

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ)**

на правах рукописи

ХВАТЫНЕЦ

Николай Алексеевич

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОГО
СТЕНТИРОВАНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ВРОЖДЕННЫМ
ГИДРОНЕФРОЗОМ**

(3.1.11 – Детская хирургия)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Ростовская В.В.

Москва – 2022

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО ГИДРОНЕФРОЗА У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА И РАННЕГО ДЕТСТВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
1.1. Эмбриогенез мочеточника и лоханки, особенности постнатального развития гидронефроза	17
1.2. Гистопатология пиелоуретерального сегмента (ПУС) и лоханки при врожденном гидронефрозе	21
1.3. Диагностические возможности разных методов оценки уродинамики верхних мочевых путей у детей с гидронефрозом	27
1.4. Малоинвазивные эндоскопические технологии коррекции обструкции ПУС у детей с врожденным гидронефрозом и их результативность	32
1.5. Математическое моделирование в урологии	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Клиническая характеристика больных и дизайн исследования	42
2.2. Методы исследования	45
2.2.1. Стандартные методы урологического обследования	45
2.2.2. Специальные методы обследования	47
2.2.2.1. Диуретическая пиелоэхография (ДУПГ)	47
2.2.2.2. Морфологические методы исследования аутопсийного и инцизионного материала (морфометрия и фотоколориметрия) лоханки и прилоханочного отдела мочеточника	49
2.3. Методика проведения трансуретрального бужирования пиелоуретерального сегмента и стентирования лоханки (ТУС)	51
2.4. Критерии оценки эффективности трансуретрального стентирования ПУС	52
2.5. Статистический анализ	53
ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ МОЧЕТОЧНИКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ВРОЖДЕННЫМ ГИДРОНЕФРОЗОМ	
3.1. Характеристика пациентов ретроспективной части исследования	54
3.2. Ретроспективный анализ функциональной результативности ТУС у детей раннего детства с гидронефрозом	57

3.3.	Анализ факторов, влияющих на результат трансуретрального стентирования мочеочника при гидронефрозе	64
3.4.	Система балльной оценки тяжести нарушения уродинамики верхних мочевых путей методом диуретической пиелоэхографии у детей первых трех лет жизни с гидронефрозом	68
ГЛАВА 4.	МОРФОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ УРОДИНАМИКИ ПРИ ГИДРОНЕФРОЗЕ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА	
4.1.	Возрастная динамика морфометрических показателей лоханки и ПУС на раннем этапе постнатального онтогенеза в норме и при гидронефрозе	85
4.1.1.	Динамика морфометрических показателей лоханки и ПУС в раннем постнатальном периоде онтогенеза у детей контрольной группы	86
4.1.2.	Возрастная динамика морфометрических показателей лоханки и ПУС у детей первых трех лет жизни при врожденном гидронефрозе	89
4.2.	Морфо-уродинамические параллели при врожденном гидронефрозе у детей раннего возраста	97
ГЛАВА 5.	МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ ЛОХАНКИ У ПАЦИЕНТОВ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ВРОЖДЕННЫМ ГИДРОНЕФРОЗОМ	
5.1.	Математическое моделирование вероятности успешности ТУС	102
5.2.	Перспективная оценка эффективности разработанной математической модели прогнозирования вероятности успеха ТУС в коррекции нарушений уродинамики верхних мочевых путей	109
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	117
	ВЫВОДЫ	133
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	135
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	137
	ПРИЛОЖЕНИЯ	165

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

APD	– передне-задний диаметр лоханки
ВМП	– верхние мочевые пути
ГН	– гидронефроз
ДУПГ	– диуретическая пиелоэхография
ИМП	– инфекция мочевых путей
ОВ	– обструктивный вариант нарушения уродинамики ВМП по ДУПГ
ОГВ	– обструктивно-гипертензионный вариант нарушения уродинамики ВМП по ДУПГ
ДАВ	– дезадаптационный вариант нарушения уродинамики ВМП по ДУПГ
Ко	– коэффициент эффективности опорожнения лоханки
Ка	– коэффициент адаптации лоханки к повышенному потоку мочи
Krus	– транзитный коэффициент пиелoureтерального сегмента
ОПУС	– обструкция пиелoureтерального сегмента
ПЗД	– передне-задний диаметр лоханки
ПУС	– пиелoureтеральный сегмент
РПО	– реконструктивно-пластические операции
СБ	– суммарный балл
СМК	– соединительнотканно-мышечный коэффициент
ТУС	– трансуретральное стентирования мочеточника
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФН ВМП	– функциональная недостаточность верхних мочевых путей
ЧЛС	– чашечно-лоханочная система
SFU	– Society for Fetal Urology (Общество фетальной урологии)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Врожденный гидронефроз является наиболее распространенным видом обструктивных уропатий (50%), диагностированных пренатально [Дерюгина Л.А., 2007; Врублевский С.Г., 2008; Адаменко О.Б., 2013; Alberti C., 2012; Arora M., 2019; Bakalis S, 2020]. Несмотря на достаточное количество исследований по изучению патогенетических механизмов, приводящих к развитию гидронефроза, многие вопросы диагностики и лечения остаются дискуссионными.

Вариабельность постнатальных исходов данного заболевания от спонтанного разрешения до прогрессирования с развитием необратимых осложнений (25%) [Шарков С.М., 2012; Arora S., 2015; Sarhan O.M., 2018; Zhang D., 2019; Passoni N.M., 2020] затрудняет принятие правильного решения в отношении тактики ведения пациентов грудного возраста и раннего детства, определения оптимальных сроков выполнения хирургического вмешательства [Sharman G, 2014; Nguyen H.T., 2014; Zhang H., 2020].

Структурно-функциональная незрелость мочевой системы, свойственная детям при рождении [Асфандияров Ф.Р., 1994; Syed S.A, 2012; Sharma S., 2014; Martis P.J., 2018; Arena S., 2019; Babu R., 2019], определяет не только возможность спонтанного регресса гидронефроза [Petrovski M., 2014; How GY, 2018; Renda R., 2018; Wang Z., 2019], но также может являться одной из причин погрешностей в объективной дифференциации обструктивной и необструктивной дисфункции верхних мочевых путей в данной возрастной группе, определяющей различную тактику ведения [Sharman G, 2014; Nguyen H.T., 2014; Krajewski W, 2017; Arena S., 2018; Zhang H., 2020].

Методы визуальной диагностики обструкции ПУС (УЗИ, экскреторная урография, динамическая нефросцинтиграфия) с/без проведения диуретической пробы не позволяют объективно оценить характер расстройств уродинамики у детей раннего возраста, особенно младше двух лет [Riccabona M., 2010; Krajewski W., 2017; Rundstedt F.C., 2017], а также прогнозировать вероятность успеха эндоскопических и хирургических вмешательств.

Неинвазивным диагностическим тестом обнаружения обструкции ПУС, доступным для любой клиники, является диуретическая пиелоэхография (ДУПГ). Использование разных протоколов ДУПГ [Ларионов И.И., 1993; Красовская Т.В., 2001; Бабанин И.Л., 2005, 2011; Бондаренко С.Г., 2005; Koff S.A., 2005; Krzemień G., 2008; Akgun V., 2012; Krajewski W., 2017; Kazlauskas V., 2019], различающихся качественными и количественными критериями оценки результатов фурсемидового теста, свидетельствует об отсутствии уверенности в объективности измеряемых (временных и объемных) параметров в отношении оценки причин нарушения уродинамики верхних мочевых путей при гидронефрозе [Koff S.A., 2005; Krajewski W., 2017]. Поэтому закономерен поиск новых подходов к интерпретации результатов применяемых методов функциональной визуализации и уродинамического тестирования, в том числе ДУПГ, адаптированных к данному возрасту.

В настоящее время для устранения обструкции ПУС у детей младшего возраста наряду с реконструктивно-пластическими операциями используются неинцизионные трансуретральные эндоскопические технологии: баллонная дилатация [Wilkinson A.G., 2005; Parente A., 2009, 2013; Xu N., 2016; Зоркин С.Н., 2017], бужирование и стентирование мочеточника [Бабанин И.Л., 2005; Бондаренко С.Г., 2010; Шамсиев А.М., 2012; Румянцева Г.Н., 2016; Pogorelić Z., 2017], основанные на недостаточной сформированности гистоструктур пиелоуретерального сегмента [Cutroneo G., 2011; Tank K.C., 2012; Petrovski M., 2014; How G.Y., 2018; Agzamkhodjaev S.T., 2019; Babu R., 2019].

Мнения относительно оправданности использования данных технологий в первичной коррекции обструкции ПУС противоречивы, особенно у пациентов старшей возрастной группы [Petrovski M., 2014; Ganzer R., 2015]. Отсутствие четких критериев отбора пациентов определяет недостаточно высокую эффективность их применения (от 65 до 73%) по сравнению с открытой или лапароскопической пиелопластикой [Angulo J.M., 2013; Xu N., 2016; Губарев В.И., 2017]. Основной причиной неудач эндоскопических вмешательств указывается сохранение структурно-функциональной неполноценности ПУС.

При этом, не у всех больных раннего возраста операции с резекцией ПУС приводят к нормализации уродинамики, регрессу гидронефроза, что связывают со вторичными изменениями тканевых структур лоханки к началу лечения [Starr N.T., 1992; Han S.W., 2001; Разин М.П., 2002; Kim D.S., 2005; Kaselas C., 2011; Issi O., 2015]. Убедительных доказательств, указывающих на роль первичного фактора, связанного с морфофункциональной незрелостью тканей лоханки, нет.

При большом количестве работ по морфологическим исследованиям прилоханочного отдела мочеточника на уровне обструкции [Pugacevska D., 2013; Mehrazma M., 2014; Pan P., 2017], практически отсутствуют сведения о возрастных преобразованиях тканевых структур мочеточника и лоханки после рождения [Акилов Х.А., 2014; Gill G.W., 1974; Starr N.T., 1992]. В основном исследования касаются оценки динамики соотношений структурных компонентов стенки разных отделов мочеточника на этапах онтогенеза у взрослых пациентов от 20 до 89 лет [Чиненов Д.В., 2006; Григоренко Д.Е., 2007; Семенякин И.В., 2008; Цуканов А.И., 2009; Золотарева М.А., 2013].

Для снижения частоты рецидива гидронефроза после эндоскопических вмешательств ведется полемика по возможности разработки прогностических критериев, позволяющих отбирать пациентов для их применения [Ganzer R., 2015]. Исследования с применением математического моделирования в основном касаются дифференциальной диагностики обструктивного и необструктивного гидронефроза [García-Peña B.M., 1997], прогнозированию вероятности спонтанного разрешения [Zhang D., 2019] и выполнения пиелопластики [Сизонов В.В., 2012; Seçkiner I., 2011; Kazlauskas V., 2019; Vasconcelos M.A., 2019].

В настоящее время не существует математической модели, позволяющей одновременно определить тактику лечения (наблюдение, эндоскопия, хирургия) и вероятность его успеха. Отсутствуют систематизированные исследования по выявлению факторов, определяющих результативность эндоскопических методик коррекции обструкции ПУС, что делает актуальными исследования в этой области.

Значение вышеизложенных проблем послужило основанием для выполнения настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения детей раннего возраста с врожденным гидронефрозом эндоскопическим методом трансуретрального стентирования пиелоуретерального сегмента на основе математического моделирования прогноза его эффективности

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ эффективности трансуретрального стентирования (ТУС) мочеточника в качестве «метода первой линии» в лечении детей раннего возраста с гидронефрозом и определить наиболее значимые клинико-диагностические признаки, связанные с результатом данной эндоскопической технологии

2. На основании анализа показателей диуретической пиелоэхографии (ДУПГ) установить особенности нарушения уродинамики у детей первых трех лет жизни с гидронефрозом, разработать способ количественной оценки тяжести дисфункции верхних мочевых путей и оценить зависимость результатов ТУС от исходной степени их выраженности

3. Исследовать возрастную динамику морфометрических характеристик стенки лоханки и прилоханочного отдела мочеточника на ранних этапах постнатального онтогенеза (новорожденность, грудной возраст, раннее детство) в норме и установить влияние нарушений уродинамики верхних мочевых путей на морфогенез лоханки при гидронефрозе

4. С помощью метода бинарной логистической регрессии определить наиболее значимые факторы, влияющие на результат лечения, построить математическую модель «Прогноз вероятности успеха ТУС» и провести проспективный анализ ее эффективности

Научная новизна

Ретроспективно оценена эффективность использования ТУС в качестве «метода первой линии» в лечении детей первых трех лет жизни с врожденным

гидронефрозом. Доказана необходимость дифференцированного подхода к отбору пациентов с учетом факторов, влияющих на результат лечения, в особенности этиологии заболевания, возраста и исходной степени тяжести нарушения уродинамики верхних мочевых путей (ВМП).

Выявлены закономерности структурных преобразований стенки лоханки и прилоханочного отдела мочеточника, характеризующие их направленную изменчивость и совершенствование на этапах раннего постнатального онтогенеза в норме. Наиболее интенсивный рост гладкомышечной и соединительной тканей происходит в периоды 1-6 и 12-24 месяцев, активная морфофункциональная дифференцировка данных тканевых структур – в 12-24 месяцев с продолжением процесса их развития в 24-36 месяцев.

Установлена достоверная связь выраженности патологических морфологических изменений со степенью тяжести нарушений уродинамики верхних мочевых путей (по ДУПГ) и продолжительностью обструкции ПУС, что свидетельствует о прогрессировании структурных изменений при нарастании дисфункции лоханки.

Исследованы и определены особенности нарушений уродинамики ВМП у детей первых трех лет жизни с гидронефрозом. Показано, что степень зрелости и структурных изменений тканей лоханки ограничивают ее адаптивные функциональные возможности (растяжимость и сократимость) к нарушению уродинамики и являются факторами во многом определяющими специфику ее формирования и восстановления после эндоскопического вмешательства у ребенка младшего возраста с гидронефрозом.

Предложен новый подход к оценке результатов диуретической пиелоэхографии, научно обоснованный результатами морфометрических исследований препаратов лоханки и ПУС у детей первых трех лет жизни в норме и при врожденном гидронефрозе (патент на изобретение № 2021118343 от 23.06.2021). Способ основан на балльной градации коэффициентов ДУПГ (K_a , K_o , K_{pus}) с расчетом итогового показателя степени тяжести нарушения уродинамики верхних мочевых путей.

Установлена достоверная связь выраженности патологических изменений структурной организации тканей стенки лоханки со степенью тяжести нарушений уродинамики верхних мочевых путей и продолжительностью обструкции прилоханочного отдела мочеточника, что свидетельствует о прогрессировании структурных изменений и нарастании дисфункции лоханки с возрастом.

На основании ретроспективного анализа результатов ТУС у пациентов раннего возраста с гидронефрозом и использования инструмента бинарной логистической регрессии выделены наиболее значимые факторы взаимосвязанные с результатами ТУС и создана модель прогноза его исхода. Полученные данные «оформлены» в программный комплекс – «прогностический калькулятор», который в процентном отношении отображает вероятность успеха ТУС мочеточника (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2021611321 от 26.01.2021).

Доказано, что применение дифференцированного подхода к выбору эндоскопической методики ТУС в качестве самостоятельного метода лечения детей раннего возраста с гидронефрозом позволяет избежать ошибок необоснованного его выполнения и повысить эффективность с 60,3% до 87,5%.

Теоретическая и практическая значимость

Отдаленные результаты катамнестического наблюдения доказывают возможность использования ТУС в качестве метода выбора лечения пациентов первых трех лет жизни с врожденным гидронефрозом, особенно у детей грудного возраста. Определены индивидуальные факторы, влияющие на результат лечения методом ТУС.

Полученные в работе данные позволили расширить представление о нарушении уродинамики верхних мочевых путей при гидронефрозе и охарактеризовать роль лоханки в формировании гидронефроза и в эффективности эндоскопического вмешательства.

Представленные результаты комплексного морфологического исследования (гистология, морфометрия, фотоколориметрия) расширяют современные представления о закономерностях возрастной динамики структурных

преобразований стенки лоханки и ПУС на раннем этапе постнатального онтогенеза в норме и дают основание для более глубокого понимания функциональных и структурных изменений лоханки в условиях нарушения уродинамики.

С практической точки зрения, факт продолжающегося развития и созревания структурных элементов почки, увеличения выраженности фиброза стенки лоханки с длительностью обструкции ПУС является аргументом для проведения раннего хирургического или эндоскопического вмешательства у пациентов младшей возрастной группы с гидронефрозом.

Оптимизирована оценка результатов ДУПГ с учетом возрастной изменчивости структурной организации лоханки/ПУС при гидронефрозе – определено состояние уродинамики по итоговой сумме балльных оценок значений каждого коэффициента диуретической пиелоэхографии (Ка, Ко, Крус). Введение единого показателя ДУПГ, характеризующего степень выраженности дисфункции лоханки и ПУС в целом, дает возможность объективизации тяжести нарушения уродинамики ВМП у детей с разной степенью гидронефроза.

Созданная на основе бинарной логистической регрессии модель прогнозирования вероятности успеха трансуретрального стентирования позволяет персонифицировать выбор тактики лечения детей с гидронефрозом, выделить пациентов перспективных для лечения данным эндоскопическим методом и опеределить формы заболевания, которые подлежат только хирургической коррекции (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2021611321 от 26.01.2021).

Положения, выносимые на защиту

1. При отсутствии четких критериев отбора пациентов эффективность использования трансуретрального стентирования мочеточника и дренирования лоханки в качестве первичного метода лечения детей первых трех лет жизни с врожденным гидронефрозом II и III степени SFU не превышает 60% и достоверно

не связана с исходной степенью гидронефроза и вариантом нарушения уродинамики ВМП по данным диуретической пиелоэхографии (ДУПГ).

2. У детей раннего возраста с гидронефрозом нарушения уродинамики ВМП характеризуются выраженной гетерогенностью дисфункциональных расстройств, во многом определяющихся не выраженностью обструкции мочеточника, а функциональной состоятельностью лоханки. Вероятность неудовлетворительного результата ТУС увеличивается при наличии исходно тяжелой степени дисфункции ВМП, оцененной по совокупной балльной оценке основных коэффициентов ДУПГ (K_{pus} , K_a и K_o).

3. В условиях нарушения уродинамики процессы возрастного физиологического становления морфоструктур лоханки в ранний период постнатального онтогенеза подвержены изменениям. Специфика нарушений уродинамики верхних мочевых путей при гидронефрозе в значительной степени определяется степенью зрелости и полиморфизмом структурных изменений тканей лоханки и ПУС.

4. Прогнозирование результата ТУС с точностью 93,7% возможно с помощью математической модели, разработанной на основе метода бинарной логистической регрессии по комплексу показателей ДУПГ и с учетом индивидуальных факторов, взаимосвязанных с результатами данной эндоскопической технологии.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Основные положения диссертации и результаты проведенного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.1.11 - Детская хирургия, конкретно пунктам: п. 1 - изучение этиологии, патогенеза и лечения пороков развития, заболеваний, травм и их последствий; п. 2 - разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики заболеваний, травм и пороков развития; п. 3 - экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней детского возраста и внедрение полученных данных в клиническую практику.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности результатов диссертационного исследования обеспечена достаточным количеством наблюдений, использованием в работе: современных и общепринятых методов, адекватных поставленной цели и задачам; методов статистического анализа, соответствующих дизайну исследования; обсуждением результатов исследования на международных и всероссийских научных конференциях и публикацией результатов исследования в ведущих рецензируемых научных журналах.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделения урологии ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ (глав. врач - д.м.н., проф. Корсунский А.А.). Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова (зав. кафедрой - д.м.н., проф. Морозов Д.А.) Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (ректор - академик РАН, проф. Глыбочко П.В.) при чтении лекций, проведении занятий со студентами, ординаторами, аспирантами.

Личное участие автора в исследовании

Автор принимал непосредственное участие в подготовительных этапах (разработка дизайна исследования, анализ литературных источников), на всех этапах процесса получения, статистической обработки и интерпретации данных, полученных в ходе исследования. Самостоятельно выполнял эндоскопические и хирургические вмешательства. При личном участии автора осуществлялась апробация результатов исследования, подготовка публикаций и разработка двух патентов по выполненной работе.

Апробация работы

Основные результаты и положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на Третьем съезде детских хирургов России с международным участием (Москва, 2017; работа удостоена Диплома I степени Конкурса молодых ученых), V юбилейном съезде детских урологов-андрологов

РФ (Москва, 2018), XVIII Конгрессе РОУ и Российско-Китайского Форума (Екатеринбург, 2018), IV научно-практическом симпозиуме «Современные рентгенорадиологические методы диагностики и лечения в детской урологии-андрологии» (Москва, 2018 год), V Форуме детских хирургов России с международным участием (Уфа, 2019), Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Сперанские чтения-2019» (Москва, 2019; работа удостоена Диплома III степени), 30th Congress of the ESPU (Lyon, France, 24–27 April, 2019), Первом Всероссийском Педиатрическом Форуме с международным участием (Москва, 2019; работа удостоена Диплома I степени), 20th Congress of the EUPSA (Belgrade, Serbia 12-15 June 2019).

Результаты диссертации апробированы на совместном расширенном заседании кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и Отдела хирургии детского возраста НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 3 от 17.06.2021).

Протокол и дизайн исследования рассмотрены и утверждены Локальным Экспертным Комитетом по биомедицинской этике при ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» (протокол №19 от 18.01.2018) и Этическим Комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ России (Сеченовский Университет) (протокол № 18-21 от 26.10.2021).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 3 статьи в отечественных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационных работ.

По результатам исследования получены свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2021611321 от 26.01.2021 «Калькулятор прогноза успеха трансуретрального стентирования» и патент РФ на изобретение №2021118343 от 23.06.2021 «Способ оценки тяжести нарушений уродинамики верхних мочевых путей у детей первых трех лет жизни с врожденным гидронефрозом».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 169 страницах, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описание материалов и методов проведенного исследования, собственные результаты и их обсуждение, заключение), выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Работа содержит 24 таблицы и 36 рисунков. Библиография включает 256 источников, из них 52 отечественных и 204 зарубежных.

ГЛАВА 1

Современное состояние проблемы диагностики и лечения врожденного гидронефроза у детей грудного возраста и раннего детства (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Широкое использование пренатального ультразвукового скрининга привело к раннему выявлению гидронефроза (ГН) [1,3,22,32,33,62,66,95,153,147], который диагностируется в 1-5% всех беременностей, в 41-88% случаев не имеет клинического значения и спонтанно разрешается к концу третьего триместра [26,62,132,142,148,165,177,179]. Частота выявляемости гидронефроза у новорожденных составляет 1:1500, у мальчиков патология (с преимущественно левосторонним расположением) встречается в 2-3 раза чаще, чем у девочек [132,181,249]. Причина этого различия неизвестна. Приблизительно каждый седьмой новорожденный с пренатально диагностированным гидронефрозом имеет обструкцию пиелоуретерального сегмента (ОПУС), доля которой в структуре причин врожденных обструктивных уropатий составляет 30% [2,16,29,72,82,120,149,174,179,185,206,208].

В издании Campbell-Walsh Urology 11th Edition (2016) [74] «врожденная обструкция пиелоуретрального сегмента» рассматривается как «любое ограничение оттока мочи, которое без лечения приведет к прогрессирующему повреждению почек» (S.A. Koff, 1987) [144]. Однако, большинство гидронефрозов обнаруженных внутриутробно не всегда указывают на патологическое состояние и демонстрируют при наблюдении спонтанное разрешение или улучшение, даже при выраженной дилатации чашечно-лоханочной системы III и IV степени [216], определенной по классификации Общества фетальной урологии (Society of Fetal Urology, SFU) [105].

Показатели полного разрешения гидронефротической трансформации в первые годы жизни ребенка колеблются от 33% до 70%, прогрессирование гидронефротической трансформации, требующей хирургической коррекции в раннем постнатальном периоде, отмечают в 25% случаев [52,59,63,67,79,156,184,185,196,217,245,252,255].

Ряд авторов считают, что спонтанное разрешение нарушений уродинамики может происходить при отсутствии истинной обструкции ПУС и с большой вероятностью связано со структурно-функциональной незрелостью мочевой системы плода и новорожденного [60,98,120,208,243,255,256].

Данное утверждение основано на результатах исследований пренатального развития структурных компонентов мочевыводящей системы (МВС) плода в разные гестационные периоды, согласно которым эпителиальные, мышечные и соединительные ткани претерпевают значительные изменения во время внутриутробного развития и к моменту рождения ребенка морфологическое и функциональное формирование МВС не закончено – не созрели структуры, обеспечивающие регулирование их функции [7,15,38,65,166,224].

1.1. Эмбриогенез мочеточника и лоханки, особенности постнатального развития гидронефроза

Развитие мочеточника и лоханки происходит в раннюю фазу гестационного периода – в первом триместре внутриутробного развития. На 5 неделе гестации из эпителия дорсальной стенки Вольфова протока (у места его впадения в клоаку) развивается зачаток мочеточника, который в конце 6 недели погружается в несегментированную метанефрогенную бластему, инициируя через факторы транскрипции и роста (Pax-2, c-ret, kdn-1, wt1, TGF- β и др.) начало сложного многоуровневого динамического процесса нефрогенеза (мезенхимно-эпителиальных преобразований и тубулогенеза) и образования постоянной почки [81,122,171,203,228].

Данное межклеточное взаимодействие двух видов тканей также индуцирует рост и активное ветвление проксимального конца зачатка мочеточника с последовательным формированием почечной лоханки, больших и малых чашечек и собирательных протоков, процесс образования новых генераций последних продолжается до 20-22 недели гестации [15,37,86,119,176,225,238].

Рост (удлинение) зачатка мочеточника сопровождается формированием его просвета, на 8 неделе эпителиальные тяжи мочеточников постепенно превращаются в полные трубки. На 9 неделе (длина эмбриона 39-45 мм)

сформирована единая анатомическая система: постоянная почка – мочеточник – мочевой пузырь – мочеиспускательный канал [7,172,224].

В предплодный период формируются отделы мочеточника, его изгибы, начинается развитие сосудистого русла, иннервационного аппарата. Первым формируется интрамуральное сужение УВС (6-7 недель), на 8-9 неделе онтогенеза выявляется сужение у перехода лоханки в мочеточник [7].

Одновременно с образованием системы канальцев и нефронов в период 10-12 недель внутриутробного развития наблюдаются и основные процессы формирования гистоструктур мочеточника и чашечно-лоханочной системы.

В исследованиях Т. Matsuno et al. [167], J.M. Escala et al. [100] было показано, что производство мочи метанефросом на 8-9 неделях гестации совпадает с формированием первого слоя васкуляризированных клубочков и предшествует мускуляризации мочеточника. По мнению авторов, механическое растяжение лоханки и мочеточника мочой может стимулировать развитие их ультраструктур, которое начинается в 12 недель.

