

# УРОЛОГИЯ

616.61–003.7–007:57.087

Оригинальная статья

## ДИНАМИКА БИОМАРКЕРОВ АНГИОГЕНЕЗА И ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ОБСТРУКТИВНОЙ УРОПАТИЕЙ

**В. М. Попков** — ректор ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук; **Н. Б. Захарова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, профессор, доктор медицинских наук; **А. Н. Понукалин** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ клинической уронефрологии, руководитель отдела реконструктивной уронефрологии, доцент, кандидат медицинских наук; **А. Б. Полозов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры урологии, доктор медицинских наук; **Д. Н. Хотько** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, клиника урологии и нефрологии, заведующий урологическим отделением, кандидат медицинских наук; **А. И. Хотько** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры урологии; **П. В. Спири** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры урологии, доктор медицинских наук.

## DYNAMICS OF ANGIOGENESIS AND INFLAMMATION BIOMARKERS AT PATIENTS WITH UROLITHIC DISEASE WITH OBSTRUCTIVE UROPATHY

**V. M. Popkov** — Rector of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Professor, Doctor of Medical Science; **N. B. Zakharova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Central Research Laboratory, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Professor, Doctor of Medical Science; **A. N. Ponukalin** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental Clinical Urology, Head of Department of Reconstructive Urology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **A. B. Polozov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Urology, Professor, Doctor of Medical Science; **D. N. Khotko** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Urology, Candidate of Medical Science; **A. I. Khotko** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Post-graduate; **P. V. Spirin** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of the Chair of Urology, Doctor of Medical Sciences.

Дата поступления — 26.06.2017 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2017 г.

**Попков В. М., Захарова Н. Б., Понукалин А. Н., Полозов А. Б., Хотько Д. Н., Хотько А. И., Спири П. В.** Динамика маркеров ангиогенеза и воспаления у больных мочекаменной болезнью с обструктивной уропатией. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (3): 527–532.

**Цель:** установить характер изменения маркеров ангиогенеза и воспаления в сыворотке крови и моче у больных с обструкцией лоханочно-мочеточникового сегмента или верхней трети мочеточника конкрементом в различные сроки дренирования почки. **Материал и методы.** Обследовано 53 пациента, страдающего мочекаменной болезнью. Основную группу составили 33 пациента с конкрементами верхней трети мочеточника или лоханочно-мочеточникового сегмента с наличием обструктивной уропатии. Группу сравнения составили 20 пациентов с конкрементами почек без явлений обструкции. В основной группе пациентам выполнялось дренирование почки путем чрескожной пункционной нефростомии. **Результаты.** У больных основной группы выявлено достоверное повышение уровня маркеров ангиогенеза и воспаления до дренирования почки. Уровень MCP-1 коррелировал с уровнем креатинина сыворотки крови. В процессе дренирования происходит снижение уровня данных маркеров на фоне увеличения СКФ. Определение концентрации в моче VEGF, ИЛ-8 и MCP-1 у пациентов может иметь клиническое значение при персонализированном ведении пациентов с обструктивной уропатией для определения оптимальных сроков выполнения второго этапа оперативного вмешательства. **Заключение.** Определение уровня маркеров воспаления и ангиогенеза в моче у пациентов в комплексе с оценкой почечной функции по уровню креатинина имеет значение для определения сроков дренирования почки.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, обструктивная уропатия, дренирование, биомаркеры, креатинин.

**Popkov VM, Zakharova NB, Ponukalin AN, Polozov AB, Khotko DN, Khotko AI, Spirin PV.** Dynamics of angiogenesis and inflammation biomarkers in patients with urolithic disease with obstructive uropathy. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (3): 527–532.

**Purpose:** to establish the nature of changes in markers of angiogenesis and inflammation in the blood serum and urine in patients with obstruction of the ureteropelvic segment or upper third of the ureter by ureteral stones in different terms of the kidney drainage. **Material and Methods.** 53 patients with urolithiasis have been examined. The main group consisted of 33 patients with concrements of the upper third of the ureter or renal pelvis-ureteral segment with pres-

ent obstructive uropathy. The comparison group consisted of 20 patients with calculi of the kidney without symptoms of obstruction. In the main group patients underwent drainage of the kidney by percutaneous-nephrostomy puncture. *Results.* Patients of the main group revealed a significant increase in the levels of markers of angiogenesis and inflammation before the kidney drainage. The level of MCP-1 correlated with the level of serum creatinine. In the process of drainage the levels of these markers were decreased as a result of increased GFR. Determination of the concentration of urinary VEGF, IL-8 and MCP-1 in patients may have clinical value in personalized management of patients with obstructive uropathy to determine the optimal terms of the second stage of the surgical intervention. *Conclusion.* Determination of markers of inflammation and angiogenesis in the urine of patients in conjunction with assessment of renal function by creatinine level is important for determining the term of kidney drainage.

