

сти уретры в группах G2 и G3 по сравнению с G1 после инъекции 1 мл воздуха. Не было различий между G1 и G2 при инъекциях 2 и 3 мл воздуха, но показатели давления в группе G3 были значительно хуже. Данный эксперимент наводит на мысль, что использование дополнительного имплантата не предотвращает уменьшение податливости уретры. Однако, учитывая, что кролики имеют физиологически растяжимую уретру и экстремально тонкое губчатое тело полового члена, полученные результаты могут быть не всегда применимы для уретры человека.

Шестинедельный выбор между оперативным вмешательством и усыплением животных был основан на предыдущих похожих исследованиях на кроликах, в которых было продемонстрировано, что гистологические изменения в данном послеоперационном периоде являются минимальными.

Таким образом, так как нормальная тубулярная морфология органа была сохранена, наша модель представляет собой изобретение простой и надежной техники, которая имеет преимущества перед классическими моделями для измерения резистентности к разрыву с использованием динамометров.

### Заключение

Измерение интраламнарного давления в изолированном уретральном сегменте у кроликов методом с использованием катетера, соединенного с тензиоме-

тром, является практичным, дающим возможность продемонстрировать изменения давления после инсуффляции различных объемов воздуха как в нормальных, так и в оперированных уретрах. Пластичность снижается после ТПР и ТПР с использованием имплантата крайней плоти. Кроме того, последний метод оперативного лечения не демонстрирует улучшение растяжимости уретры в нашей экспериментальной модели.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Andersson M., Doroszkiewicz M., Arfwidsson C. et al. // J. Pediatr. Urol. – 2010.
2. Hammouda H. M., El-Ghoneimi A., Bagli D. J. et al. // J. Urol. – 2003. – Vol. 169. – P.331–333.
3. Holmdahl G., Karstrom L., Abrahamsson K. et al. // J. Pediatr. Urol. – 2006. – Vol. 2. – P. 304–307.
4. Lalla M., Danielsen C. C., Austevoll H. et al. // J. Urol. – 2007. – Vol. 177. P. 2375–2380.
5. Lalla M., Jorgensen H., Olsen L. H., Jorgensen T. M. // J. Urol. – 2010. – Vol. 182, 4. – P. 675–680.
6. Idzenga T., Kok D. J., Pel J.M. et al. // J. Pediatr. Urol. – 2006. – Vol. 2. – P. 299–303.
7. Olsen L. H., Grothe I., Rawashdeh Y. F., Jorgensen T. M. // J. Pediatr. Urol. – 2010. – Vol. 6.
8. Roberts J. // Curr. Opin. Urol. – 2010. – Vol. 20. – P. 483–489.
9. Scarpa M. G., Castagnetti M., Berrettini A. et al. // Pediatr. Surg. Int. – 2010. – Vol. 26. – P. 519–522.
10. Snodgrass W. T. // J. Urol. – 1994. – Vol. 151 – P. 464–465.
11. Tuygun C., Bakirtas H., Gucuk A. et al. // Urol. Int. – 2009. – Vol. 82. – P. 71–76.
12. Wolfenbuttel K., Oudshoorn F., Hoefnagels J. et al. // J. Pediatr. Urol. – 2009. – Vol. 5. – P. S58.

Поступила 28.04.12

## ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.617-007.272-007.61-053.1-07

*Е. И. Краснова, Л. А. Дерюгина, Н. Б. Захарова*

## ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ФИБРОГЕНЕЗА ПРИ МЕГАУРЕТЕРЕ У ДЕТЕЙ

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, кафедра хирургии детского возраста им. Н. В. Захарова (зав. – проф., д-р мед. наук Д. А. Морозов); НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии (дир. – проф., д-р мед. наук Д. А. Морозов)

*Людмила Александровна Дерюгина*, д-р мед. наук, проф. каф. хирургии детского возраста им. Н. В. Захарова, [dludmilal@yandex.ru](mailto:dludmilal@yandex.ru)

Обструктивный вариант врожденного мегауретера характеризуется хроническим нарушением уродинамики на уровне уретерovesикального сегмента, провоцирующим развитие воспалительного процесса в мочевых путях и приводящим к тубулоинтерстициальному повреждению почки. Проблема диагностики обструкции мочеточника остается актуальной, если учесть большую долю необструктивных и функционально-обструктивных вариантов мегауретера, не требующих хирургической коррекции [6, 13]. Арсенал дифференциально-диагностических методов включает ультразвуковое исследование с диуретической стимуляцией, радиоизотопные и рентгенологические методы, цистоскопию с уретероцифлогией [13, 14], большинство из ко-

торых недостаточно информативны, являются инвазивными и имеют ограничения у новорожденных и детей грудного возраста. Успехи пренатальной ультразвуковой диагностики, обследование детей на доклиническом этапе, внедрение малоинвазивных эндоскопических методик, совершенствование хирургических методов коррекции порока позволяют достичь купирования уродинамических проблем у детей с врожденным обструктивным мегауретером [6, 13, 14]. Однако, несмотря на восстановление проходимости мочеточника и проведение консервативной терапии, у 8–26% детей продолжается пиелонефрит, у 5–12% пациентов развивается хроническая почечная недостаточность [13], что определяет актуальность проблемы совершенствования методов ранней

и точной диагностики данной патологии и включения их в стандарты медицинского обследования.