Дифференциация и структурные преобразования клеток мезенхимы с образованием соединительнотканых и мышечных элементов мочеточников происходят у плода 10-12 недель. Мезенхимные клетки, окружающие на всем протяжении эпителиальные стебли мочеточников, дифференцируются в фибробласты (участвующие в образовании слизистой оболочки), миобласты и спирально расположенные гладкие лейомиоциты с формированием в плодный период онтогенеза мышечного слоя мочеточника [55,96,137,167].

Исследования М. Tacciuoli et al. [230], Т. Matsuno et al. [167] показали, что развитие гладкомышечных структур формирующегося мочеточника происходит неравномерно, начинаясь с проксимального отдела процесс мускуляризации распространяется дистально по мочеточнику. На этой стадии развития, по данным Ф.Р. Асфандиярова [7], между мышечными волокнами имеется большое число миобластов и незрелых мезенхимальных клеток. Начиная с 4 месяца (18 неделя) пренатального онтогенеза мочеточник сформирован как орган [87].

Мезенхимальные клетки, окружающие лоханку, также вносят вклад в развитие ее структурных компонентов, став клетками собственной пластинки слизистой оболочки, мышечной оболочки и соединительной ткани [55,169,225]. Почечная лоханка в 10 недель гестации малых размеров и недифференцирована, в 18 недель мышечные волокна лоханки имеют спиралевидный ход, который непосредственно простирается в проксимальный отдел мочеточника. Переход лоханки в мочеточник трудно различим гистологически в виду отсутствия обособленных мышечных групп [182].

Взаимные индуктивные взаимодействия между эпителиальными и мезенхимальными компонентами мочеточника/лоханки имеют очень важное значение для правильного их развития и функционирования [55,122,250].

Плодный период (с 13 недели гестации) характеризуется морфологической дифференцировкой слизистой, мышечного слоя, адвентиции, сосудистого русла и иннервационного аппарата в составе стенки лоханки и всех отделов мочеточника [130,231,240,249]. Происходит активация процессов морфофункционального становления лоханки и мочеточника – созревание пиелоуретерального перистальтического механизма, необходимого для функционального соединения мочеточника с лоханкой и мочевым пузырем [130,131,151,166,180]. Асфандияров Ф.Р. (1994) [7] отмечает, что процесс васкуляризации и невротизации мочеточника (врастания в формирующийся мышечный слой сосудов и нервных волокон) стимулирует интенсивность дифференцировки гладких миоцитов.

Стенка лоханки и мочеточника у плодов 12-15 недель представлена 2-3 слоями эпителия. Пролиферация и дифференцировка эпителиальных клеток приводит к образованию переходного эпителия (уротелия) толщиной в 8-9 слоев на 18-20 неделе, с увеличением слоев до 14-15 к 33 недели [158,166,172,224,241]. По утверждению исследователей, мочеточник остается эпителиальной трубкой до поздней беременности [119,161,167].

По мере роста и нормального развития плода продолжается процесс количественных и качественных изменений, преобразований всех тканевых компонентов мочевой системы.

По данным изучения малазийскими исследователями P.J. Martis, A.D. Souza [166] морфологии мочеточника плода, толщина мышечной стенки с адвентицией на 18 неделе гестации находится в пределах $779,35 \pm 0,5$ мкм и содержит большое количество коллагеновых волокон, на 33 неделе толщина стенки значительно увеличивается с уменьшением коллагена и составляет $1055,60 \pm 1,5$ мкм.

О похожих результатах сообщают R. Babu et al. [65]. Они также обнаружили, что по мере развития беременности в области ПУС плода количество коллагена уменьшается, а плотность интерстициальных клеток Кахаля (interstitial cell of Cajal, ICC) увеличивается. Ранние образцы ткани мочеточника плода 22 недель показали, по существу, эпителиальную трубку с преобладанием коллагена и малым количеством гладкомышечных клеток, в более поздние сроки гестации (28 недель) происходит замена коллагена мезенхимными клетками.

Учитывая, что пиелозктазия чаще встречается у мальчиков, L.A. Favorito et al. [104] провели исследования по выявлению структурных различий в стенке почечной лоханке между мужскими и женскими плодами в возрасте от 13 до 23 недель. Количественная оценка соединительной ткани и гладкой мускулатуры (SMC) показала значимые различия ($p=0,0275$) между мужскими и женскими плодами. Почечная лоханка у мужских плодов имела меньше SMC (в среднем 12,57%) по сравнению с женскими (16,22%) с увеличением соединительной ткани с гестационным возрастом. У плодов женского пола лоханка имела меньше соединительной ткани (51,46%) по сравнению с мужскими (55,3%) без корреляции с возрастом.

Ряд исследователей A.S. Woolf [250], S.A. Syed [229], K.C. Tank [231] et al. в своих работах подчеркивают, что к моменту рождения ребенка компоненты тканевых структур мочевой системы в основном сформированы, но морфофункциональное их созревание еще не закончено.

В изученной нами литературе сведения о постнатальных онтогенетических превращениях структурных составляющих стенки лоханки и прилоханочного отдела мочеточника немногочисленны [5,110]. В основном исследования касаются оценки возрастной динамики соотношения тканевых компонентов

разных отделов мочеточника на этапах онтогенеза у взрослых (от 20 до 89 лет) [18,23,24,44,49,50].

Данные о возрастных изменениях морфометрических характеристик структуры мочеточников у детей в норме представили Х.А. Акилов с соавт. [5]. Исследования аутопсийного материала проводились в пяти возрастных группах: до 1 года, 1-3 года, 3-6 лет, 6-9 лет и старше 9 лет. Результаты морфометрии показали, что в процессе роста детей от рождения и до 9 лет происходит утолщение стенки мочеточника в 1,5 раза (с $0,26$ до $0,38$ мм), преимущественно за счет слизистой оболочки и адвентиции. В то время как мышечный слой увеличивается незначительно в 1,2 раза (с $0,12 \pm 0,01$ до $0,14 \pm 0,07$ мм), достигая своего максимума к 6 годам, оставаясь неизменным у детей старше 6 лет. При этом у детей от рождения и до трех лет толщина стенки мочеточника была практически одинаковой ($0,26 \pm 0,02$ мм и $0,25 \pm 0,02$ мм), изменялось только соотношение слоев между собой. В возрастной группе 1-3 года основная площадь мышечного слоя была представлена межмышечным пространством, гладкие миоциты занимали только 38% площади изучаемого слоя. В старших возрастных группах миоциты в структуре мышечного слоя занимают более 55%.

1.2. Гистопатология ПУС и лоханки при врожденном гидронефрозе

Несмотря на большое количество экспериментальных и клинических исследований, а также полученную информацию об эмбриогенезе лоханки/мочеточника, этиология и патогенетические механизмы формирования врожденного гидронефроза окончательно не определены. В настоящее время считается, что это заболевание является многофакторным.

Молекулярные исследования подчеркивают важность эпителиально-мезенхимальной тканевых взаимодействий для раннего развития мочеточника и этиологии обструктивных уропатий. Механизмы, регулирующие процессы роста и ветвления мочеточникового зачатка, формирования его просвета, пролиферации, дифференцировки мезенхимы в гладкомышечные клетки и их ориентации вокруг уротелия мочеточника регулируется большим числом структурных генов, факторов транскрипции и факторов роста [122,125,242].

Мутация в генах (таких как WT1, Pax2, GDNF, BMP4, RET, SALL1, FOXC1, Id2, TBX18, TSHZ3, AGTR2), дискоординация межклеточных сигнальных путей индукции уротелиально-мезенхимальных взаимодействий, изменение экспрессии факторов роста и их рецепторов могут привести к нарушению нормального хода эмбрионального развития лоханки и мочеточника, дефекту пиелоуретеральной перистальтики, возникновению обструкции/стеноза ПУС и развитию гидронефроза [17,48,55,64,78,116,125,126,159,253].

Теория развития обструктивного процесса предполагает преждевременную остановку развития гладких мышц стенки мочеточника в ПУС [190].

R. Babu et al. [65] при помощи иммуногистологического анализа оценили распределение интерстициальных клеток Кахаля (ICC) и отношение коллагена к мышцам (С/М) в нормальной ткани ПУС, УВС и при обструкции этих сегментов мочеточника. Авторы сравнили полученные результаты с данными изучения мочеточников плода (22-28 недель гестации) и обнаружили, что патологические изменения в обструктивных УВС и ПУС напоминают морфологию мочеточника плода, имеют значительно меньшую плотность ICC и больше коллагена по сравнению с нормальным мочеточником ($p < 0,001$). Среднее отношение С/М в норме составляет 0,75 (0,29), а в узком сегменте УВС и ПУС значительно выше - 3,0 (0,8) и 2,5 (0,71) без существенной разницы с мочеточником плода 3,1 (0,61). Среднее количество клеток Кахаля (ICC/10 HPF) при обструкции ПУС 5,1 (2,3) и УВС 4,5 (2,0) было значительно меньше нормы 16,1 (8,3) и соответствовало плотности ICC мочеточника плода 5,0 (2,3). Клиническое значение проведенного исследования заключается в объяснении спонтанного разрешения транзиторного гидронефроза/ОПУС, обнаруженного антенатально, с позиций теории процессов созревания.

Наиболее часто встречающиеся структурные изменения в ПУС при гидронефрозе включают дезориентацию гладкомышечных клеток, атрофию и дисфункцию миоцитов, повышенное накопление внеклеточного матрикса, сопровождающееся отложением интерстициального коллагена, уменьшение

количества клеток Кахаля и нервных волокон в стенозированной его части [94,117,118,128,134,168,175,189,190,205,211,218].

Каждое из этих изменений может значительно повлиять на функцию мочеточника и играть роль в патогенезе врожденной обструкции ПУС, поскольку неизвестно, какие из этих изменений происходят раньше или позже по сравнению друг с другом в патологическом процессе [168,205].

С.Т. Агзамходжаев с соавт. [54] изучил структурные изменения в стенке обструктивного ПУС 33 детей в возрасте до трех лет и обнаружил различной степени нарушения его структуры – от гипертрофии уротелия и миоцитов до тотального разрастания соединительной ткани. Общее количество мочеточников ($n=25$) с сохранной структурностью (гипертрофия миоцитов или слизистой) значительно превышало количество мочеточников с глубокими деструктивными изменениями всех слоев и диффузным увеличением коллагеновых волокон ($n=8$). При анализе структурных изменений мочеточника, в зависимости от возраста было установлено, что у пациентов грудного возраста частота встречаемости глубоких структурных поражений ПУС значительно ниже по сравнению с детьми старше 1 года. Следовательно, у детей раннего возраста обструкция ПУС в результате тканевых изменений, имеющих, возможно, обратимые процессы, значимо превышает структурные необратимые нарушения. Это было объяснено низкой активностью синтеза коллагеновых волокон и отсутствием вторичных воспалительных процессов в области ПУС у детей грудного возраста, отмеченных в работе P.J. English et al. [99].

По мнению Н. Deliktaş et al. [91], гистологические изменения в ПУС при врожденном гидронефрозе не развиваются вторично по отношению к обструкции и морфопатологическая структура этого сегмента мочеточника не изменяется с возрастом. Не было выявлено статистически значимой разницы между возрастными группами (≤ 15 и > 15 лет) в отношении количества коллагена 3-го типа, эластина, фиброза или клеток Кахаля ($p > 0,05$). Отсутствие существенной корреляции между выраженностью изменений гистоструктур ПУС и возрастом пациента отмечали А. Pinter et al. [200] и Р. Pan et al. [189].

Также P. Pan et al. (2019) [189], не отрицая роли аномальной иннервации в этиологии и патогенезе обструкции ПУС, сообщают о выявленной ими плотной нейропептидергической иннервации в его области, которая может играть важную роль в патофизиологии внутренней обструкции, вызывая постоянное сокращение и функциональное нарушение сегмента. В отличие от P. Koleda et al. [148], которые в своем исследовании показали уменьшение количества ICC с возрастом в педиатрической группе, P. Pan et al. не выявили достоверных различий в материалах, полученных в различных возрастных группах.

В настоящее время нет единой теории, объясняющей причину формирования гидронефроза. Согласно результатам ряда исследований, гидронефроз у детей может быть и не связан с обструкцией ПУС, а обусловлен преходящей дисфункцией почечной лоханки/мочеточника вследствие задержки созревания их тканей, незрелости иннервации [118,199], или с первичными изменениями в структуре гладкомышечных клеток лоханки при адекватной проходимости ПУС [14,57,141]. В обоих случаях происходит нарушение функции миоцитов, дискоординация пиелоуретеральной перистальтики и нарушение опорожнения собирательной системы почки.

Данный факт определяет возможность спонтанного разрешения гидронефроза в течение первых лет жизни, а также сохранение нарушений уродинамики после хирургического устранения обструкции ПУС [163,178,225].

G. Cutroneo et al. (2011) [88] предположили, что спонтанное улучшение гидронефроза у детей может быть связано с отсроченным изменением цитоскелета гладкомышечных клеток при обструкции ПУС вследствие постнатального сплайсинга интегринов с $\alpha 7A$ и $\beta 1A$ в $\alpha 7B$ и $\beta 1D$ соответственно.

Многие авторы, на основе обобщения ретроспективных данных, полученных в собственных исследованиях, отмечают, что большинство изолированных пренатальных ГН с передне-задним диаметром лоханки (APD) ≤ 20 мм, являются преходящими, спонтанное разрешение в большинстве наблюдений происходит в первый год жизни ребенка, а в 70% случаев – до трех лет [67,98,162,217,254].

По данным D. Zhang et al. (2019) [255], через 6 месяцев вероятность разрешения гидронефроза (SFU 1-2) [105] составляет 10%, через 2 года – 71% (SFU 1) и 58% (SFU 2), через 2,5 года – 100% (SFU 1) и 72% (SFU 2).

При большом количестве работ по гистопатологическим изменениям мочеточника на уровне обструкции ПУС, в доступной научной литературе практически отсутствуют работы, освещающие в возрастном аспекте структурные изменения в лоханке в норме и при гидронефрозе у детей [50].

Результаты морфологических исследований операционного материала резецированных образцов почечной лоханки у детей, оперированных по поводу гидронефроза, рассматриваются только с позиций прогнозирования отдаленных результатов пиелопластики [115,133,136,227].

У пациентов с более низким содержанием коллагена и эластина в почечной лоханке ($p=0,0049$), не высоким соотношением коллаген/гладкомышечная ткань (С/М) (менее $1,15 \pm 0,16$) после пиелопластики наблюдалось более быстрое разрешение гидронефроза с восстановлением функции и уродинамики почки ($p<0.0001$) [40,136,154]. Неудовлетворительные исходы пластической операции взаимосвязаны с увеличением соотношения С/М и процентного содержания эластина в почечной лоханке при ОПУС [40,115,136,139,157,227].

Избыточное увеличение содержания коллагена и эластина в стенке лоханки при ОПУС были описаны R.G. Notley et al. [183], J.A. Gosling et al. [112]. Среди возможных причин повышенного накопления внеклеточного матрикса, сопровождающегося отложением интерстициального коллагена, авторы выделяют первичную аномалию гладкомышечных клеток или растяжение стенок лоханки в ответ на обструкцию мочеточника.

R. Ross, S. Klebanoff [214] и M. Hosgor [117] в своих исследованиях также отмечали способность гладкомышечных клеток в ответ на растяжение синтезировать и секретировать фибриллярные белки (коллаген, эластин), связанные с экстрацеллюлярным матриксом и вызывающие развитие межмышечного фиброза. Увеличение коллагеновых волокон в мышечном слое с

аномальным накоплением межклеточного и интерстициального коллагена снижает сократительную активность лоханки и ограничивает ее растяжение.

Высокая корреляция гистологических изменений мышечной оболочки лоханки с результатами оценки функции почки методами ультрасонографии и нефросцинтиграфии после пиелопластики отражена в исследовании S.W. Han et al. (2001) [115]. При толщине мышечного слоя лоханки меньше 250 мкм анатомо-функциональное усовершенствование по данным радиологического обследования происходило в первые 3-6 месяцев после пластической операции, при значениях показателя 250-350 мкм – улучшение функции почки отмечалось через 9 месяцев. У всех пациентов с неудовлетворительными результатами пиелопластики толщина мышечного слоя лоханки превышала 350 мкм.

C. Kaselas et al. (2011) [133] утверждает, что коллаген и эластин не играют роли в послеоперационном разрешении гидронефроза, тогда как увеличение толщины мышечного слоя (mRPSMT) почечной лоханки может отрицательно повлиять на успех операции. Сокращение размеров лоханки отмечалось через 6 месяцев после операции при $mRPSMT = 136,97 \pm 34,17$ мкм, через 9 месяцев при $mRPSMT = 173,61 \pm 33,91$ и через 12 месяцев при $mRPSMT = 258,78 \pm 96,09$ мкм. Авторы предлагают использовать толщину гладких мышц лоханки как критерий прогнозирования исхода гидронефроза после устранения обструкции ПУС.

Об отсутствии существенных различий концентраций коллагена или эластина между пациентами с разными результатами пиелопластики сообщает и O. Issi (2015) с соавт. [121].

По данным P.J. English (1982) [99], N.T. Starr (1992) [227], D.S. Kim (2005) [136,139] et al. выраженность гистологических изменений структуры стенки почечной лоханки в случаях обструкции ПУС нарастает с возрастом ребенка.

Так, N.T. Starr et al. (1992) [227] показали значительные различия по морфометрическим параметрам гистоструктур стенки лоханки в норме (аутопсийный материал) и при гидронефрозе у детей младше 1 года, которые заключались в утолщении мышечной оболочки лоханки при обструкции ПУС (1075 ± 79 мкм против 420 ± 63 мкм, $p < 0.001$), наличии волокон коллагена между

мышечными пучками и разного количества эластина в адвентиции и мышечном слое.

1.3. Диагностические возможности разных методов оценки уродинамики верхних мочевых путей у детей раннего возраста с гидронефрозом

Несмотря на достаточное количество исследований по изучению патогенетических механизмов, приводящих к развитию гидронефроза, многие вопросы диагностики и лечения остаются дискуссионными. Прежде всего это касается способностей различных диагностических тестов в дифференциации необструктивного гидронефроза от истинной обструкции ПУС [149] и объективной оценке характера расстройств уродинамики и степени ее выраженности у детей первых трех лет жизни с этой патологией, что может влиять на решение выбора тактики лечения в пользу хирургического вмешательства или консервативного наблюдения [59,63,79,184,196,210,216].

Доступные диагностические методы неточны, что делает определение S.A. Koff единственным «золотым стандартом» прогнозирования ОПУС. Koff S.A. (1987) определил обструкцию как «любое ограничение оттока мочи, которое, если его не лечить, приведет к прогрессирующему повреждению почки» [144].

В соответствии с этим определением показания к хирургическому вмешательству часто накапливаются ретроспективно и ценой «безвозвратной» потери функции паренхимы развивающейся почки. Тем не менее, в попытке обойти использование такого подхода было опубликовано множество руководств, и при отсутствии точных диагностических инструментов показания к операции всегда будут предметом споров (Chertin et al., 2006) [79].

Для верификации генеза расстройств уродинамики при гидронефрозе (обструктивный, необструктивный) у детей и взрослых используются несколько функциональных методов с/без проведения фармакопробы фуросемидом: диуретическая ренография [83,164,207] и пиелозография [111,213], диуретическая экскреторная урография [101], функциональная магнитно-резонансная томография [70,90,187,223].

В настоящее время Европейской Ассоциацией детских урологов (ESPU) для оценки уродинамики ВМП и идентификации пациентов с обструкцией ПУС рекомендуется проведение динамической нефросцинтиграфии с диуретиком [204]. Наиболее важной информацией, касающейся оценки степени обструкции ПУС, является указание на диуретический ответ. Однако, этот диагностический тест позволяет выявить только сам факт наличия замедления оттока мочи из полостной системы почки по кривой вымывания радиофармпрепарата (РФП) и увеличению времени полувыведения РФП ($T_{1/2}$ более 20 минут) и показывает неточность в диагностике обструкции ПУС в младшей возрастной группе [83,124,129,146,164,207].

Koff S.A. et al. [146], измеряя объем почечной лоханки при диуретической ренографии, отметили, что среднее увеличение объема колеблется от 46% в обструктивных почках до 88% в необструктивных. Повышение диуреза вызывает разведение изотопа в расширенной собирательной системе почки, что приводит к пролонгированию периода полувыведения РФП у 42% детей младше 2-х лет с гидронефрозом без обструкции ПУС. Авторы считают, что объемное расширение лоханки на фоне диуретика преувеличено из-за эластичности ее стенки в этом возрасте, что часто приводит к ошибочному, ложноположительному диагнозу ОПУС. При этом, они не отмечают различий в начальном объеме лоханки, степени ее увеличения или уменьшения, что позволило бы отличить необструктивные почки от обструктивных. Снижение диагностической значимости диуретической ренографии отмечают также в случаях парциальной обструкции ПУС, которую удастся диагностировать только в 40% случаев.

Недостаточную диагностическую эффективность длительности экскреции РФП ($T_{1/2}$) из полостной системы почки в определении обструкции ПУС подтверждают данные сопоставления гистопатологических изменений стенки мочеточников с результатами диуретической ренографии, представленные в работе P.O. Kiratli et al. [140].

Поэтому большинство исследователей данной проблематики [23,69,152] сходятся на мнении, что традиционные отсечки времени полувыведения РФП

T1/2 (10, 10-20 и >20 минут) не должны применяться в качестве жестких контрольных точек для алгоритмов диагностики обструкции ПУС.

F.C. Rundstedt et al. (2017) показал, что чувствительность диуретической ренографии в диагностике клинически значимой обструкции мочеточника (даже при нормальном T1/2) может быть существенно увеличена с 49% до 73% при использовании нового параметра количественной оценки дренажных кривых – P40 (процент от максимального количества РФП в полостной системе почки на 40 минуте исследования) [215].

В случаях с сомнительным результатом радионуклидного сканирования почек ($10 > T1/2 < 20$ мин) для уточнения клинической значимости расширенной собирательной системы почки и в качестве метода подтверждающего диагноз ОПУС выполняют перфузионный тест Whitaker (антеградное исследование давления/потока через нефростому под рентгеноскопическим контролем) [127,197,198,240] или ретроградную пиеломанометрию с перфузионной профилометрией прилоханочного отдела мочеточника [41]. Однако эти методы, представляя ценную информацию о изменениях функции лоханки и ПУС при гидронефрозе, могут быть неточными из-за различий в анатомии и податливости почечной лоханки (S.A. Koff, 1986) [145] или вариаций положения пациента во время исследования (J.H. Ellis, 1995) [97]. Из-за сложности техники выполнения и инвазивности они редко рекомендуются у пациентов детского возраста [158].

Неинвазивным диагностическим тестом обнаружения ОПУС и оценки уродинамики верхних мочевых путей при гидронефрозе, доступным для проведения в любой клинике, является диуретическая пиелозхография (ДУПГ), впервые описанная в литературе A.T. Rosenfield (1979) [212].

ДУПГ в сравнении с диуретической ренографией и урографией имеет чувствительность 93,3% и специфичность 94,8% в дифференциации обструктивного гидронефроза от необструктивного [101,201]. В то же время, в отечественной и зарубежной литературе мы обнаружили широкий спектр протоколов выполнения ДУПГ, используемых в разных клинических центрах, и большие расхождения в интерпретации результатов «фуросемидового теста».

Для выявления функционально значимой ОПУС используются различные количественные параметры постфуросемидового расширения почечной лоханки (в абсолютном или относительном процентном выражении) и временные интервалы возвращения ее размеров к исходным после форсированного диуреза: линейные размеры лоханки (длина, ширина) в продольном [20,21,28,29,30,39] или в поперечном скане (максимальный передне-задний диаметр лоханки) [111,135,213] площадь лоханки при поперечном [4,27] или продольном сканировании [12], объем лоханки [6,146], скорость постфуросемидного увеличения объема и дренирования почечной лоханки, изменение диаметра пиелоуретерального соединения после инъекции диуретика [9,12].

В большинстве протоколов диуретической пиелозографии основным критерием необструктивных нарушений уродинамики принят временной интервал (менее 30 минут), необходимый для возвращения размеров лоханки к исходным после внутримышечного или внутривенного введения фуросемида [11,27,29,30,39,146,201].

Некоторые исследователи [56,114] сообщают о большей эффективности в диагностике обструкции ПУС методом ДУПГ временного интервала 1 час при внутривенном введении диуретика в дозе 1 мг/кг. Авторы, отметив отсроченный ответ здоровых почек на диуретик, полагают, что более длительный интервал между его введением и ультразвуковым сканированием позволяет исключить ложноположительные случаи диагностики обструктивного гидронефроза. Они также демонстрируют положительную корреляцию между изменением длины почек через 15-20 минут после введения диуретика и результатами отдельной функции почек по динамической нефросцинтиграфии и рекомендуют использовать ответную реакцию на фуросемид в качестве маркера дифференциальной функции паренхимы.

V. Kazlauskas et al. [135], используя метод логистической регрессии для прогнозирования обструктивного гидронефроза, продемонстрировал, что значимыми факторами для пиелопластики были передне-задний размер лоханки (APD) через 60 минут после внутривенной инъекции диуретика и УЗ-признаки

склеротических изменений почечной паренхимы. В частности, у детей младше четырех лет, APD лоханки превышающий 35 мм через 60 минут после введения диуретика определяет показания к операции.

Использование разных протоколов ДУПГ, различающихся качественными и количественными критериями оценки диуретического теста, свидетельствует об отсутствии уверенности в том, что в измеряемых параметрах задействованы именно те особенности уродинамики, которые измеряются данной методикой.

В большинстве протоколов ДУПГ (как и диуретической ренографии) при анализе результатов фуросемидового теста не учитывается фактор податливости стенок лоханки у детей раннего возраста, отмечаемый в публикациях S.A. Koff et al. [145,146], что снижает точность определения состояния уродинамики при гидронефрозе.

Для повышения точности диагностической информации метода ДУПГ у детей с гидронефрозом, для интерпретации его результатов предлагаются технологии компьютерного моделирования уродинамики, основанные на ключевых закономерностях гидродинамики и вариабельности физиологических свойств ткани лоханки и прилоханочного отдела мочеточника [12], на использовании объемных и прогнозируемых показателей, характеризующих не только фазу опорожнения лоханки, но и фазу ее наполнения, а также степень нарушения проходимости (дренажной функции) ПУС [8,9].

С.Г. Бондаренко [12], анализируя данные ДУПГ детей с односторонним гидронефрозом, отмечает наличие разного уровня адаптации лоханки/ПУС к форсированному диурезу в норме и зависимость площади пост-фуросемидового приращения лоханки от ее исходных размеров и возраста ребенка, что, по мнению автора, доказывает неправомерность использования площади пост-фуросемидового приращения лоханки как показателя оценки обструкции ПУС, поскольку он отражает лишь состояние тонуса ее стенки и способность к дилатации при повышенном диурезе.

Результаты данной работы подтверждают, что диагноз ОПУС не может быть основан только на увеличении размеров лоханки и задержки ее опорожнения

более чем на 30 минут, а также доказывают необходимость пересмотра ультразвуковых критериев оценки причин нарушения оттока мочи из почки, определяющих состояние уродинамики у маленьких пациентов с гидронефрозом.

