

УДК 616.617–007.63–056.7–053.2:616.62–008.224–06:616–002:616–018]–037–07 (045) Оригинальная статья

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ, АНГИОГЕНЕЗА И ФИБРОГЕНЕЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ УРОДИНАМИЧЕСКОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ МЕГАУРЕТЕРОМ

**Д. А. Морозов** — ФГБУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России, заместитель директора, профессор, доктор медицинских наук; **Е. И. Краснова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры хирургии детского возраста, научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии; **Л. А. Дерюгина** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры хирургии детского возраста, старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, доктор медицинских наук; **Н. В. Захарова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующая ЦНИЛ НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, профессор, доктор медицинских наук; **Ю. А. Ильичева** — клиническая больница им. С. П. Миротворцева ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, врач ультразвуковой диагностики.

## THE DIAGNOSTIC VALUE OF BIOMARKERS OF INFLAMMATION, ANGIOGENESIS AND FIBROGENESIS TO ASSESS THE SEVERITY OF URODYNAMIC OBSTRUCTION IN CHILDREN WITH CONGENITAL MEGAURETER

**D. A. Morozov** — Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Deputy Director, Professor, Doctor of Medical Science; **E. I. Krasnova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Department of Pediatric Surgery, Assistant; **L. A. Deryugina** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Department of Pediatric Surgery, Professor, Doctor of Medical Science; **N. V. Zakharova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Head of Central Research Laboratory, Professor, Doctor of Medical Science; **Yu. A. Il'icheva** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Clinical Hospital n. a. S. R. Mirovtortsev, Doctor of Ultrasonography.

Дата поступления — 29.08.2012 г.

Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

**Морозов Д. А., Краснова Е. И., Дерюгина Л. А., Захарова Н. В., Ильичева Ю. А.** Диагностическое значение биомаркеров воспаления, ангиогенеза и фиброгенеза для оценки тяжести уродинамической обструкции у детей с врожденным мегауретером // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 996–1001.

**Цель:** определить диагностическую значимость исследования уровня биомаркеров воспаления (интерлейкин-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$ ), ангиогенеза (васкулоэндотелиальный фактор роста) и фиброгенеза (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, матриксная металлопротеиназа-9) в моче для оценки тяжести уродинамической обструкции мочеточника. **Материал и методы.** Проведено комплексное обследование 47 детей с врожденным нерефлюксирующим мегауретером в возрасте от 1 месяца до 11 лет. **Результаты.** Установлено, что уровень IL-1 $\beta$  в моче коррелировал с основными лабораторными критериями воспаления и явился интегративным показателем активности пиелонефрита. Обнаружена связь уровней ангиогенного фактора VEGF и профиброгенного MCP-1 с показателями почечной гемодинамики, что позволило считать повышение уровней данных факторов маркером необратимого нефросклеротического процесса. Уровень MMP-9 тесно коррелировал с параметрами сократительной функции мочеточника. Его повышение достоверно отличало группу детей с нарушенной сократительной функцией расширенного мочеточника. Достоверных данных о диагностической значимости определения TNF- $\alpha$  в моче детей с врожденным мегауретером не получено. **Заключение.** Определение уровней биологических маркеров мочи имеет важное клиническое значение для оценки активности пиелонефрита (IL-1 $\beta$ ), тяжести ишемического повреждения почечной паренхимы (VEGF, MCP-1). Необходимы дальнейшие исследования патогенетической роли MMP-9 в регуляции сократительной функции мочеточника у пациентов с врожденным нерефлюксирующим мегауретером на этапе эмбрионального и постнатального развития.

**Ключевые слова:** врожденный нерефлюксирующий мегауретер, интерлейкин-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$ , васкулоэндотелиальный фактор роста, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, матриксная металлопротеиназа-9.

**Morozov D. A., Krasnova E. I., Deryugina L. A., Zakharova N. V., Il'icheva Yu. A.** The diagnostic value of biomarkers of inflammation, angiogenesis and fibrogenesis to assess the severity of urodynamic obstruction in children with congenital megaureter // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 996–1001.

