

Людл. 5-56

ISSN 1728- 2985



9 771728 298000

УРОЛОГИЯ

3

• МОСКВА • МЕДИЦИНА •

2012

15. Нечипоренко А. Н. Роль МРТ и МСКТ в обследовании женщин с недержанием мочи при напряжении и генитальным пролапсом. *ARS Med.* 2010; 10: 32—35.

Поступила 24.05.11

CONDITION OF THE URINARY TRACT AND THE KIDNEYS IN FEMALES WITH PROLAPSE AND DESCENT OF THE INTERNAL GENITALIA

A.N. Nechiporenko, N.A. Nechiporenko

Excretory urography (EU), retrograde cystography (RC), static and dynamic pelvic MRT, renoradiography (RRG) were performed

in 82 females with descent and prolapse of the internal genitalia. The above examination identified four degrees of the urinary bladder descent. The latter descent of the third and fourth degree caused ureteral obstruction in 48.1 and 87.1% cases, respectively, renal dysfunction in 81.5 and 100% cases, respectively. Static and dynamic pelvic MRT proved to be the most informative methods of examination of the urinary bladder and urethra in females with prolapse and descent of the internal genitalia.

Key words: vaginal and uterine prolapse, urinary system

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.454.03:616.62-008.222].015.44

О. Б. Лоран¹, Л. А. Синякова¹, В. К. Шишло², П. В. Королев¹

КЛЕТОЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПАРАУРЕТРАЛЬНОЙ ЗОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ГЕЛЯ КОЛЛОСТ

¹Кафедра урологии и хирургической андрологии (зав. — проф., член-корр. О. Б. Лоран) РМАПО;
²отдел оперативной хирургии и клинической лимфологии РМАПО, Москва

Автор для связи: В. К. Шишло, канд. мед. наук; wowa62@mail.ru

Представлены результаты экспериментального исследования, проведенного на белых самках крыс линии Вистар вне репродуктивного возраста двух возрастных категорий: 6—8 мес и 30—36 мес. В парауретральную область животных вводили 7 и 15% гель Коллост — первый отечественный препарат коллагена, полученного из кожи крупного рогатого скота. Применявшиеся методы исследований позволили выявить различия в содержании клеток соединительной ткани в зоне инъекции в зависимости от концентрации коллагена и возраста животного. На основании полученных данных был сделан вывод о возможности и целесообразности использования 15% геля Коллост у женщин, страдающих стрессовым недержанием мочи, как материал для проведения парауретральной инъекции, для сужения просвета уретры и предотвращения непроизвольного подтекания мочи при увеличении внутрибрюшного давления.

Ключевые слова: парауретральная инъекция, адвентициальная оболочка уретры, экспериментальные животные, коллагеновый гель, соединительная ткань, коллагеназа, фибробласт, макрофаг

Введение. В 1928 г. известный доктор Н. Kelly, первый профессор гинекологической клиники медицинской школы Johns Hopkins так определил недержание мочи при напряжении: "Нет более тягостного страдания, чем недержание мочи. Постоянное подтекание омерзительной мочи, промачивающей насквозь одежду, делает пациентку противной для себя и семьи, изгоняет ее из общества". По данным европейской и американской статистики, около 45% женщин в возрасте 40—60 лет отмечает симптомы непроизвольного выделения мочи [1—3]. По данным Д. Ю. Пушкаря [4], недержание мочи встречается у 38,6% женщин Российской Федерации. Отмечается увеличение числа пациенток, страдающих инконтиненцией, с возрастом. От 15 до 64 лет 8,5% женщин страдают недержанием мочи, в возрасте 65 лет и старше 11,6% женщин и уже 40% женщин старше 80 лет [4].

Современные методы оперативного лечения недержания мочи у женщин весьма разнообразны. Учитывая тенденцию в современной урогинекологии к минимизации оперативных вмешательств, особое внимание уделяется введению объемобразующих препаратов (гелей) в подслизистый слой мочеиспускательного канала. С целью удержания мочи за счет увеличения внутриуретрального сопро-

тивления применяются такие вещества, как политетрафлуорэтилен (тефлон), вулканизированные частицы силикона в геле из поливинилпирролидона, шарики гидроксиапатита кальция в геле натрийкарбоксиметилцеллюлозы, сополимер этилена и винилового спирта, растворенный в диметилсульфоксиде, микросферы из декстраномера в носителе из стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения, гидрогель, состоящий из 2,5% химически подшитого полиакриламида и 97,5% апиrogenной воды, коллаген I типа, полученный из кожи крупного рогатого скота, силиконовый каучук и др.