На сегодняшний день большую популярность среди других методов визуализации приобретает контрастно-усиленная магнитно-резонансная урография (МР-урография), которая предоставляет подробную анатомическую и функциональную информацию, обеспечивает в одном исследовании «единый подход» в оценке этиологии обструкции ПУС без ионизирующего излучения [61,223]. МР-урография способна заменить используемую в настоящее время комбинацию других методов визуализации при исследовании гидронефроза у детей и показывает высокую согласованность с хирургическими данными [70,90,187,248]. Однако, несмотря на высокую информативность, необходимость обязательной седации/анестезии из-за длительности исследования, ограничивают ее использование у маленьких пациентов [149].

1.4. Малоинвазивные эндоскопические технологии коррекции обструкции пиелоуретерального сегмента у детей с врожденным гидронефрозом и их результативность

В последние годы для устранения обструкции ПУС у пациентов раннего возраста, наряду с реконструктивно-пластическими операциями, используются малоинвазивные эндоскопические инцизионные и неинцизионные технологии: уретеротомия [85], баллонная дилатация [19,26,195] и бужирование и стентирование мочеточника [44,52]. До настоящего времени нет четко сформулированных показаний к применению эндоскопических техник в качестве альтернативных методов лечения гидронефроза у детей [108].

Эндоурологические вмешательства исключают абдоминальный доступ, что сокращает сроки госпитализации и послеоперационного восстановления. Тем не менее, процент их успеха не приближается к открытой или лапароскопической пиелопластике [92,107,186], а частота неудач (осложнений), например при эндопиелотомии, более высокая (15%) по сравнению с ними (7-9%) [124].

Показатели успеха **эндопиелотомии** в качестве первичной процедуры при функционально значимой обструкции ПУС у детей варьируют от 44% до 89% [93,123,150,170]. Согласно исследованию J.S. Lam et al. [150], значительных различий в эффективности между антеградной и ретроградной эндопиелотомией нет (81,3% и 75,9% соответственно, $p=0,553$). Антеградная эндопиелотомия более эффективна при гидронефрозе тяжелой степени (66,7% против 20,0%; $p=0,046$).

Оба метода эндопиелотомии применимы для коррекции рецидивной обструкции ПУС у детей после неудачной первичной пиелопластики [53,71,102,232,195]. Частота успеха вторичной эндопиелотомии сопоставима с открытой повторной пиелопластикой (до 94% при среднем сроке наблюдения 60 мес) при протяженности стриктуры ПУС не более 8 мм. Аналогичные результаты (83,3%) отмечены в работе Ю.Э. Рудина с соавт. [42]. В качестве противопоказания к применению этого метода авторы указывают первичный врожденный гидронефроз.

Для повышения эффективности эндопиелотомии рекомендуется учитывать степень гидронефроза, функцию пораженной и контралатеральной почек, длину стеноза и наличие аберрантных сосудов. [137,150] Суженный сегмент мочеточника более 15 мм и гидронефроз IV степени SFU признаны факторами, определяющими неблагоприятный исход эндопиелотомии [137]. Наличие абберантных сосудов, напротив, не считается абсолютным противопоказанием к эндопиелотомии [150].

Наиболее распространенной малоинвазивной эндоскопической технологией коррекции ОПУС с хорошими функциональными результатами и небольшими осложнениями является **внутрипросветная баллонная дилатация (БД)**.

Согласно накопленному опыту применения БД у детей, эффективность методики несколько ниже по сравнению с открытой [161,247] и лапароскопической пиелопластикой [251] и составляет 60-80%, а по атравматичности превосходит их [106].

A.G. Wilkinson et al. (2005), на основании 8-летнего опыта использования баллонной дилатации обструкции ПУС у детей в возрасте от 19 месяцев до 14 лет,

утверждают, что метод БД может рассматриваться как эффективная альтернатива открытой пиелопластики [247].

Результаты ретроградной дилатации ОПУС баллоном высокого давления у детей младше 18 месяцев (n=50), включая новорожденных и младенцев, представлены в исследованиях А. Parente et al. [192,195]. Разрешение гидронефроза и восстановление уродинамики отмечены в 90% случаях.

По данным проведенного N. Xu et al. [251] сравнительного анализа эффективности лапароскопической пиелопластики (ЛП) и баллонной дилатации ПУС (с длиной стриктуры менее 2 см), показатели успеха ЛП (97,7/97,7%) и БД (94,7/86,8%) через 3 и 6 месяцев после их выполнения были сопоставимы, а через 12 и 24 месяца показатель долгосрочного успеха ЛП (95,5/95,5%) был более высоким, чем БД (78,9/71,0%).

В работах С.Н. Зоркина с соавт. [19,25] показано отсутствие влияние возраста пациента на расправление зоны обструкции ПУС. При проведении комплексной оценки применения баллона высокого давления при коррекции ОПУС, у пациентов в возрасте до 7 лет эффективность БД составляла 73,5% через 6 месяцев после операции. Наибольший процент ригидных стенозов (сохранение «тали» после дилатации) ПУС отмечен у детей с III степенью гидронефроза (51,5%), пациенты со II степенью имели 90% успешных результатов лечения. По данным авторов БД является более эффективным методом устранения ОПУС по сравнению с эндоскопическим стентированием мочеточника (62%), однако уступает по эффективности пиелопластики по Хайнс-Андерсену (97,8%).

А. Parente et al. оценили возможность применения эндопиелотомии с использованием режущего баллона (Cutting-Balloon) в качестве метода первичной коррекции ОПУС у пациентов младше двух лет [191,194]. Технология была успешна в 96% случаев при гидронефрозе II степени SFU, а при IV степени – только у 54% детей, у которых через два года после вмешательства наблюдалось значительное улучшение гидронефроза до II степени. Авторы считают, что баллонная эндопиелотомия может быть альтернативой стандартной оперативной реконструкции ПУС при тяжелом гидронефрозе IV степени SFU.

В исследовании N. Carrera et al. [77] представлена высокая результативность использования Cutting-Balloon при резистентной и рецидивирующей обструкции ПУС после предшествующей баллонной дилатации.

Другим малоинвазивным методом коррекции обструкции ПУС является **трансуретральное стентирование (ТУС) мочеточника**. По литературным данным, показатели успеха ТУС у детей варьируют от 66% [11,44,52,202] до 88% [246] с периодом наблюдения от 6 до 34 месяцев.

Согласно данным С.Г. Бондаренко [10] через 6 месяцев после удаления стента улучшение показателей уродинамики по ДУПГ и уменьшение степени эктазии чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) по данным урографии отмечено у 40 (88,8%) из 45 детей с гидронефрозом. Через 36 месяцев показатель успеха ТУС снизился до 66%.

Г.Н. Румянцева с соавт. [13,43] сообщили о 68% успешности бужирования ПУС с установкой JJ-стента на срок 3 ± 2 месяца у 25 пациентов в возрасте до 7 лет со II и III степенью гидронефроза, имеющих легкую и среднюю степень дисплазии соединительной ткани, единичные стигмы дизэмбриогенеза, 1 или 2 тип нефросклероза по данным статической нефросцинтиграфии. Причинами неудовлетворительных результатов были стеноз ПУС или наличие аберрантных сосудов почки. На основании полученных результатов, авторы делают заключение, что применение ТУС оправдано при II-III степени гидронефроза у детей младшей возрастной группы, а пиелопластика по Хайнс-Андерсену служит методом выбора при III степени ГН у больных старше 3-х лет.

Шамсиев А.М. с соавт. [51] представили опыт применения ТУС у 7 детей с III–IV степенью гидронефроза. Уменьшение ретенции ЧЛС в 1,5-2 раза отмечено у 5 больных. В одном случае с отсутствием эффекта ТУС интраоперационно выявлен стеноз ПУС протяженностью 2 см, в другом – причиной гидронефроза были эмбриональные спайки.

В работе Z. Pogorelić et al. (2017) [202] при динамическом наблюдении в течении двух лет после установки мочеточникового JJ-стента отмечено разрешение гидронефроза в 73% случаев (у 97 из 133 детей). Наибольший успех

(83,5%) был достигнут в возрастной группе 0-4 года. Наблюдалась значительная тенденция к снижению показателей успешности в зависимости от возраста пациентов ($p < 0,001$). Успех ТУС в группах 5-9 лет, 10-14 лет и 15-17 лет составлял – 47%, 33,5% и 0% соответственно. В представленной работе среднее время нахождения стента в почке составляло 11 месяцев. Авторы считают, что ТУС должно рассматриваться как метод первой линии при лечении первичного гидронефроза, особенно у детей до 4-х лет, с вероятностью успеха 83,5% и без необходимости в операции.

Возможность устранения обструкции ПУС ретроградной установкой стентов у взрослых пациентов была продемонстрирована в ретроспективном исследовании D.L. Wenzler et al. [246]. Общий показатель успешного устранения обструкции мочеточника (в среднем через 25,5 месяцев после ТУС) составил 30% ($r=0,79$, $p < 0,0001$). Однофакторный анализ предикторов неэффективности лечения показал, что наиболее сильными прогностическими факторами неудач были мужской пол ($p=0,006$), III-IV степень гидронефроза ($p=0,042$) и повышенный уровень креатинина ($p=0,002$). К недостаткам работы следует отнести наличие в выборке в основном взрослых пациентов (старше 12 лет) с разными, помимо гидронефроза, обструктивными заболеваниями мочеточника, а также отсутствие данных об успехе первоначальной установки стента у детей младше 12 лет с гидронефрозом.

Все авторы выше представленных публикаций заявляют о высокой безопасности проведения трансуретрального стентирования мочеточника, при этом уровень осложнений после ТУС не превышает 20%, из них на инфекцию мочевых путей приходится 10-12% [202]. В качестве факторов, способствующих развитию ИМП, выделяют тип используемого стента и время его нахождения в мочевыводящих путях [13,58,142,143,222].

Наиболее часто используются внутренние JJ-стенты, при правильном функционировании они не влияют на комфорт пациента, рефлюкс мочи в почку по стенту, а также образование биопленок на поверхности стента могут быть причиной острого пиелонефрита [13,142].

Вне зависимости от стерильности мочи до ТУС, в течение 11-14 дней происходит колонизация стента бактериями, которая постепенно увеличивается с длительностью его нахождения в мочевых путях. Образование биопленок патогенными бактериями на поверхности стента происходит в 81,3% при его стоянии в течение 3-6 месяцев, при этом посев мочи отражал микробную контаминацию только у небольшой группы пациентов [143,222].

N. Altunal et al. [58] отметили большое несоответствие между бактериурией и колонизацией катетера, что указывает на низкую прогностическую ценность посева мочи для оценки колонизации стента. Большая часть случаев (50%) обострения пиелонефрита после ТУС связаны с *Escherichia coli* и только в 28% в биопленке стента после его удаления высевался *Enterococcus spp.*

Риск инкрустации стента и возможная его окклюзия с развитием почечной колики напрямую коррелирует с возрастом пациента [155]. Частота миграции стента не превышает 30% от всего числа осложнений.

В последнее время публикуются работы, описывающие возможность использования биodeградируемых стентов в детской практике [68,78,214]. Так, например, A.A. Barros et al. (2018) [68] опубликовал результаты установки биodeградируемых стентов *in vivo*, однако, указал что данная технология еще недостаточно изучена и требует осмысления. Возможные осложнения при использовании биodeградируемого стента могут быть связаны только с рассасывающимися его фрагментами [80,218].

1.5. Математическое моделирование в урологии

Прогрессивное развитие цифровых технологий и повышение вычислительной мощности персональных компьютеров стали основанием для стремительного роста научных работ, в которых методы математического моделирования используются для оценки тяжести состояния пациентка, определения показаний к выбору тактики лечения или его прогноза.

Комплексный подход, включающий биофизическое моделирование системы на первом этапе и численную оценку функциональных показателей и их

взаимосвязей, дает возможность проводить многофакторный анализ на разных этапах лечения [73,235,236].

Внедрение в биомоделирование искусственных нейронных сетей (ИНС) позволило значительно повысить точность прогноза за счет возможности интерполировать функциональные связи между уникальными параметрами конкретного пациента на систему в целом [32,34,35,36,47].

На сегодняшний день численные методы используются в разных областях медицины. Однако в детской урологии, данный подход недостаточно освещен.

Наибольшее распространение методы математического моделирования получили в оценке тактики и прогноза лечения детей в пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) и мегауретером.

A. Serrano-Durbá et al. [221] использовали в своей работе ИНС для прогнозирования результатов эндоскопической коррекции ПМР. Анализ данных 261 пациента показал высокие результаты чувствительности и специфичности – 86,4% и 89,5% соответственно.

Метод бинарной логистической регрессии в прогнозе результатов лечения ПМР на дооперационном этапе применял и C.S. Cooper et al. [84], оценивая в качестве ведущего параметра дистальный диаметр мочеточника. Диаметр мочеточника, в качестве прогностического фактора, использовался и в работах A. Dekirmendjian et al. [89] для определения тактики лечения детей с первичным нерефлюксированным мегауретером.

Стоит отметить, что численные методы позволяют установить не только функциональную взаимосвязь между параметрами, но и доказать ее отсутствие. Так например, G.M. Grimsby et al. [114] использовали в своем мультицентровом исследовании методы математического моделирования для выявления неявных причин неудач роботизированной лапароскопической экстравезикальной реимплантации мочеточника. Отсутствие достоверных данных явилось основанием для пересмотра тактики лечения и возврату к «золотому стандарту» – методикам открытой реимплантации мочеточника.

Отдельное внимание уделяется моделям, которые помогают оценивать риски осложнений на дооперационном этапе и позволяют скорректировать тактику лечения. W. Weic et al. [244] с помощью метода логистической регрессии определяли факторы риска послеоперационных осложнений, связанных с установкой мочеточникового стента после чрескожной нефролитотомии у детей. Анализ результатов лечения показал важность оценки на дооперационном этапе сочетанной патологии и инфекции МВП, а также времени нахождения стента.

S. Özbir et al. [188] ввели в клиническую практику прогностическую модель, определяющую вероятность обструкции мочеточника при мочекаменной болезни. Программа, оценивающая такие факторы как размер камня, его местоположение, значение единицы Хаунсфилда и толщину стенки мочеточника, может успешно использоваться урологами при предоперационном планировании.

Одними из первых в детской урологии, применивших математическое моделирование при гидронефрозе у детей были B.M. Garcia-Peña, M.S. Keller, D.S. Schwartz (1997) [109]. В своей работе они проводили оценку ультразвуковых параметров для выявления критериев и дифференциальной диагностики обструктивного и необструктивного гидронефроза.

Seçkiner I. et al. [215] использовали ИНС для определения тактики ведения детей с антенатально выявленным гидронефрозом. Авторы на основании динамики данных УЗИ после рождения определяли сроки для выполнения пиелопластики. Согласно логистической регрессии ни один из факторов не показал статически значимого влияния на исход заболевания.

В отечественной литературе стоит отметить работу В.В. Сизонова [45], в которой он применил математическое моделирование уродинамики и доказал преимущество выполнения горизонтального анастомоза над вертикальным при пиелопластике. При горизонтальном анастомозе отсутствуют водоворотные зоны и обеспечивается стационарность потока мочи, что снижает частоту застойных процессов в системе и вероятность развития инфекции мочевых путей.

Детальная оценка уродинамических параметров при гидронефрозе проведена в работе Y. Ma et al. [160], были выявлены прогностические факторы развития

гидронефроза у детей со *spina bifida*, что позволило определить группу риска.

В 2019 году М.А. Vasconcelos et al. [239] ввели в клиническую практику математическую модель, оценивающую вероятность проведения хирургического лечения у детей с врожденными аномалиями мочевых путей. Модель основана на ретроспективном анализе данных 694 детей, а показатели скорости клубочковой фильтрации, степени гидронефроза, наличие почечного повреждения и выраженности дилатации почечной лоханки показали сильное влияние на риск проведения оперативного вмешательства.

Особое внимание стоит уделить работе D. Zhang et al., в которой проводилась оценка вероятности спонтанного регресса гидронефроза на основании шкал SFU и APD [255]. Были изучены ультразвуковые параметры 162 детей на 38 неделе гестации и постнатально в течение 12 мес. Логистический регрессионный анализ показал, что пациенты со спонтанным разрешением гидронефроза в основном имели низкие степени SFU и APD, что определяет возможность использования данных шкал в качестве независимых предикторов для оценки исхода гидронефроза еще в пренатальный период.

Таким образом, анализ литературы показал, что на сегодняшний день не достигнуто консенсуса в этиологии и патогенезе морфологических изменений в ПУС. Для понимания природы формирования нарушений уродинамики, научно-обоснованного подхода к выбору лечебной тактики, определения оптимальных сроков проведения хирургических вмешательств у детей первых трех лет жизни с врожденным гидронефрозом, чрезвычайно важна информация о процессах морфологического становления лоханки и мочеточника в обеспечении функции мочевыведения на ранних этапах развития ребенка.

Все используемые эндоскопические методы первичной коррекции обструкции ПУС у детей с гидронефрозом имеют в среднем 70-80% успеха и по эффективности уступают открытой и лапароскопической пиелопластике. Помимо этого, баллонная дилатация сопряжена с лучевой нагрузкой, эндопиелотомия – с риском кровотечения, а антеградный доступ требует проведения эндотрахеального наркоза. Наиболее безопасным считается трансуретральное

стентирование мочеточника, однако, для повышения его эффективности требуется более тщательный отбор больных с факторами, предсказывающими успех применения данной методики.

В настоящее время не существует математической модели, позволяющей одновременно определить тактику хирургического лечения и его последующую вероятность ее успеха. Отсутствие систематизированных исследований относительно выявления факторов-предикторов успеха и неудач малоинвазивных эндоскопических методик коррекции обструкции ПУС делает актуальными исследования в этой области.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных и дизайн исследования

В исследование было включено 108 пациентов в возрасте 1-36 месяцев с односторонним гидронефрозом (ГН) II–IV степени по ультразвуковой системе градации Общества фетальной урологии (Society of Fetal Urology, SFU) [103], проходивших обследование и лечение в отделении урологии ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского в период с 2006 по 2021 год.

Вторую (II) степень ГН имели 53 ребенка (49,1%). Гидронефроз третьей степени (III) с эктазией лоханки и чашечек, но сохранной почечной паренхимой диагностирован у 51 пациента (47,2%), четвертая (IV) тяжелая степень ГН со значительным уменьшением объема функционирующей паренхимы – у 4 больных (3,7%). Распределение больных по полу и возрастным группам представлено в таблице №1. Преобладали дети первого года жизни (n=72, 66,6%) и пациенты мужского пола (n=68, 63%).

Таблица №1

Распределение детей по возрасту и полу в зависимости от степени гидронефроза

Возраст, мес	Степень гидронефроза (SFU)						Итого абс (%)
	II степень		III степень		IV степень		
	М	Д	М	Д	М	Д	
1-6	12	6	15	8	2	—	43
6-12	9	8	7	5	—	—	29
12-24	8	7	8	2	2	—	27
24-36	1	2	4	2	—	—	9
Итого абс (%)	30	23	34	17	4	—	108 (100%)
	53 (49,1%)		51 (47,2%)		4 (3,7%)		

Примечание: М – мальчики; Д – девочки

Всем пациентам в качестве первоначальной лечебной меры было проведено трансуретральное стентирование (ТУС) мочеточника и лоханки.

Критерии исключения из исследования: пациенты с двусторонним характером патологии, гидронефрозом единственной почки, сочетанием гидронефроза с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, а также дети с клинико-лабораторными проявлениями инфекции мочевой системы.

В 60% (n=65) случаях гидронефроз был выявлен пренатально во втором (n=26) и третьем (n=39) триместре беременности. В остальных 39,8% (n=43) случаях заболевание было диагностировано в раннем постнатальном периоде, в основном при плановом скрининговом УЗИ в возрасте 1-1,5 месяца.

Для достижения поставленной цели был разработан дизайн исследования, включающий три этапа, последовательно решающих поставленные задачи (рисунок №1).

На первом этапе проведен ретроспективный анализ результатов ТУС, выполненного 87 детям в возрасте 1-36 месяцев ($13,2 \pm 8,9$) с ГН II–IV степени SFU в период 2006-2018 гг. Данные анамнеза, лабораторных и инструментальных диагностических исследований до и после ТУС были получены из медицинской документации пациентов. Определив эффективность ТУС, был проведен поиск причин неудачных результатов. Для этого анализировали исходные данные ДУПГ, а также возраст, пол, степень гидронефроза.

Параллельно, для изучения возрастной динамики морфометрических характеристик стенки лоханки и ПУС на ранних этапах постнатального онтогенеза (новорожденность, грудной возраст, раннее детство) в норме и при гидронефрозе, выполнялось сравнительное морфометрическое исследование гистологических препаратов лоханки/ПУС, полученных при аутопсии 22 детей, погибших от причин, не связанных с урологической патологией (контрольная группа), и при инцизии у 24 детей, оперированных после неудачного ТУС.

При сопоставлении данных морфологии и уродинамики ВМП при гидронефрозе были выявлены закономерности, которые результировались в усовершенствование подхода к оценке результатов ДУПГ, а именно в разработку способа количественной оценки тяжести нарушения уродинамики ВМП, выраженной в баллах.

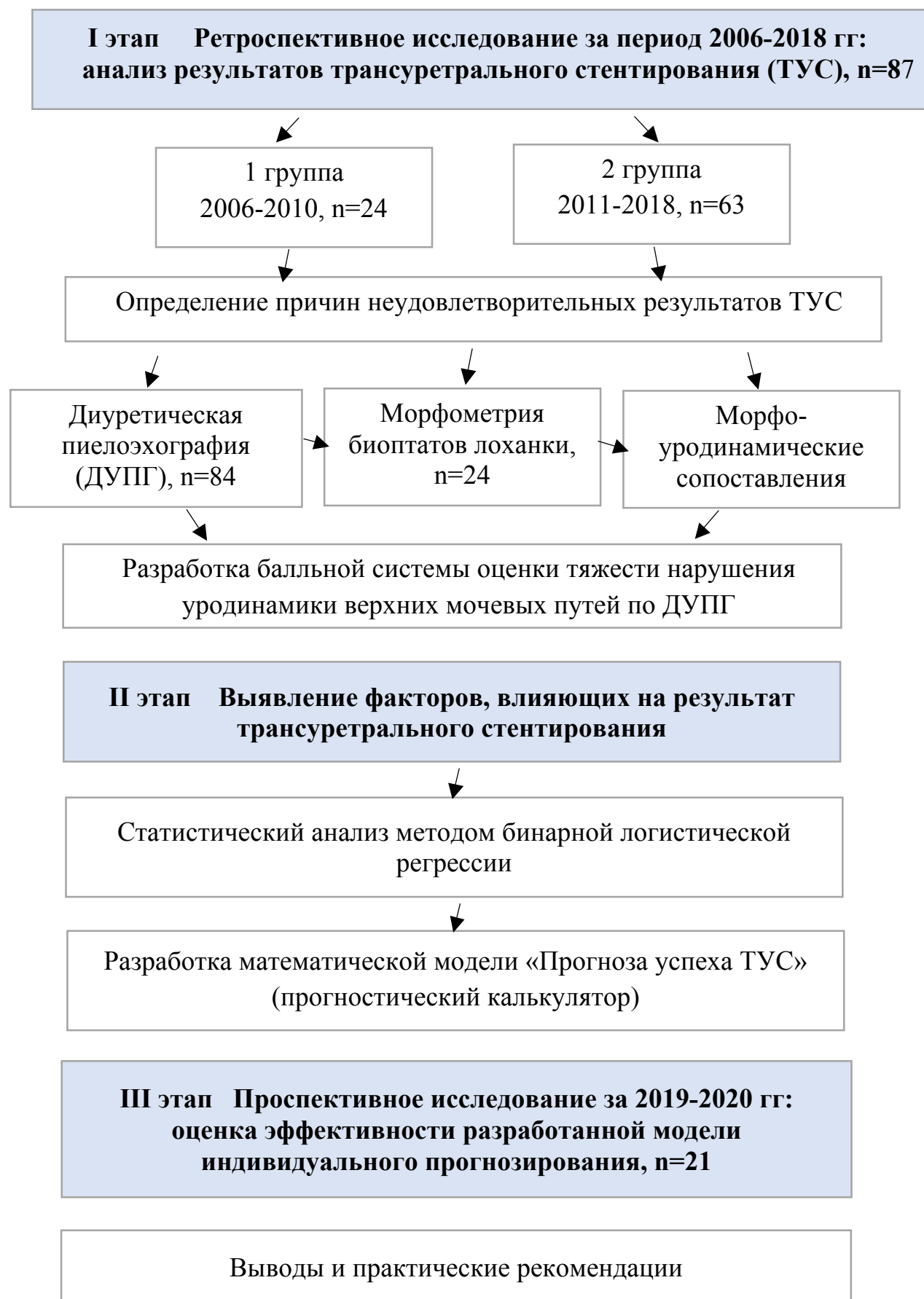


Рисунок №1. Дизайн исследования

На II этапе исследования, для выявления факторов, влияющих на результат ТУС, был проведен статистический анализ исходных данных методом бинарной логистической регрессии, выявлены предикторы, на основании которых создана математическая модель «Прогноза успеха ТУС» (прогностический калькулятор).

На III этапе (2019-2021 гг) было проведено проспективное исследование эффективности «прогностического калькулятора». Проспективную группу составил 21 пациент в возрасте 3-36 месяцев ($10,3 \pm 7,1$ мес) с гидронефрозом II и III степени, у которых выбор метода лечения (хирургический или эндоскопический) проводился в соответствии с созданной моделью прогнозирования вероятности успеха ТУС.

Изучение особенностей соматического, акушерско-гинекологического анамнеза и течения беременности у матерей детей с гидронефротической трансформацией показало, что у 27 женщин период гестации протекал без осложнений. Наиболее частыми осложнениями в течение беременности были ранние и поздние токсикозы (10), угроза прерывания (40), хроническая гипоксия плода (11). Острую респираторную вирусную инфекцию, обострение хронического пиелонефрита на 22-28 неделе гестации перенесли 5 и 8 женщин, соответственно. Урогенитальная инфекция во время беременности была выявлена у 10 матерей: уреаплазма (6), хламидиоз (2), токсоплазмоз (1), вирус генитального герпеса (1). В 10 случаев имели место преждевременные роды. Родоразрешение путем планового кесарева сечения у 7 женщин. Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС диагностировано в период новорожденности у 20 пациентов, морфофункциональная незрелость – у 3 детей.

2.2. Методы исследования

В протоколе обследования пациентов с гидронефрозом использованы стандартные и специальные методы диагностики функционального состояния паренхимы, гемодинамики и уродинамики почек.

2.2.1. Стандартные методы урологического обследования

Стандартный комплекс обследования больных включал сбор анамнеза, проведение лабораторных исследований (общий и биохимический анализ крови,

общий анализ мочи, посев мочи на флору) и методы визуализации (ультразвуковые и рентгенорадиологические). По данным лабораторных исследований суммарная очистительная и концентрационная функция почек была сохранна у всех пациентов.