**The aim** of the study is to determine the diagnostic value of urine biomarkers of inflammation (interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ ), angiogenesis (vascular endothelial growth factor) and fibrogenesis (monocyte chemoattractant protein-1, matrix metalloproteinase-9) to assess the severity of urodynamic obstruction of the ureter. **Materials and Methods** — Complex investigation of 47 children with congenital nonrefluxing megaureter at the age from 1 month till 11 years is carried. **Results.** The correlation between the urine level of IL-1 $\beta$  and main laboratory criteria of inflammation occurred, so IL-1 $\beta$  as an integrative indicator of pyelonephritis activity was appeared. The relation between levels of VEGF and MCP-1 and indicators of renal hemodynamics allowed to consider increased levels of these factors as markers of irreversible nephrosclerosis. The urine level of MMP-9 was strongly correlated with parameters of peristaltic activity of the ureter. The group of children with lower peristaltic activity of the megaureter was significantly different from group with normal ureteral peristalsis by the high urine level of MMP-9. We do not have reliable data about the diagnostic value of determination of the urine level of TNF- $\alpha$  in children with congenital megaureter. **Conclusion:** The urine level of biological markers investigations are very important for clinical practice for determination of pyelonephritis activity (IL-1 $\beta$ ), severity of ischemic deterioration of renal parenchyma (VEGF, MCP-1). Further studies are needed to clarify the pathogenic role of MMP-9 in the regulation of peristaltic activity of the ureter during embryonic and postnatal development in patients with congenital nonrefluxing megaureter.

**Key words:** congenital nonrefluxing megaureter, interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , vascular endothelial growth factor, monocyte chemoattractant protein-1, matrix metalloproteinase-9.

**Введение.** Пороки развития органов мочевого выделительной системы (МВС) составляют от 9,3 до 24% общего количества выявленных пороков плода [1]. Обструктивные уropатии являются основной причиной развития почечной недостаточности у детей, особенно грудного и раннего возраста [2].

Общепринятыми критериями тяжести уродинамической обструкции у пациентов с обструктивными уropатиями считаются степень дилатации мочевых путей, активность пиелонефрита и состояние почечной функции. Оценка тяжести уродинамической обструкции у пациентов с врожденным мегауретером обеспечивает адекватный выбор лечебной тактики, поскольку процент спонтанного разрешения мегауретера в течение первых 2–3,5 лет жизни ребенка, по данным разных авторов, достигает 83% [3, 4]. Арсенал современных диагностических методов включает большое количество лабораторных, инструментальных и рентгенологических исследований, многие из которых являются инвазивными, требуют применения общего обезболивания у новорожденных и детей раннего возраста. Вместе с тем в настоящее время детский уролог становится перинатологом, пациенты которого нуждаются в проведении неинвазивного мониторинга состояния МВС [5]. Изложенные обстоятельства делают проблему разработки неинвазивных диагностических методов оценки тяжести уродинамической обструкции у детей с врожденным мегауретером особенно актуальной.

В настоящее время известно, что для диагностики активности воспалительного процесса может быть использовано 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 матричных металлопротеиназа (ММР) [6, 7]. Опубликованы данные о том, что концентрацию некоторых из медиаторов воспалительного процесса можно определять и в моче, хотя исследования подобного рода весьма фрагментарны. Вместе с тем именно неинвазивные методы количественного анализа цитокинов наиболее перспективны при разработке современных лабораторных технологий ранней диагностики обострений воспалительного процесса у детей с обструктивными уropатиями, оценки тяжести уродинамической обструкции и прогноза развития хронической почечной недостаточности.

**Цель исследования:** определение диагностической значимости исследования уровня биомаркеров воспаления (интерлейкин-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$ ), ангиогенеза (васкулоэндотелиальный фактор роста) и фиброгенеза (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, матриксная металлопротеиназа-9) в моче детей с врожденным мегауретером для оценки тяжести уродинамической обструкции и риска развития осложнений течения заболевания.

**Методы.** Проведено комплексное обследование 47 детей с врожденным неретрофлюксирующим мегауретером в возрасте от 1 месяца до 11 лет (медиана 7 месяцев, нижний квартиль 3 месяца, верхний квартиль 2 года), находившихся на лечении в детской хирургической клинике ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения

**Ответственный автор** — Краснова Елена Ивановна.  
Адрес: 410080, г. Саратов, ул. Рижская, 20 «В», кв. 25.  
Тел.: 8-927-129-58-33.  
E-mail: krasnovasaratov@yandex.ru

России. Распределение пациентов по полу, возрасту и диагнозу представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных по полу, возрасту и диагнозу (n=47)

| Пол              | Односторонний МУ (n=34) |   | Двусторонний МУ (n=7) |   | КЗУ+двусторонний МУ (n=3) |   | МУ единственной почки (n=3) |   |
|------------------|-------------------------|---|-----------------------|---|---------------------------|---|-----------------------------|---|
|                  | М                       | Д | М                     | Д | М                         | Д | М                           | Д |
| Возраст          |                         |   |                       |   |                           |   |                             |   |
| 2 нед. – 12 мес. | 14                      | 5 | 4                     | 3 | 2                         | - | 1                           | - |
| 1–5 лет          | 11                      | 2 | -                     | - | 1                         | - | 1                           | - |
| > 6 лет          | 2                       | - | -                     | - | -                         | - | -                           | 1 |

Примечание: М — мальчики, Д — девочки; односторонний МУ — односторонний мегауретер, двусторонний МУ — двусторонний мегауретер, КЗУ+двусторонний МУ — двусторонний мегауретер в составе симптомокомплекса клапанов задней уретры, МУ единственной почки — мегауретер единственной почки.

