связан со стабилизацией внеклеточного матрикса и его активным ремоделированием.

Мы не предполагали, что количество коллагена VIII типа окажется сниженным в экспериментальных группах, особенно в ТПРГ-модели, учитывая роль имплантата в ремоделировании и активации фибробластов. Возможно, наша модель связана с более низким уровнем синтеза VIII типа коллагена или с другой стороны – с более низким количеством миоцитов (ответственных за синтез коллагена VIII), которые могут модифицировать ремоделирование ткани после травмы.

В связи с этим оценка экспрессии коллагена VIII типа в исследовании, отличающемся от нашего по времени, при идентичных популяциях клеток может помочь разрешить данный вопрос. Коллаген XIII экспрессируется в основном в растущих, незрелых тканях. В нашем исследовании наблюдалась тенденция к снижению уровня данного типа коллагена у оперированных животных. Более низкий уровень коллагена VI, VIII и XIII типов м-РНК в наших моделях объясняется низким уровнем фиброобразования ткани после проведения операции ТПР, как уже отмечалось ранее [14, 32]. Это может указывать на более сложные тканевые механизмы уретрального заживления, чем фиброгенез [10, 17, 24]. Следует отметить, что до наших исследований данные об экспрессии коллагена уретры в литературе не были представлены.

Нами впервые установлено, что в уретральной пластинке при гипоспадии не выявляется повышенное содержание общего коллагена, но содержится коллаген I типа и отсутствует коллаген III типа. Эти гистохимические данные были подтверждены нами с помощью вестерн-блоттинга. Как было отмечено, в нашем исследовании биоптатов уретральной пластинки при помощи трансмиссионной электронной микроскопии отчетливо определялись коллагеновые волокна в одинаковых интервальных полосках. Обычно коллаген I, III и V типов обильно представлен в фиброзной ткани, типы III и V формируют тонкие волокна с I типом коллагена, который окружает

их и формирует насыщенные волокна. IV тип коллагена имеет ячеистую структуру и формирует базальные мембраны. Повышенное отложение коллагена I происходит во время формирования рубца, в результате чего образуются длинные малорастяжимые пучки фибрилл, которые препятствуют растяжению кавернозного тела пениса [17]. Коллаген III является первым типом коллагена, формируемого в процессе пролиферации во время заживления тканей, когда происходит значительное увеличение соотношения коллагена III к коллагену I типа [10, 23, 26].

Ранее сообщалось, что общее количество коллагена уретральной пластинки при гипоспадии не отличается от аналогичного в здоровой ткани уретры [27]. В нашем исследовании было выявлено наличие коллагена I типа во всех образцах ткани. В отличие от коллагена I типа III тип коллагена в тканях гипоспадийной уретральной пластинки обнаружен не был, что приводило к нарушению формирования эластичных волокон и на микроуровне влияло на биофизические свойства уретры.

Таким образом, нарушения растяжимости уретры в послеоперационном периоде являются следствием измененной синтеза и/или распределения коллагена III типа как одного из функционально значимых типов коллагена уретральной пластинки. На основании этих комплексных исследований нами рекомендовано длительное наблюдение за больными и проведение уродинамической оценки эффективности оперативной коррекции гипоспадии у детей. Обнаружение патологического тканевого ответа на повреждение при оперативном лечении гипоспадии является основанием для разработки новых средств регенерации тканей уретры у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Файзулин А.К., Петрова М.Г., Шкитыр З.В.** Хирургическое лечение различных форм гипоспадии с применением непрерывного возвратного шва. Андрология и генитальная хирургия. 2011; 2: 77–81.
2. **Carmichael S.L., Shaw G.M., Lammer E.J.** Environmental and genetic contributors to hypospadias: a review of the epidemiologic evidence. Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. 2012; 94(7): 499–510.
3. **Macedo A.Jr., Rondon A., Ortiz V.** Hypospadias. Curr. Opin. Urol. 2012; 22(6): 447–52.
4. **Chariatte V., Ramseyer P., Cachat F.** Uroradiological screening for upper and lower urinary tract anomalies in patients with hypospadias: a systematic literature review. Evid. Based Med. 2013; 18(1): 11–20.
5. **Хворостов И.Н., Смирнов И.Е., Зоркин С.Н.** Обструктивные уретрии у детей. Российский медицинский журнал. 2007; 16: 50–4.
6. **Snodgrass W.** Tubularized incised plate for distal hypospadias. J. Urol. 1994; 151(2): 464–5.
7. **Snodgrass W., Koyle M., Manzoni G., Hurwitz R., Caldomone A., Ehrlich R.** Tubularized incised plate hypospadias repair. results of a multicenter experience. J. Urol. 1996; 156: 839–41.
8. **Tuygun C., Bakirtas H., Gucuk A., Cakici H., Imamoglu A.** Uroflow findings in older boys with tubularized incised-plate urethroplasty. Urol. Int. 2009; 82 (1): 71–6.
9. **Bhat A.** Extended urethral mobilization in incised plate urethroplasty for severe hypospadias: a variation in technique to improve chordee correction. J. Urol. 2007; 178(3, Pt 1): 1031–5.
10. **Braga L.H., Pippi Salle J.L., Lorenzo A.J., Skeldon S., Dave S., Farhat W.A.** et al. Comparative analysis of tubularized incised plate versus onlay island flap urethroplasty for penoscrotal hypospadias. J. Urol. 2007; 178(4, Pt 1): 1451–6.