С момента внедрения в клиническую практику инъекционные агенты получили широкое распространение. Вещества инъецируют под контролем цистоскопии периуретрально по обе стороны шейки мочевого пузыря с целью обеспечить относительную обструкцию, препятствующую подтеканию мочи. Многие инъекционные препараты не прошли длительных испытаний, так как являлись причиной частых осложнений в виде гранулематозного воспаления, миграции/эмболизации, а также в связи с подозрением на канцерогенность, поэтому были сняты с производства [5—7, 10].

Первым отечественным материалом для периуретральной инъекции на основе коллагена являет-

ся гель Коллост, содержащий 7 или 15% коллагена I типа, полученного из кожи крупного рогатого скота, который наиболее близок по своему биологическому составу и структуре к человеческому коллагену. Кожа крупного рогатого скота обрабатывается таким образом, чтобы эпидермис, подкожный жировой слой и все клетки были удалены без разрушения коллагеновой матрицы. Поскольку не имеется никаких клеток, иммунная система не реагирует на препарат как на инородное тело и соответственно риск развития аллергических и иммунных реакций минимален. Основное преимущество и отличие препарата Коллост от других аналогичных материалов для периуретральных инъекций на основе коллагена в том, что в данном препарате используется натуральный нереконструированный коллаген. В нем сохранена трехспиральная структура волокон, он является матрицей для направленной тканевой регенерации и позволяет активизировать синтез собственного коллагена.

Материалы и методы. Нами проведен ряд экспериментальных исследований на самках белых крыс линии Вистар вне репродуктивного периода. Все животные были разделены на 3 группы по 6 крыс в каждой: 1-я группа — интактные животные, 2-я и 3-я группа — животные, которым под адвентициальную оболочку уретры вводили гель Коллост в концентрации 7 и 15% соответственно. Известно, что инволютивные изменения, происходящие в соединительной ткани, в частности в адвентициальной оболочке уретры, в основном касаются клеток фибробластического ряда и продуктов их жизнедеятельности — коллагеновых и эластических волокон, а также основного аморфного вещества.

В связи с этим для оценки эффекта препарата в зависимости от выраженности этих изменений животные каждой группы были разделены на 2 подгруппы: молодые особи 6—8 мес массой до 150 г и особи в возрасте 30—36 мес массой до 250 г. Особый интерес для нас представляли животные старшей возрастной группы, поскольку чаще всего стрессовое недержание мочи возникает у женщин в пожилом и старческом возрасте.

Операция по инъекции геля Коллост осуществлялась следующим образом. Для обезболивания использовали 2% раствор препарата рометар, который вводили внутримышечно из расчета 0,2 мл на 1 кг массы крысы. Действие препарата начиналось через 5—10 мин после введения и продолжалось в течение 1—2 ч.

С соблюдением правил асептики и антисептики через нижнесрединный разрез выделяли мочевой пузырь и мобилизовали уретру. В ткани парауретральной области на 3 и 9 ч условного циферблата вводили 0,25 мл геля Коллост (рис. 1).

Рану послойной ушивали. Накладывали асептическую повязку. Продолжительность операции в среднем составляла 30 мин. С целью профилактики инфекционных осложнений во время операции и в течение 2 сут после операции внутримышечно вводили гентамицин в дозе 10 мг/кг. Первые 7 сут после операции животных содержали в индивидуальных клетках для исключения зализывания и травмирования ими ран. Условия содержания животных и порядок работы с ними строго соответствовали законодательству Российской Федерации, положениям "Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспери-