**Key words:** urolithiasis, obstructive uropathy, drainage, biomarkers, creatinine.

**Введение.** В последние десятилетия произошел существенный прорыв в диагностике и лечении мочекаменной болезни (МКБ). Постоянно изучаются метаболические изменения в организме при данной патологии, большое внимание уделяется роли экстраренальных факторов. Изменился подход и к лечению, которое не ограничивается исключительно удалением конкрементов, а широко задействует метафилактику, которой отводится огромная роль. Имеется в виду прежде всего наиболее раннее выявление конкрементов в мочевых путях, а также дальнейшее изучение и коррекция всех факторов, приводящих к прогрессированию болезни. Вместе с тем, несмотря на огромные диагностические и технические возможности, остаются многочисленными запущенные и осложненные формы мочекаменной болезни.

Наиболее частым и наиболее грозным осложнением МКБ является развитие и прогрессирование калькулезного пиелонефрита на фоне различной степени обструкции мочевыводящих путей. Прогноз исхода обструктивных уропатий определяется характером поражения и степенью вовлечения в патологический процесс почек. В ряде случаев обструктивные уропатии сопровождаются снижением ренальной функции, развитием острой болезни почек (ОБП), а в тяжелых случаях и формированием почечной недостаточности, что приводит к инвалидизации пациентов. Нарушение адекватного оттока мочи по мочевыводящим путям способствует формированию высокого внутрилоханочного давления, что, в свою очередь, приводит к изменению почечного кровотока. При отсутствии своевременного разрешения обструктивной уропатии развиваются канальцевая атрофия, интерстициальный фиброз и воспаление с потерей части нефронов и необратимым повреждением паренхимы почки. Прогноз определяется длительностью и степенью выраженности обструкции. Доказано, что полное восстановление скорости клубочковой фильтрации возможно после разрешения полной обструкции мочевыводящих путей длительностью в одну неделю, в то время как по итогам 12-недельной обструкции полное восстановление уже невозможно [1].

Большой интерес представляет оценка динамики «мочевых» биомаркеров, количественное определение которых позволит мониторировать выраженность структурно-функциональных нарушений.

Клиническое значение динамики изменений биомаркеров неоангиогенеза и воспаления, в особенности сравнительная характеристика их диагностической и прогностической значимости в процессе дренирования почки у больных обструктивной уропатией, на основании которых можно сделать заключение об их использовании для определения сроков

восстановления почечной ткани, купирования воспаления и возможности дальнейшего оперативного лечения, изучены недостаточно.

**Цель:** установить характер изменения маркеров ангиогенеза и воспаления в сыворотке крови и моче у больных с обструкцией лоханочно-мочеточникового сегмента или верхней трети мочеточника конкрементом в различные сроки дренирования почки.

**Материал и методы.** Всего обследовано 53 пациента, которые страдали МКБ и проходили лечение в НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России с сентября 2016 г. по март 2017 г.