Исследование проводилось при получении информированного согласия родителей ребенка в соответствии со ст. 22 и ст. 54 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации».

Из исследования были исключены: дети с клапанами задней уретры и сочетанием неретрофлюксирующего и ретрофлюксирующего мегауретера, больные с множественными пороками развития, требующие хирургического лечения, пациенты с интеркуррентными формами воспалительного процесса.

Показаниями для госпитализации на амбулаторном этапе служили: пренатальная ультразвуковая диагностика врожденного порока развития мочевого выделительной системы (27 детей, 54,5%), мочевого синдрома в виде лейкоцитурии (28 детей, 59,6%), гематурии (2 ребенка). При этом у 9 детей (19%) до госпитализации отмечено непрерывно-рецидивирующее течение пиелонефрита, сопровождавшееся типичными для обострения пиелонефрита у детей раннего возраста клиническими симптомами (фебрильная температура, вялость, отказ от еды, беспокойство при мочеиспускании, мутная моча).

Верификация диагноза проводилась на основании стандартного комплекса урологического обследования, включавшего: сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр, проведение лабораторных исследований крови и мочи, ультразвуковые исследования почек и мочевого пузыря с доплерометрией, рентгенологические исследования (экскреторная урография, динамическая нефросцинтиграфия, компьютерная томография органов брюшинного пространства с контрастным усилением, микционная цистуретрография).

Функция мочевого пузыря оценивалась на основании ритма спонтанных мочеиспусканий с использованием калитметрических таблиц Е.Л. Вишневецкого.

Исследование сократительной функции расширенного мочеточника (ультразвуковая уретеропельвиометрия с оценкой частоты сокращения мочеточника в 1 минуту) выполнено 47 пациентам на аппаратах «Simens Sonoline G-40» и «Aloka 1700» совместно со специалистом ультразвуковой диагностики.

Исследование выполняли на фоне оральной гидратации (10 мл/кг) за 30–40 минут до исследования, у детей грудного возраста — через 30–40 минут после кормления.

При нативном ультразвуковом исследовании оценивали объем мочевого пузыря, диаметр мочеточника в дистальном отделе, площадь чашечно-лоханочного комплекса. Затем в процессе сканирования дистального отдела мочеточника фиксировали количество сокращений мочеточника за 1 минуту. Оценивали как полные сокращения (до смыкания стенок мочеточника), так и неполные (на  $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$  диаметра мочеточника). Нормальная частота спонтанных сокращений мочеточника составляет от 2 до 7 в минуту, а при стимуляции фуросемидом возрастает до 4 и более в минуту [8]. Снижение частоты спонтанных сокращений меньше нормы отмечено у 9 детей (19%), у остальных пациентов наблюдалась нормальная сократительная функция (3–7 сокращений в минуту).

Использование диуретической стимуляции (0,5 мг/кг фуросемида внутримышечно) и повторное исследование через 15, 30 и 45 минут после введения диуретика в качестве провокационной пробы позволило выделить группу из 9 детей с низкой сократительной функцией мочеточника (средняя частота сокращения мочеточника на протяжении исследования от 0 до 3,5 в минуту) и группу из 38 пациентов с нормальной сократительной функцией мочеточника (4–7,6 в минуту).

Для оценки активности воспаления, ангиогенеза и фиброгенеза в мочевых путях у 47 детей с врожденным нерефлюксирующим мегауретером выполнено исследование в моче уровня биомаркеров воспаления — интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); фиброгенеза — моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), ангиогенного фактора — фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фермента матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9).

Для проведения исследования при наличии ультразвуковых признаков врожденного мегауретера выполняли сбор мочи путем свободного мочеиспускания после осуществления гигиенических процедур в стерильный пластиковый контейнер с крышкой. Затем проба мочи центрифугировалась при 3000 об/мин в течение 15 минут (на центрифуге ЦЛМН-Р10-01-«Элекон»), а надосадочная жидкость замораживалась и хранилась при -18°C в полипропиленовых пробирках до проведения анализа.

Непосредственно перед исследованием образцы биоматериала размораживались при комнатной температуре, перемешивались и снова центрифугировались при 3000 об/мин в течение 5 минут на микроцентрифуге «Elmi» (Sky Line, Латвия).

