

С.П. Яцык, Б.К. Шамо́в, И.Е. Смирнов, С.М. Шарков, О.М. Конова, А.Г. Буркин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Опыт физиотерапевтического лечения пузырно-зависимых форм мегауретера у детей

### Контактная информация:

Яцык Сергей Павлович, доктор медицинских наук, заведующий отделением уроандрологии НИИ педиатрии им. Г.Н. Сперанского НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 132-31-41, e-mail: makadamia@yandex.ru

Статья поступила: 22.10.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

Статья посвящена одному из важных вопросов детской урологии — лечению мегауретера у детей, наличие которого чревато развитием склеротических изменений в почечной паренхиме и формированием хронической почечной недостаточности. Авторы применили физиотерапевтический метод лечения, включающий электрофорез области мочевого пузыря и нижней трети мочеточников с препаратом, обладающим противосклеротическим действием. Представлены полученные результаты, которые демонстрируют положительный эффект указанной терапии.

**Ключевые слова:** мегауретер, осложнения, лечение, физиотерапевтические методы, дети.

В детской практике мегауретер — одна из серьезных проблем, приводящая к почечным осложнениям. Во-первых, нарушение пассажа мочи по мочеточнику не обеспечивает адекватной эвакуации проникающей в мочевые пути микробной флоры, которая вызывает воспаление в почечной паренхиме (пиелонефрит). Во-вторых, негативное воздействие на почечный кровоток оказывает повышенное внутрпочечное гидростатическое давление. Исходом хронического воспаления и нарушения почечного кровообращения является прогрессирование повреждения паренхимы почек с развитием склеротических процессов и нарушением ее функций (вторичное сморщивание почки, нефросклероз), развитие хронической почечной недостаточности (ХПН) и артериальной гипертензии [1].

По данным Российского регистра ХПН, у детей за 2000–2004 гг. обструктивные уropатии занимают

1-е место и составляют 43% в общей структуре болезней, формирующих ХПН [2].

Сложности в дифференциальной диагностике обструктивных и необструктивных видов мегауретера, тяжелое течение вторичного обструктивного пиелонефрита, участие нейрогенных дисфункций мочевого пузыря в патогенезе повреждения почек, высокая частота сочетанной патологии (миелодисплазия, аноректальные пороки и др.) и, как следствие, затруднения при выборе сроков и способов лечения (консервативного или оперативного) диктуют необходимость поиска быстрых, точных и малоинвазивных методов динамической оценки функционального состояния верхних мочевыводящих путей [3, 4].

Снижение перистальтической активности, а также нарушение эвакуаторной и замыкательной функции мочеточника напрямую связаны с апоптозом миоцитов

S.P. Jatsyk, B.K. Shamov, I.E. Smirnov, S.M. Sharkov, O.M. Konova, A.G. Burkin

Scientific Centre of Children's Health RAMS, Moscow

## The experience of physiotherapy treatment of vesico-dependent forms megaureter in children

The article reflects one of the important challenges in pediatric urology — treatment of megaureter in children, the condition which can lead to sclerotic changes in renal parenchyma and development of chronic renal failure. The authors used the physiotherapeutic method of treatment, including electrophoresis with the anti-sclerotic agent at the area of bladder and lower third of ureters. The received results, demonstrating successful effect of this treatment, are represented in the article.

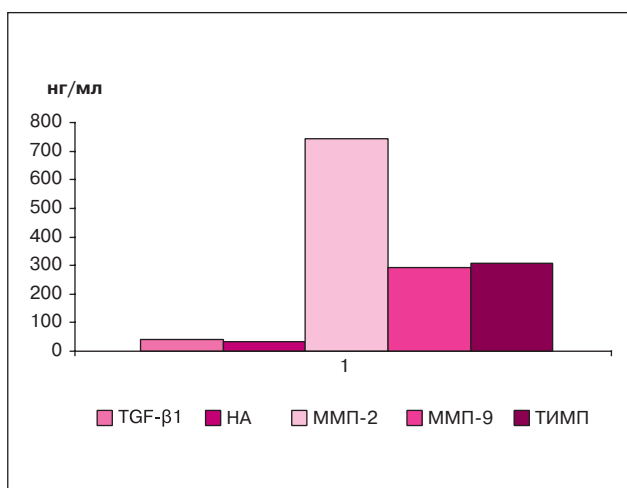
**Key words:** megaureter, complications, treatment, physiotherapeutic methods, children.