Ультразвуковое исследование почек в В-режиме и В/Flow-режиме выполняли на аппарате Aloka SSD-5500SV (Hitachi, Япония) с использованием конвексных датчиков с частотой 3,5-5,0 МГц. Эхографическое исследование проводили полипозиционно (в продольной, поперечной проекции) с измерением линейных размеров почки (длина, ширина), толщины паренхимы, лоханки и чашечек. В поперечном скане производили измерение максимального передне-заднего (APD) и поперечного диаметра лоханок. Большое внимание уделяли внешнему виду паренхимы (эхогенность, кортико-медуллярная дифференцировка, наличие кортикальных кист).

Рентгеноурологическое обследование (экскреторная урография, по показаниям - микционная цистоуретрография) до 2017 года проводилось на аппарате фирмы Apelem (Франция) с использованием рентгенконтрастного вещества Омнипак (Никомед, Россия), с 2017 года - на цифровом аппарате Precision 5000 (General Electric, США) с применением препарата Ультравист-370 (Bayer Schering Pharma AG, Германия). По данным экскреторной урографии (ЭУ) функция почки на стороне гидронефроза была не изменена у 50 детей (40,6%), сохранна у 54 (43,9%) пациентов с III степенью ГН и у 4-х (3,2%) больных с IV степенью ретенционных изменений ЧЛС – значительно снижена.

Микционная цистография выполнялась только при подозрении на пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Объем вводимого контрастного вещества Омнипак или Ультравист-370 соответствует среднеэффективной емкости мочевого пузыря конкретного пациента, вычисленной по данным оценки ритма спонтанных мочеиспусканий или возрастному объему пузыря, рассчитываемому у детей до двух лет по формуле: $V \text{ (мл)} = \text{Вес (кг)} \times 7$, а у детей старше двух лет по формуле Коффа: $V \text{ (мл)} = 30 \times (\text{возраст в годах} + 1)$. Также для определения объема

выделяемой мочи у ребенка использовали взвешивание мокрых подгузников или беспроводной мочевого будильник Энуфлекс (Россия).

В связи с недостаточной информацией, полученной по данным УЗИ и экскреторной урографии, 10 больным для уточнения причины гидронефроза была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (на компьютерном томографе Brilliance-64 производства Phillips).

2.2.2. Специальные методы обследования

2.2.2.1. Диуретическая пиелозография

Для количественной оценки уродинамики верхних мочевых путей, характеристики функциональной активности лоханки, проходимости ПУС и определения их вклада в формирование нарушений уродинамики проводилась диуретическая пиелозография (ДУПГ) с динамической эховолюмометрией лоханки на фоне форсированного диуреза, создаваемого водной нагрузкой (10 мл/кг) и внутримышечным введением фуросемида (из расчета 0,5 мг/кг).

Диуретическая пиелозография с компьютерной интерпретацией результатов обследования и построением графического изображения процесса динамики объемных изменений лоханки во времени проводилась по методике клиники (Бабанин И.Л. «Способ диагностики нарушений уродинамики расширенной лоханки у детей с гидронефрозом». Патент РФ на изобретение №2423918 от 20.06.2011 [8]).

Критерии исключения: диуретическая пиелозография с 2011 года не выполнялась пациентам с IV степенью гидронефроза, анатомо-функциональные характеристики которой (выраженная дилатация чашечно-лоханочной системы, уменьшение объема функционирующей паренхимы) могут быть причиной ложноположительных результатов из-за сниженного ответа почки на диуретик.

Процедура проведения и оценки результатов ДУПГ стандартизирована: для достижения оптимального постфуросемидного диуреза и предотвращения обезвоживания ребенка, адекватная гидратация достигалась (в зависимости от возраста) приемом внутрь жидкости (молоко, вода, сок) из расчета 10 мл/кг веса

за 30 минут до исследования. Дренирование мочевого пузыря катетером на время исследования не проводилось.

В норме максимальное расширение лоханки происходит на 10 минуте после введения диуретика, возвращение к первоначальным размерам – в течение 20-30 минут. Согласно протоколу ДУПГ эховолюмометрия лоханки выполнялась до введения диуретика и через каждые 5 минут после его введения до достижения максимального объема лоханки и на 10 минуте после начала ее опорожнения.

При проведении ДУПГ изучались параметры, характеризующие фазу наполнения и опорожнения лоханки. Показатели фазы наполнения лоханки: V_i , мл - исходный объем лоханки, ΔV_{10} - объем прироста наполнения лоханки за 10 минут исследования ($V_{10} - V_i$), V_{max} - максимальный объем лоханки после введения диуретика, ΔV_n - объем прироста наполнения лоханки ($V_{max} - V_i$); T_n , мин - время достижения максимального объема лоханки. Показатели фазы опорожнения лоханки: ΔV_{o10} - объем лоханки на 10 мин опорожнения, ΔV_o мл - объем опорожнения лоханки ($V_{max} - V_{o10}$), T_{10} , мин - стандартизированный показатель времени регистрации объема лоханки после ее максимального увеличения, составляющий 10 минут.

Регистрируемые и рассчитываемые показатели, характеризующие фазы наполнения и опорожнения лоханки, представлены на рисунке №2.

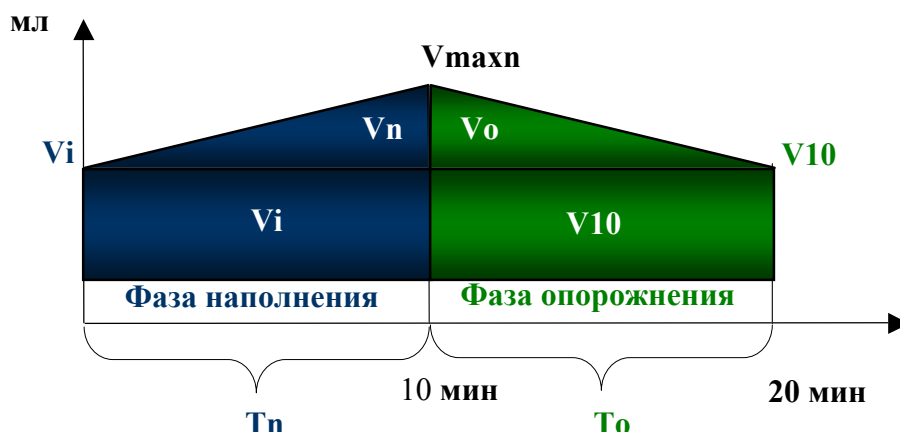


Рисунок №2. Показатели диуретической ультразвуковой пиелографии, характеризующие фазы наполнения и опорожнения лоханки (Бабанин И.Л. с соавт., 2011 [8])

На основе динамики объемных показателей лоханки, в зависимости от ее исходного (V_i) и прогнозируемого (V_p) объемов, автоматически рассчитываются коэффициенты адаптации (K_a) лоханки к повышенному потоку мочи, эффективности ее опорожнения (K_o) и транзитный коэффициент ПУС (K_{pus}).

Коэффициент адаптации (K_a) лоханки к повышенному потоку мочи определяет резервуарную функцию лоханки и является критерием оценки ее функционального состояния, рассчитывается по формуле: $(V_i \times 1,63) / (V_{n10} - V_i)$, где V_i - исходный объем лоханки, 1,63 - коэффициент прогнозируемого объема наполнения лоханки на 10 минуте исследования (pV_{n10}) в зависимости от ее исходного объема (V_i) и объема наполнения лоханки на 10 минуте исследования (V_{n10}). Коэффициент эффективности опорожнения (K_o) лоханки рассчитывается по формуле: $(V_{nmax} - V_{o10}) / (V_{nmax} - V_i)$, где V_{nmax} - максимальный объем наполнения лоханки, V_{o10} - объем лоханки на 10 минуте ее опорожнения и V_i - исходный объем лоханки. Коэффициент адаптации ПУС к возросшему объему наполнения лоханки (K_{pus}) определяет транзитную (дренажную) функцию мочеточника и является критерием оценки его проходимости, рассчитывается как отношение $(V_i \times 1,63) / (V_{o10} - V_i)$, где V_i - исходный объем лоханки, 1,63 - коэффициент прогнозируемого объема опорожнения лоханки на 10 минуте ее опорожнения и V_{o10} - объем лоханки на 10 минуте ее опорожнения.

По расчетным численным значениям указанных коэффициентов ДУПГ выделяют три варианта уродинамики ВМП (обструктивно-гипертензионный, обструктивный и дезадаптационный) в ответ на диуретическую пробу [9], каждый из которых определяется состоятельностью адаптационных возможностей лоханки и прилоханочного отдела мочеточника в обеспечении транспорта мочи в условиях медикаментозной полиурии.

2.2.2.2. Морфологические методы исследования аутопсийного и инцизионного материала (морфометрия и фотоколориметрия)

Морфологические исследования проведены на базе ОСП «НИКИ Педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» РНИМУ им. Н.И. Пирогова в научно-исследовательской лаборатории общей патологии (заведующий – проф. В.С.

Сухоруков). Исследуемые образцы аутопсийного и инцизионного материала фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили стандартную гистологическую (спиртовую) проводку с последующей заливкой в парафиновые блоки. Из полученных блоков изготавливали срезы толщиной 4 мкм на микротоме Microm. Окраска проводилась гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизон, с докраской эластических волокон по Маллори, что позволяло провести дифференцировку соединительнотканых структур (коллагеновых и эластических волокон) и мышечной ткани.

Анализ изображений гистологических препаратов (при увеличении $\times 100$) проводился методами морфометрии и фотоколориметрии в компьютерной программе ВидеоТест Морфология 5.0 (СПб) с обязательным вычислением толщины подслизистого слоя и мышечной оболочки. Также проводилась оценка дисперсии окраски тканей путём построения гистограмм в красном канале пространства RGB (рисунок №3).

В основе метода фотоколориметрии лежит различия в интенсивности окраски разных структурных компонентов микропрепарата с указанием их оптической плотности в цветовой системе RGB (RGB - аббревиатура английских слов Red, Green, Blue – красный, зелёный, синий). Диапазон каждой RGB-составляющей может принимать значение от 0 до 255.

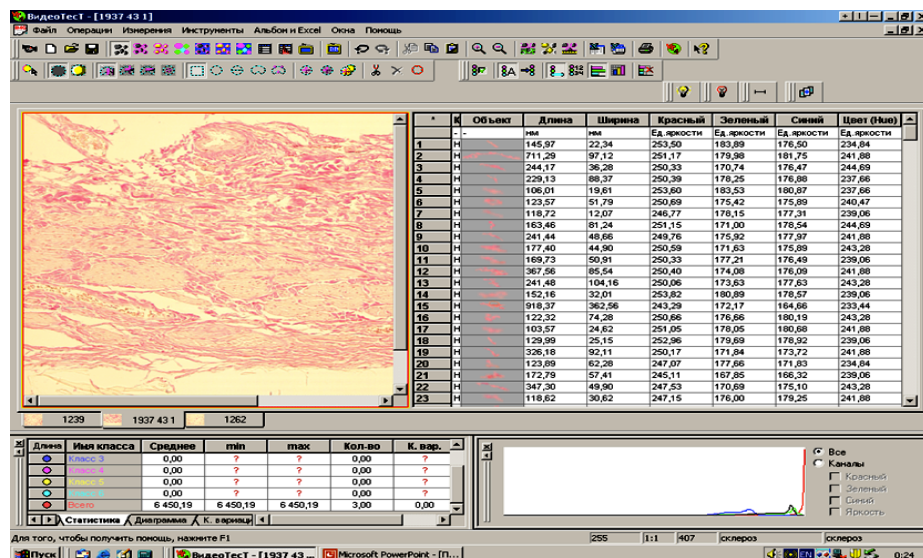


Рисунок №3. Программа «ВидеоТест Морфология 5.0» для морфометрического анализа гистологических препаратов

Эта технология позволяет из общей цветности выделить красный компонент цвета, определять его «концентрацию» в изображении. Красный цвет является гистохимическим показателем фиброзно-склеротических изменений в ткани. На основании соотношения величины красной составляющей и среднего цвета объектов рассчитывали соединительнотканно-мышечный коэффициент (СМК), отдельно определялась оптическая плотность мышечных волокон и подслизистой основы. Проведение фотоколориметрического анализа препаратов (окрашенных по методу Ван Гизон) позволяет исключить ошибку расчёта СМК, связанную с увеличением аморфного составляющего межклеточного вещества.

2.3. Методика проведения трансуретрального бужирования пиелоуретерального сегмента и стентирования лоханки

Эндоскопическое вмешательство проводили под общим обезболиванием с использованием операционного цистоскопа 9,5Ch (Karl Storz, Германия) с оптикой 30° и рабочим каналом 5Ch. При проведении трансуретрального стентирования почки применяли алифатические полиуретановые мочеточниковые стенты-бужи универсальной длины (6-14 см), диаметром 5Ch («ООО-МИТ», Россия), дренирующие лоханку и мочевой пузырь. Разрешение на применение данной эндоскопической технологии у детей представлено в Приложении №1.

Оригинальная конфигурация проксимального конца стента позволяла исключить необходимость предварительного бужирования мочеточника, а также его миграцию из лоханки за счет увеличенного пузырного завитка. Среднее время операции составило 24 ± 9 мин.

Антибактериальная профилактика мочевой инфекции (цефалоспорины III поколения) назначалась перед и однократно после эндоскопического вмешательства. Также для профилактики инфекционных осложнений перед трансуретральным вмешательством в уретру вводилось 2-3 мл геля Катеджель, обладающего дезинфицирующим и местно анестезирующим действием. После ТУС у 21 (24%) ребенка отмечалась микрогематурия, которая купировалась самостоятельно и не потребовала медикаментозной терапии. Срок пребывания пациента в стационаре не превышал 7 дней. Длительность стояния стента – 28 ± 3

дня, на протяжении этого периода пациент получал уросептическую терапию (Фуразидин из расчёта 5 мг/кг/сут). Стент удаляли в амбулаторных условиях. Ни в одном случае не было отмечено развития острого инфекционно-воспалительного процесса.

2.4. Критерии оценки эффективности трансуретрального стентирования лоханки

Ретроспективный анализ результатов эндоскопического вмешательства проводился в двух временных периодах: 2006-2010 и 2011-2018 гг, различающихся объемом данных обследования до и после его выполнения.

Эффективность ТУС у 24 детей первого периода на протяжении двух лет после его выполнения осуществлялась только на основании изменений параметров УЗИ в В-режиме и экскреторной урографии (ЭУ). Фиксированные временные сроки оценки динамики анатомо-функциональных характеристик гидронефротически измененной почки отсутствовали. Диуретическая пиелоэхография (ДУПГ) проводилась только на дооперационном этапе обследования. У 63 пациентов второго периода (2011-2018 гг), наряду с данными УЗИ и ЭУ, основными критериями оценки эффективности ТУС являлись показатели ДУПГ, которая выполнялась до и через 6, 12 и 24 месяца после удаления стента.

Эффективность ТУС оценивалась по двум основным критериям:

Положительный результат ("Успех") – отсутствие клинических симптомов и ИМВП, улучшение/стабильность функции почечной паренхимы, уменьшение степени гидронефроза (SFU) по данным УЗИ и ЭУ, смена варианта уродинамики по ДУПГ после ТУС с понижением суммарного балла (СБ) функциональной недостаточности ВМП.

Неудовлетворительный результат («Неуспех») – появление клинических симптомов или ИМВП, отсутствие рентгенологических и ультразвуковых признаков улучшения функции почечной паренхимы и уменьшения степени гидронефроза, сохранение или утяжеление исходного варианта нарушения уродинамики по ДУПГ с повышением СБ дисфункции ВМП.

2.4. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ SPSS Statistica ver. 10 и SAS JMP 11. Проверка нормальности распределения для количественных показателей проводилась по w -критерию Шапиро-Уилка. При нормальном распределении значения показателей были представлены как $M \pm SD$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение), при отсутствии нормального распределения в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха IQR (25-й и 75-й процентиля). Результаты для качественных признаков представлены как абсолютное количество в проценте от общего числа. Сравнения двух групп по количественной шкале проводилась на основе непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия Хи-квадрат. Анализ динамики показателей производился на основе непараметрического критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Дисперсионный анализ (MANOVA) проводился с использованием метода наименьших квадратов и критерия Фишера. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0.05. Для моделирования оценки вероятностей исходов эндоскопического лечения (метода ТУС) использовался программный комплекс MATLAB на языке C++. Для построения математической модели использован метод бинарной логистической регрессии, а для оценки ее прогностического качества проведен ROC-анализ. Для численной оценки вычисляли показатель AUC (Area Under Curve).

Коэффициент AUC, находящийся в интервале 0,9-1,0 характеризуется наивысшей информативностью диагностического метода: 0,8-0,9 – очень хорошей, 0,7-0,8 – хорошей, 0,6-0,7 – средней, 0,5-0,6 – неудовлетворительной.

ГЛАВА 3

РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ВРОЖДЕННЫМ ГИДРОНЕФРОЗОМ

3.1. Характеристика пациентов ретроспективной части исследования

Ретроспективно оценены результаты эндоскопического вмешательства у 87 пациентов (34 девочки, 53 мальчика) в возрасте 1–36 месяцев ($13,2 \pm 8,9$ мес) с односторонним гидронефрозом II-IV степени SFU [102], проходивших обследование и лечение в отделении урологии ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского в период с 2006 по 2018 гг. Дети до одного года составляли 64% ($n=56$).

Основные характеристики пациентов представлены в таблице №2.

Таблица №2

Общая характеристика пациентов с ТУС, выполненным за 2006-2018 гг

Показатель	Значение, n (%)
<i>Количество детей</i>	87
<i>Девочки/мальчики</i>	34/53
<i>Возраст на момент выполнения ТУС:</i>	$13,2 \pm 8,9$
3-6 месяцев	35 (40,2%)
6-12 месяцев	21 (24,1%)
12-24 месяцев	23 (26,4%)
24-36 месяцев	8 (9,3%)
<i>Степень гидронефроза (SFU):</i>	
II степень	42 (48,3%)
III степень	41 (47,1%)
IV степень	4 (4,6%)
<i>Вариант уродинамики ВМП по ДУПГ:</i>	
Обструктивно-гипертензионный (ОГВ)	27 (32,6%)
Обструктивный (ОВ)	28 (33,7%)
Дезадаптационный (ДАВ)	28 (33,7%)*

*Примечание: 4-м пациентам с гидронефрозом IV степени ДУПГ не выполнялась

Количественная характеристика вариантов нарушения уродинамики ВМП установленных методом диуретической пиелоэхографии у 83 пациентов до выполнения ТУС представлена в таблице №3.

Показатели диуретической пиелозографии у пациентов с разным вариантом нарушения уродинамики верхних мочевых путей

Коэффициенты ДУПГ	Нормативные значения коэффициентов	Варианты нарушения уродинамики ВМП по ДУПГ		
		ОГВ (n=27)	ОВ (n=28)	ДАВ (n=28)
Коэффициент адаптации лоханки (Ка)	1,00±0,31 (0,93-1,07)	0,56 ± 0,24 (0,13–0,88)	1,18 (0,87;3,15)	2,85 (1,49–9,46)
Коэффициент эффективности опорожнения лоханки (Ко)	1,00±0,31 (0,93-1,07)	0,45±0,19 (0,16–0,84)	0,30±0,12 (0,08–0,52)	0,49 (0,14;0,73)
Транзиторный коэффициент ПУС (Kpus)	1,00±0,31 (0,93-1,07)	0,31 ± 0,14 (0,08–0,56)	0,45 ± 0,17 (0,25–0,83)	1,78 (0,93;6,56)

Примечание: ОГВ - обструктивно-гипертензионный вариант, ОВ - обструктивный вариант, ДАВ - дезадаптационный вариант

Обструктивно-гипертензионный вариант уродинамики ВМП (значения Ка <1, Ко<1 и Kpus <1) был установлен у 27 (32,6%) пациентов со II (n=10) и III (n=17) степенью ГН и характеризовался снижением резервуарной способности лоханки по Ка (в среднем на 44%) и недостаточностью ее эвакуаторных возможностей (в среднем на 55%) при нарушении проходимости ПУС в среднем на 69% (рисунок №4). Кривая «наполнения-опорожнения» лоханки на фоне форсированного диуреза имеет восходящий вид.

Обструктивный вариант уродинамики ВМП (Ка >1, Ко <1 и Kpus <1) диагностирован у 28 (33,7%) детей со II (n=12) и III (n=16) степенью гидронефроза. В отличие от обструктивно-гипертензионного варианта, нарушение проходимости ПУС в среднем на 55% (табл. 3) определяли снижение эффективности опорожнения лоханки (в среднем на 70%) при отсутствии нарушений ее резервуарной способности (рисунок №5).

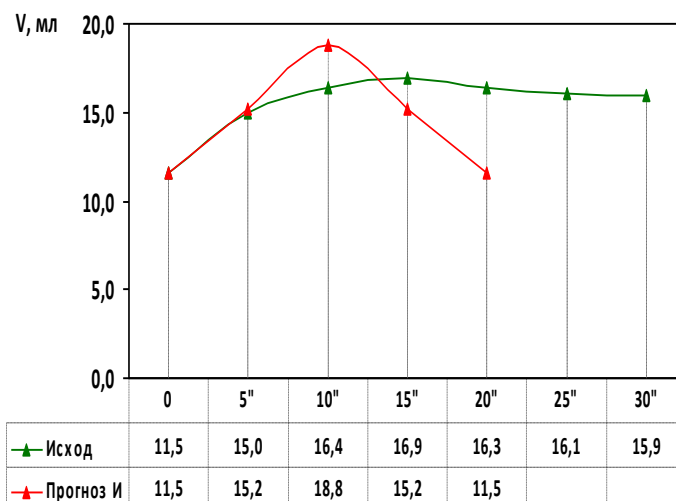


Рисунок №4. Пример кривой «наполнения-опорожнения» лоханки при обструктивно-гипертензионном варианте нарушения уродинамики ($K_a=0.68$, $K_o=0.15$, $K_{pus}=0.11$)

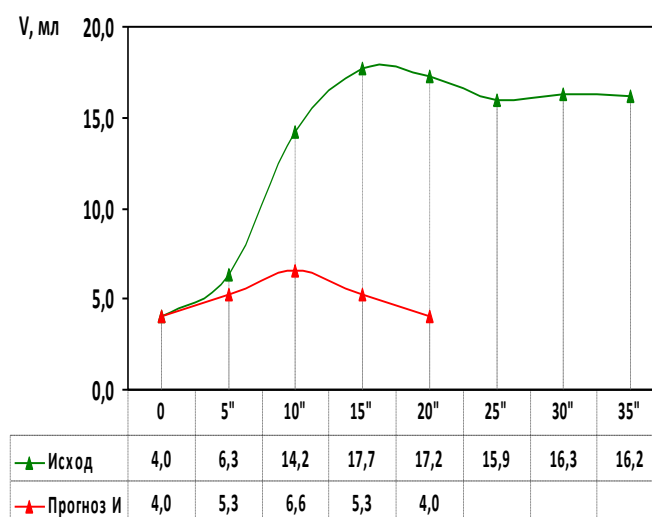


Рисунок №5. Пример кривой «наполнения-опорожнения» лоханки при обструктивном варианте уродинамики ($K_a=4.05$, $K_o=0.13$, $K_{pus}=0.72$)

Дезадаптационный вариант уродинамики ВМП ($K_a > 1$, $K_o < 1$ и $K_{pus} > 1$) до проведения ТУС имели 28 пациентов (33,7%) со II ($n=20$) и III ($n=8$) степенью гидронефроза. Отличительной особенностью данного варианта (рисунок №6) является снижение эффективности опорожнения лоханки (в среднем на 51%) при отсутствии нарушений ее резервуарной способности ($K_a > 1$) и проходимости ПУС ($K_{pus} > 1$).

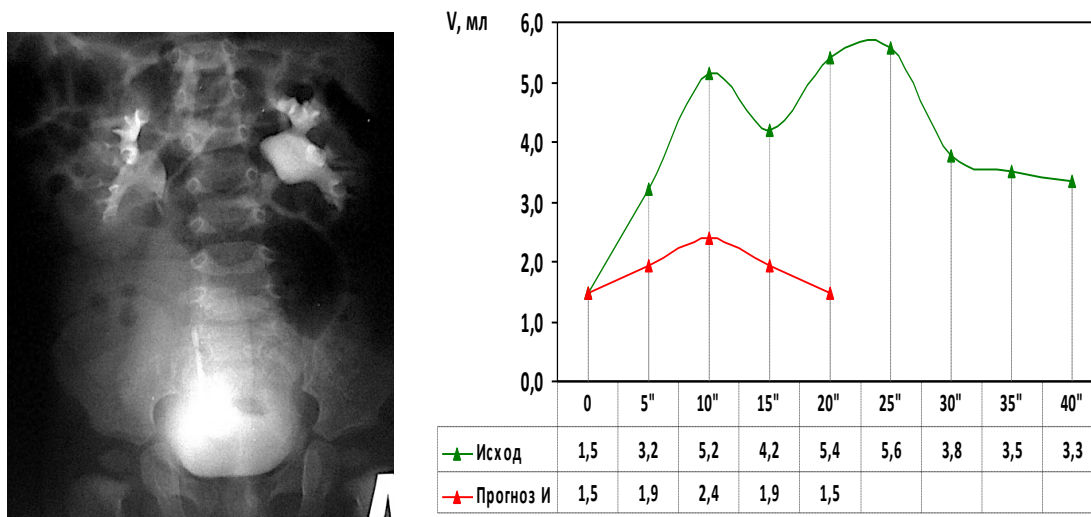


Рисунок №6. Пример кривой «наполнения-опорожнения» лоханки при дезадаптационном варианте уродинамики ($K_a = 8.35$, $K_o = 0.51$, $K_{pus} = 2.23$)

3.2. Ретроспективная оценка функциональной результативности ТУС

Оценка эффективности ТУС проводилась отдельно в двух временных периодах: 2006-2010 и 2011-2018 гг. Характеристика больных в зависимости от периода выполнения ТУС представлена в таблице №4.

Таблица №4

Раздельная характеристики пациентов с ТУС, выполненным за 2006-2010 и 2011-2018 гг

Показатель	Временной интервал	
	2006-2010 гг	2011-2018 гг
<i>Количество детей</i>	24	63
<i>Девочки/Мальчики</i>	12/12	22/41
<i>Возраст на момент выполнения ТУС:</i>	14,8± 8,9	11,9±8,7
1-6 месяцев	7	28
6-12 месяцев	5	16
12-24 месяцев	9	14
24-36 месяцев	3	5
<i>Степень гидронефроза (SFU):</i>		
II степень	17	25
III степень	3	38
IV степень	4	—
<i>Вариант уродинамики ВМП по ДУПГ:</i>		
Обструктивно-гипертензионный (ОГВ)	6	21
Обструктивный (ОВ)	6	22
Дезадаптационный (ДАВ)	8*	20

*Примечание: 4-м пациентам первого периода с IV степенью SFU гидронефроза диуретическая пиелозохография не выполнялась

За первый временной период (2006–2010 гг) трансуретральное стентирование мочеточника было выполнено 24 больным, из них 12 (50%) – младше 12 месяцев. Средний возраст пациентов – $14,8 \pm 8,9$ мес. Преобладали дети ($n=17$, 70,8%) со II степенью SFU гидронефроза (таблица №4).