Исследование содержания биомаркеров в моче проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем

ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) и «Bender MedSystems» (Австрия) на иммуноферментном анализаторе «Stat-Fax 2010» (США).

Содержание определяемых VEGF, MCP-1, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  выражалось в пг/мл, а содержание MMP-9 в нг/мл.

Для статистического анализа результатов исследования биомаркеров в моче детей с врожденным нерефлюксирующим мегауретером была создана группа сравнения, в которую вошли 20 детей с малой хирургической патологией (пупочной и паховой грыжей), стратифицированные по возрасту и полу. Средний возраст детей в группе сравнения составил  $1,5 \pm 1,2$  года. Соотношение мальчиков и девочек 3:1.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Office Excel (Microsoft Corporation) и Statistica for Windows v6.0 (StatSoft-Russia). Все анализируемые признаки были разделены на количественные (непрерывные и дискретные) и качественные (номинальные, порядковые, бинарные). Анализ вида распределения количественных признаков проводился с использованием критерия Шапиро — Уилка.

Учитывая, что большинство анализируемых признаков имели распределение, отличное от нормального, при статистической обработке данных использовались в основном непараметрическими методами описательной статистики (расчет медианы, интерквартильного размаха), корреляционного анализа (метод гамма-корреляции). Для сравнения двух независимых групп использовали критерий Манна — Уитни. Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

Для оценки диагностической эффективности методов лабораторного исследования биомаркеров воспаления, ангиогенеза и фиброгенеза в моче проводили построение и анализ характеристической кривой (Receiver Operator Characteristic, ROC-анализ) с использованием программного обеспечения SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc.) при разных точках разделения показателей. Информативность показателя оценивали по величине площади под кривой (AUC). Чем ближе кривая к диагонали (AUC=0,5), тем ниже диагностическая ценность показателя, чем ближе площадь под кривой к 1, тем эффективнее диагностический тест.

**Результаты.** При сравнительном анализе результатов исследования уровня биологически маркеров в моче отмечены достоверные различия основной группы и группы сравнения для VEGF ( $p < 0,0000001$ ), MCP-1 ( $p < 0,04$ ), IL-1 $\beta$  ( $p < 0,003$ ).

Не получено достоверных различий для TNF- $\alpha$  ( $p > 0,06$ ) и MMP-9 ( $p > 0,8$ ) (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ уровня биомаркеров мочи детей основной группы и группы сравнения

| Биомаркер     | Основная группа (N=47) |       |       | Группа сравнения (N=20) |       |        |            |
|---------------|------------------------|-------|-------|-------------------------|-------|--------|------------|
|               | Me                     | LQ    | UQ    | Me                      | LQ    | UQ     | *p-level   |
| VEGF          | 185,4                  | 85,95 | 303,3 | 45,4                    | 39,05 | 60,25  | <0,0000001 |
| MCP-1         | 85,9                   | 51,2  | 140,1 | 51,5                    | 17,55 | 113,55 | <0,04      |
| TNF- $\alpha$ | 2,0                    | 0,745 | 2,0   | 3,74                    | 1,315 | 7,37   | >0,06      |
| IL-1 $\beta$  | 1,0                    | 1,0   | 1,0   | 2,325                   | 1,325 | 3,265  | <0,003     |
| MMP-9         | 2,0                    | 0,6   | 2,1   | 2,0                     | 1,7   | 2,45   | >0,8       |

Примечание: Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль, \*p-level — критерий достоверности различий, вычисленный методом сравнения двух независимых групп с использованием U-критерия Манна — Уитни.

При оценке жалоб, результатов стандартных лабораторных и инструментальных методов исследования у пациентов с различной сократительной функцией мочеточника обнаружены достоверные различия групп по основным критериям тяжести уродинамической обструкции: степени активности воспаления, дилатации мочевых путей и показателям почечной гемодинамики. Последнее подтверждает патогенетическую обоснованность выделения группы пациентов с нарушенной сократительной функцией мочеточника и ставит нарушение сократительной функции мочеточника в один ряд с другими критериями тяжести уродинамической обструкции у пациентов с врожденным нерефлюксирующим мегауретером.

Анализируя активность воспаления у пациентов основной группы, мы отметили, что уровень IL-1 $\beta$  в моче коррелировал с лабораторными показателями пиелонефрита (лейкоцитурия, лейкоцитоз). Наиболее тесная корреляция отмечена с лейкоцитозом крови (коэффициент корреляции  $\gamma=0,8073$ ,  $p=0,00007$ ).