Необходимо отметить, что патогистологические изменения в стенке порочно развитого мочеточника в настоящее время достаточно хорошо изучены и подробно освещены в отечественной и зарубежной литературе [7, 12].

Аntenатально сформированный мегауретер характеризуется избыточным развитием соединительной ткани за счет синхронной гиперплазии коллагеновых и эластических волокон, сегментарной мышечной гипоплазией, фиброзепителиальной дизэмбриоплазией. В иммуногистохимическом исследовании с антителами к таким мезенхимальным маркерам, как гладкомышечный актин, коллаген III типа и фибронектин, отмечена положительная реакция в измененных участках мочеточников [7]. Описанные изменения в стенке мочеточника с уверенностью можно отнести к истинным дисплазиям.

Эмбриональный гистогенез соединительной ткани находится под постоянным контролем активно функционирующей в период беременности биологической системы мать–плацента–плод и подвержен действию центральных и периферических регуляторных механизмов. Все клетки соединительной ткани оказывают регулирующее влияние не только на клетки своей популяции, но и на паренхиматозные клетки, межклеточное вещество и микрососудистое русло. Как эмбриональный, так и постэмбриональный гистогенез соединительной ткани обусловлен межклеточными внутриканальными взаимодействиями, в которых участвуют индуцирующие и ингибирующие факторы (интегрины, межклеточные адгезивные факторы, функциональные нагрузки, гормоны, оксигенация, малодифференцированные клетки) [2, 10].

Убедительно доказано, что хроническое воспаление, поддерживаемое уродинамической обструкцией, завершается фиброзными изменениями в тубулоинтерстиции почки. При этом формируется замкнутый патологический процесс с участием макрофагов, нейтрофилов, продуцирующих большое количество цитокинов и других биологически активных веществ. Главной составляющей данного патологического процесса становится развитие эндотелиальной дисфункции, сопровождающей нарастание ишемии почечной паренхимы с прогрессированием почечной недостаточности [4, 5, 8, 9, 16].

Сейчас известно, что для диагностики обострения воспалительного процесса можно предпринять лабораторное исследование провоспалительных цитокинов и хемокинов в биологических жидкостях, а для оценки ишемии почечной паренхимы – анализ экскреции фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) и матриксных металлопротеиназ (ММП) [4, 5, 8, 9]. Опубликованы данные о том, что концентрацию некоторых медиаторов воспалительного процесса можно определять и в моче, хотя исследование подобного рода весьма фрагментарны [4, 9, 11, 19]. Вместе с тем именно неинвазивные методы количественного анализа цитокинов наиболее перспективны при разработке современных лабораторных технологий ранней диагностики обострений воспалительного процесса у детей с врожденным нерефлюксирующим мегауретером, оценки тяжести уродинамической обструкции и прогноза развития хронической почечной недостаточности. Результаты подобных лабораторных исследований необходимы для выбора лечебной тактики и разработки методов консервативной патогенетической терапии, целенаправленно действующей на продукцию факторов воспаления и фиброгенеза.

Среди провоспалительных цитокинов, участвующих в процессах интестинального воспаления при хронической уретеральной обструкции, особого внимания заслуживают интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ). ИЛ-1 $\beta$  стимулирует метаболизм соединительной ткани, усиливая пролиферацию фибробластов и продукцию ими ряда биологически активных веществ (простагландинов, факторов роста, интерлейкинов). Описано влияние ИЛ-1 $\beta$  на продукцию гликозаминогликанов [9]. Под

влиянием ИЛ-1 $\beta$  увеличивается продукция клетками соединительной ткани как коллагена, так и коллагеназы, а также других ферментов (нейтральные протеазы, металлопротеиназы) [9].

Рядом авторов доказано повышение экскреции фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) с мочой у детей с хроническим обструктивным пиелонефритом [9]. Известна роль ФНО- $\alpha$  в регуляции апоптоза [18].

Установлено, что повышение в моче уровня моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) отражает выраженность клеточной воспалительной инфильтрации с усилением процессов фиброобразования в интерстициальной ткани почки [1].