Эффективность ТУС оценивалась на протяжении двух лет наблюдения только по параметрам методов визуализации – УЗИ в В-режиме и экскреторной урографии (ЭУ). Диуретическая пиелозохография для контроля эффективности проведенного эндоскопического вмешательства не выполнялась.

По данным ДУПГ, выполненной до трансуретрального стентирования, обструктивно-гипертензионный вариант (ОГВ) уродинамики, характеризующийся обструкцией ПУС и внутрилоханочной гипертензией, установлен в 6 случаях. Коэффициенты ДУПГ у 6 пациентов соответствовали обструктивному варианту (ОВ) уродинамики, при котором обструкция мочеточника не сопровождалась внутрилоханочной гипертензией. Дезадаптационный вариант (ДАВ) уродинамики с выраженным расширением лоханки в ответ диуретик имели 8 детей.

Эффективность ТУС, выполненного 24 больным в период 2006-2010гг, через 2 года составила 50%. В первые 6 месяцев после удаления стента у 17 пациентов по данным УЗИ отмечалось уменьшение степени гидронефроза, что было расценено как положительный результат лечения. Возврат к исходному уровню отмечен у 7 больных, из них 4 – с исходно тяжелой IV степенью гидронефроза. Клиническая эффективность на ранних сроках наблюдения составляла 70,8%.

Через 12 месяцев количество пациентов ($n=7$), результат лечения у которых оценивали как неудовлетворительный («неуспех»), увеличилось до 9 (37,5%). Положительный эффект ТУС сохранялся у 15 детей (62,5%).

К концу второго года после ТУС число детей с ультразвуковыми и рентгенологическими признаками прогрессирования гидронефроза увеличилось до 12, что явилось показанием к пиелопластике, выполненной из малого люмботомического доступа. Средний возраст пациентов на момент выполнения операции – 18 ± 2 мес. Все больные с IV степенью гидронефроза оказались в группе «Неуспех». Причины врожденного гидронефроза у оперированных детей:

сужение ПУС (n=7), фиксированные спайками перегибы мочеточника в прилоханочном отделе (n=2), аберрантные нижнеполярные сосуды (n=3).

В таблице №5 представлены результаты ретроспективного сравнения исходных вариантов ДУПГ 24 детей первого временного периода с известным результатом лечения методом ТУС («Успех» и «Неуспех»).

Таблица №5

Исходные варианты нарушения уродинамики ВМП по данным ДУПГ у пациентов с разным эффектом ТУС, выполненного за 2006-2010 гг

Варианты нарушения уродинамики ВМП по ДУПГ	Результат ТУС	
	Успех (n=12)	Неуспех (n=8+4)*
Обструктивно-гипертензионный (n=6)	3	3
Обструктивный (n=6)	3	4
Деадаптационный (n=8)	6	1

*Примечание: 4-м пациентам первого периода с IV степенью SFU гидронефроза ДУПГ не выполнялась. Все пациенты с IV степенью гидронефроза оказались в группе «неуспех»

Как видно из таблицы №5, достоверных различий в группах больных с разным ответом на ТУС не выявлено ($p>0,1$), возможно, из-за малочисленности группы. Частота встречаемости разного результата лечения среди пациентов с обструктивно-гипертензионным и обструктивным вариантами нарушения уродинамики (по ДУПГ) была практически одинаковой. В группе «успех ТУС» чаще встречались дети с деадаптационным вариантом уродинамики ВМП.

Полученные данные были недостаточными для статистического анализа и выявления показателей, взаимосвязанных с результатами эндоскопического вмешательства.

За второй временной период (2011–2018 гг) трансуретральное стентирование было выполнено 63 больным, из них 44 (69,8%) – младше 12 месяцев. Средний возраст пациентов – $11,9 \pm 8,7$ мес. В данной группе II и III степень SFU гидронефроза встречались в 40 и 60%, соответственно (таблица №4).

У пациентов второго периода, наряду с анализом динамики анатомо-функциональных параметров стандартных методов лучевой диагностики (УЗИ, ЭУ), основными критериями оценки эффективности ТУС были показатели ДУПГ,

которая выполнялась до и через 6, 12 и 24 месяцев после удаления стента для изучения изменений уродинамики верхних мочевых путей.

Исходные варианты нарушения уродинамики верхних мочевых путей по ДУПГ, выполненной до ТУС, были представлены с одинаковой частотой. Обструктивно-гипертензионный вариант уродинамики диагностирован у 21 пациентов, обструктивный – у 22 и дезадаптационный – у 20.

Динамика изменения эффективности ТУС в течение двух лет наблюдения наглядно представлена на диаграмме рисунка №7.

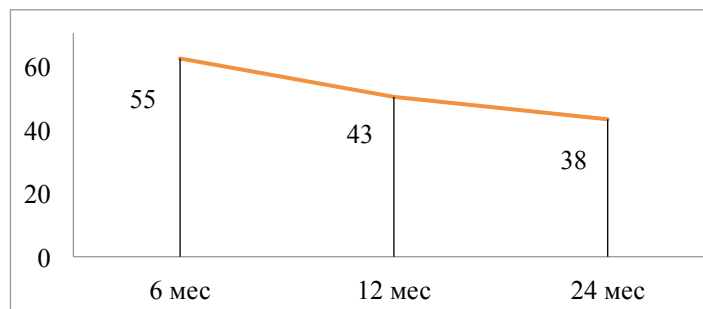


Рисунок №7. Динамика эффективности ТУС по числу пациентов в течение двух лет наблюдения

Положительный функциональный результат ТУС через 12 месяцев составил 60,3% (n=38), по сравнению с 87,3% (n=55) в первые 6 месяцев и 78,2% (n=43) через 1 год. В целом, прогрессирование гидронефроза при наблюдении в течение двух лет после эндоскопического вмешательства отмечено у 25 (39,7%) детей, что явилось показанием к выполнению пиелопластики. Средний возраст на момент операции – 16 ± 2 мес. Причинами развития гидронефроза были: стеноз ПУС (n=9), aberrантные нижнеполярные сосуды (n=7), высокое отхождение мочеточника (n=6) и фиксированные спайками перегибы ПУС (n=3).

В таблице №6 представлены результаты ретроспективного сравнения исходных вариантов ДУПГ 63 детей второго временного периода с известным результатом лечения методом ТУС («Успех» и «Неуспех»).

В группах больных с разным ответом на ТУС достоверных различий в исходных вариантах ДУПГ не выявлено ($p > 0,1$). В группе «успех ТУС» чаще встречались дети с дезадаптационным (ДАВ). Частота встречаемости разного

результата лечения среди пациентов с нарушениями уродинамики ВМП по обструктивно-гипертензионную (ОГВ) и обструктивному (ОВ) типу была практически одинаковой.

Таблица №6

Исходные варианты нарушения уродинамики ВМП по данным ДУПГ у детей с разным эффектом ТУС, выполненного в период 2011-2018 гг

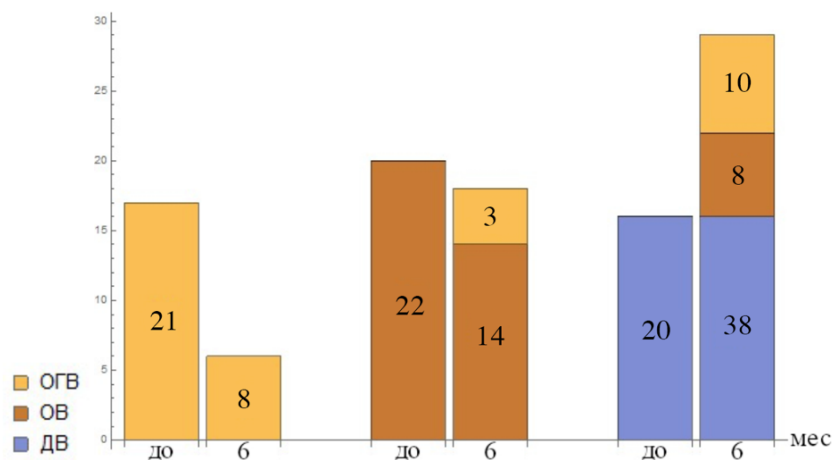
Варианты нарушения уродинамики ВМП	Результат ТУС	
	Успех (n=38)	Неуспех (n=25)
Обструктивно-гипертензионный (n=21)	10	11
Обструктивный (n=22)	12	10
Дезадаптационный (n=20)	16	4

Учитывая тенденцию к снижению эффективности ТУС у пациентов с первоначальным успехом эндоскопического вмешательства (рисунок № 7), была проведена оценка изменений варианта уродинамики в декретированные сроки 6, 12 и 24 месяца. Данные представлены на рисунках № 8–10.

Согласно графикам, через 6 месяцев после ТУС положительный результат лечения отмечен у 55 (87,3%) пациентов. На рисунке №8 видно, что улучшение функциональной состоятельности ВМП у 18 детей с исходно ОГВ (n=10) и ОВ (n=8) ДУПГ проявлялось в смене варианта уродинамики на более «легкий» ДАВ, а у 3 детей с первоначально ОГВ – на ОВ. В остальных 39 случаях при сохранении первоначальных вариантов уродинамики ДУПГ отмечалось уменьшение SFU степени гидронефроза до I–II. Отрицательный результат ТУС с нарастанием степени гидронефроза установлен у 8 больных с исходно ОГВ, всем выполнена пиелопластика.

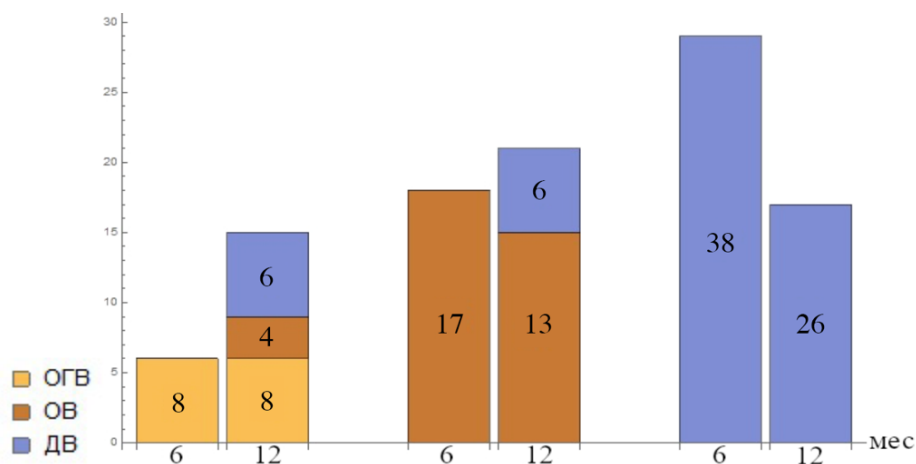
При повторном обследовании через 12 месяцев после ТУС достигнутый положительный эффект сохранялся у 43 из 55 пациентов. Оценка изменений уродинамических параметров ДУПГ показала прогрессирование тяжести заболевания у 12 больных, 6 из них через год после ТУС имели ОГВ и 6 – ОВ (рисунок № 9). Всем 12 детям была выполнена пиелопластика.

Таким образом, через 12 месяцев с момента проведения ТУС число пациентов группы «Неуспех» возросло до 20 человек.



Примечание: ОГВ - обструктивно-гипертензионный вариант, ОВ - обструктивный вариант, ДАВ - дезадаптационный вариант

Рисунок №8. Изменение варианта уродинамики ВМП по ДУПГ через 6 месяцев после ТУС



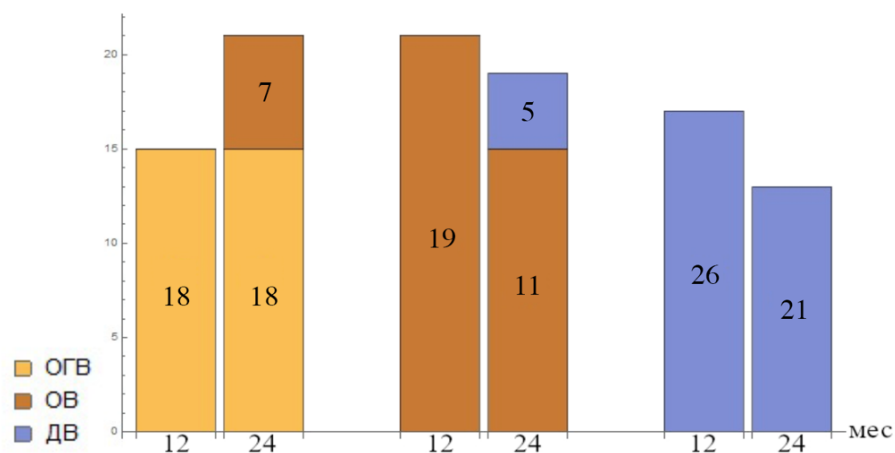
Примечание: ОГВ - обструктивно-гипертензионный вариант, ОВ - обструктивный вариант, ДАВ - дезадаптационный вариант

Рисунок №9. Изменение варианта уродинамики ВМП по ДУПГ через 12 месяцев после ТУС

Также следует отметить, что у 4 больных с отсутствием рентгенологических признаков ухудшения анатомо-функционального состояния почек при проведении диуретического «провокационного» теста была обнаружена некоторая тенденция к усилению дезадаптации дренажной функции

«лоханки–ПУС» в условиях форсированного диуреза, что выражалось в смене ОВ нарушения уродинамики на ОГВ.

К концу второго года катamnестического наблюдения (рисунок №7) эффективность эндоскопического лечения с использованием ТУС снизилась до 60,3% (n=38). Утяжеление нарушений уродинамики до ОВ зафиксировано у 5 больных с исходным ДАВ (рисунок №10), что потребовало выполнения операции. Изменение варианта уродинамики с ОВ на ОГВ отмечено у 7 пациентов. Учитывая стабильность анатомо-функциональных характеристик почек в период динамического наблюдения (по УЗИ и ЭУ), на данном этапе хирургическое лечение этим пациентам не потребовалось. В остальных 38 наблюдениях сохранялось стойкое улучшение уродинамики ВМП.



Примечание: ОГВ - обструктивно-гипертензионный вариант, ОВ - обструктивный вариант, ДАВ - дезадаптационный вариант

Рисунок №10. Изменение варианта уродинамики ВМП по ДУПГ через 24 месяца после ТУС

Ретроспективный анализ динамики изменения результатов ДУПГ при катamnестическом наблюдении демонстрирует, что через 6 месяцев после ТУС, вне зависимости от наличия и сроков последующей декомпенсации уродинамики ВМП, большинство детей имели смену варианта нарушения уродинамики на более «легкий». У больных, которым впоследствии были выставлены показания к операции, отмечалась смена варианта уродинамики ДУПГ на более «тяжелый».

Данные, полученные при оценке эффективности ТУС в группе пациентов второго временного периода, также были недостаточными для статистического анализа с целью выявления предикторов, взаимосвязанных с результатами ТУС.

3.3. Анализ факторов, влияющих на результат трансуретрального стентирования мочеточника при гидронефрозе

Отсутствие прямой связи между сменой варианта и сроками декомпенсации уродинамики верхних мочевых путей при гидронефрозе стало основанием для проведения детального сравнительного анализа каждого параметра ДУПГ, выполненной до и после ТУС.

Были сопоставлены исходные показатели ДУПГ у пациентов двух групп с известным результатом лечения («успех» и «неуспех»). Как видно из приведённой таблицы №7, исходные значения всех исследуемых показателей ДУПГ не имели статистически значимых различий в группах больных с разным исходом ТУС.

Таблица №7

Значения исходных показателей ДУПГ до проведения ТУС в группах больных с разным результатом лечения

Показатели ДУПГ до ТУС	Результат ТУС		Уровень Р (критерий Манна-Уитни)
	Успех (n=38)	Неуспех (n=25)	
Vi	5,3 ± 3,1	5,5 ± 4,9	0,6028
Pvno	3,8 ± 2,2	3,6 ± 3,6	0,3554
ΔVn10	4,0 ± 2,3	3,4 ± 1,9	0,4662
Vmax	6,0 ± 4,0	6,3 ± 3,7	0,6918
ΔVn	1,5 ± 1,5	1,8 ± 2,0	0,8646
Tn	16,9 ± 8,2	18,3 ± 4,4	0,1185
ΔVo10	4,6 ± 4,7	3,8 ± 5,1	0,3743
Ko	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,8404
Ka	1,7 ± 1,6	2,1 ± 2,6	0,9465
Kpus	0,9 ± 1,8	0,5 ± 0,6	0,7119

Примечание: Vi - исходный объем лоханки, Pvno - прогнозируемый объем лоханки на 10 минуте, ΔVn10 - объем (прироста) наполнения лоханки за 10 минут исследования, Vmax - максимальный объем лоханки после введения диуретика, ΔVn - объем (прироста) наполнения лоханки (разница между максимальным Vmax и исходным Vi ее объемами); Tn - время достижения максимального объема лоханки; ΔVo10 - объем лоханки на 10 минуте опорожнения. коэффициенты эффективности опорожнения (Ko) и адаптации (Ka) лоханки к повышенному потоку мочи, транзитный коэффициент пиелоуретерального сегмента (Kpus).

Сопоставление результатов эндоскопического вмешательства в зависимости от гендерной принадлежности, возраста, степени гидронефроза на момент его выполнения также показало отсутствие статистически значимых различий. Так, средний возраст детей с положительным и неудовлетворительным эффектом ТУС составлял $10,6 \pm 8,6$ и $11,8 \pm 8,5$ месяцев, соответственно ($p = 0,62$). Положительный результат лечения отмечен у 18 (72%) из 25 пациентов со II степенью гидронефроза и у 20 (52%) из 38 с III степенью ($p = 0,85$).

Сравнительная характеристика конечных показателей ДУПГ после ТУС в группах детей с известным результатом лечения представлена в таблице №8.

Таблица № 8

Сравнение групп «Успех» и «Неуспех» по показателям диуретической пиелозографии, выполненной после ТУС

Показатели ДУПГ после ТУС	Результат ТУС		Уровень Р (критерий Манна-Уитни)
	Успех (n=38)	Неуспех (n=25)	
Vi	$4,3 \pm 3,1$	$8,6 \pm 4,3$	0,0059
Pvno	$2,7 \pm 1,9$	$5,4 \pm 2,7$	0,0059
$\Delta Vn10$	$3,8 \pm 2,1$	$4,9 \pm 3,0$	0,4105
Vmax	$4,8 \pm 2,9$	$6,6 \pm 3,7$	0,1985
ΔVn	$1,0 \pm 1,6$	$1,7 \pm 1,5$	0,0552
Tn	$14,7 \pm 5,5$	$18,3 \pm 7,1$	0,1626
$\Delta Vo10$	$1,9 \pm 0,9$	$1,4 \pm 0,6$	0,1106
Ko	$0,5 \pm 0,3$	$0,3 \pm 0,2$	0,0055
Ka	$1,9 \pm 1,4$	$1,1 \pm 0,8$	0,1358
Kpus	$0,9 \pm 0,4$	$0,3 \pm 0,2$	0,0028

Примечание: Vi- исходный объем лоханки, Pvno - прогнозируемый объем лоханки на 10 минуте, $\Delta V10$ - объем (прироста) наполнения лоханки за 10 минут исследования, Vmax - максимальный объем лоханки после введения диуретика, ΔVn - объем (прироста) наполнения лоханки (разница между максимальным Vmax и исходным Vi ее объемами); Tn - время достижения максимального объема лоханки; $\Delta Vo10$ - объем лоханки на 10 минуте опорожнения. коэффициенты эффективности опорожнения (Ko) и адаптации (Ka) лоханки к повышенному потоку мочи, транзиторный коэффициент пиелоуретерального сегмента (Kpus).

Согласно данным таблицы №8, после ТУС между группами с разным исходом лечения отмечены статистически значимые различия только в отношении показателей «Vi», «Pvno», «Ko» и «Kpus».

Более наглядно достоверность различий в значениях данных показателей после ТУС между группами пациентов с разным результатом ТУС проиллюстрирована на рисунках №11–12 (на диаграммах данного типа среднее арифметическое обозначено точкой, медиана – горизонтальным отрезком, внутриквартильный размах (25%–75%) – прямоугольником, минимальные и максимальные значения – вертикальными отрезками).

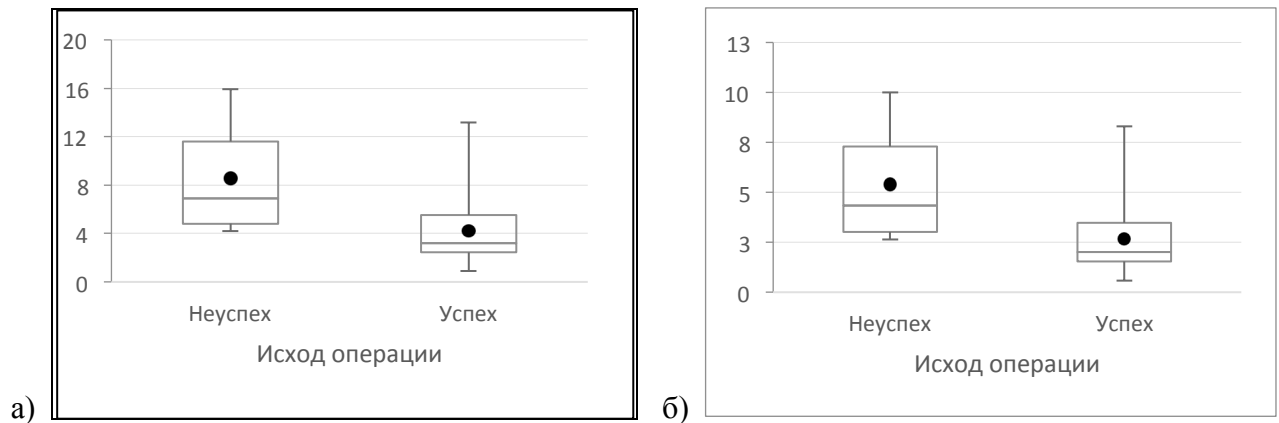


Рисунок №11. Диаграмма размаха значений показателя « V_i » (а) и « P_{vno} » (б) в группах «успех» и «неуспех» после ТУС

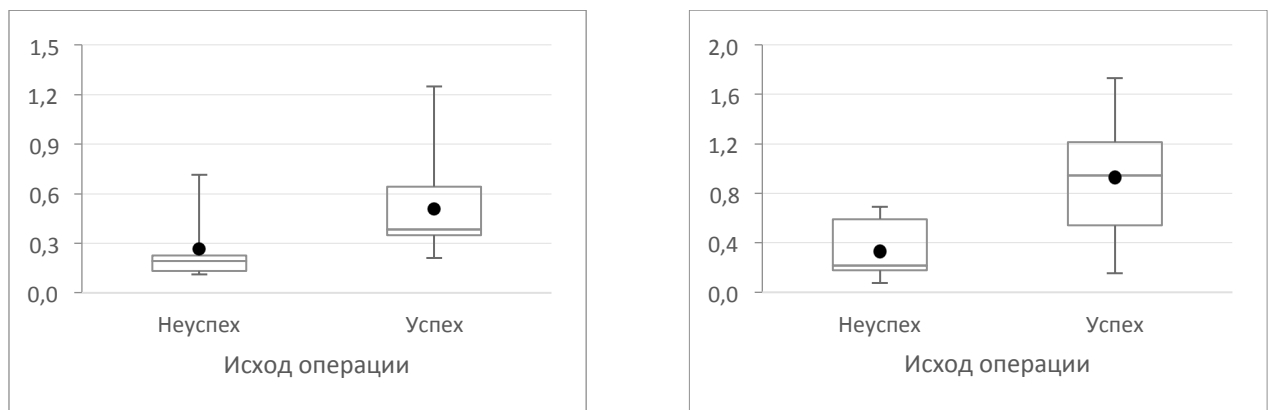


Рисунок №12. Диаграмма размаха значений показателя « K_o » (а) и « K_{rus} » (б) в группах «успех» и «неуспех» после ТУС

Различия в изменениях исходных значений показателей ДУПГ у пациентов групп «Успех» и «Неуспех» ТУС представлены в таблице №9 и на рисунках №13–16.