Пациенты с тяжелыми уродинамическими нарушениями (выраженная дилатация мочевых путей, низкая сократительная функция мочеточника) имели высокий уровень IL-1 $\beta$  в моче. У детей с непрерывно-рецидивирующим течением пиелонефрита уровень IL-1 $\beta$  был достоверно выше. Этапное хирургическое лечение и неудовлетворительный его результат (неполное восстановление уродинамике мочевых путей) также сопровождалось высокими уровнями IL-1 $\beta$  в моче. Таким образом, уровень IL-1 $\beta$  в моче явился интегративным показателем активности пиелонефрита у детей с врожденным нерефлюксирующим мегауретером. Для оценки эффективности использования IL-1 $\beta$  в качестве критерия активности пиелонефрита у детей с врожденным нерефлюксирующим мегауретером проведен ROC-анализ. Результаты анализа представлены в табл. 3 и рис. 1 (а).

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является основным маркером повреждения сосудистого русла в процессе ремоделирования почечной паренхимы при ишемии и нефросклерозе. Результаты исследования показали, что уровень VEGF коррелировал с состоянием подкапсульного кровотока ( $N=31$ ,  $\gamma=0,9310$ ,  $p<0,01$ ).

Мощным профиброгенным фактором является моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), который стимулирует трансдифференцировку тубулярных клеток почечной паренхимы в миофибробласты с продукцией ими провоспалительных и просклеротических факторов. Повышение в моче уровня MCP-1 отражает выраженность клеточной воспалительной инфильтрации с усилением процессов фиброобразования в интерстициальной ткани почки. Нами установлена корреляционная связь уровня MCP-1 в моче и рентгенологической стадии мегауретера по Н.А. Лопаткину ( $N=47$ ,  $\gamma=0,4399$ ,  $p<0,0006$ ).

При сравнении уровня MCP-1 в моче детей с разными рентгенологическими стадиями мегауретера с использованием U-критерия Манна — Уитни обнаружены достоверные различия уровня MCP-1 в группе уретерогидронефроза (III стадия) по сравнению с I и II стадиями мегауретера ( $p<0,006$ ). Кроме того, уровень MCP-1 также коррелировал с состоянием подкапсульного кровотока ( $N=31$ ,  $\gamma=0,9286$ ,  $p<0,05$ ).

Нарушение подкапсульного кровотока носит необратимый характер и является признаком начавшегося нефросклероза, в то время как изменение паренхиматозного кровотока, особенно на дуговых сосудах, носят транзиторный характер и обусловлены дилатацией чашечно-лоханочного комплекса и повышенным внутримонохончным давлением. В связи с этим полученные данные не позволяют считать повышение уровней VEGF и MCP-1 в моче детей с врожденным нерефлюксирующим мегауретером ранним признаком нарушения почечной гемодинамики, однако оно является критерием начавшегося необратимого нефросклеротического процесса.

Для оценки эффективности использования лабораторного исследования уровня VEGF мочи в диагностике необратимого повреждения почечной паренхимы при мегауретере был проведен ROC-анализ с построением характеристической кривой. Результаты ROC-анализа представлены в табл. 3 и на рис. 1 (б).

Особого внимания заслуживает изучение экскреции матриксной металлопротеиназы-9 у детей с врожденным нерефлюксирующим мегауретером, что обусловлено ее многочисленными протеолитическими и непротеолитическими свойствами [9], а также участием в процессах клеточной миграции и дифференцировки, метанефрогенезе [10].

Мы обнаружили значительное повышение уровня экскреции MMP-9 у пациентов с нарушенной сократительной функцией мочеточника, а также тесную корреляцию параметров сократительной активности мочеточника с уровнем экскреции MMP-9 ( $N=47$ ,  $\gamma=0,9143$ ,  $p<0,000002$ ).

При сравнении подгрупп пациентов с нормальной и сниженной сократительной функцией мочеточника получены существенные различия в уровне экскреции MMP-9 (рис. 2). При проведении статистического анализа с использованием U-критерия Манна — Уитни выявлено, что различия в уровне MMP-9 между группами с различной сократительной функцией мочеточника достоверны ( $p<0,00007$ ).

Эффективность дифференциальной диагностики вариантов врожденного нерефлюксирующего мегауретера с различной сократительной функцией по анализу чувствительности и специфичности оценивали с помощью построения характеристической кривой (ROC-анализ). Результаты анализа представлены в табл. 3 и на рис. 1 (в).