**Критерии включения.** Основную группу составили 33 пациента с наличием конкрементов лоханочно-мочеточникового сегмента или верхней трети мочеточника, размер от 1 до 2,0 см. Средний возраст обследованных больных составил 47,7 года (от 27 до 60 лет). Проводили комплексное общеклиническое обследование, включая следующее: изучение жалоб и сбор анамнеза; физикальное обследование пациента; общий и биохимический анализ крови; общий анализ мочи; обзорную рентгенографию почек и мочевых путей; экскреторную урографию; ультразвуковое исследование; мультиспиральную компьютерную томографию. Пациенты имели признаки обструкции верхних мочевыводящих путей, по данным выполненного обследования. Размеры чашек варьировались от 5 до 10 мм, лоханка от 1,8 до 3 см, при этом приступ почечной колики на момент включения был купирован. По данным экскреторной урографии или компьютерной томографии с контрастным усилением, имелось контрастирование полостной системы почек в отсроченном периоде 60–90 минут. Уровень лейкоцитурии не превышал 20–30 в поле зрения. Длительность обструкции (время с момента первичного приступа почечной колики) составила от 2 недель до 3 месяцев, при этом гипертермии за время наблюдения и анамнестически не отмечалось. По данным динамической нефросцинтиграфии и расчетной формуле, СКД-ЕРІ СКФ составила не менее 50 мл/мин. Кроме того, сформирована группа сравнения из 20 пациентов, имеющих конкременты чашек почек от 1 до 1,5 см без явлений обструкции (возраст пациентов от 25 до 65 лет). Учитывая высокий риск развития острого калькулезного пиелонефрита при проведении одного из видов литотрипсий в связи с нарушением выделительной функции почки и длительностью обструкции, первым этапом пациентам основной группы выполнялась чрескожная пункционная нефростомия (ЧПНС) в условиях операционной по стандартной методике. Всем включенным в исследование проводили принятую антибактериальную, противовоспалительную терапию.

**Критерии исключения.** В исследование не включались пациенты, имеющие терминальный гидронефроз, выраженную сопутствующую общесоматическую патологию (сахарный диабет, онко-

Таблица 1

**Концентрация цитокинов в сыворотке крови пациентов, уровень креатинина и СКФ основной группы и группы сравнения**

Определяемый биомаркер	Медиана, диапазон квартильных отклонений					
	Группа сравнения, n=20	Больные с обструкцией, n=33				
		0-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	28-е сутки
VEGF, пг/мл	103,4 87,56–118,34	546,78* 534,5–560,4	457,21* 436,4–489,8	435,87* 378,45–453,67	245,36* 187,35–287,05	103,57** 90,43–184,36
MCP-1, пг/мл	256,4 253,6–303,98	290,47* 267,5–299,37	276,41* 230,23–300,24	275,44* 240,55–290,06	270,46* 250,49–287,45	254,1** 245,99–276,1
IL-8, пг/мл	7,7 8,44–14,55	14,37* 13,23–15,49	11,34* 10,34–12,47	9,44* 8,86–10,34	9,36* 8,44–9,99	8,45** 8,12–8,67
Креатинин, мкмоль/л	60,4 56–90,1	125,8* 100–154,2	117* 85–130,2	100,2* 86,9–127,5	80,5** 70–109	70,4** 66–100,1
СКФ, мл/мин (СКД-EPI)	104,5 98–123,6	65,5* 46,5–77,5	75,5* 65–85,25	79,5* 75–84,75	96,5** 87,75–106	100,5** 95,75–109,25

Примечание: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с группой сравнения; \*\* —  $p < 0,05$  в сравнении с 0-ми сутками.

логические заболевания, ИБС, артериальная гипертензия 3–4 ст, нарушения почечной гемодинамики), пациенты с повторными хирургическими вмешательствами на почках.

Пациентам основной группы до установки ЧПНС, а также на 7, 14, 21 и 28-е сутки выполнялся забор крови и мочи для определения содержания VEGF, MCP-1, IL-8 и креатинина. Расчет СКФ проводили с помощью уравнения СКД-EPI для представителей европейской расы по формуле. Мочу до установки ЧПНС собирали с помощью стандартной технологии, после установки утреннюю порцию мочи получали из нефростомы. У пациентов группы сравнения забор материала выполнялся однократно.