Сравнительная динамика изменений значений показателей ДУПГ после проведения ТУС в группах «успех» и «неуспех»

Показатели ДУПГ	Группа «Успех» (n=38)		Группа «Неуспех» (n=25)	
	до ТУС	после ТУС	до ТУС	после ТУС
Vi	5,3 ± 3,1	4,3 ± 3,1	5,5 ± 4,9	8,6 ± 4,3
Pvno	3,8 ± 2,2	2,7 ± 1,9	3,6 ± 3,6	5,4 ± 2,7
$\Delta Vn10$	4,0 ± 2,3	3,8 ± 2,1	3,4 ± 1,9	4,9 ± 3,0
Vmax	6,0 ± 4,0	4,8 ± 2,9	6,3 ± 3,7	6,6 ± 3,7
ΔVn	1,5 ± 1,5	1,0 ± 1,6	1,8 ± 2,0	1,7 ± 1,5
Tn	16,9 ± 8,2	14,7 ± 5,5	18,3 ± 4,4	18,3 ± 7,1
$\Delta Vo10$	4,6 ± 4,7	1,9 ± 0,9	3,8 ± 5,1	1,4 ± 0,6
Ko	0,3 ± 0,2	0,5 ± 0,3	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,2
Ka	1,7 ± 1,6	1,9 ± 1,4	2,1 ± 2,6	1,1 ± 0,8
Kpus	0,9 ± 1,8	0,9 ± 0,4	0,5 ± 0,6	0,3 ± 0,2

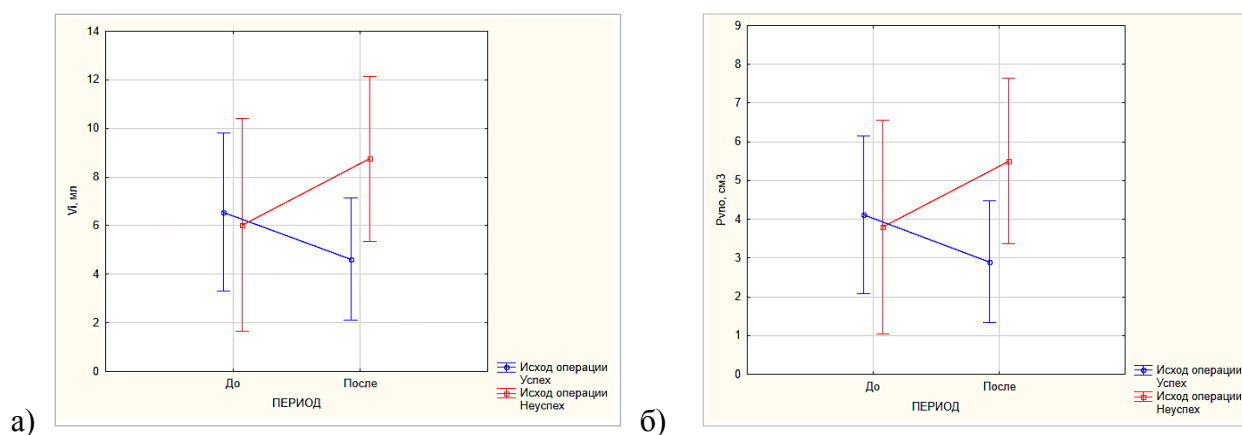


Рисунок №13. Изменение значений параметра «Vi» (а) и «Pvno» (б) в группах «успех» и «неуспех» до и после ТУС

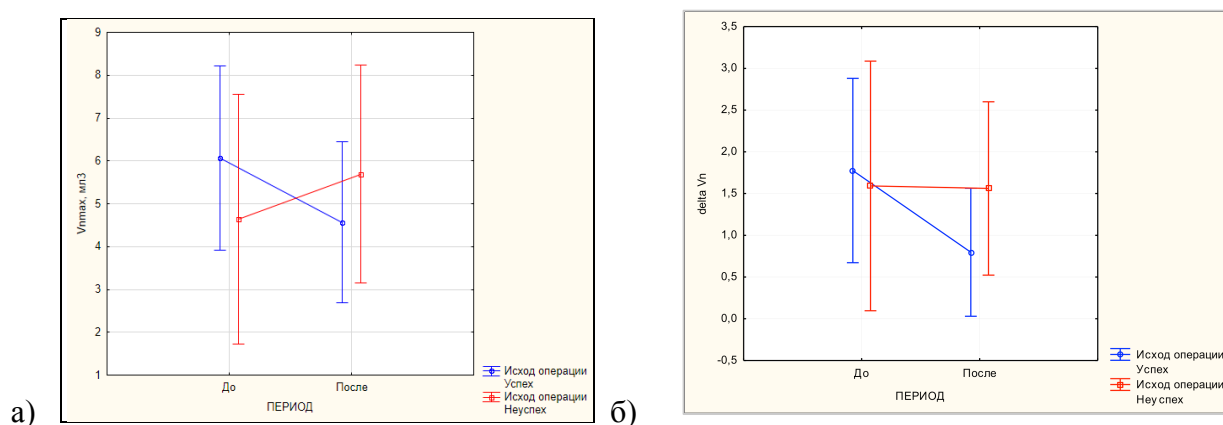


Рисунок №14. Изменение значений параметра «Vmax» (а) и «Vn» (б) в группах «успех» и «неуспех» до и после ТУС

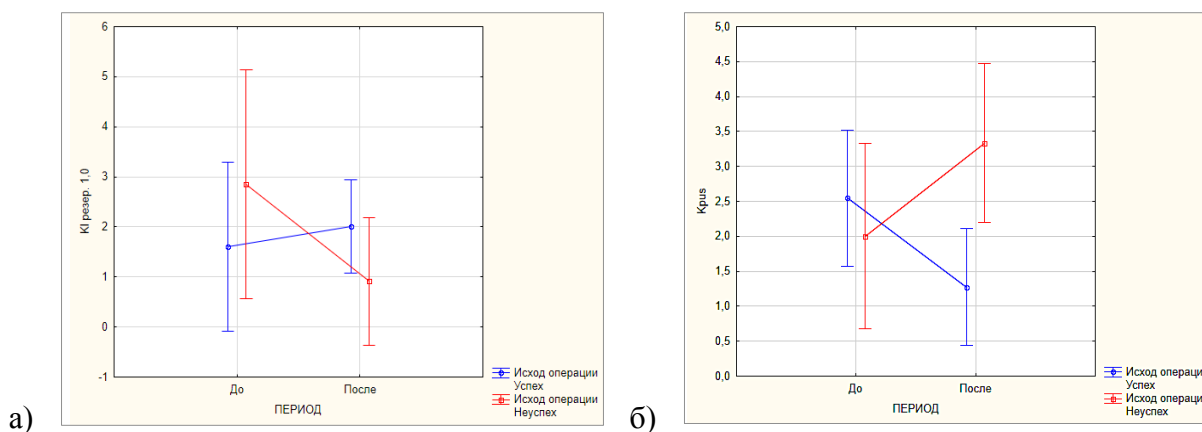


Рисунок №15. Изменение значений параметра «Ka» (а)и «Krus» (б)в группах «успех» и «неудача»до и после ТУС

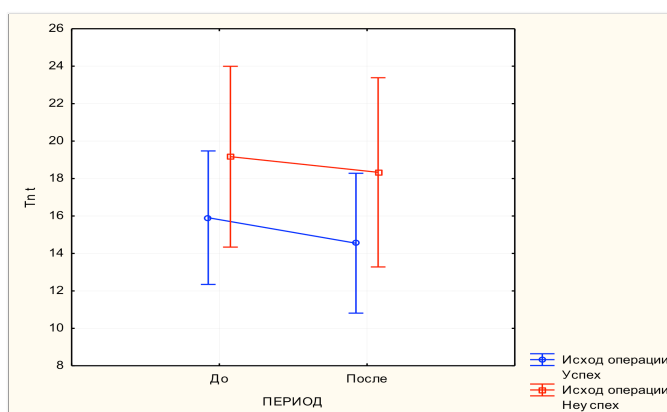


Рисунок №16. Изменение значений параметра «Tn» в группах «успех» и «неудача»до и после ТУС

Из данных приведенных в табл. №9 и на рис. №13–16 видно, что при отсутствии различий в исходных средних значениях показателей ДУПГ, после проведения ТУС в группе «успех» наблюдается положительная динамика всех рассмотренных показателей ДУПГ, а в группе «неудача» прослеживается отрицательная динамика.

3.4. Система балльной оценки тяжести нарушения уродинамики верхних мочевых путей методом диуретической пиелозографии у детей первых трех лет жизни с гидронефрозом

Полученные данные определили необходимость изучения особенностей нарушения уродинамики ВМП у детей первых трех лет жизни с гидронефрозом, выяснения роли функциональных нарушений опорожнения лоханки в развитии

обструктивного мочеыведения и восстановлении адекватного транспорта мочи через ПУС после проведения трансуретрального стентирования.

Для определения вклада лоханочного компонента в патогенез нарушений уродинамики ВМП были проведены сравнительный анализ динамики изменения исходных объемных показателей лоханки и корреляционный анализ взаимосвязей между объемными характеристиками лоханки и расчетными коэффициентами при каждом варианте ДУПГ.

При сравнении объемных показателей лоханки до и после введения фуросемида при разных вариантах нарушения уродинамики (таблица №10), самый низкий прирост исходного объема лоханки (V_i) в среднем на 43,8% отмечен в группе детей с ОГВ, исходно имеющих бóльший V_i ($9,18 \pm 3,41$ мл), чем у пациентов с ОВ и ДАВ. В то время как у пациентов с ДАВ и значительно меньшим V_i ($1,87 \pm 0,85$ мл), прирост значений данного показателя (ΔV_n) был более значительным и составлял в среднем 150%, V_i увеличился в 2,5 раза. При ОВ, по сравнению с ОГВ, величина V_i на фоне форсированного диуреза изменяется в большей степени (в 1,7 раз), прирост ΔV_n в среднем 68,5%.

Представленные в таблице №10 данные сравнительного анализа динамики объемных показателей лоханки продемонстрированы в виде диаграммы на рисунке №17.

Таблица №10

Среднегрупповые объемные показатели лоханки до и после введения диуретика при разных вариантах нарушения уродинамики ВМП

Показатели ДУПГ	Вариант нарушения уродинамики ВМП по ДУПГ		
	Обструктивно-гипертензионный (ОГВ)	Обструктивный (ОВ)	Дезадаптационный (ДАВ)
V_i , мл	$9,18 \pm 3,41$ (3,1–19,0)	$7,31 \pm 2,21$ (1,4–8,3)	$1,87 \pm 0,85$ (1,0–4,1)
$V_{\max}$, мл	$13,2 \pm 0,25$ (5,0–25,2)	$12,32 \pm 1,88$ (2,8–16,0)	$4,70 \pm 2,90$ (1,59–12,8)

Примечание: V_i - исходный объем лоханки, $V_{\max}$ - максимальный объем лоханки

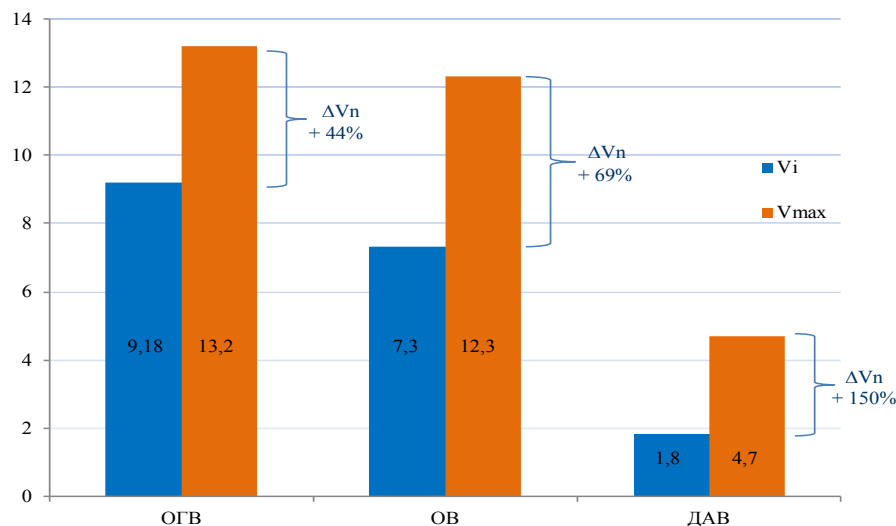


Рисунок №17. Прирост исходного объема лоханки (ΔV_n) на фоне форсированного диуреза при разных вариантах нарушения уродинамики верхних мочевых путей

При проведении корреляционного анализа взаимосвязей между объемными характеристиками лоханки и расчетными коэффициентами ДУПГ при каждом варианте уродинамики ВМП были обнаружены разные по силе связи между рассматриваемыми переменными (таблица №11). Пустые клетки в таблице означают, что коэффициент корреляции статистически не значим.

При ОГВ выявлена положительная взаимосвязь постфуросемидового приращения объема лоханки ΔV_{10} ($r = 0,56$) и ΔV_n ($r = 0,62$) и исходного ее объема V_i , а также отрицательная связь между K_a и ΔV_n лоханки ($r = -0,53$), что указывает на нарушение адаптации лоханки к диуретической нагрузке. Выявлены слабые корреляции между K_a и K_{rus} ($r = 0,43$), K_o и K_{rus} ($r = 0,40$), а также очень слабая между K_a и K_o ($r = -0,26$). Низкая податливость (растяжимость) стенок лоханки возросшему объему мочи является главным фактором, влияющим на значение показателя K_o при этом варианте и приводит к повышению внутрилоханочного давления.

Таблица №11

Матрица коэффициентов корреляции показателей ДУПГ при разных вариантах уродинамики верхних мочевых путей

Показатели		ΔV_{n10}	V_{max}	ΔV_n	ΔV_{o10}	K_o	K_a	K_{pus}
Vi	ОГВ	0,56	0,62		0,73	0,23	-0,48	-0,45
	ОВ		-0,13	-0,16	0,19	0,11	-0,74	-0,90
	ДАВ	0,85	0,93	0,93	0,49	-0,87	-0,23	-0,78
ΔV_{n10}	ОГВ		0,75	-0,49	0,67		0,39	-0,08
	ОВ		0,76		-0,67	-0,73	0,66	-0,34
	ДАВ		0,97	0,75	0,86	-0,71	0,23	-0,43
V_{max}	ОГВ			0,21	0,75	-0,14		
	ОВ			0,66	-0,33	-0,95	0,49	-0,18
	ДАВ			0,89	0,77	-0,86	0,14	-0,51
ΔV_n	ОГВ					-0,18	-0,53	0,11
	ОВ				0,27	-0,61		0,12
	ДАВ				0,47	-0,99	-0,66	-0,58
ΔV_{o10}	ОГВ					0,53	-0,14	0,21
	ОВ					0,52	-0,65	0,13
	ДАВ					-0,48	0,69	-0,09
K_o	ОГВ						-0,26	0,40
	ОВ						-0,48	0,22
	ДАВ							0,47
K_a	ОГВ							0,43
	ОВ							0,46
	ДАВ							0,78

Примечание: Vi - исходный объем лоханки, V_{p10} - прогнозируемый объем лоханки на 10 минуте, ΔV_{10} - объем (прироста) наполнения лоханки за 10 минут исследования, V_{max} - максимальный объем лоханки после введения диуретика, ΔV_n - объем (прироста) наполнения лоханки (разница между максимальным V_{max} и исходным Vi ее объемами); T_n - время достижения максимального объема лоханки; ΔV_{o10} - объем лоханки на 10 минуте опорожнения. коэффициенты эффективности опорожнения (K_o) и адаптации (K_a) лоханки к повышенному потоку мочи, транзитный коэффициент пиелоуретерального сегмента (K_{pus}).

В группе детей с ОВ уродинамики показатели постфуросемидового приращения объема лоханки ΔV_{10} ($r = -0,03$, $p = 0,890$) и ΔV_n ($r = -0,16$, $p = 0,221$) не были связаны с ее исходным объемом Vi. Отрицательные связи между Vi и K_a ($r = -0,74$), Vi и K_{pus} ($r = -0,90$) и положительные связи между ΔV_{n10} и K_a ($r = 0,66$), V_{max} и K_a ($r = 0,49$), а также слабая связь между значениями коэффициентов K_o и K_{pus} ($r = 0,22$) указывают на сохранность адаптационных возможностей лоханки к повышенному потоку мочи на фоне обструкции ПУС

(K_{pus}/K_a $r=0,46$), что позволяет поддерживать низкий уровень давления внутри лоханки. Между анализируемыми коэффициентами K_a и K_o есть обратная функциональная зависимость ($r=-0,48$).

Наиболее сильные взаимосвязи показателей ДУПГ получены у пациентов с ДАВ. Положительные корреляции V_i с ΔV_{n10} ($r=0,85$), с V_{max} ($r=0,93$) и с ΔV_n ($r=0,93$), сильные отрицательные связи между K_o и V_i ($r=-0,87$), K_o и ΔV_n ($r=-0,99$), а также слабая связь V_i и K_a ($r=-0,23$) свидетельствуют о повышенной податливости стенок лоханки (снижении миогенного тонуса) и пониженной их сократительной способности при анатомической проходимости ПУС. Прямые связи между значениями K_{pus} и K_a ($r=0,78$), K_{pus} и K_o ($r=0,47$) подтверждают значимость изменений резервуарной и сократительной функций лоханки при данном варианте нарушения уродинамики. При этом мы не получили достоверных данных о связи K_o и K_a ($r=-0,04$, $p=0,783$). В этих случаях дисфункция мочевыведения, вероятно, обусловлена снижением мышечного тонуса стенки лоханки.

Полученные результаты корреляционного анализа подтверждают значимость не только обструктивного фактора ПУС в развитии нарушений уродинамики ВМП, но и подчеркивают значение функционального состояния самой лоханки.

Анализ данных ДУПГ в зависимости от степени гидронефроза (SFU) показал, что при одной и той же степени гидронефроза могут иметь место разные варианты нарушения уродинамики ВМП (рисунок №18). Различия не были статистически значимыми, хотя наблюдалась тенденция к возрастанию частоты выявления ОГВ и ОВ среди детей с III степенью гидронефроза. Дезадаптационный вариант уродинамики преимущественно наблюдался у детей со II степенью гидронефроза.

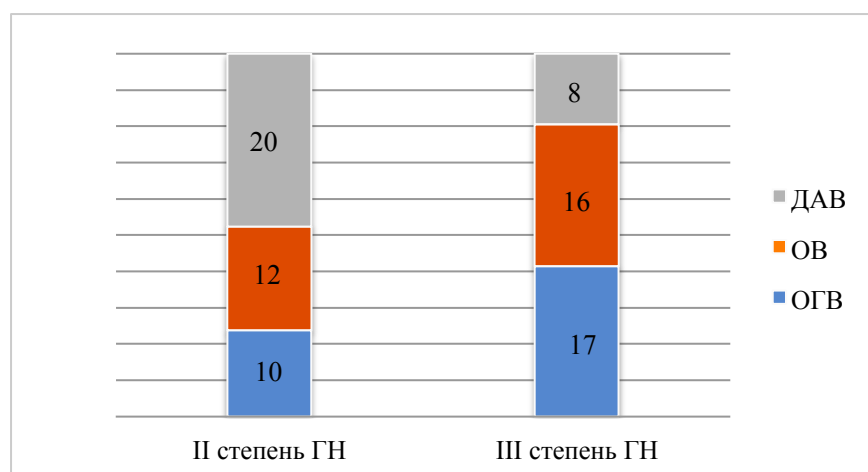


Рисунок №18. Соотношение вариантов нарушений уродинамики ДУПГ при разной степени гидронефроза

При сравнении результатов диуретического теста между пациентами разного возраста не было отмечено достоверных различий ($p > 0,05$). В таблице №11 представлены данные о распределении детей по вариантам нарушения уродинамики ВМП в зависимости от возраста на момент исследования.

Таблица №11

Встречаемость разных вариантов нарушения уродинамики ВМП у детей раннего возраста с гидронефрозом

Возраст (мес)	Варианты нарушения уродинамики ВМП			Количество детей абс (%)
	Обструктивно-гипертензионный	Обструктивный	Дезадаптационный	
3-6	13	12	10	35 (40,2%)
6-12	9	7	5	21 (24,1%)
12-24	3	5	11	23 (26,4%)
24-36	2	4	2	8 (9,3%)
Итого	27 (32,6)	28 (33,7)	28(33,7)	83 (100%)

*Примечание: 4-м пациентам с IV степенью SFU гидронефроза ДУПГ не выполнялась

Поскольку среднегрупповые значения коэффициентов ДУПГ дают только обобщенное представление о типичных межгрупповых различиях и не отражают индивидуальные особенности уродинамики при каждом варианте ДУПГ, нами была проведена повторная оценка после градации отклонений фактических значений каждого коэффициента от должных величин (0,93 и выше) на 4 степени (таблица №12).

Таблица №12

Внутригрупповая вариация значений коэффициентов ДУПГ по степени их отклонения от должествующей нормы среди пациентов с одинаковым вариантом нарушения уродинамики верхних мочевых путей

Коэффициенты ДУПГ и градация их по степени дефицита функции лоханки и ПУС		Варианты нарушения уродинамики ВМП			Всего (n)
		Обструктивно-гипертензионный (n=27)	Обструктивный (n =28)	Дезадаптационный (n=28)	
Транзиторный коэффициент ПУС (K _{pus})	0	—	—	1,78 0,93–6,56 (n=28)	28
	1	0,75 (n=1)	0,85±0,05 (n=5)	—	6
	2	0,53±0,03 0,50–0,56 (n=6)	0,63±0,05 0,55–0,68 (n=8)	—	14
	3	0,31±0,09 0,26–0,49 (n=10)	0,34±0,05 0,25–0,46 (n=15)	—	25
	4	0,18±0,06 0,14–0,23 (n=10)	—	—	10
Коэффициент адаптации лоханки (K _a)	0	—	1,18 0,96–3,15 (n=28)	2,85 1,49–9,46 (n=28)	56
	1	0,81±0,05 0,76–0,88 (n=9)	—	—	9
	2	0,66±0,03 0,62–0,69 (n=8)	—	—	8
	3	0,39±0,09 0,26–0,46 (n=6)	—	—	6
	4	0,18±0,05 0,13–0,22 (n=4)	—	—	4
Коэффициент эффективности опорожнения лоханки (K _o)	0	—	—	—	—
	1	0,81±0,03 (n=4)	0,78–0,82 (n=2)	—	6
	2	0,56±0,07 0,50–0,55 (n=8)	0,52–0,60 (n=2)	0,67±0,06 0,57–0,73 (n=13)	23
	3	0,37±0,07 0,29–0,49 (n=12)	0,33±0,08 0,26–0,48 (n=16)	0,42±0,06 0,33–0,49 (n=12)	40
	4	0,19±0,03 0,16–0,22 (n=3)	0,17±0,06 0,08–0,24 (n=8)	0,16±0,02 0,14–0,19 (n=3)	14

Примечание: 0 степень – 0,93 и выше; 1 степень – 0,92-0,75; 2 степень – 0,74-0,50; 3 степень – 0,49-0,25; 4 степень – ниже 0,25.

Первую степень (1) нарушения проходимости ПУС (Krus), нарушения адаптации лоханки (Ka) и ее эвакуаторной функции (Ko) характеризовали значения коэффициентов в диапазоне 0,92-0,75, вторую (2) степень – 0,74-0,50, третью (3) степень – 0,49-0,25 и четвертую (4) степень – ниже 0,25 [8].

Результаты градации степени отклонений коэффициентов при каждом варианте нарушения уродинамики ВМП представлены в таблице №12.

Анализ внутригрупповой доверительной окрестности коэффициентов (Ka, Ko и Krus) по степени показал, во-первых, наличие в пределах каждого варианта ДУПГ разных сочетаний их значений по степени отклонения от нормы, что определяет индивидуальные различия в функциональной способности системы «лоханка-ПУС». Во-вторых, отмеченное межгрупповое сходство степени отклонений оценочных коэффициентов (Ka, Ko) при ОГВ и ОВ свидетельствует о том, что при одной и той же степени нарушения дренажной функции ПУС выраженность дисфункции лоханки может быть разной и не соответствовать основной характеристике гидронефроза – степени обструкции ПУС.

Учитывая внутригрупповые различия в значениях коэффициентов (каждый из которых в числовом выражении характеризует отдельные стороны функциональных возможностей лоханки/ПУС и показывает степень их нарушения) при каждом варианте ДУПГ, для совокупной оценки тяжести нарушений уродинамики ВМП был введен единый показатель, количественно определяющий общую функциональную недостаточность «лоханка-ПУС» при гидронефрозе.

Каждый из коэффициентов [Krus (A), Ka (B), Ko (C)] оценивался в зависимости от степени (d) отклонения их значений от нормы (0,93 и выше) по баллам от 0 до 4, которые суммируются ($A_d+B_d+C_d$) для получения общей балльной оценки степени функциональной недостаточности (ФН) ВМП: чем больше сумма баллов (СБ), тем тяжелее нарушения уродинамики ВМП.

В соответствии с итоговым показателем (в диапазоне 0–12 баллов) были определены четыре степени тяжести ФН ВМП: при общей сумме баллов (СБ) в

диапазоне 1-3 – легкая (незначительная) степень, 4-6 – умеренная, 7-9 баллов – выраженная и 10-12 – тяжелая степень дисфункции ВМП.

Пример расчета итогового значения показателя общей оценки тяжести дисфункции верхних мочевых путей при обструктивном варианте нарушения уродинамики по ДУПГ:

$K_{pus} (A) = 0,47$ – 3 степень отклонения от нормы (3 балл),

$K_a (B) = 1,08$ – 0 степень отклонения от нормы (0 балла),

$K_o (C) = 0,55$ – 2 степень отклонения от нормы (2 балла).

$A1+B2+C2$ = суммарный балл равен 5, что соответствует умеренной степени выраженности нарушений уродинамики ВМП по ДУПГ.

По результатам расчета СБ все пациенты, вошедшие в исследование «ТУС», были ранжированы по степени тяжести дисфункции ВМП. Выраженность нарушений уродинамики ВМП для каждого варианта ДУПГ, выполненной до ТУС, представлена в таблице №13.

Таблица №13

Исходная степень тяжести нарушения уродинамики верхних мочевых путей у пациентов с ТУС, выполненным в периоды 2006-2010 и 2011-2018

Временной период	Вариант нарушения уродинамики по ДУПГ	Степень тяжести нарушений уродинамики ВМП (по СБ)				Итого (абс)
		Легкая (1-3 балла)	Умеренная (4-6 баллов)	Выраженная (7-9 баллов)	Тяжелая (10-12 баллов)	
2006-2010	ОГВ	–	1	3	2	6
	ОВ	–	2	3	1	6
	ДАВ	4	4	–	–	8
2011-2018	ОГВ	–	1	8	12	21
	ОВ	–	3	9	10	22
	ДАВ	11	9	–	–	20
Итого: абс (%)		15 (18,1)	20 (24,1)	23 (27,7)	25 (30,1)	83 (100)

Примечание: ОГВ – обструктивно-гипертензионный вариант НУ, ОВ – обструктивный вариант, ДАВ – дезадаптационный вариант

Сравнительная оценка структуры групп пациентов первого и второго периода по тяжести нарушений уродинамики ВМП (СБ) по разным вариантам ДУПГ показала отсутствие существенных различий.

Согласно данным таблицы №13, у большинства больных с ОГВ до проведения ТУС степень тяжести дисфункции ВМП, оцененная по балльной системе, была тяжелой, у пациентов с ОВ – выраженной и тяжелой степени. Функциональные нарушения уродинамики ВМП при ДАВ, в отличие от ОГВ и ОВ, были легкой и умеренной степени. По группе в целом, перед ТУС незначительные (18,1%) и умеренные (24,1%) нарушения уродинамики системы «лоханка-ПУС» имели 35 детей, наиболее выраженные – отмечались в остальных 57,8% (n=48) наблюдений, из них примерно в половине случаев – тяжелая степень дисфункции ВМП (рисунок №19).

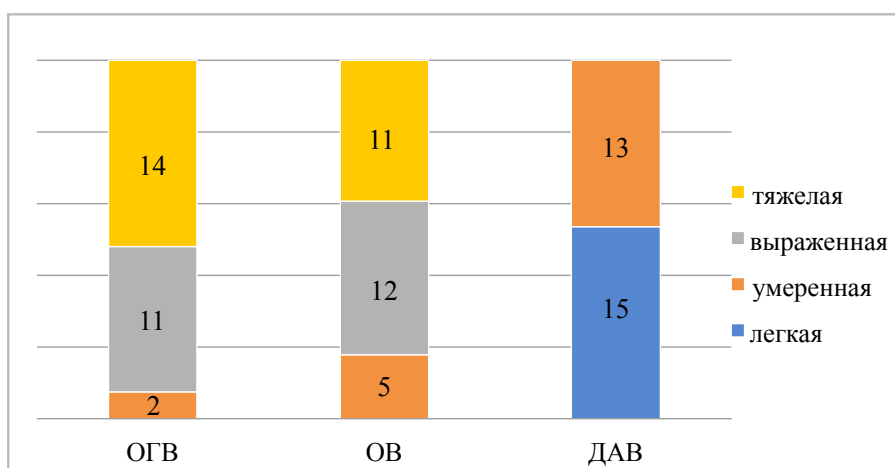


Рисунок №19. Соотношение пациентов с различной степенью тяжести нарушений уродинамики ВМП (по СБ) при разных вариантах ДУПГ

На следующем этапе мы проанализировали исходные данные ДУПГ (по СБ) в группах пациентов с разным функциональным ответом на ТУС, выполненного за период 2006-2018 гг. Полученные результаты для каждой из групп представлены в таблице №14.