стенки мочеточника и повышенным отложением коллагена в стенке мочеточника [5]. Известно, что в основе процессов, определяющих воспалительно-репаративные изменения, лежат местные и общепатологические реакции, которые регулируются интегральной системой межклеточных взаимодействий посредством синтеза целого комплекса биологически активных соединений (цитокинов, факторов роста и т.д.). При длительном повреждении ткани мочеточника происходит накопление в крови агрессивных биологических соединений (гуморальных медиаторов воспаления), которые оказывают влияние непосредственно на клетки органа-мишени и на основные клеточные элементы воспаления, привлекая их в очаг альтерации [6, 7].

В последние годы нами интенсивно исследуются молекулярные механизмы повреждений тканей мочеточника при мегауретере. Установлено, что местные и системные реакции в мочевыводящей системе регулируются путем межклеточных взаимодействий, опосредуемых трансформирующим фактором роста  $\beta 1$  (TGF  $\beta 1$ ), а также изменениями активности ряда тканевых ферментов — матриксных металлопротеиназ (MMP) и их тканевого ингибитора (TIMP-1), непосредственно определяющих состояние внеклеточного матрикса (ВКМ) мочеточника [5, 7]. Многоплановая роль суперсемейства TGF  $\beta 1$  сводится к регуляции действия других цитокинов, стимуляции синтеза и снижению деградации ВКМ, контролю развития склеротических и воспалительных процессов в тканях мочеточника. Усиленная экспрессия TGF  $\beta 1$  опосредует развитие фиброза, что в свою очередь способствует прогрессированию ренальных и диспластических изменений при врожденных обструктивных уropатиях [8].

Таким образом, увеличение секреции провоспалительных цитокинов или дисбаланс соотношения про- и противовоспалительных цитокинов может иметь важное значение в патогенезе мегауретера у детей.

**Рис. 1.** Уровни содержания маркеров фиброза до физиотерапевтического лечения



*Примечание.* TGF  $\beta 1$  — трансформирующий фактор роста  $\beta 1$ ; MMP — матриксная металлопротеиназа; TIMP-1 — тканевой ингибитор MMP; HA — металлопротеиназа.

В нашем исследовании принимали участие 15 мальчиков с пузырьно-зависимой формой мегауретера в возрасте от 5 до 14 лет. Известно, что изменения мочеточника у таких больных имеют вторичный характер и зависят преимущественно от выраженности нарушений функции мочевого пузыря, поэтому тактика лечения направлена на восстановление резервуарной и эвакуаторной функции мочевого пузыря.

С целью оптимизации консервативной терапии детям данной группы проводился электрофорез области мочевого пузыря и нижней трети мочеточников с препаратом Ферменкол, действие которого направлено на разрушение избыточного коллагена.

### Методика проведения электрофореза

Для проведения процедуры электрофореза 4 мг сухого активного вещества, представляющего собой комплекс из 9 коллагенолитических протеаз с молекулярной массой от 23 до 36 кДа, разводили в 20 мл средства для приготовления раствора ферментов с pH  $5,0 \pm 0,5$ . Марлевая салфетка, смоченная в полученном растворе коллагеназ с концентрацией 0,2 мг/мл, накладывалась на область мочевого пузыря и мочеточников. Длительность процедуры составляла 20–25 мин. Длительность курса — 15 процедур.

В течение 1 года детям проводилось 3 курса.

Нами проведено изучение изменений содержания про- и противосклеротических маркеров склероза мочеточника в сыворотке крови пациентов до и после физиотерапевтического воздействия при помощи иммуносорбентного метода (ELISA).