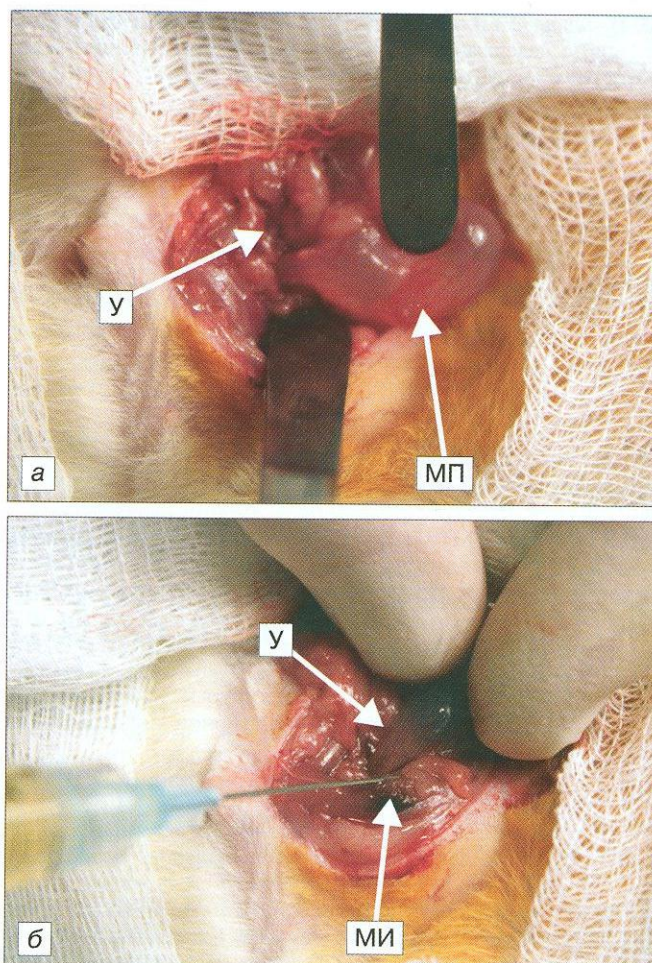


Рис. 1. Этапы операции.

а — мобилизация уретры, б — введение геля Коллост.

У — уретра, МП — мочевой пузырь, МИ — место инъекции геля.

ментальных и других научных целей", требованиям и рекомендациям "Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных" [8—10]. Выведение животных из эксперимента осуществлялось на 14-е сутки путем передозировки миорелаксирующего препарата.

Для оценки влияния геля Коллост на соединительную ткань уретры использовали гистологические, иммуногистохимические, электронномикроскопические, морфометрические методы исследования.

Результаты и обсуждение. Через 14 дней после введения геля в парауретральной области в зоне инъекции макроскопически визуализировалось скопление геля в виде студнеобразной массы, которая более четко определялась в подгруппе животных 6—8 мес после введения 15% геля. Окружающие ткани были незначительно гиперемизированы. Область инъекции у животных всех групп была плотной на ощупь. При гистологическом исследовании препаратов, полученных с помощью срезов на криостате и в дальнейшем окрашенных гематоксилином и эозином, фрагменты геля определялись в зоне шейки мочевого пузыря (рис. 2).

Использование сканирующей электронной микроскопии позволило визуализировать клетки фибробластического ряда, в основном фибробласты (рис. 3). Эти клетки находились в непосредственной близости от фрагментов коллоста, который на сканограммах представлял собой монолитную структуру. Наилучшим образом она визуализировалась в

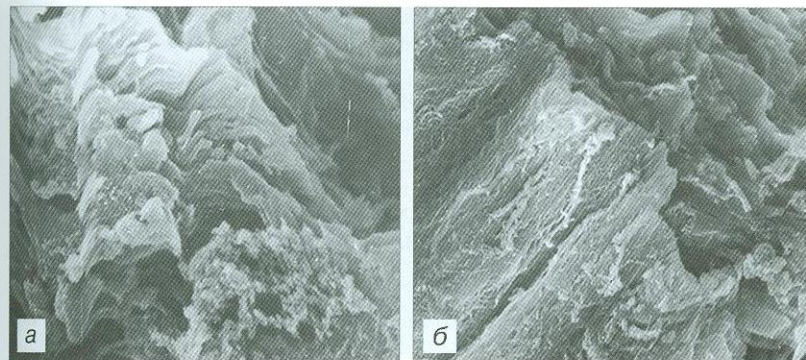


Рис. 2. Фрагменты места инъекции 7% геля Коллост у животных в возрасте 6—8 мес (а) и 30—36 мес (б) через 14 дней от начала эксперимента. Сканирующая электронная микроскопия нативного препарата. $\times 340$.

группе животных 6—8 мес после введения 15% геля. Количество фибробластов в этой группе по сравнению с исходным увеличилось более чем в 3 раза и составило $8,11 \pm 1,71$, а у животных 30—36 мес $5,19 \pm 0,31$ (табл. 1, 2).

По сравнению с интактными животными также заметно увеличилось количество коллагеназы. Если в контроле маркированные клетки, синтезирующие коллагеназу, практически не определялись, то через 14 дней от начала эксперимента после инъекции 7% Коллоста количество таких клеток увеличилось почти в 2,5 раза, а после инъекции 15% геля — почти в 3,5 раза (см. табл. 1, 2).