Сопоставление частоты встречаемости разной степени дисфункции ВМП в группах больных с известным результатом лечения показало, что большинство детей в группе «успех» имели исходно умеренные (16 из 21; 76,2%) или

выраженные (14 из 24; 58,3%) нарушения уродинамики. Значимо чаще положительный эффект ТУС отмечался у детей с легкой и умеренной степенью функциональной недостаточности лоханки при ДАВ (23 из 28; 82,1%). Больные с ОГВ и ОВ уродинамики тяжелой степени до ТУС в основном состояли в группе «неуспех» (17 из 24; 70,8%).

Таблица №14

Исходная степень тяжести нарушения уродинамики ВМП у детей с разным результатом ТУС, выполненного за период 2006-2018 гг

Вариант и степень нарушения уродинамики ВМП по диуретической пиелозографии		Результат ТУС	
		Успех (n=50)	Неуспех (n=33+4)
Обструктивно-гипертензионный (n=27)	Легкая (1-3 балла)	—	—
	Умеренная (4-6 балла)	1	—
	Выраженная (7-9 балла)	7	4
	Тяжелая (10-12 балла)	5	10
Обструктивный (n=28)	Легкая (0-3 балла)	—	—
	Умеренная (4-6 балла)	4	1
	Выраженная (7-9 балла)	8	6
	Тяжелая (10-12 балла)	2	7
Дезадаптационный (n=28)	Легкая (1-3 балла)	13	1
	Умеренная (4-6 балла)	10	4
	Выраженная (7-9 балла)	—	—
	Тяжелая (10-12 балла)	—	—

Ниже, в таблице №15, представлен расклад по исходной степени тяжести нарушений уродинамики ВМП у детей с известным результатом лечения методом ТУС, выполненного в разные временные периоды.

Несмотря на несопоставимость количества больных в группах ТУС первого и второго временного периода, достоверных различий по исходной характеристике тяжести нарушения уродинамики ВМП (СБ) в подгруппах больных с разным ответом на лечение ТУС не выявлено (таблица №15). Сохранялось сходное ранжирование по СБ как в общей группе исследования, представленной 83 детьми (таблица №14).

Исходная степень тяжести нарушения уродинамики верхних мочевых путей (по СБ) в группах пациентов с разным ответом на ТУС, выполненного в разные временные периоды

Вариант нарушения уродинамики по ДУПГ	Степень тяжести нарушения уродинамики ВМП (по СБ)	Временной интервал			
		2006-2010 гг (n=20)		2011-2018 гг (n=63)	
		Результат ТУС		Результат ТУС	
		Успех (n=12)	Неуспех (n=8+4)*	Успех (n=38)	Неуспех (n=25)
Обструктивно-гипертензионный (n=27)	Легкая (1-3 балла)	–	–	–	–
	Умеренная (4-6 баллов)	–	–	1	–
	Выраженная (7-9 баллов)	2	1	5	3
	Тяжелая (10-12 баллов)	1	2	4	8
Обструктивный (n=28)	Легкая (1-3 балла)	–	–	–	–
	Умеренная (4-6 баллов)	1	–	4	1
	Выраженная (7-9 баллов)	1	2	6	4
	Тяжелая (10-12 баллов)	–	2	2	5
Дезадаптационный (n=28)	Легкая (1-3 балла)	4	1	9	–
	Умеренная (4-6 баллов)	3	–	7	4
	Выраженная (7-9 баллов)	–	–	–	–
	Тяжелая (10-12 баллов)	–	–	–	–

*Примечание: 4-м пациентам первого периода с IV степенью SFU гидронефроза ДУПГ не выполнялась

Данные 63 пациентов второго временного периода использовались для анализа взаимосвязи полученных результатов ТУС от исходной выраженности нарушений уродинамики при разных вариантах ДУПГ. Большинство детей в группе «успех ТУС», как и по группе в целом, имели исходно умеренные (12 из 17; 70,6%) или выраженные (11 из 18; 61,1%) нарушения уродинамики. Больные с ОГВ и ОВ нарушениями уродинамики тяжелой степени в основном после ТУС состояли в группе «неуспех» (13 из 19; 68,4%). Применение ТУС было

эффективным у всех пациентов с исходным ДАВ нарушения уродинамики легкой степени.

Сравнительное исследование эффективности ТУС при разных вариантах нарушений уродинамики ВМП по ДУПГ в зависимости от исходной степени выраженности функциональной недостаточности системы «лоханка-ПУС», определяемой по СБ, показало, что:

- частота достижения эффекта ТУС достоверно не различалась в зависимости от исходного варианта ДУПГ и исходных значений СБ, из трех вариантов ДУПГ только ДАВ был статистически связан с наличием положительного ответа на ТУС;

- при отсутствии значимых различий по исследуемым нами вариантам ДУПГ до ТУС, лучшие анатомо-функциональные результаты лечения достигнуты у пациентов с исходно низким СБ, при этом, чем меньшие значения имел этот показатель суммарной оценки выраженности тяжести нарушения уродинамики, тем меньше он был после ТУС (вплоть до нормализации значений);

- отсутствие или менее выраженный эффект ТУС наблюдался чаще у пациентов с высоким СБ, нередко с возрастанием его значений по результатам ДУПГ после ТУС;

- ОГВ и ОВ с тяжелой степенью нарушения уродинамики (10-12 баллов) несколько чаще (в 53,8%) были ассоциированы с отсутствием ответа на ТУС, чем с выраженной (7-9 баллов).

Положительный результат ТУС по ДУПГ у 6 из 10 пациентов с исходным ОГВ выражался в смене варианта уродинамики на ОВ с достоверным уменьшением выраженной степени дисфункции ВМП (СБ 7-9), почти на 4-5 баллов, до легкой и умеренной степени (снижение СБ в среднем – с $7,5 \pm 1,5$ до $3,8 \pm 1,2$; $p < 0,05$). В остальных 4 случаях с исходно тяжелой ($n=4$) степенью нарушения уродинамики после ТУС сохранялся ОГВ со значительным уменьшением выраженности функциональной недостаточности ВМП на 4-6 баллов (в ср. на 5,24 балла, $p < 0,05$). Эти изменения отражены на рисунке №20.

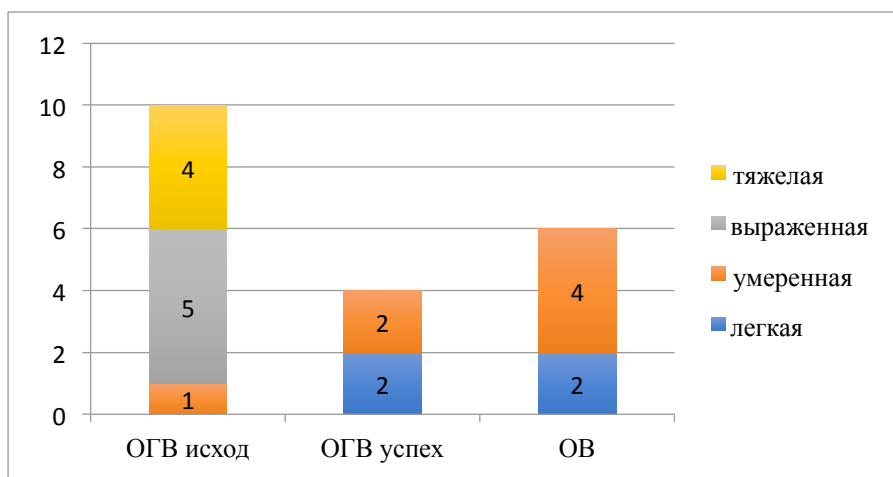


Рисунок №20. Изменение исходного обструктивно-гипертензионного варианта нарушения уродинамики ВМП через 24 месяца после ТУС

Результаты достоверного улучшения функциональной состоятельности ВМП после ТУС у 12 пациентов с исходно ОВ разной степени выраженности дисфункции ВМП по СБ (таблица №15) проявлялись в понижении количества баллов в 2 раза (рисунок №21). Несмотря на сохранение ОВ, снижение ФН ВМП до легкой степени наблюдали у 9 пациентов с исходно умеренными ($n=4$) и выраженными ($n=5$) нарушениями уродинамики (СБ после ТУС в среднем составил $2,32 \pm 0,12$; $p < 0,05$) и до умеренной степени – у 3 больных с исходно ОВ тяжелой ($n=2$) и выраженной ($n=1$) степенью ФН ВМП (отмечено существенное уменьшение СБ в среднем на 5,07 балла; $p < 0,05$).

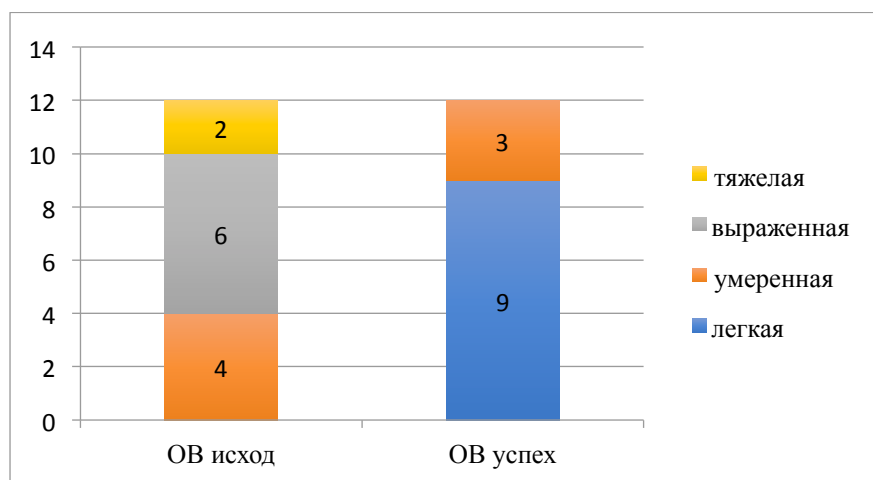


Рисунок №21. Изменение исходного обструктивного варианта нарушения уродинамики ВМП через 24 месяца после ТУС

Аналогичная статистически значимая положительная динамика в отношении улучшения уродинамики ВМП после ТУС была отмечена у 16 детей с ДАВ легкой ($n=9$) и умеренной ($n=7$) степени. Полное восстановление уродинамики произошло у 9 пациентов с исходно легкой степенью функциональной недостаточности лоханки, СБ ($2,32 \pm 0,82$) снизился до нормальных значений – $0,95 \pm 0,07$ балла ($p < 0,05$). Близкие к норме значения СБ имели 7 пациентов с умеренными нарушениями уродинамики – снижение СБ дисфункции ВМП с $5,25 \pm 1,1$ до $1,83 \pm 1,12$ балла ($p < 0,05$). Изменения варианта уродинамики у детей с исходно ДАВ отображены на рисунке №22.

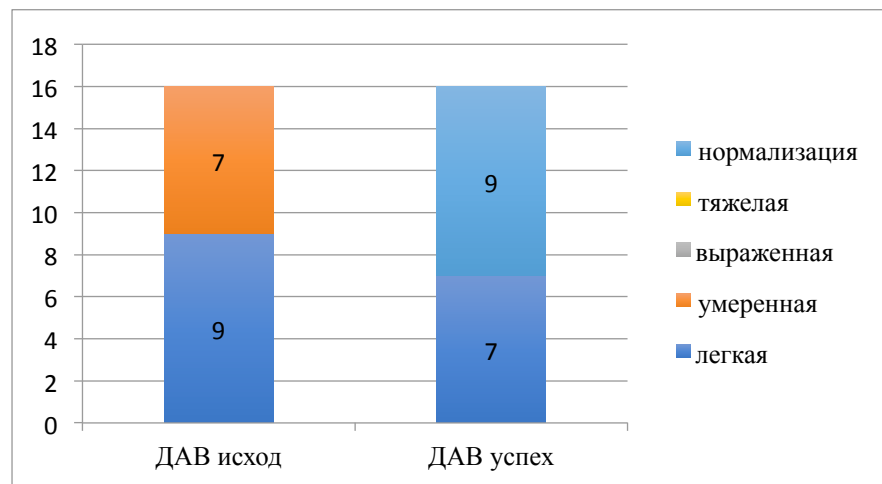


Рисунок №22. Изменение исходного дезадаптационного варианта нарушения уродинамики ВМП через 24 месяца после ТУС

Следует отметить, что у пациентов группы «успех ТУС» снижение суммарного показателя комплексной оценки тяжести нарушений уродинамики ВМП (на 50% и более от прежнего уровня) происходило за счет уменьшения исходной степени отклонения от нормы значений двух или трех формирующих его коэффициентов (K_{pus} , K_a и K_o). Восстановление уродинамики ВМП после ТУС в первую очередь было связано с изменениями в функционировании лоханки при улучшении проходимости ПУС.

Для 25 пациентов с нестойким эффектом ТУС (группа «неуспех») в ранние сроки после его выполнения была характерна менее значимая динамика СБ, статистически существенное изменение в сторону улучшения отмечалось только

в таком показателе ДУПГ как «Ко» – коэффициент эффективности опорожнения лоханки. Со временем наблюдалась отрицательная динамика как суммарного показателя тяжести нарушения уродинамики, так и отдельных его показателей (Krus, Ka и Ko).

У большинства больных группы «неуспех» (21 из 25; 84%) увеличение СБ на 20% и более от исходных значений сопровождалось сменой варианта ДУПГ на более «тяжелый» (ОВ → ОГВ; ДАВ → ОВ) (раздел 3.2.). В остальных 4 случаях тяжесть нарушения уродинамики ВМП по СБ оставалась на прежнем уровне. Во многом наблюдаемому кратковременному улучшению уродинамики ВМП по ДУПГ при отсутствии заметных изменений со стороны ПУС (по Krus) после ТУС способствовало повышение сократительной активности лоханки (с последующей декомпенсацией ее функций).

Таким образом, на основании представленного в главе материала, можно заключить, что использование ТУС в качестве первичного метода в лечении детей грудного возраста и раннего детства с врожденным гидронефрозом позволяет достичь положительных результатов в 60,3%. Результаты эндоскопического вмешательства достоверно не связаны с возрастом, исходной степенью гидронефроза и вариантом нарушением уродинамики по ДУПГ.

Уродинамика верхних мочевых путей в рассматриваемых возрастных подгруппах характеризуется гетерогенностью дисфункциональных расстройств лоханки и ПУС. Выраженность дисфункции лоханки часто не соответствуют основной характеристике гидронефроза – степени обструкции ПУС.

Тяжесть нарушения уродинамики ВМП в младшей возрастной группе может быть определена по совокупной балльной оценке основных параметров ДУПГ (Krus, Ka и Ko), каждый из которых в отдельности отражает функциональные возможности лоханки/ПУС по степени нарушения их адаптации к диуретической нагрузке, а в целом определяют общую функциональную недостаточность «лоханка–ПУС» при гидронефрозе.

ТУС оказывает положительное влияние на функциональное состояние ВМП, выражающееся не только в смене варианта ДУПГ на более «легкий»

(ОГВ → ОВ, ДАВ; ОВ → ДАВ), но и в снижении степени тяжести нарушения уродинамики ВМП по суммарному баллу (уменьшение СБ на 50% и более от исходного уровня).

Пациенты, имеющие исходно выраженные и тяжелые нарушения уродинамики (СБ > 7) далеко не всегда достигают положительных результатов ТУС, которых потенциально можно достигнуть при исходно более низких значениях СБ (< 7) вне зависимости от исходного варианта ДУПГ. При отсутствии статистически значимых различий в отношении эффективности ТУС, высокие значения СБ (10-12), определяющие тяжелую степень функциональной недостаточности ВМП, могут рассматриваться в качестве предиктора неудовлетворительных результатов данного эндоскопического метода лечения..

Полученные данные по динамике изменений временных и объемных параметров диуретической пробы (прирост и время восстановления объема лоханки до исходного) в группах пациентов с разным результатом ТУС подтверждают важную роль лоханки в восстановлении уродинамики ВМП после эндоскопического вмешательства.

Представленная количественная система оценки степени выраженности нарушений функций «лоханка–ПУС» в баллах, по нашему мнению, может быть использована не только для определения тяжести нарушений уродинамики ВМП при гидронефрозе, но и для контроля изменений в динамике с оценкой эффективности ТУС.

Возможным объяснением гетерогенных расстройств уродинамики ВМП, разного ответа на ТУС среди пациентов с одинаковой выраженностью нарушений уродинамики при разных вариантах ДУПГ могут быть индивидуальные различия структурных характеристик тканей лоханки и ПУС у детей первых трех лет жизни с гидронефрозом, определяющих разную степень их функциональной состоятельности, что выражается многообразием уродинамических проявлений дезадаптации дренажной функции ВМП в условиях форсированного диуреза.

ГЛАВА 4

МОРФОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ УРОДИНАМИКИ ПРИ ГИДРОНЕФРОЗЕ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Для понимания генеза выявленных гетерогенных нарушений уродинамики ВМП следующим этапом наших исследований было сравнительное изучение особенностей морфогенеза стенки лоханки в норме и при гидронефрозе.

4.1. Возрастная динамика морфометрических показателей лоханки у детей первых трех лет жизни в норме и при гидронефрозе

На основании данных комплексного морфологического исследования (гистология, морфометрия, фотоколориметрия) аутопсийного и инцизионного материала изучены структурные преобразования стенки лоханки на протяжении раннего постнатального онтогенеза (от новорожденности до трех лет) в норме и при гидронефрозе. Основное внимание было уделено выявлению различий в раннем постнатальном гистогенезе мышечной и соединительной тканей лоханки, определяющих ее биомеханические свойства (сократимость, растяжимость) и имеющих большое значение в обеспечении процесса мочевыведения.

Использован аутопсийный материал лоханок от 22 детей (9 девочек, 13 мальчиков), погибших от причин, не связанных с урологической патологией (контрольная группа), и операционный материал от 24 пациентов (9 девочек, 15 мальчиков) с односторонним гидронефрозом II (n=8), III (n=12) и IV (n=4) степени SFU, оперированных после неэффективного ТУС (основная группа). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. В контрольной группе в возрасте до 6 месяцев было 4 детей, от 6 до 12 мес – 5, от 12 до 24 мес – 7 и старше 2 лет – 6. В основной группе в возрасте до 6 месяцев было 4 пациентов, от 6 до 12 мес – 7, от 12 до 24 мес – 8 и старше 2 лет – 5 больных.

Причинами развития гидронефроза у 24 больных были: сужение ПУС (n=12), фиксированный спайками перегиб в области ПУС (n=4), высокое отхождение мочеточника (n=3) и наличие вазоуретерального конфликта (n=5).

4.1.1. Динамика морфометрических показателей лоханки в раннем постнатальном периоде онтогенеза у детей контрольной группы

В группе «возрастного» контроля по результатам морфометрических исследований были получены данные о динамике становления основных тканевых структур лоханки, которые позволяют выделить периоды активного развития гладкомышечного и соединительнотканного компонентов и периоды относительной стабильности изменений темпа их прироста (таблица №16).

Таблица №16

Динамика морфометрических и фотоколориметрических показателей лоханки в разных возрастах контрольной группы

Возрастные подгруппы (мес)	Показатели морфометрии (мкм)		Показатели фотоколориметрии (ед)	
	Толщина подслизистой основы	Толщина мышечной оболочки	Плотность окрашивания мышечной ткани	Плотность окрашивания подслизистой основы
0-6	79,5±5,8 72–86	126,5±25,7 105–162	226,17±7,3 215,16-233,44	231,09±9,8 220,78-247,50
6-12	102,5±3,5 100–105	139,5±33,2 116–163	228,52±26,8 209,53-247,50	231,03±21,3 215,96-246,09
12-24	182,0±19,8 168–196	275,0±48,1 241–309	236,94±6,9 232,00-241,88	241,18±4,9 237,66-244,69
24-36	201,5±17,9 196–231	295,0±32,6 244–309	238,36±7,7 226,41-241,88	247,5±12,5 226,41-250,31

По данным табл. №16, на ранних стадиях постнатального развития ребенка отчетливо прослеживается возрастная динамика, проявляющаяся различной периодичностью увеличения морфометрических показателей лоханки.

Проведенная морфометрия показала, что у новорожденных стенка лоханки тонкая, толщина мышечного слоя в пределах 60-83 (71,5±16,3) мкм, а подслизистой основы – 52-57 мкм (54,5±3,5).

Достаточно интенсивное нарастание толщины мышечной оболочки (+43,2%) и подслизистой основы (+31,4%) происходит в первые 6 месяцев жизни ребенка. В последующие 6 месяцев (период относительной стабильности) темп прироста морфометрических параметров снижается и составляет соответственно

9,6% и 22,4%. В целом, к концу первого года жизни ребенка мышечный слой увеличивается в среднем на 48,7%, а подслизистый – на 46,8%. Стенка лоханки утолщается почти в 2 раза за счет гиперплазии миоцитов и увеличения количества соединительнотканых волокон.

К особенностям гистоархитектоники стенки лоханки у детей грудного возраста можно отнести наличие незрелости структурной ее организации: разнородность клеток мышечной оболочки (наличие малодифференцированных гладких миоцитов на фоне дифференцированных), низкое содержание эластина в подслизистом слое (рисунок №23).

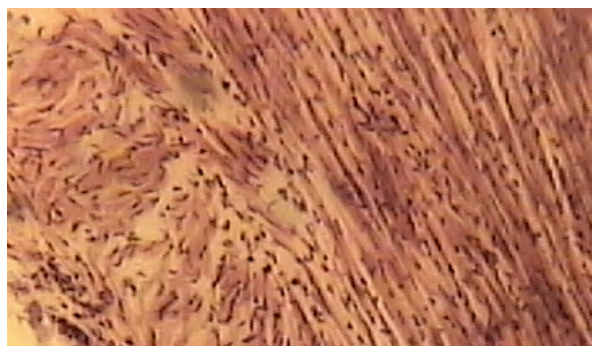


Рисунок №23. Участок мышечной оболочки стенки лоханки в норме (возраст 0-12мес). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100

Различную степень дифференцировки и гетерохронный характер процесса созревания гладких мышечных клеток тканевых структур подтверждает разная степень их окрашивания. В течение первого года жизни оптическая плотность изучаемых слоев при фотокolorиметрии не меняется (см. таблица №16).

Период от 12 до 24 месячного возраста характеризуется наибольшими значениями прироста всех показателей. Увеличение мышечной ткани стенки лоханки происходит в среднем на 54,2%. Одновременно нарастает объём эластического компонента соединительной ткани подслизистой основы (+43,7%). Утолщение стенок лоханки происходит за счет «возрастной» гипертрофии миоцитов и формирования соединительнотканых прослоек. Об активно протекающих процессах развития тканевых структур лоханки в период 12-24 мес свидетельствует и повышение плотности окрашивания мышечной

ткани с 226,17 до 236,94 ед., соединительной ткани подслизистой основы – с 231,09 до 241,18 ед.

В возрастной период с 24 по 36 месяц на фоне выраженного замедления темпа прироста толщины мышечного (+6,8%) и подслизистого слоев (+7,1%), отмечены признаки увеличения количества зрелых, дифференцированных миоцитов и различных составляющих компонентов соединительной ткани в составе оболочек лоханки – повышение показателей оптической плотности в мышечном слое – до 241,88 ед., в подслизистом – до 247,50 ед.

По результатам сопоставления динамики изменения морфометрических и фотоколориметрических параметров лоханки на протяжении раннего этапа постнатального онтогенеза (грудной возраст и раннее детство), можно заключить, что данный этап характеризуется продолжающимся созреванием и дифференцировкой образующих структурных элементов стенки лоханки.

На основе изучения и сравнения в возрастном аспекте качественных и количественных изменений морфологических характеристик тканей лоханки была выделена общая закономерность морфогенеза, свойственная раннему периоду постнатального развития лоханки в нормальных условиях: периоды активного роста и дифференцировки структурных компонентов тканей чередуются. Период интенсивного увеличения морфометрических показателей лоханки (наибольших значений темпов их прироста) приходится на первые 6 месяцев и второй год жизни ребенка. Толщина мышечного слоя и подслизистой основы постепенно возрастает к 3-летнему возрасту в среднем в 4,3 и 3,7 раза соответственно. При этом, наблюдаемый разброс морфометрических показателей в выделенных возрастах (таблица №16) указывает на то, что в раннем постнатальном периоде для каждого ребенка характерен свой индивидуальный темп роста и развития составляющих структурных компонентов стенки лоханки. Аналогичным образом происходит преобразование структурных компонентов стенки прилоханочного отдела мочеочника, описанных в разделе 4.1.2.

Полученные средние значения морфо- и фотоколориметрических показателей структурной организации стенки лоханки в разных возрастах служили показателями условной нормы для изучения возрастных изменений морфогенеза лоханки в условиях нарушения уродинамики при гидронефрозе.

4.1.2. Возрастная динамика морфометрических показателей лоханки у детей первых трех лет жизни при врожденном гидронефрозе

Анализ морфологических исследований (гистология, морфометрия, фотоколориметрия) препаратов стенки лоханки, взятых во время операций по поводу обструкции ПУС, показал, что при врожденном гидронефрозе гистоархитектоника лоханки уже изменена при рождении и претерпевает существенные изменения на протяжении всего периода раннего постнатального онтогенеза.

Результаты морфометрического исследования стенки лоханки при гидронефрозе в сопоставлении с данными контрольной группы в одних и тех же возрастах представлены в таблице №17.

Согласно данным таблицы №17, между возрастными подгруппами сравниваемых групп имеются значимые отличия в средних значениях морфометрических показателей. Во всех исследуемых операционных препаратах, толщина изучаемых структурных компонентов стенки лоханки превышала контрольные значения.

В постнатальном периоде онтогенеза у пациентов до 6 месяцев средняя толщина подслизистой основы ($188,5 \pm 85,9$ мкм) и мышечной оболочки ($229,0 \pm 68,4$ мкм) лоханки в 2,4 и 1,8 раза ($p < 0,05$) превышала значения соответствующих показателей аналогичной возрастной подгруппы (0–6 мес) контроля ($79,5 \pm 5,8$ и $126,5 \pm 25,7$ мкм, соответственно).

На протяжении первых двух лет постнатального периода значения изучаемых морфометрических характеристик имели тенденцию к нарастанию. Наиболее статистически значимый прирост толщины мышечной оболочки (+59,9%) и подслизистой основы (+28,6%) по сравнению с предыдущим возрастом отмечался в период 6–12 месяцев. В данном возрастном диапазоне у

детей с гидронефрозом толщина указанных слоев стенки лоханки была в 4 и 2,5 раза толще по сравнению с контролем, превышая средние их значения на 75% ($p < 0,05$) и 61,2% соответственно.