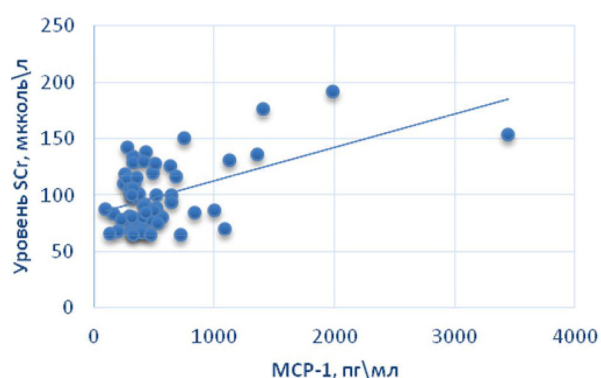
Концентрацию биомаркеров в сыворотке крови и моче определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя соответствующие наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Statistica 6.0, Microsoft Excel 2010. В качестве критерия достоверности отличия между двумя независимыми группами использовали непараметрический критерий (U) Манна — Уитни. Во всех процедурах статистического анализа принимался уровень значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Анализ полученных результатов показал, что величины каждого из исследованных показателей превышали значения у пациентов группы сравнения. Установлено, что концентрации VEGF, MCP-1, IL-8 в сыворотке крови у пациентов с обструктивным синдромом значительно превышают уровень данных биомаркеров ( $p < 0,05$ ) у пациентов без явлений обструкции (табл. 1). У пациентов основной группы содержание маркеров в крови до дренирования превышает группу сравнения в 5,3 ( $p < 0,05$ ), 1,13 и 1,86 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно. Отмечено снижение данных маркеров в процессе разрешения обструкции, практически достигавшее значений группы сравнения к 28-м суткам. Наибольшие различия показателей отмечены для VEGF и IL-8, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса на фоне обструкции у данных пациентов.

Кроме того, у пациентов с обструктивной уропатией оценивался уровень креатинина сыворотки крови на различных сроках дренирования. Установлено, что, хотя медиана значения и отличалась незначи-

тельно от расчетных значений SCr, вычисленных на основании обратного расчета для групп больных в зависимости от возраста, пола и расы, при анализе каждого пациента получены следующие данные. У 22 пациентов (66,7%) до дренирования почки имелась острая болезнь почек (ОБП), установленная на основании национальных рекомендаций рабочей группы Ассоциации нефрологов России (2015 г.). У данной группы пациентов ОБП установлена на основании снижения СКФ  $\geq 35\%$  или повышения SCr  $> 50\%$  в течение менее трех месяцев. При этом через неделю после дренирования ОБП имеется у 33%, через 14 суток у 24% соответственно. К 21-м суткам значения уровня креатинина и СКФ нормализовались. При этом уровни определяемых маркеров оставались еще повышенными.

Проведен корреляционный анализ зависимости уровня креатинина и определяемых маркеров. Установлено, что уровень креатинина сыворотки крови коррелирует с мочевым MCP-1 ( $r=0,5139$ ,  $p < 0,05$ ) (рисунк).



Корреляционная зависимость уровня SCr и MCP-1 в моче у больных с обструкцией

В группе больных с обструктивным синдромом увеличение уровней VEGF, MCP-1, IL-8 в моче до разрешения обструкции становилось в 2,4 ( $p < 0,05$ ); 2,05 ( $p < 0,05$ ); 2,02 ( $p < 0,05$ ) раза больше, чем в группе сравнения (рис. 2). Это дает основание считать, что у больных с обструктивной уропатией в развитии

Концентрация цитокинов в моче пациентов основной группы и группы сравнения

Определяемый биомаркер	Медиана, диапазон квартильных отклонений					
	Группа сравнения, n=20	Больные с обструкцией, n=33				
		0-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	28-е сутки
VEGF, пг/мл	223,78 198,76–245,32	534,21* 256,31–546,32	456,12* 398,45–483,56	435,322* 354,32–456,35	245,23** 231,34–259,45	218,45** 200,57–236,57
MCP-1, пг/мл	313,65 280,57–362,47	643,2* 594,5–651,5	545,6* 482,99–593,27	525,47* 493,77–544,89	400,56* 376,27–425,19	318,56** 246,11–344,72
IL-8, пг/мл	21,55 19,32–35,78	43,51* 40,37–46,09	41,03* 28,03–48,02	35,8* 28,19–44,52	32,59* 27,35–40,56	21,59** 20,46–31,05

Примечание: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с группой сравнения; \*\* —  $p < 0,05$  в сравнении с 0-ми сутками.

заболевания значимую роль играет не только хронический воспалительный процесс, но и повреждение клеток канальцев с привлечением большого количества макрофагов и выработкой соответствующих хемокинов. В процессе дренирования отмечено также снижение данных маркеров в динамике, причем в моче уровень MCP-1 был значительно выше, чем в крови, что свидетельствует о том, что процесс происходит непосредственно в мочевыводящей системе на уровне интерстиции почек. Сохраняющиеся достаточно высокие концентрации VEGF крови и моче можно считать прогностически благоприятным признаком регенераторных возможностей паренхимы на стороне поражения.