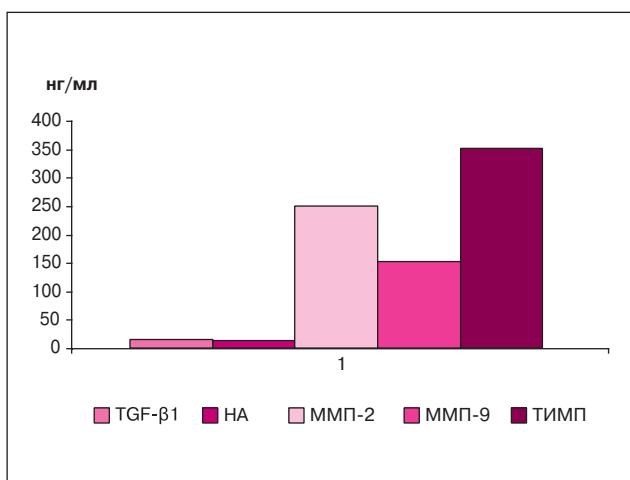
Выявленные нами изменения уровней TGF  $\beta 1$  и металлопротеиназ свидетельствуют об активации процессов фиброгенеза. К процессам клеточной инфильтрации и дистрофии присоединяется активация фибробластов, макрофагов, эпителия и других клеточных систем, которые начинают интенсивно синтезировать компоненты ВКМ, что во многом определяет функциональную несостоятельность последующих процессов регенерации с формированием фиброза, стойкого расширения и нарушения функции мочеточника.

С этими процессами непосредственно связаны также изменения содержания изученных матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови больных, которые являются свидетельством активного фиброобразования ткани мочеточника при мегауретере у детей.

В норме выработка протеаз (в частности коллагеназ) и их ингибиторов (тканевых ингибиторов металлопротеиназ) уравновешена. Необходимым условием нормального протекания физиологических процессов является поддержание равновесия между активностью MMP и их ингибиторов. Нарушение этого равновесия может оказывать глубокое воздействие на состав внеклеточного матрикса и влиять на различные функции клеток, включая адгезию, миграцию и дифференциацию (рис. 1).

Всем детям через 12 мес (спустя 3 курса физиотерапии) проводилось повторное определение концентрации изучаемых биомаркеров. У всех детей не было выявлено статистически значимых изменений концентрации металлопротеиназ и TGF  $\beta 1$ .

**Рис. 2.** Уровни содержания маркеров фиброза после физиотерапевтического лечения



Полученные данные свидетельствуют о незначительном снижении концентраций MMP-2 (в 1,2 раза) у пациентов с пузырно-зависимой формой мегауретера, при этом равнозначно увеличивалась концентрация TIMP-1 у обследованных нами детей (рис. 2).

Гиперэкспрессия MMP под влиянием провоспалительных цитокинов при мегауретере у детей является свидетельством важной роли баланса MMP, их ингибиторов и стимуляторов в формировании и прогрессировании данной урологической патологии.

Таким образом, проведение физиотерапевтического воздействия на область мочевого пузыря и мочеточников с препаратом Ферменкол приводит не только к снижению процессов коллагенообразования, но и активации процессов протеолиза.

Эти данные рекомендуется использовать для мониторинга клинического течения мегауретера у детей и оценки эффективности его лечения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gimpel C., Masioniene L., Djakovic N. et al. Complications and long-term outcome of primary obstructive megaureter in childhood. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25 (9): 1679–1686.
2. Ахмедов Ю.М., Ахмеджанов И.А., Мавлянов Ф.Ш. *Вест. вр. об пр.* 2006: 205–206.
3. Краснова Е.И., Морозова О.Л., Дерюгина Л.А. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани в этиопатогенезе врожденного мегауретера у детей. *Детская хирургия.* 2010; 3: 42–44.
4. Яцык С.П., Шарков С.М., Фомин Д.К. и др. Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита. — М.: МИА, 2007. — 176 с.
5. Sen U., Basu P., Abe O. et al. Hydrogen sulfide ameliorates hyperhomocysteinemia-associated chronic renal failure. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2009; 297 (2): 410–409.
6. Misseri R., Meldrum K.K. Mediators of fibrosis and apoptosis in obstructive uropathies. *Curr. Urol. Rep.* 2005; 6 (2): 140–145.
7. Lee S.D., Akbal C., Kaefer M. Refluxing ureteral reimplant as temporary treatment of obstructive megaureter in neonate and infant. *J. Urol.* 2005; 173 (4): 1357–60.