11. **Snodgrass W.T., Nguyen M.T.** Current technique of tubularized incised plate hypospadias repair. Urology. 2002; 60(1): 157–62.
12. **Lalla M., Jorgensen H., Olsen L.H., Jorgensen T.M.** In vivo biomechanical assessment of anterior rabbit urethra after repair of surgically created hypospadias. J. Urol. 2010; 182(4): 675–80.
13. **Barbagli G., Sansalone S., Djinnovic R., Romano G., Lazzeri M.** Current controversies in reconstructive surgery of the anterior urethra: a clinical overview. Int. Braz. J. Urol. 2012; 38(3): 307–16.
14. **Taneli F., Ulman C., Genc A.** et al. Biochemical analysis of urethral collagen after tubularized incised plate urethroplasty: an experimental study in rabbits. Urol. Res. 2004; 32: 219–22.
15. **Snodgrass W.T.** Tubularized incised plate (TIP) hypospadias repair. Urol. Clin. North Am. 2002; 29(2): 285–90.
16. **Sozubir S., Snodgrass W.** A new algorithm for primary hypospadias repair based on tip urethroplasty. J. Pediatr. Surg. 2003; 38(8): 1157–61.
17. **Rynja S.P., de Kort L.M., de Jong T.P.** Urinary, sexual, and cosmetic results after puberty in hypospadias repair: current results and trends. Curr. Opin. Urol. 2012; 22(6): 453–6.
18. **Гусарова Т.Н., Смирнов И.Е., Ключкова У.Н., Комарова О.В.** Нейрогенная дисплазия мочевого пузыря у детей с миелодисплазией. Российский педиатрический журнал. 2013; 3: 16–22.
19. **Смирнов И.Е., Шамов Б.К., Шарков С.М., Кучеренко А.Г., Яцык С.П.** Биомаркеры в диагностике мегауретера у детей. Российский педиатрический журнал. 2011; 3: 31–6.
20. **Blaschko S.D., Cunha G.R., Baskin L.S.** Molecular mechanisms of external genitalia development. Differentiation. 2012; 84(3): 261–8.
21. **Шакина Л.Д., Смирнов И.Е.** Молекулярные маркеры гипоксической трансформации ангиофиброгенеза в печени. Молекулярная медицина. 2012; 3: 22–8.
22. **Хворостов И.Н., Смирнов И.Е.** Цитокины и апоптоз при обструктивных уретриях у детей. Российский педиатрический журнал. 2007; 6: 31–5.
23. **van der Zanden L.F., van Rooij I.A., Feitz W.F., Franke B., Knoers N.V., Roeleveld N.** Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment. Hum. Reprod. Update. 2012; 18(3): 260–83.
24. **Snodgrass W., Patterson K., Plaire J.C., Grady R., Mitchell M.E.** Histology of the urethral plate: implications for hypospadias repair. J. Urol. 2000; 164(3, Pt 2): 988–90.
25. **Baskin L.S., Ebberts M.B.** Hypospadias: anatomy, etiology, and technique. J. Pediatr. Surg. 2006; 41(3): 463–72.
26. **da Silva E.A., de Marins R.L., Rondon A., Damião R.** Age-related structural changes of the urethral plate in hypospadias. J. Pediatr. Urol. 2013; 3: May 23. doi: pii: S1477-5131(13)00097-1.
27. **Erol A., Baskin L.S., Li Y.W., Liu W.H.** Anatomical studies of the urethral plate: why preservation of the urethral plate is important in hypospadias repair. Br. J. Urol. Int. 2000; 85(6): 728–34.
28. **Хворостов И.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Герасимова Н.П., Комарова О.В., Зоркин С.Н.** Нефросцинтиграфия и цитокины в диагностике поражений почек при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей. Российский педиатрический журнал. 2013; 2: 20–6.
29. **Sabatelli P., Palma E., Angelin A.** Critical evaluation of the use of cell cultures for inclusion in clinical trials of patients affected by Collagen VI myopathies. J. Cell Physiol. 2012; 227(7): 2927–35.
30. **Паунова С.С., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Ольхова Е.Б.** Изменения продукции цитокинов при формировании рефлюкс-нефропатии у детей. Российский педиатрический журнал. 2009; 1: 18–23.
31. **Смирнов И.Е., Хворостов И.Н., Комарова О.В., Кучеренко А.Г., Зоркин С.Н.** Радионуклидные исследования структурно-функционального состояния почек при гидронефрозе у детей. Российский педиатрический журнал. 2013; 3: 7–13.
32. **Ferro F., Vallasciani S., Borsellino A., Atzori P., Martini L.** Snodgrass urethroplasty: grafting the incised plate—10 years later. J. Urol. 2009; 182(4, Suppl.): 1730–4.