Таблица 3

Результаты ROC-анализа для IL-1 $\beta$ , VEGF и MMP-9

| Показатель   | AUC               | p       | 95% ДИ      | Cut off      | Чувствительность | Специфичность |
|--------------|-------------------|---------|-------------|--------------|------------------|---------------|
| IL-1 $\beta$ | 0,869 $\pm$ 0,093 | <0,0001 | 0,687–1,051 | 1,3 пг/мл    | 80%              | 97%           |
| VEGF         | 0,966 $\pm$ 0,034 | <0,03   | 0,899–1,032 | 508,85 пг/мл | 100%             | 96,6%         |
| MMP-9        | 0,971 $\pm$ 0,026 | <0,0001 | 0,921–1,022 | 5,7 нг/мл    | 100%             | 94,9%         |

Примечание: AUC — площадь под кривой, p — коэффициент достоверности ( $p<0,05$ ), 95% ДИ — 95%-ный доверительный интервал для значения площади, Cut off — точка разделения показателей на два класса.

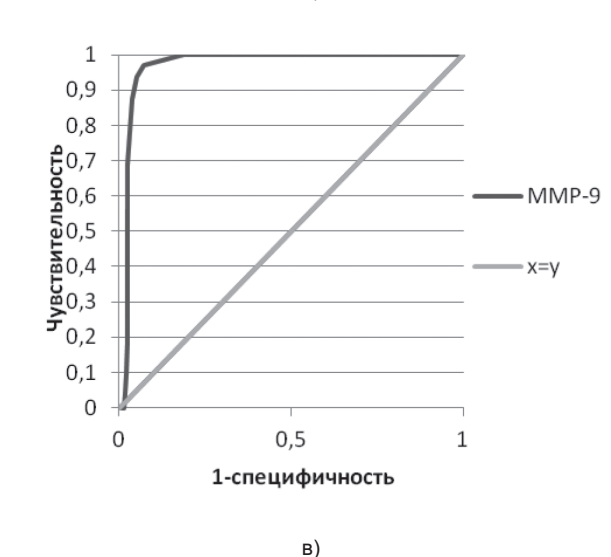
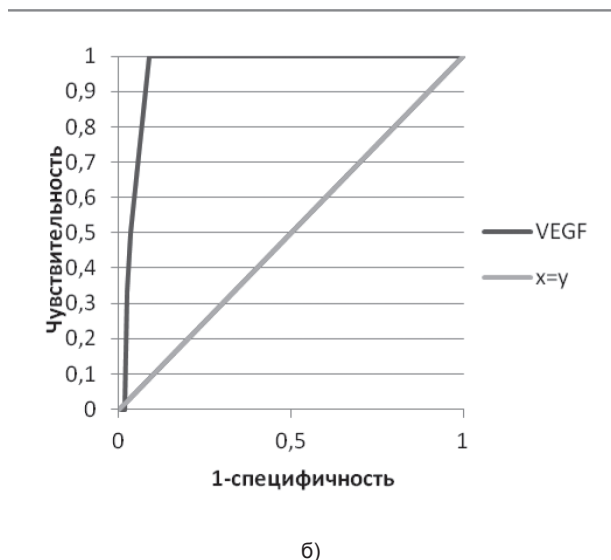
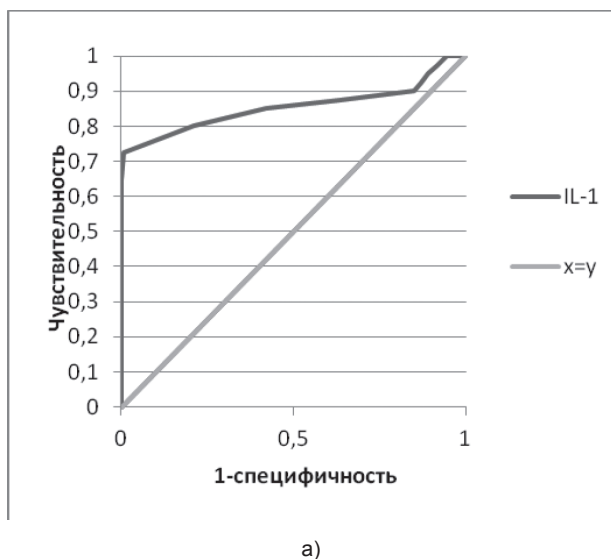


Рис. 1. Чувствительность и специфичность метода лабораторного исследования биомаркеров мочи IL-1 $\beta$  (а), VEGF (б) и MMP-9 (в) для диагностики активности пиелонефрита, ишемии почки и нефросклероза и нарушения сократительной функции мочеточника соответственно.