**Клинический пример.** Больная Д. 58 лет госпитализирована в плановом порядке 11.01.2016 с Ds: «Мочекаменная болезнь. Камень лоханочно-мочеточникового сегмента правой почки». Жалобы при поступлении на периодические тянущие боли в поясничной области справа. Считает себя больной в течение трех недель, когда впервые возник приступ правосторонней почечной колики, купированный спазмолитиками. Явлений гипертермии не отмечалось.

Данные физикального обследования: симптом поколачивания по поясничной области слабopоложительный справа.

Данные лабораторных методов обследования: ОАК: эритроциты  $4,97 \cdot 10^{12}$  (12), гемоглобин 145 г/л, лейкоциты  $9,7 \cdot 10^9$  (9), палочкоядерные 2%, сегментоядерные 56%, лимфоциты 36%, моноциты 6%, СОЭ 30 мм/ч.

Биохимический анализ крови: креатинин 134,2 мкмоль/л, мочевины 10,7 ммоль/л, белок 72 г/л, ОАМ: белок 0,033 г/л, лейкоциты 20–25 в п/зр, эритроциты 5–10 в п/зр.

Ультразвуковое исследование почек: размеры правой почки:  $10,1 \cdot 5,4$  см; паренхима 18 мм; чашечки 11–13 мм; лоханка  $20 \cdot 16$  мм, стенки утолщены.

Данные КТ почек: в ЛМС справа овоидный конкремент  $1,1 \cdot 0,7 \cdot 1,8$  см, плотностью 1800 НУ.

Обзорная и экскреторная томография: в проекции ЛМС правой почки тень подозрительная на конкремент, размер  $1 \cdot 2$  см. Функция левой почки не нарушена, справа замедлена до 90 мин наблюдения.

Динамическая нефросцинтиграфия: СКФ справа 54 мл/мин.

Исследование уровня биологических маркеров в моче (при поступлении): IL-842 пг/мл, MCP-1643 пг/мл, VEGF 490 пг/мл.

Исследование уровня биологических маркеров в крови (при поступлении): IL-814 пг/мл, MCP-1280 пг/мл, VEGF 510 пг/мл.

Учитывая высокую вероятность развития осложнений в виде острого калькулезного пиелонефрита при проведении литотрипсии на фоне длительной обструкции и явлений ОБП, первым этапом выполнено оперативное лечение в объеме ЧПНС справа 2.01.2016. Начата стандартная антибактериальная, противовоспалительная терапия (Sol.Ceftriaxon 1000 mg 2 p/c в/м, S. Ibutin 100,0 в/в кап. 1 p/d).

В течение семи дней: улучшение состояния, болевой синдром купирован. Диурез по нефростоме справа адекватный (1300-1500мл/сутки).

Данные лабораторных методов обследования (17.01.2016): ОАК: эритроциты  $4,6 \cdot 10^{12}$  (12), гемоглобин 144 г/л, лейкоциты  $6,6 \cdot 10^9$  (9), палочкоядерные 1%, сегментоядерные 70%, лимфоциты 21%, моноциты 8%, СОЭ 6 мм/ч.

Биохимический анализ крови: креатинин 125 мкмоль/л, мочевины 8 ммоль/л, белок 76 г/л ОАМ: лейкоциты 1–2 в п/зр, эритроциты 1–2 в п/зр.

СКФ по формуле СКД-ЕП1: 56 мл/мин.

Исследование уровня биологических маркеров в моче (7-е сутки): IL-839 пг/мл, MCP-1540 пг/мл, VEGF 410 пг/мл.