В процессе фиброгенеза активно протекает ангиогенез вновь созданной соединительной ткани. VEGF считается самым важным регулятором ангиогенеза начиная с эмбрионального периода. Фактор принимает участие в дифференцировке эндотелиальных клеток, формировании капилляров. Его аномальная экспрессия свидетельствует о значительных гломерулярных и сосудистых изменениях почечной ткани [1].

ММП являются основными участниками ремоделирования коллагеновых волокон внеклеточного матрикса. Они вызывают деградацию большинства компонентов внеклеточной матрицы: интерстициальные коллагены и коллагены базальной мембраны, протеогликаны, декорин, фибромодулин, фибронектин и т. д. [3, 17] участвуют в метанефрогенезе [15]. При интерстициальном фиброзе, хроническом гломерулонефрите с массивной протеинурией наблюдается повышение экскреции с мочой ММП-2 и ММП-9 и регулирующих их активность ингибиторов – тканевого ингибитора металлопротеиназы-2 и ингибитора активатора плазминогена I типа [8].

Таким образом, возможности использования молекулярных маркеров мочи в исследовании механизмов развития дисплазии, воспалительных процессов и фиброгенеза у пациентов с врожденным нерефлюксирующим мегауретером до настоящего времени не определены. Вместе с тем совершенствование современных стандартов обследования пациентов с данной патологией является одной из актуальных задач.

Продолжение фундаментальных исследований патогенеза врожденного мегауретера у детей с помощью новых технологий изучения биомаркеров воспаления и фиброгенеза позволит разработать современные алгоритмы диагностики, повысить ее эффективность, безопасность и в сочетании с пренатальными УЗИ сделать ее малоинвазивной и доступной для новорожденных и детей раннего возраста.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бобкова И. Н. Клеточно-молекулярные механизмы нефротоксического действия протеинурии: роль в прогрессировании хронического гломерулонефрита, пути воздействия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007.
2. Иванова А. С., Юрьева Э. А., Длин В. В. Фиброзирующие процессы. Патофизиология соединительной ткани. Методы диагностики и принципы коррекции фиброза: Диагностический справочник. – М.: «Оверлей», 2008.
3. Клиши Е. В., Кондакова И. В., Чойзонов Е. Л. и др. // Бюл. СО РАМН. – 2005. – № 2 (116). – С. 82–91.
4. Кучеренко А. Г., Паунова С. С., Смирнов И. Е., Хворостов И. Л. // Вопр. соврем. педиат. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 82–83.
5. Лакомова Д. Ю. Ранняя диагностика и прогнозирование нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2011.
6. Левицкая М. В., Голоденко Н. В., Красовская Т. В. и др. // Дет. хир. – 2003. – № 6. – С. 22–25.
7. Леонова Л. В. Патологическая анатомия врожденных обструктивных уропатий у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009.
8. Ли О. А. Клиническое значение определения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в ткани почки и моче при хроническом гломерулонефрите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011.

9. Морозова О. Л. Патогенетическое обоснование принципов диагностики, прогнозирования развития и профилактики хронического обструктивного пиелонефрита у детей в периоперационном периоде: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Саратов, 2010.
10. Никитина А. С. Хирургия крипторхизма у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2007.
11. Никитина В. В. // Саратов. науч.-мед. журн. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 786–790.
12. Пугачев А. Г. Детская урология: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
13. Сабирзянова З. Р., Казанская И. В., Бабанин И. Л. и др. // Нижегород. мед. журн. «Здравоохран. ПФО»: прил.: Материалы науч.-практ. конф. «Педиатрия в ПФО». – Казань, 2004. – С. 129–130.
14. Шмиткова Е. В. Современные аспекты уродинамики верхних мочевых путей. Методы исследования мочевой системы. Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005.
15. Arnould C., Lelièvre-Pégorier M., Ronco P., Lelongt B. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 20, N 10. – P. 2171–2180.
16. Lange-Sperandio B., Trautmann A., Eickelberg O. et al. // Am. J. Pathol. – 2007. – Vol. 171, N 3. – P. 861–871.
17. Maledud C. J. // Front. Biosci. – 2006. – Vol. 1, N 11. – P. 1696–1701.
18. Nagata S., Golstein P. // Science. – 1995. – Vol. 267. – P. 1449–1456.
19. Okamoto Y., Nagai T., Nakajo I. et al. // Clin. Lab. – 2008. – Vol. 54, N 5–6. – P. 173–177.
20. Picard N., Baum O., Vogetseder A. et al. // Histochem. Cell. Biol. – 2008. – Vol. 130. – P. 141–155.