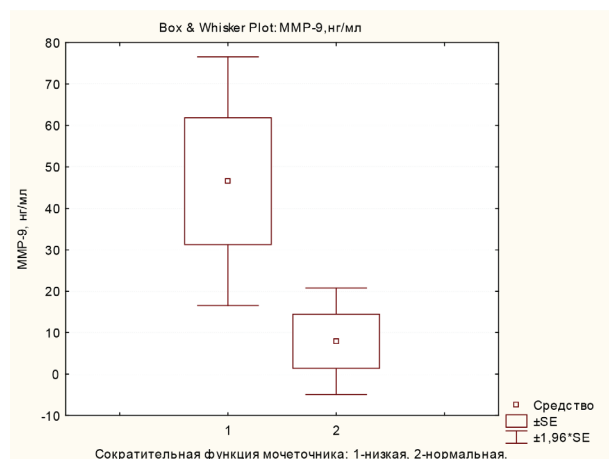


Рис. 2. Диаграмма диапазонов, отражающая различия в уровне экскреции MMP-9 у пациентов с различной сократительной функцией мочеточника.

**Обсуждение.** В литературе приводятся данные о диагностической значимости TNF- $\alpha$  для диагностики активности пиелонефрита и нефросклероза у пациентов с пороками органов мочевой системы [11]. В нашей работе мы не получили данных, свидетельствующих о какой-либо диагностической значимости данного показателя у пациентов с врожденным нерефлюксирующим мегауретером. В то же время результаты исследования подтвердили данные других авторов о высокой диагностической эффективности использования IL-1 $\beta$  в качестве критерия активности пиелонефрита у детей с врожденным пороками развития мочевыделительной системы [6, 7]. Аналогичные результаты получены и в отношении маркеров ишемии и нефросклероза (VEGF, MCP-1, MMP-9). Ранее уже приводились результаты подобных исследований у взрослых пациентов с хроническим гломерулонефритом [9], у детей с рефлюкс-нефропатией [7].

Новые данные получены нами в отношении уровня MMP-9 у пациентов с различной сократительной функцией мочеточника при мегауретере. Результаты настоящей работы заставляют задуматься о возможной патогенетической роли MMP-9 в регуляции сократительной функции мочеточника у пациентов с врожденным нерефлюксирующим мегауретером на этапах эмбрионального и постнатального развития.

**Заключение.** Метод лабораторного исследования уровня IL-1 $\beta$  в моче обладает высокой эффективностью для диагностики активности пиелонефрита у детей с врожденным нерефлюксирующим мегауретером на этапах наблюдения и лечения.

Исследование мочевых уровней VEGF и MCP-1 может быть использовано для мониторинга состояния почечной гемодинамики и активности нефросклероза, однако данное исследование информативно лишь для диагностики необратимых нарушений подкапсульного кровотока. В то же время в нашем исследовании доплерография сосудов почек явилась более чувствительным методом для диагностики транзиторных нарушений паренхиматозного кровотока, обусловленных резкой дилатацией чашечно-лоханочного комплекса.

Одним из критериев тяжести уродинамической обструкции может считаться нарушение сократительной функции мочеточника врожденного или приобретенного генеза, поскольку группы пациентов с различной сократительной функцией мочеточника

достоверно отличались по степени дилатации мочевых путей и активности пиелонефрита.

Для диагностики состояния сократительной функции мочеточника высокой чувствительностью и специфичностью обладает метод неинвазивного мониторинга уровня MMP-9 мочи. Требуется уточнения патогенетическая роль MMP-9 в формировании сократительной функции мочеточника, а также динамика ее уровня в процессе лечения и на этапах развития ребенка.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках научного направления НИР отдела детской урологии, андрологии и центральной научно-исследовательской лаборатории НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии СГМУ.

#### Библиографический список

1. Айламазян Э.К., Баранов В.С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней // М.: МЕДпресс-информ, 2006.
2. Леонова Л.В. Патологическая анатомия врожденных обструктивных уropатий у детей: автореф. ... д-р мед. наук. М., 2009. 54 с.
3. Prenatally detected primary megaureter: a role for extended followup / A.R. Shukla, J. Cooper, R.P. Patel [et al.] // J. Urol. 2005. Vol. 173, № 4. P. 1353–1356.
4. Long-term follow-up of neonatally diagnosed primary megaureter: rate and predictors of spontaneous resolution / S. Arena, C. Magno, A.S. Montalto [et al.] // Scand. J. Urol. Nephrol. 2012. Vol. 46, № 3. P. 201–207.
5. Дифференциальный подход к лечению нерефлюксирующего мегауретера у новорожденных / М.В. Левицкая, Н.В. Голоденко, Т.В. Красовская [и др.] // Детская хирургия. 2003. № 6. С. 22–25.
6. Морозова О.Л. Патогенетическое обоснование принципов диагностики, прогнозирования развития и профилактики хронического обструктивного пиелонефрита у детей в периоперационном периоде: дис. ... д-ра мед. наук, Саратов, 2010. 300 с.
7. Лакомова Д.Ю. Ранняя диагностика и прогнозирование нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом: дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2011. 210 с.
8. Сабирзянова З.Р. Нарушения сократительной способности мочеточника при обструктивном мегауретере и возможности их коррекции у детей раннего возраста: дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 137 с.
9. Ли О.А. Клиническое значение определения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в ткани почки и моче при хроническом гломерулонефрите: автореф. ... канд. мед. наук. М., 2011. 25 с.