Как следует из описания препарата, гель Коллост представляет собой решетчатую структуру, состоящую из коллагеновых волокон кожи крупного рогатого скота, с сохранением в процессе обработки коллагеновой матрицы, матричных белков и цитокинов, в которой отсутствуют кровеносные сосуды и волосные фолликулы, меланоциты, макрофаги, лимфоциты и все дермальные клетки. Этим объясняется активность основных клеточных элементов рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, которые, синтезируя коллагеназу, разрушают повышенное количество коллагена в зоне имплантации, тем самым давая возможность синтезировать новые коллагеновые и эластические волокна фибробластам, которые

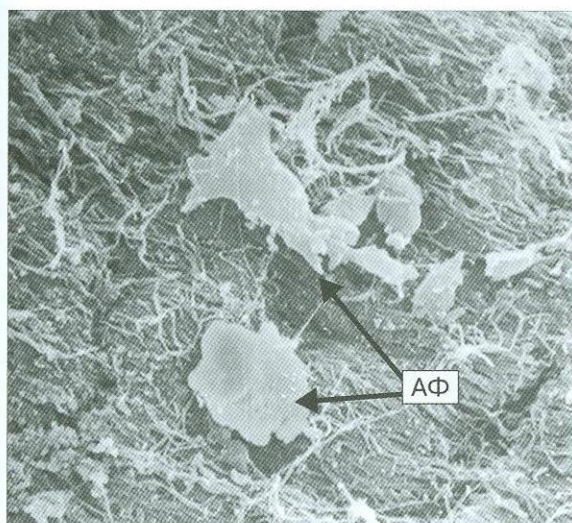


Рис. 3. Проплиферация фибробластов (Ф) через 14 дней от начала эксперимента в зоне инъекции 15% геля Коллост у животных в возрасте 6—8 мес. Сканирующая электронная микроскопия нативного препарата. $\times 340$.

стремятся находиться в непосредственной близости от введенного геля.

Таким образом, на основе полученных данных можно заключить, что под действием геля Коллост любой концентрации, вводимого в парауретральную область, активизируются процессы образования соединительной ткани. Суммарное количество клеток по сравнению с контрольной группой животных увеличивается. Максимальное количество клеток соединительной ткани отмечается у животных младшей возрастной подгруппы через 14 сут после инъекции 15% геля. Следовательно, при воздействии на клеточные структуры гелем Коллост увеличивается рост клеток соединительной

ткани, а кроме того на 14 сутки у экспериментальных животных подтверждается также отсутствие инфравезикальной обструкции и стриктуры уретры. В процессе наблюдений ни в одном случае не было обнаружено воспалительного процесса и эрозии в зоне имплантации биоматериала. У особой молодого возраста процесс формирования соединительнотканной манжетки после введения геля Коллост намного лучше по сравнению с особями пожилого возраста и интактными животными. Однако и у крыс в возрасте 30—36 мес после введения 15% геля Коллост четко отмечается рост макрофагов, коллагеназы, фибробластов по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Полученные экспериментальные данные позволяют сделать вывод о возможности и целесообразности использования 15% геля Коллост у женщин, страдающих стрессовым недержанием мочи, как материал для проведения парауретральной инъекции, для сужения просвета уретры и предотвращения непроизвольного подтекания мочи при увеличении внутрибрюшного давления. Учитывая отсутствие отрицательных реакций на введение био-

Таблица 1

Количество клеток соединительной ткани через 14 дней после введения геля Коллост различной концентрации животным в возрасте 6—8 мес

Клетки	Интактные животные	7% гель Коллост	15% гель Коллост
Фибробласты	$2,41 \pm 0,11$	$6,18 \pm 1,07$	$8,11 \pm 1,71$
Продуценты коллагеназы	$1,30 \pm 0,03$	$3,14 \pm 0,17$	$4,47 \pm 0,54$
Макрофаги	$3,78 \pm 0,23$	$9,04 \pm 1,67$	$11,19 \pm 2,01$

Таблица 2

Количество клеток соединительной ткани через 14 дней после введения геля Коллост различной концентрации животным в возрасте 30—36 мес

Клетки	Интактные животные	7% гель Коллост	15% гель Коллост
Фибробласты	$1,17 \pm 0,03$	$4,48 \pm 0,31$	$5,19 \pm 0,31$
Продуценты коллагеназы	$0,90 \pm 0,01$	$2,01 \pm 0,06$	$3,11 \pm 0,09$
Макрофаги	$2,11 \pm 0,04$	$7,15 \pm 0,45$	$9,01 \pm 1,11$