Поступила 20.02.12

© Д. Н. ДАЛЛАКЯН, А. Ю. РАЗУМОВСКИЙ, 2012

УДК 616.438-089.87-053.2

Д. Н. Даллакян<sup>3,4</sup>, А. Ю. Разумовский<sup>1,2</sup>

## ТОРАКОСКОПИЧЕСКАЯ ТИМЭКТОМИЯ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Кафедра детской хирургии ГБОУ ВПО РНИМУ Минздравсоцразвития РФ; <sup>2</sup>ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова (гл. врач К. В. Константинов), Москва; <sup>3</sup>кафедра детской хирургии (зав. – проф. А. С. Бабляян) ЕрГМУ им. М. Гераци; <sup>4</sup>МЦ «Сурб Аствацамайр» (гл. врач – канд. мед. наук Н. О. Даллакян), Ереван

Давид Николаевич Даллакян, аспирант каф. детской хирургии. ddallakyan@yahoo.com

Миастения (*Myasthenia gravis pseudoparalytica*, синдром Erb–Oppenheim–Goldflam) – тяжелое нервно-мышечное заболевание, характеризующееся патологическим истощением произвольной мускулатуры, связанное с нарушением иммунных механизмов, отрицательно влияющее на нервно-мышечную передачу [5].

Наиболее часто используемая классификация миастении была предложена К. Osserman в 1958 г.:

группа I – глазная форма миастении (15%);

группа IIА – умеренно выраженная генерализованная форма миастении с высокой чувствительностью к ингибиторам холинэстеразы (30%);

группа IIВ – выраженная генерализованная форма миастении (25%);

группа III – острая миастения с молниеносным течением, низкой чувствительностью к ингибиторам холинэстеразы, частыми кризами, бульбарным параличом и дыхательной недостаточностью, с высокой частотой тимомы и нередким летальным исходом (15%);

группа IV – хроническая тяжелая генерализованная форма миастении, которая, как правило, развивается в результате прогрессирования умеренно выраженной формы (10%).

Также существует классификация заболевания в зависимости от возраста возникновения.

1. **Миастения новорожденных (неонатальная)** – это переходящее состояние, которое наблюдается у 10–20% детей, рожденных от матерей, страдающих миастенией. Это состояние следует отличать от врожденной миастении – самой редкой формы, обусловленной генетически детерминированным дефектом нервно-мышечных синапсов, при которой прогноз болезни крайне неблагоприятный.

2. **Юношеская (ювенильная) миастения** – в 75% случаев заболевание начинается в возрасте старше 10 лет. Чаще всего встречается поражение глазных мышц, дыхательные нарушения – у 40%. Может наблюдаться острое молниеносное течение заболевания в возрасте 2–10 лет. Без своевременной диагностики и тщательного лечения прогноз неблагоприятный.

3. **Миастения взрослых** – локальная (глазная) и генерализованная.

Патологические изменения в вилочковой железе обнаруживаются у 70–90% больных миастенией [6, 45], исходя из чего авторы классифицируют миастению по виду патологии тимуса (тимомы, гиперплазия тимуса, атрофия тимуса) и HLA-ассоциации [17, 32, 59]. Примерно у 70% больных миастенией без тимомы выявляется гиперплазия вилочковой железы, особенно у молодых [15, 27, 61]. Гиперплазия вилочковой железы чаще обнаруживается у женщин моложе 40 лет, причем эффективность тимэктомии в этой группе больных, по данным некоторых авторов, приближается к 100% [7, 14]. У детей и подростков в основном обнаруживается жировая инволюция тимуса.

Достижения современной науки в области иммунологии утвердили мнение о том, что в патогенезе миастении основополагающим фактором являются аутоиммунные механизмы [11, 48] и вилочковая железа играет далеко не второстепенную роль в развитии заболевания [2]. Первые представления о роли вилочковой железы в развитии этого заболевания стали очевидны еще в начале прошлого века, когда появились первые сообщения о радикальном эффекте тимэктомии [1, 34]. В 1967 г. А. Strauss и Р. Kemp [54] доказали наличие аутоантител к элементам поперечнополосатой мускулатуры в сыворотке крови больных миастенией [53]. Дальнейшим подтверждением аутоиммунного генеза миастении явилось выявление антител к рецепторам ацетилхолина (АХР) постсинаптической мембраны [12, 33, 60]. Позже было показано, что АХР – основная поражаемая мишень при миастении [57]. Антитела к АХР обнаруживаются у 89–94% больных генерализованной и у 23–49% больных глазной формой миастении [28]. Определение концентрации аутоантител в сыворотке крови позволяет подтвердить диагноз миастении с вероятностью до 80%, однако, по мнению большинства авторов, тяжесть состояния и прогноз течения заболевания никак не зависят от титра антител в сыворотке крови [13, 43].

S. Ragheb и R. Lisak (2001) показали, что вилочковая железа у больных миастенией содержит увеличенное в не-