REFERENCES

1. **Fayzulin A.K., Petrova M.G., Shkityr Z.V.** Surgical treatment of various forms of hypospadias using a continuous return of a seam. Andrology and genital surgery. 2011; 2: 77–81.
2. **Carmichael S.L., Shaw G.M., Lammer E.J.** Environmental and genetic contributors to hypospadias: a review of the epidemiologic evidence. Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. 2012; 94(7): 499–510.
3. **Macedo A.Jr., Rondon A., Ortiz V.** Hypospadias. Curr. Opin. Urol. 2012; 22(6): 447–52.
4. **Chariatte V., Ramseyer P., Cachat F.** Uroradiological screening for upper and lower urinary tract anomalies in patients with hypospadias:

- a systematic literature review. *Evid. Based Med.* 2013; 18(1): 11–20.
5. **Chvorostov I.N., Smirnov I.E., Zorkin S.N.** Obstructive uropathy in children. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2007; 16: 50–4 (in Russian).
 6. **Snodgrass W.** Tubularized incised plate for distal hypospadias. *J. Urol.* 1994; 151(2): 464–5.
 7. **Snodgrass W., Koyle M., Manzoni G., Hurwitz R., Caldomone A., Ehrlich R.** Tubularized incised plate hypospadias repair. results of a multicenter experience. *J. Urol.* 1996; 156: 839–41.
 8. **Tuygun C., Bakirtas H., Gucuk A., Cakici H., Imamoglu A.** Uroflow findings in older boys with tubularized incised-plate urethroplasty. *Urol. Int.* 2009; 82 (1): 71–6.
 9. **Bhat A.** Extended urethral mobilization in incised plate urethroplasty for severe hypospadias: a variation in technique to improve chordee correction. *J. Urol.* 2007; 178(3, Pt 1): 1031–5.
 10. **Braga L.H., Pippi Salle J.L., Lorenzo A.J., Skeldon S., Dave S., Farhat W.A., Houry A.E., Bagli D.J.** Comparative analysis of tubularized incised plate versus onlay island flap urethroplasty for penoscrotal hypospadias. *J. Urol.* 2007; 178(4, Pt 1): 1451–6.
 11. **Snodgrass W.T., Nguyen M.T.** Current technique of tubularized incised plate hypospadias repair. *Urology.* 2002; 60(1): 157–62.
 12. **Lalla M., Jorgensen H., Olsen L.H., Jorgensen T.M.** In vivo biomechanical assessment of anterior rabbit urethra after repair of surgically created hypospadias. *J. Urol.* 2010; 182(4): 675–80.
 13. **Barbagli G., Sansalone S., Djinovic R., Romano G., Lazzeri M.** Current controversies in reconstructive surgery of the anterior urethra: a clinical overview. *Int. Braz. J. Urol.* 2012; 38(3): 307–16.
 14. **Taneli F., Ulman C., Genc A., et al.** Biochemical analysis of urethral collagen after tubularized incised plate urethroplasty: an experimental study in rabbits. *Urol. Res.* 2004; 32: 219–22.
 15. **Snodgrass W.T.** Tubularized incised plate (TIP) hypospadias repair. *Urol. Clin. North Am.* 2002; 29(2): 285–90.
 16. **Sozubir S., Snodgrass W.** A new algorithm for primary hypospadias repair based on tip urethroplasty. *J. Pediatr Surg.* 2003; 38(8): 1157–61.
 17. **Rynja S.P., de Kort L.M., de Jong T.P.** Urinary, sexual, and cosmetic results after puberty in hypospadias repair: current results and trends. *Curr. Opin Urol.* 2012; 22(6): 453–6.
 18. **Gusarova T.N., Smirnov I.E., Klochkova U.N., Komarova O.V.** Neurogenic bladder desfunction in children with myelodysplasia. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2013; 3: 16–21 (in Russian).
 19. **Smirnov I.E., Shamov B.K., Sharkov S.M., Kucherenko A.G., Yatsyk S.P.** Biomarkers in the diagnosis of megaureter in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2011; 3: 31–6 (in Russian).
 20. **Blaschko S.D., Cunha G.R., Baskin L.S.** Molecular mechanisms of external genitalia development. *Differentiation.* 2012; 84(3): 261–8.
 21. **Shakina L.D., Smirnov I.E.** Molecular markers hypoxic transformation of angiofibrogenesis in the liver. *Molecular medicine.* 2012; 3: 22–8 (in Russian).
 22. **Chvorostov I.N., Smirnov I.E.** Cytokines and apoptosis with obstructive uropathies in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2007; 6: 31–5 (in Russian).
 23. **van der Zanden L.F., van Rooij I.A., Feitz W.F., Franke B., Knorers N.V., Roeleveld N.** Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment. *Hum. Reprod. Update.* 2012; 18(3): 260–83.
 24. **Snodgrass W., Patterson K., Plaire J.C., Grady R., Mitchell M.E.** Histology of the urethral plate: implications for hypospadias repair. *J. Urol.* 2000; 164(3, Pt 2): 988–90.
 25. **Baskin L.S., Ebberts M.B.** Hypospadias: anatomy, etiology, and technique. *J. Pediatr. Surg.* 2006; 41(3): 463–72.
 26. **da Silva E.A., de Marins R.L., Rondon A., Damião R.** Age-related structural changes of the urethral plate in hypospadias. *J. Pediatr. Urol.* 2013; 3: May 23. doi: pii: S1477–5131(13)00097-1.
 27. **Erol A., Baskin L.S., Li Y.W., Liu W.H.** Anatomical studies of the urethral plate: why preservation of the urethral plate is important in hypospadias repair. *Br. J. Urol. Int.* 2000; 85(6): 728–34.
 28. **Chvorostov I.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Gerasimova N.P., Komarova O.V., Zorkin S.N.** Nephroscintigraphy and cytokines in the diagnosis of kidney lesions in vesico-ureteral reflux in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2013; 2: 20–6 (in Russian).
 29. **Sabatelli P., Palma E., Angelin A.** Critical evaluation of the use of cell cultures for inclusion in clinical trials of patients affected by collagen VI myopathies. *J. Cell Physiol.* 2012; 227(7): 2927–35.
 30. **Paunova S.S., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Olchova E.B.** Changes in cytokine production during the formation of reflux nephropathy in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2009; 1: 18–23 (in Russian).
 31. **Smirnov I.E., Chvorostov I.N., Komarova O.V., Kucherenko A.G., Zorkin S.N.** Radionuclide studies of structural and functional state of the kidneys in children with hydronephrosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2013; 3: 7–13 (in Russian).
 32. **Ferro F., Vallasciani S., Borsellino A., Atzori P., Martini L.** Snodgrass urethroplasty: grafting the incised plate—10 years later. *J. Urol.* 2009; 182(4, Suppl.): 1730–4.