10. MMP9 limits apoptosis and stimulates branching morphogenesis during kidney development / C. Arnould, M. Lelièvre-Pigorié, P. Ronco [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 20 (10). P. 2171–2180.

11. Мамбетова А.М., Жетишев Р.А., Шабалова Н.Н. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкин-1 $\beta$  у детей с врожденными пороками органов мочевой системы на фоне разных степеней тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10, № 3. С. 61–68.

#### Translit

1. Ajlamazjan Je. K., Baranov V. S. Prenatalnaja diagnostika nasledstvennyh i vrozhdennyh boleznej // M.: MEDpress-inform, 2006.

2. Leonova L. V. Patologicheskaja anatomija vrozhdennyh obstruktivnyh uropatij u detej: avtoref. ... d-r med. nauk. M., 2009. 54 s.

3. Prenatally detected primary megaureter: a role for extended followup / A. R. Shukla, J. Cooper, R. P. Patel [et al.] // J. Urol. 2005. Vol. 173, № 4. P. 1353–1356.

4. Long-term follow-up of neonatally diagnosed primary megaureter: rate and predictors of spontaneous resolution / S. Arena, S. Magno, A. S. Montalto [et al.] // Scand. J. Urol. Nephrol. 2012. Vol. 46, № 3. P. 201–207.

5. Diferencijalniy podhod k lecheniju nerefljuksirujuwego megauretera u novorozhdennyh / M. V. Levickaja, N. V. Golodenko, T. V. Krasovskaja [i dr.] // Detskaja hirurgija. 2003. № 6. S. 22–25.

6. Morozova O. L. Patogeneticheskoe obosnovanie principov diagnostiki, prognozirovaniya razvitiya i profilaktiki hronicheskogo obstruktivnogo pielonefrita u detej v perioperacionnom periode: dis. ... d-r med. nauk, Saratov, 2010. 300 s.

7. Lakomova D. Ju. Rannijaja diagnostika i prognozirovanie nefrosklerozu u detej s puzyrno-mochetochnikovym refljuksom: dis. ... kand. med. nauk. Saratov, 2011. 210 s.

8. Sabirzjanova Z. R. Narusheniya sokratitel'noj sposobnosti mochetochnika pri obstruktivnom megauretere i vozmozhnosti ih korrekcii u detej rannego vozrasta: dis. ... kand. med. nauk. M., 2004. 137 s.

9. Li O. A. Klinicheskoe znachenie opredelenija matriksnyh metalloproteinaz i ih ingibitorov v tkani pochki i moche pri hronicheskom glomerulonefrite: avtoref. ... kand. med. nauk. M., 2011. 25 s.

10. MMP9 limits apoptosis and stimulates branching morphogenesis during kidney development / C. Arnould, M. Lelièvre-Pigorié, P. Ronco [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 20 (10). P. 2171–2180.

11. Mambetova A. M., Zhetiwev R. A., Shabalova N. N. Faktor nekroza opuholi  $\alpha$  i interlejkin-1 $\beta$  u detej s vrozhdennymi porokami organov mochevoj sistemy na fone raznyh stepeney tazhesti nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani // Citokiny i vospalenie. 2011. T. 10, № 3. S. 61–68.

УДК 616.65–006.6–08:534.292

Оригинальная статья

### ПОСТОПЕРАЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА (PSA) ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ВЫСОКОИНТЕНСИВНЫМ СФОКУСИРОВАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОМ (HIFU)

**В. М. Попков** — ректор ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заслуженный врач России, заведующий кафедрой урологии, доктор медицинских наук; **Р. Н. Фомкин** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры урологии, старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, кандидат медицинских наук; **Б. И. Блюмберг** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры урологии, старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, главный внештатный уролог министерства здравоохранения Саратовской области, кандидат медицинских наук.

### POSTOPERATIVE MONITORING OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA) AFTER TREATMENT WITH HIGH-INTENSIVE FOCUSED ULTRASOUND (HIFU)

**V. M. Popkov** — Rector of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Urology, Doctor of Medical Science; **R. N. Fomkin** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant Professor, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science; **B. I. Blyumberg** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Urology, Professor, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 02.10.2012 г.

Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.