Исследование уровня биологических маркеров в крови (7-е сутки): IL-811 пг/мл, MCP-1250 пг/мл, VEGF 440 пг/мл. На 14, 21 и 28-е сутки после дренирования уровень ЧПНС IL-8 в моче составил 35, 32 и 21 пг/мл соответственно, в крови 9,4, 9,2 и 8,1 пг/мл. Уровень MCP-1 в моче на 14, 21 и 28-е сутки составил 520, 423 и 223 пг/мл соответственно, в крови 275, 270 и 245 пг/мл. Уровень VEGF в моче, определяемый на 14, 21 и 28-е сутки, составил 430, 240, 220 пг/мл, в крови 430, 250 и 100,4 пг/мл соответственно. При этом уровень креатинина составил 120, 90 и 80 мкмоль/л на 14, 21 и 28-е сутки, что соответствовало расчетной СКФ: 58, 90 и 94 мл/мин. Следовательно, у данного пациента проявления ОБП сохранялись до 14–21 суток, притом что в ОАК и ОАМ показатели нормализовались уже к 7-м суткам. Уровень маркеров воспаления и ангиогенеза достигал значений группы сравнения лишь к 28-м суткам, после чего пациентке выполнен второй этап оперативного лечения в объеме ПНЛТ справа. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Как видно из приведенного случая, у пациентки имел место выраженный подъем цитокинов до дренирования, сопровождающийся снижением почечной функции. Снижение маркеров воспаления и ангиогенеза протекает параллельно с нормализацией показателей фильтрации почки. Оперативное лечение

выполнялось после нормализации уровня цитокинов и разрешения ОБП.

**Обсуждение.** На данном этапе развития медицины лучевые методы диагностики позволяют повысить качество лечения больных нефролитиазом, учитывая прогностические критерии (расположение, размер, плотность конкремента, состояние верхних МВП), а также уточнить показания и спрогнозировать эффективность различных видов лечения. В то же время с их помощью можно лишь косвенно сделать вывод о выраженности структурных изменений паренхимы почки. Повышение внутривисцерального давления приводит к механическому растяжению клеток канальцев почки [2, 3]. Данный процесс приводит к активации последних и высвобождению различных воспалительных, профибротических медиаторов. Локальная экспрессия цитокинов и хемокинов поврежденными эндотелиальными и паренхиматозными клетками способствует миграции лейкоцитов и макрофагов к месту повреждения, что также усиливает воспаление.

IL-8 — известный провоспалительный хемокин, секретируемый макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками — играет одну из ведущих ролей в миграции клеток иммунной системы к месту тканевого повреждения. Во многих исследованиях указывается, что он вносит вклад в развитие раннего иммунного ответа при бактериальных инфекциях, обеспечивая привлечение макрофагов, а также участвует в поддержании хронического иммунного воспаления [4]. Высокую диагностическую значимость для определения степени выраженности воспалительного процесса в мочевыводящих путях в процессе развития хронического обструктивного пиелонефрита при различных уровнях обструкции имеет исследование содержания IL-8 в моче [5, 6]. Нарушение уродинамики и локальное воспаление при монолатеральной обструкции сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов IL-8.

VEGF экспрессируется подоцитами клубочков и клетками почечных канальцев и представляет собой ключевой медиатор ангиогенеза и важный регулятор сосудистой проницаемости [7]. Функции VEGF в ткани почки многообразны: неоангиогенез, ремоделирование сосудистой и почечной ткани, стимулирование протеинурии, синтез мезангиального коллагена и хемотаксическое привлечение моноцитов [8]. При обструкции мочевыводящих путей наблюдается увеличение экспрессии VEGF [9, 10].

Увеличение продукции MCP-1 также наблюдается при развитии обструктивной уропатии. Именно этот хемокин играет ведущую роль в формировании воспалительного инфильтрата. Эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, фибробласты, лимфоциты, моноциты/макрофаги и др. в ответ на стимуляцию провоспалительными цитокинами продуцируют MCP-1. Диффундируя в интерстициальную ткань почки, MCP-1 привлекает на борьбу с патогеном огромное количество моноцитов/макрофагов и лимфоцитов. Образующиеся при этом воспалительные инфильтраты приводят к последующему ремоделированию кровотока и развитию выраженной тканевой гипоксии, которая является основным индуктором усиленной выработки VEGF. Как видно из полученных данных, концентрации всех исследуемых маркеров увеличиваются во время обструкции, что подтверждает происходящие ишемические, воспалительные изменения в интерстиции почки, клетках канальцев. Полученные данные соответствуют

ранее публикуемым исследованиям по выявлению взаимосвязи исследуемых биомаркеров у больных с обструктивным синдромом [10, 11].