материала Коллост у животных в процессе эксперимента, его внедрение в клиническую практику позволяет избежать осложнений, возникавших при использовании иных синтетических материалов, таких как инфекционно-воспалительные, эрозии и другие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vancaillie T. O., Schuessler W. J. *Laparasc. Endosc. Surg.* 1991; 1 (2): 169—173.
2. McDougall M. E., Pannill F. C. *Ann. Intern. Med.* 1992; 97 (7): 895—901.
3. McDougall E. M. *Am. J. Endourol.* 1996; 10 (3): 247—250.
4. Пушкарь Д. Ю. Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.
5. Журули Г. Н. Применение биоконпозиционного материала "Биоимплант" при хирургических стоматологических вмешательствах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2001.
6. Зверев В. В. Пути повышения эффективности хирургического лечения стрессового недержания мочи у женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков; 1990.
7. Ибрагимов Т. Н. Комплексное лечение пародонтита с применением имплантационных материалов (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1993.
8. Горбунова Н. А. Регламентация экспериментов на животных — этика, законодательства, альтернативы. М.; 1998.

9. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных. 1993.
10. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических средств. М.; 1997.

Поступила 26.12.11

CELLULAR CHANGES IN THE PARAURETHRAL ZONE OF THE EXPERIMENTAL ANIMALS IN EXPOSURE TO COLLOST GEL

O.B. Loran, L.A. Sinyakova, V.K. Shishlo, P.V. Korolev

An experimental trial of the collagen gel collost was made on Wistar white female rats aged 68 and 30-36 months. 7 and 15% collost gel (the first Russian collagen gel produced from cattle skin) was implanted in paraurethral region of the animals. The connective tissue cells in the zone of collost gel injection was studied histologically, immunohistochemically, electron microscopically. The examinations revealed differences in the content of the connective tissue in the injection zone depending on a collagen concentration and the age of the animal. The findings suggest that 15% collost gel implantation in the form of a paraurethral injection may be effective in females suffering from stress urinary incontinence for narrowing urethral lumen and preventing spontaneous voiding in response to a rise of intraabdominal pressure.

Key words: paraurethral injection, urethral adventitial tunic, experimental animals, collagen gel, connective tissue, collagenase, fibroblast, macrophage

УРООНКОЛОГИЯ

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.61-006.04-033.2-092

М. В. Петерс¹, В. Б. Матвеев¹, М. И. Волкова¹, С. А. Калинин¹, Д. М. Михайленко²

АЛЬТЕРАЦИИ ГЕНА *VHL* У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

¹Отделение урологии Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН (дир. — акад. РАН и РАМН М. И. Давыдов), ²НИИ молекулярной медицины ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (ректор — чл.-кор. РАМН П. В. Глыбочко), Москва

Автор для связи: М. В. Петерс, тел. 8-916-481-61-69; e-mail: omega0803@mail.ru

Из 22 пациентов у 10 (45,5%) были выявлены мутации, у 1 (4,5%) — метилирование гена *VHL*. В группах пациентов с и без альтерации гена *VHL* общая выживаемость составила 36,4 и 66,7% соответственно ($p = 0,317$), безрегрессионная выживаемость — 47,6 и 57,1% соответственно ($p = 0,619$), частота контроля над опухолью — 63,6 и 45,5% соответственно ($p = 0,682$), частота прогрессирования — 36,4 и 54,5% соответственно ($p = 0,682$). Инактивация гена *VHL* не влияла на прогноз пациентов и результаты антиангиогенной терапии.

Ключевые слова: альтерации гена *VHL*, метастатический почечноклеточный рак

Введение. В России ежегодно диагностируют около 16 000 случаев рака почки в год, а в мире каждый год раком почки заболевает более 200 000 человек, что позволяет считать данное заболевание актуальной проблемой современной онкологии [1]. Исторически рак почки рассматривался как одна нозологическая единица, но более глубокое изучение на морфологическом, иммуногистохимическом и

цитогенетическом уровнях привело к тому, что сегодня почечноклеточный рак считается гетерогенной группой злокачественных опухолей, 75—80% из которых представлено светлоклеточным раком почки, 10—15% — папиллярными карциномами, 5% — хромофобными карциномами и оставшиеся 5% — редкими формами — карциномой собирательных протоков, онкоцитомой и др. [2].