Поступила 28.10.13

Сведения об авторах:

Смирнов Иван Евгеньевич, доктор мед. наук, проф., зам. дир. по науч. работе НИИ педиатрии ФГБУ "Научный центр здоровья детей" РАМН, e-mail: smirnov@nczd.ru; **Зоркин Сергей Николаевич**, доктор мед. наук, проф., зав. урологическим отд-нием НИИ педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, e-mail: zorkin@nczd.ru; **Жезус Луизия Эйер**, доктор мед. наук, зав. отд-нием детской урологии, детской больницы при университете св. Педро (г. Рио-Де-Жанейро), председатель ассоциации детских хирургов Бразилии. marchenko@nczd.ru; **Пунни-Салле Жао Луис**, доктор мед. наук, проф., зав. отд-нием урологии детского центра SickKids (г. Торонто). marchenko@nczd.ru

© Н.В. МАЗУРОВА, 2014

УДК 616-053.2-036.86:316.356.2]-082:614.2

Н.В. Мазурова

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ РОДИТЕЛЯМ ДЛИТЕЛЬНО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ: СОЗДАНИЕ МОДЕЛИ

ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, 11991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Представлены содержание коррекционного этапа психологической помощи родителям длительно болеющих детей и результаты его применения в практике работы психологической службы многопрофильного детского лечебного центра. В ходе контрольного исследования с участием 820 родителей определена эффективность разработанной модели. После оказания психологической помощи у родителей экспериментальной группы уменьшились тревожность и агрессивность, сформировались гармоничные механизмы преодоления трудностей и повысился уровень социально-психологической адаптации.

Ключевые слова: длительно болеющие дети, психологическая помощь родителям, социально-психологическая адаптация

Для корреспонденции: Мазурова Надежда Владимировна, ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, ст. науч. сотр. лаб. специальной психологии и коррекционного обучения, e-mail: mazariny-2@yandex.ru