У обследуемых нами пациентов снижение уровня VEGF и MCP-1 в моче происходит одновременно со снижением уровня сывороточного креатинина. Это дает основания предполагать, что у пациентов с МКБ при наличии обструктивного синдрома скорость восстановления почечной функции в той или иной степени зависит от динамики данных маркеров. В литературе имеются данные о корреляции исследуемых маркеров с уровнем креатинина у больных сахарным диабетом, хроническим гломерулонефритом, хроническим и острым пиелонефритом [12–14]. Установлено, что чем ниже скорость клубочковой фильтрации, тем более выражена степень повреждения эндотелия и, как результат, выше его пролиферативная активность. Степень повышения VEGF коррелирует с выраженностью патологического процесса.

Нарушение уродинамики и локальное воспаление при частичной обструкции сопровождаются повышенной продукцией провоспалительных цитокинов. Уменьшение активности воспалительного процесса, ишемия ткани в процессе разрешения обструкции сопровождается поэтапным снижением и последующей нормализацией провоспалительных цитокинов, хемокинов. Сохранные регенераторные возможности подтверждаются стабильным уровнем фактора роста сосудистого эндотелия VEGF. Полученные результаты показывают перспективность исследования комплекса сывороточного креатинина крови и СКФ и мочевых маркеров VEGF и MCP-1 как возможных ориентиров для определения сроков второго этапа оперативного лечения.

#### **Выводы:**

1. У больных МКБ, осложнившейся обструктивной уропатией, до дренирования наблюдается значительное увеличение уровня маркеров IL-8, MCP-1 и VEGF как в сыворотке крови, так и в моче.

2. В процессе дренирования отмечается снижение изученных показателей, при этом к 28-м суткам цифровые значения достигают уровня группы сравнения.

3. Содержание в моче MCP-1 коррелирует со степенью восстановления почечной функции, что может иметь клинико-лабораторное значение при персонализированном ведении пациентов с обструктивным синдромом для определения сроков дренирования почки и выяснения сроков проведения второго этапа оперативного воздействия, направленного на удаление конкремента.

**Конфликт интересов** отсутствует.

**Авторский вклад:** концепция и дизайн исследования — В. М. Попков, Н. Б. Захарова, А. Н. Понукалин, А. Б. Полозов; получение и обработка данных — А. И. Хотько, Н. Б. Захарова; анализ и интерпретация результатов — А. И. Хотько, Н. Б. Захарова, Д. Н. Хотько, П. В. Спирин; написание статьи — А. И. Хотько; утверждение рукописи для публикации — В. М. Попков, Н. Б. Захарова.

#### **References (Литература)**

1. Uvero AC, Gonçalves S, et al. Obstructive renal injury: from fluid mechanics to molecular cell biology. *Open Access Journal of Urology* 2010; (2): 41–55.
2. Dendooven A, Ishola DA Jr, et al. Oxidative stress in obstructive nephropathy. *Int J Exp Path* 2011; (92): 202–210.
3. Hegarty N, Young L, O'Neill A, et al. Endothelin in unilateral ureteral obstruction: vascular and cellular effects. *J Urol* 2003; (169): 740–744.

4. Russo RC, Garcia CC, Teixeira MM, et al. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10 (5): 593–619.
5. Morozov DA, Morozova OL, Zakharova NB, Lakomova DYu. Modern principles of diagnostics and prognosis of chronic obstructive pyelonephritis in children. *Urology* 2013; (3): 68–73. Russian (Морозов Д. А., Морозова О. Л., Захарова Н. Б., Лакомова Д. Ю. Современные принципы диагностики и прогнозирования течения хронического обструктивного пиелонефрита у детей. *Урология* 2013; (3): 68–73).
6. Popkov VM, Dolgov AB, Zaharova NB, et al. Urinary biomarkers in acute pyelonephritis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2013; 9 (1): 110–115. Russian (Попков В. М., Долгов А. Б., Захарова Н. Б. и др. Мочевые биомаркеры при остром пиелонефрите. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2013; 9 (1): 110–115).
7. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; (25): 581–611.
8. Grenda R, Wuhl E, Litwin M. Urinary excretion of endothelin-1 (ET-1), transforming growth factor-b1 (TGF-b1) and vascular endothelial growth factor (VEGF165) in pediatric chronic kidney diseases: results of the ESCAPE trial. *Nephrol Dial Transplant* 2007; (22): 3487–3494.
9. Burt LE, Forbes MS, Thornhill BA, et al. Renal vascular endothelial growth factor in neonatal obstructive nephropathy. II: Exogenous VEGF. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292 (1): 168–174.
10. Glybochko PV, Zaharova NB, Ponukalin AN, et al. Diagnostic value of the increased levels of proinflammatory cytokines in the urine during exacerbation of chronic calculous pyelonephritis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2011; 7 (S2): 143. Russian (Глыбочко П. В., Захарова Н. Б., Понукалин А. Н. и др. Диагностическое значение подъема уровня провоспалительных цитокинов в моче при обострении хронического калькулезного пиелонефрита. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2011; 7 (S2): 143).
11. Rusakov AA. Markers of inflammation, sclerosis and regeneration of renal tissue in unilateral obstructive uropathy in children before and after surgical restoration of urodynamics: PhD diss. Moscow, 2016; 119 p. Russian (Русак А. А. Маркеры воспаления, склерозирования и регенерации почечной ткани при односторонних обструктивных уропатиях у детей до и после оперативного восстановления уродинамики. дис... канд. мед. наук. Москва, 2016; 119 с.).
12. Bobkova IN. Clinical significance of determination of urinary markers of endothelial dysfunction and angiogenesis factors in the evaluation of tubulointerstitial fibrosis in chronic glomerulonephritis. *Therapeutic Archiv* 2007; (6): 10–15. Russian (Бобкова И. Н. Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. *Терапевтический архив* 2007; (6): 10–15).
13. Roy H, Bhardway S, Ylä — Hertuala S. Biology of endothelial growth factor. *FEBS Lett* 2006; (580): 2879–2887.
14. Zaharova NB, Dolgov AB, Inozemtseva ND, Blyumberg BI. Biomarkers of infectious-inflammatory diseases of buds and urinoexcretory ways. *Spravochnik-zaveduyushchego-kdl* 2013; 2: 48–59. Russian (Захарова Н. Б., Долгов А. Б., Иноземцева Н. Д., Блюмберг Б. И. Биомаркеры инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей. *Справочник заведующего КДЛ* 2013; 2: 48–59).

УДК 616.65–002.2–022:615.83 (048.8)

Обзор

### ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ / СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ: НАСТОЯЩЕЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ (ОБЗОР)

**В. М. Попков** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой урологии, профессор, доктор медицинских наук; **А. А. Чураков** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры урологии, доктор медицинских наук; **А. Б. Долгов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры урологии; **А. Н. Россоловский** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры урологии, доцент, доктор медицинских наук; **П. В. Спири** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры урологии, доктор медицинских наук.

### PHYSIOTHERAPEUTIC METHODS IN TREATING PATIENTS WITH CHRONIC ABACTERIAL PROSTATITIS / CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME: CURRENT AND DEVELOPMENT PERSPECTIVES (REVIEW)

**V. M. Popkov** — Rector of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of the Chair of Urology, Professor, Doctor of Medical Sciences; **A. A. Churakov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Professor of the Chair of Urology, Doctor of Medical Sciences; **A. B. Dolgov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Assistant of the Chair of Urology; **A. N. Rossolowsky** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of the Chair of Urology, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences; **P. V. Spirin** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of the Chair of Urology, Doctor of Medical Sciences.

Дата поступления — 28.08.2017 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2017 г.

**Попков В. М., Чураков А. А., Долгов А. Б., Россоловский А. Н., Спири П. В.** Физиотерапевтические методы в лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом / синдромом хронической тазовой боли: настоящее и перспективы развития (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2017; 13 (3): 532–536.

Хронический абактериальный простатит / синдром хронической тазовой боли является одним из наиболее распространенных заболеваний в амбулаторной урологической практике. Физические факторы широко применяются в лечении данной патологии. Обзор литературы посвящен изучению роли физиотерапевтических методов в лечении хронического абактериального простатита и перспективам развития данного терапевтического направления.

**Ключевые слова:** хронический абактериальный простатит, синдром хронической тазовой боли, физиотерапия, ректальный пневмомассаж, локальная бароимпульсная терапия.

**Popkov VM, Churakov AA, Dolgov AB, Rossolowsky AN, Spirin PV.** Physiotherapeutic methods in treating patients with chronic abacterial prostatitis / chronic pelvic pain syndrome: current and development perspectives (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2017; 13 (3): 532–536.