Таблица №17

Сравнительная характеристика морфометрических показателей структурных компонентов лоханки в норме и при гидронефрозе в зависимости от возраста

Показатели морфометрии (мкм)	Возрастные подгруппы (мес)	Контрольная группа (аутопсийный материал)	Основная группа (операционный материал)	Разница показателей морфометрии между группами, %	Уровень Р (критерий Манна-Уитни)
Толщина подслизистой основы	0-6	79,5±5,8 72–86	188,5±85,9 103–265	57,8	0,015
	6-12	102,5±3,5 100–105	264,0±143,2 103–377	61,2	0,022
	12-24	182,0±19,8 168–196	271,3±12,2 260–288	32,9	0,28
	24-36	201,5±17,9 196–231	257,3±134,0 175–412	21,6	0,42
Толщина мышечной оболочки	1-6	126,5±25,7 105–162	229,0±68,4 168–326	44,8	0,05
	6-12	139,5±33,2 116–163	559,3±150,5 388–670	75,0	0,049
	12-24	275,0±48,1 241–309	570,7±214,6 340–900	51,8	0,048
	24-36	295,0±32,6 244–309	336,0±42,8 288–470	12,2	0,46

В возрастном периоде 12–24 месяца наблюдалась относительная стабилизация в динамике изучаемых морфометрических параметров, темп их прироста был значительно ниже и средние значения существенно не отличались от соответствующих величин в предыдущей возрастной подгруппе (6–12 мес), однако превышали значения аналогичных показателей «возрастной нормы» (периода интенсивного развития стенки лоханки в нормальных условиях) на 51,8% ($p < 0,05$) и 32,9% ($p = 0,28$). Толщина изучаемых структурных компонентов стенки лоханки была в 2 и 1,4 раза толще по сравнению с контролем.

Наблюдаемое увеличение толщины мышечной оболочки лоханки (в среднем до $570,7 \pm 214,6$ мкм) происходило, в основном, за счет компенсаторной гипертрофии миоцитов (более выраженной в возрастной подгруппе 6–12 мес) и нарастания в его составе соединительнотканых компонентов. В этот период, по мере утолщения стенки лоханки, наблюдались нарушения в структурной организации ее гладкомышечного компонента (рисунок №24, а).

На гистологических срезах лоханки (рис. №24, а) отчетливо выявлялась гетерогенность структуры клеточной популяции гладких миоцитов в составе мышечной оболочки: наряду с наличием малоизмененных миоцитов мелких размеров были клетки с признаками гипертрофии, гипотрофии и структурной незрелости с ослаблением межклеточных контактов из-за увеличения объема внеклеточного матрикса вследствие повышенного синтеза его основных компонентов (коллагена, эластина).

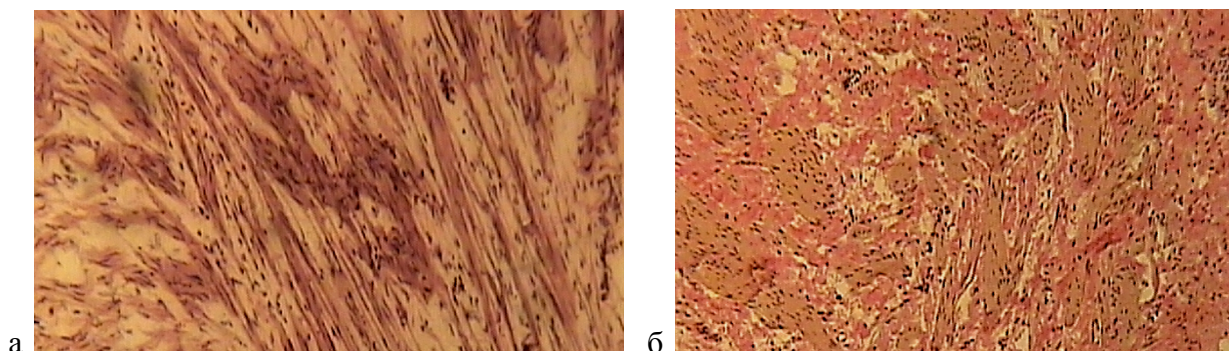


Рисунок №24. Участки мышечной оболочки стенки лоханки в возрасте до 6 мес (а) и после 24 мес (б). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$.

а) дистрофическая направленность изменений мышечных волокон с разрастанием соединительной ткани;

б) разобщение разноразмерных, хаотически расположенных мышечных волокон, с дистрофическими изменениями, гиперплазированной стромой; косвенные признаки пролиферативной активности фибробластов (большое количество фибробластов с гиперхромными ядрами, ориентированных вдоль соединительной ткани), являющихся основными коллагенообразующими клетками

Нарушения гистоархитектоники стенки лоханки у детей возрастной группы (24–36 месяцев) характеризовались нарастанием дегенеративно-дистрофических и атрофических изменений миоцитов, увеличением перимускулярного фиброза и

повышением количества соединительной ткани (коллагеновых волокон) в подслизистой основе (рисунок №24, б). Данные морфологические изменения указывают на постепенное склерозирование тканевых структур стенки лоханки при обструкции ПУС с возрастом. Наблюдаемое в этом возрастном периоде истончение мышечного слоя (уменьшение относительного объема мышечной ткани) по сравнению с предыдущим (в среднем на 41,12%) было обусловлено увеличением числа поврежденных миоцитов, дистрофией и атрофией мышечных волокон.

Дополнить и объяснить результаты морфологических исследований (морфометрии, гистологии) тканевых структур стенки лоханки в норме и при гидронефрозе позволили данные полученные при фотоколориметрии микропрепаратов (таблица №18).

У детей, оперированных по поводу обструкции ПУС, снижение оптической плотности тканей (общей цветности, мышечных волокон и подслизистой основы) при возрастании значений красной составляющей цвета (гистохимический показатель фиброзно-склеротических изменений в ткани) подтверждает наличие патологических деструктивно-дистрофических изменений миоцитов и усиление фибротических изменений в стенке лоханки.

Оптическая плотность гладкомышечных и соединительнотканых структур лоханки при гидронефрозе во всех выделенных возрастах была ниже по сравнению с контролем, отмечалась тенденция к ее снижению с возрастом.

Согласно данным таблицы №18, наименьшая плотность тканевых структур обнаружена в возрастной подгруппе 24-36 месяцев. Вследствие увеличения содержания фиброзной и снижения мышечной ткани средние значения СМК ($1,23 \pm 0,05$) были выше, чем в контрольной группе ($1,10 \pm 0,04$), что подтверждало преобладание соединительнотканного компонента над гладкомышечным. У детей грудного возраста с гидронефрозом, имеющих морфологические признаки компенсаторно-приспособительных изменений гладких миоцитов (в виде неравномерной их гипертрофии), значения СМК были ниже и составляли $1,20 \pm 0,07$.

Фотоколориметрические характеристики структурных компонентов лоханки в разных возрастных группах в норме и при гидронефрозе

Показатели фотоколориметрии	Возрастные подгруппы (мес)	Контрольная группа p<0,05	Основная группа p<0,05
Общая цветность объекта	1-6	220,50±6,6 213,75-230,63	211,64±1,41 210,94-212,34
	6-12	224,30±18,9 210,94-237,66	209,88±6,33 202,50-220,78
	12-24	231,33±4,9 227,81-234,84	210,23±9,8 198,28-217,97
	24-36	236,25±7,4 223,59-237,66	206,72±7,9 201,09-216,56
Соединительнотканно-мышечный коэффициент (СМК)	1-6	1,14±0,02 1,09-1,13	1,19±0,01 1,18-1,19
	6-12	1,13±0,03 1,09-1,16	1,20±0,07 1,14-1,25
	12-24	1,09±0,03 1,06-1,11	1,21±0,04 1,15-1,28
	24-36	1,10±0,04 1,06-1,13	1,23±0,05 1,20-1,26
Плотность окрашивания мышечной ткани	1-6	226,17±7,3 215,16-233,44	210,24±0,9 209,53-210,94
	6-12	228,52±26,8 209,53-247,50	209,53±7,3 201,09-217,97
	12-24	236,94±6,9 232,00-241,88	208,93±5,9 198,28-217,97
	24-36	238,36±7,7 226,41-241,88	204,26±1,4 199,69-212,34
Плотность окрашивания подслизистой основы	1-6	231,09±9,8 220,78-247,50	212,35±5,9 208,13-216,56
	6-12	231,03±21,3 215,96-246,09	210,59±12,2 201,09-223,59
	12-24	241,18±4,9 237,66-244,69	213,75±10,8 196,88-223,59
	24-36	247,5±12,5 226,41-250,31	205,66±9,9 198,28-217,97

Следует отметить, что у детей контрольной группы, у которых отмечается тенденция к утолщению стенки лоханки за счет мышечного компонента, величина коэффициента соединительнотканно-мышечного соотношения (СМК) меняется в сторону уменьшения – за исследованный постнатальный период

СМК понижается с $1,14 \pm 0,02$ до $1,10 \pm 0,04$. Красная составляющая спектра, определяющая содержание коллагена в основных оболочках лоханки, не оказывала достоверного влияния на общую цветность объекта.

Динамика возрастной изменчивости морфометрических и фотоколориметрических параметров основной и контрольной групп наглядно представлена на рисунках № 25-26.

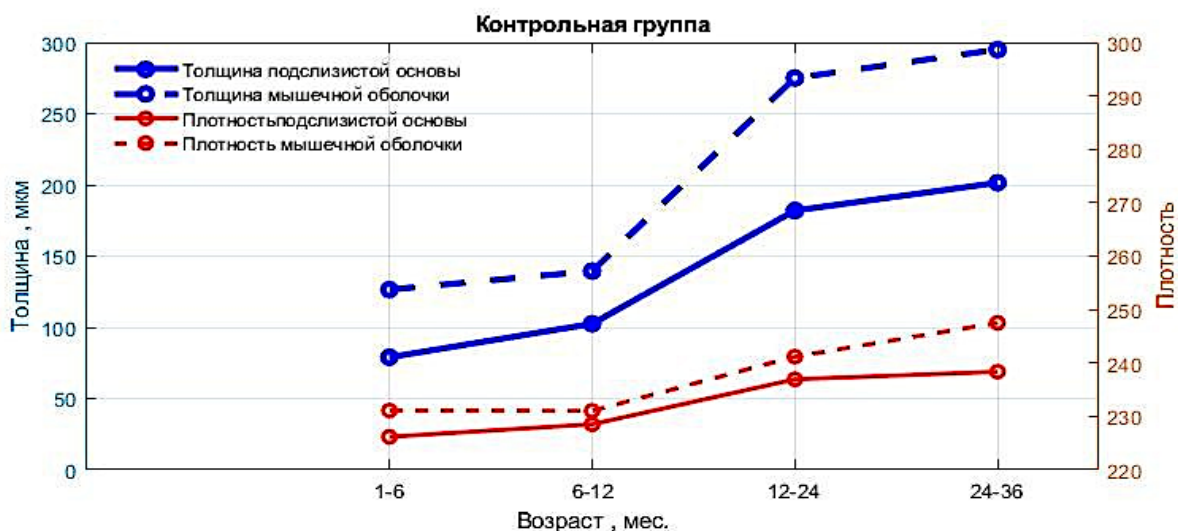


Рисунок №25. Динамика изменения морфометрических характеристик лоханки детей контрольной группы в раннем постнатальном периоде

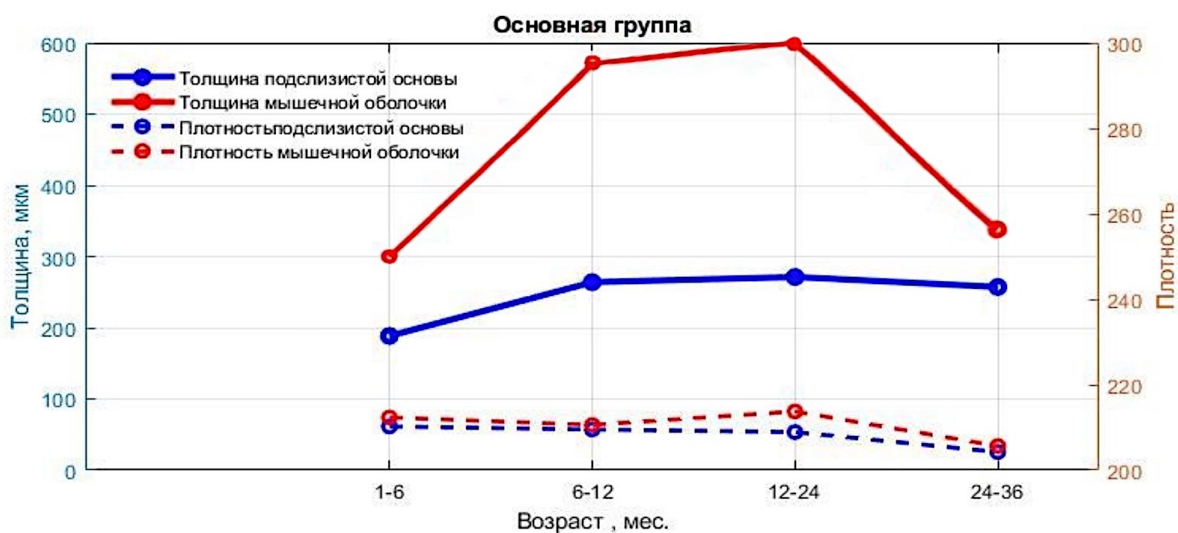


Рисунок №26. Динамика изменения фотоколориметрических характеристик лоханки детей основной группы в раннем постнатальном периоде

Как видно из данных рис. № 25-26, в группе контроля прослеживается отчетливая возрастная динамика, проявляющаяся в увеличении значений морфометрических показателей толщины мышечной оболочки и подслизистой основы стенки лоханки и повышении оптической их плотности. При гидронефрозе – с возрастом, из-за нарастания количества патологически измененных миоцитов и развитием склеротических изменений, кривые динамики морфометрических и фотоколориметрических показателей значимо расходятся с возрастной «нормой».

Показатели фотоколориметрии характеризуют степень окрашивания тканевых структур. Поскольку одним из факторов, определяющим интенсивность окраски соединительной и мышечной ткани, является зрелость (дифференцировка) их волокон, то наблюдаемое снижение оптической плотности тканевых компонентов стенки лоханки при гидронефрозе указывает и на нарушение процессов созревания, а также свидетельствует о функциональной их неполноценности.

Повышение оптической плотности тканей в контрольной группе доказывает, что в течение всего раннего периода постнатального онтогенеза (от новорожденности до трех лет) происходит совершенствование морфологической структуры тканевых компонентов стенки лоханки, особенно в период 12-24 мес.

Представленные в данном разделе результаты детального анализа морфологических изменений стенки лоханки при гидронефрозе, позволили установить существенные различия с установленными закономерностями нормального процесса становления структурной организации лоханки на ранних этапах постнатального онтогенеза. Нарушение уродинамики оказывает влияние на нормальное течение гетерохронных структурно-функциональных изменений, обуславливает замедление дифференцировки мышечных волокон и дезорганизацию гистоархитектоники стенки лоханки.

У детей первого полугодия жизни с гидронефрозом высокие значения морфометрического параметра СМК и низкая оптическая плотность мышечной ткани (по сравнению с контрольной группой) ассоциированы с фиброзом и

слабой дифференцировкой (незрелостью) миоцитов и являются проявлениями раннего ремоделирования лоханки в условиях нарушения уродинамики. Патологическое ремоделирование (уменьшение гладкомышечных элементов и увеличение соединительной ткани) структур собирательной системы имеет тенденцию к нарастанию с возрастом. Коэффициент корреляции с возрастом составил 0,57 ($p=0,03$).

Отмечаемый в основной группе разброс значений морфометрических и фотокolorиметрических показателей в пределах выделенных возрастов отражает полиморфизм тканевых изменений в лоханке при гидронефрозе, имеющих одинаковую направленность (усиление дистрофических и фиброзных изменений), но разную выраженность, что определяет разный уровень функциональных возможностей лоханки, который проявляется вариабельностью показателей ДУПГ (Ка, Ко) при одинаковой степени обструкции ПУС и определяет разный вариант уродинамики по ДУПГ.

Кроме того, при анализе возрастной динамики морфометрических параметров структурных компонентов стенки прилоханочного отдела мочеточника (ПУС) также была отмечена положительная взаимосвязь между возрастом, толщиной подслизистого слоя и мышечной оболочки ПУС у детей контрольной группы ($r=0,71$; $p=0,04$). При гидронефрозе не выявлено значимой корреляции толщины этих слоев с возрастом ($r=0,37$; $p<0,05$), наблюдался широкий разброс индивидуальных значений морфометрических показателей, что, вероятно, связано с разной этиологией стеноза/обструкции ПУС и различной степенью патологических изменений. У детей грудного возраста контрольной группы толщина мышечного слоя стенок ПУС в два раза меньше, чем в три года. Толщина подслизистой основы ($113,5 \pm 25,2$ мкм) и мышечной оболочки ($171,53 \pm 32,4$ мкм) ПУС по аутопсийным препаратам была в 2-3 раза тоньше, чем в инцизионных ($252,6 \pm 42,6$ и $459,5 \pm 52,1$ мкм соответственно). Высокие показатели СМК (от 1,19 до 1,28) свидетельствуют о преобладании фиброзно-склеротических изменений, о повышенном содержании коллагена во всех основных оболочках ПУС у больных с гидронефрозом, что согласуется с

результатами ранее опубликованных гистоморфометрических исследований ПУС при гидронефрозе [117,214].

4.2. Морфо-уродинамические параллели при врожденном гидронефрозе у детей грудного и раннего возраста

Детальный анализ результатов диуретической пиелозографии (ДУПГ), представленный в главе 3 (раздел 3.4.), показал, что тяжесть расстройств уродинамики ВМП при гидронефрозе определяется не только степенью обструкции ПУС, но и выраженностью дисфункции лоханки, определяющей при одной и той же степени нарушения дренажной функции ПУС обструктивно-гипертензионный (ОГВ) или обструктивный (ОВ) вариант уродинамики ВМП. Данный факт подтверждает наличие слабой прямой связи между значениями переменных K_a и K_{pus} ($r = 0,43$), K_o и K_{pus} ($r = 0,40$) при ОГВ и ОВ.

Проведено изучение связи между выраженностью уродинамических проявлений обструкции ПУС по ДУПГ и результатами морфометрических исследований стенки лоханки у 20 из 24 пациентов, оперированных по поводу гидронефроза II-III степени SFU (ДУПГ не выполнялась 4-м пациентам с гидронефрозом IV степени).

Количественная характеристика разных вариантов нарушения уродинамики ВМП, каждый из которых определяется функциональной состоятельностью и адаптационными возможностями лоханки и ПУС в обеспечении транспорта мочи в условиях медикаментозной полиурии, представлена в таблице №19.

Как видно из данных табл. №19, при отсутствии существенной разницы в средних значениях транзитного коэффициента ПУС (K_{pus}) нарушение функционального состояния лоханки при ОГВ у 9 пациентов со II ($n=3$) и III ($n=6$) степенью гидронефроза выражалось в низком комплаенсе (в низком уровне податливости (растяжимости)) стенок лоханки возросшему объему мочи (в среднем на 44%) и в недостаточности эвакуаторных ее возможностей по преодолению обструкции ПУС (в среднем на 56%). На снижение адаптационной способности лоханки к увеличению своего объема в ответ на форсированный диурез указывала и обратная связь между значениями двух переменных K_a и

постфуросемидовым приростом ΔV_n исходного объема лоханки ($r = -0,53$) (глава 3, раздел 3.4).

Таблица №19

Показатели диуретической пиелозографии у детей с разным вариантом нарушения уродинамики верхних мочевых путей (n=20)

Коэффициенты ДУПГ	Нормативные значения коэффициентов	Варианты нарушения уродинамики ВМП по ДУПГ		
		ОГВ (n=9)	ОВ (n=7)	ДАВ (n=4)
Коэффициент эффективности опорожнения лоханки (K_o)	$1,00 \pm 0,31$ (0,93-1,07)	$0,44 \pm 0,19$ (0,16-0,84)	$0,30 \pm 0,12$ (0,08-0,52)	$0,37 \pm 0,11$ (0,14-0,45)
Коэффициент адаптации лоханки (K_a)	$1,00 \pm 0,31$ (0,93-1,07)	$0,56 \pm 0,24$ (0,13-0,88)	$1,93 \pm 0,68$ (0,87-3,15)	$4,99 \pm 1,44$ (3,57-7,31)
Транзиторный коэффициент ПУС (K_{pus})	$1,00 \pm 0,31$ (0,93-1,07)	$0,29 \pm 0,14$ (0,08-0,56)	$0,32 \pm 0,16$ (0,25-0,73)	$1,95 \pm 0,67$ (1,01-2,93)

Примечание: ОГВ - обструктивно-гипертензионный вариант, ОВ - обструктивный вариант, ДАВ - дезадаптационный вариант нарушения уродинамики ВМП

Морфологическими признаками, характеризующими морфогенез лоханки при ОГВ, были: неравномерная гипертрофия малоизмененных миоцитов и отдельных гладкомышечных волокон на фоне очагово-диффузного фиброза мышечной оболочки и подслизистой основы. Изменение миоархитектоники (дезорганизация миоцитов), увеличение содержания соединительной ткани (эластина, коллагена) во всех оболочках лоханки приводит к ригидности ее стенок. Понижению эластичности лоханки соответствовало и снижение оптической плотности ее соединительнотканых структур. Значения СМК были выше возрастных нормативов и составляли в среднем $1,21 \pm 0,03$.

Незрелость тканевых структур, разнородность миоцитов, повышение содержания эластина и коллагенизация тканей стенки лоханки определяют не только предел ее растяжимости, но и снижение физиологической способности к сокращениям.

Несмотря на качественно однотипный характер патологических изменений стенки лоханки при ОГВ и ОВ, при ОВ наряду с явлениями компенсаторно-приспособительного характера усиливаются дистрофические и атрофические изменения миоцитов. Основным морфологическим отличием при ОВ было сочетание гипотрофии/атрофии гладких миоцитов и умеренного перимускулярного склероза, которые определяли снижение сократительной способности лоханки при данном варианте ДУПГ. Среди детей с ОВ нарушения уродинамики отмечены более высокие значения СМК ($1,24 \pm 0,05$).

Уродинамические проявления дисфункции сократительной активности лоханки по ДУПГ у 7 пациентов с ОВ (со II ($n=3$) и III ($n=4$) степенью гидронефроза) были выражены в большей степени, чем у пациентов с ОГВ, и заключались в снижении эффективности опорожнения лоханки (K_o) в среднем на 70% (при ОГВ – 56%) при отсутствии нарушений ее резервуарной способности ($K_a > 1$). В отличие от ОГВ, при ОВ на сохранность адаптационных возможностей лоханки к повышенному потоку мочи на фоне обструкции ПУС, позволяющих поддерживать низкий уровень внутрилоханочного давления при нарушении проходимости ПУС (по K_{pus}) в среднем на 68%, указывает отсутствие связи постфуросемидового прироста (ΔV_{10} , ΔV_n) от исходного объема лоханки (V_i), положительные связи между ΔV_{10} и K_a ($r = 0,66$), ΔV_{max} и K_a ($r = 0,49$).

У четверых больных с гидронефрозом II ($n=2$) и III ($n=2$) степени и дезадаптационным вариантом (ДАВ) уродинамики по ДУПГ нарушение адаптации лоханки проявлялось в выраженной дилатации в ответ на диуретик ($K_a = 4,99 \pm 1,44$) и снижении сократительной функции (по K_o) в среднем на 63% при отсутствии нарушений проходимости ПУС ($K_{pus} = 1,95 \pm 0,67$). На гистологическом уровне патологические изменения лоханки при ДАВ характеризовались хаотичным расположением гладкомышечных пучков в составе мышечной оболочки, наличием большого числа мелких, малодифференцированных миоцитов, окруженных рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью, неоднородной по степени зрелости.

Значения СМК ($1,18 \pm 0,02$) незначительно отличались от возрастной нормы. Более низкие значения СМК при ДАВ, в отличие от ОГВ и ОВ, определялись слабой дифференцировкой соединительнотканых и мышечных структур стенки лоханки.

Результаты корреляционного анализа показали прямую взаимосвязь между тяжестью нарушения уродинамики ВМП по ДУПГ и морфометрическими характеристиками лоханки. Морфометрические изменения стенки лоханки (фиброз по СМК) соответствовали ее функциональным параметрам (K_a , K_o) по данным ДУПГ, выполненной до пластической операции ($r = 0,88$ и $r = 0,79$, $p < 0,05$, соответственно) и были сопряжены с усилением тяжести расстройств уродинамики ВМП (по СБ). Более высокие значения СМК, как было отмечено выше, наблюдались преимущественно среди детей с ОВ и ОГВ уродинамики, соответственно $1,24 \pm 0,05$ и $1,21 \pm 0,03$.

Из приведенных данных следует, что патологические изменения гистоструктур стенки лоханки выражены в той или иной степени у всех больных с гидронефрозом на фоне обструкции ПУС. Выраженность компенсаторно-приспособительных изменений (гипертрофия и атрофия миоцитов), перимускулярного фиброза, разрастания соединительной ткани в подслизистой основе варьирует также, как и степень изменений показателей ДУПГ.

Различия в морфологии (структурная незрелость, коллагенизация) являются причиной разнообразных проявлений изменений функционального состояния лоханки (резервуарной и эвакуаторной ее функции) по данным ДУПГ (K_a , K_o) среди детей не только с разным, но и с однотипным вариантом нарушения уродинамики ВМП (см. табл. № 19).

Ретроспективное сопоставление результатов морфометрии стенки лоханки у оперированных детей с разными вариантами нарушения уродинамики показало, что степень гидронефроза и тяжесть нарушения уродинамики ВМП у детей раннего возраста определяется не только выраженностью обструкции ПУС, но и недостаточной миогенной компенсаторной реакцией лоханки в результате возрастного несовершенства соединительнотканых и мышечных структур их

стенок. Патологическое ремоделирование приводит к снижению сократительной функции лоханки, повышению ригидности ее стенок, что определяет предел растяжимости лоханки и прогрессирование гидронефроза.

Таким образом, исследование возрастных особенностей толщины слоев и динамики дифференцировки гладких миоцитов в первые годы жизни показало, что толщина слоев лоханки и другие морфометрические параметры характеризуются определенными возрастными и индивидуальными изменениями, степень выраженности которых на раннем этапе постнатального онтогенеза неодинакова. В течение всего периода детства происходит дозревание соединительнотканых и мышечных структур лоханки и мочеточника, наиболее интенсивное в период 1-6 и 12-24 месяцев.

В условиях нарушения нормального оттока мочи из почки процессы возрастного физиологического становления морфоструктур лоханки подвержены изменениям. Структурные изменения тканей лоханки с незавершенным морфогенезом имеют однонаправленный характер (дегенеративно-дистрофические изменения миоцитов, увеличение перимускулярного фиброза и повышение количества соединительной ткани в подслизистой основе), но разную выраженность, степень которой определяет особенности ее функционирования и тяжесть расстройств уродинамики в каждом конкретном случае с обструкцией ПУС. В результате структурной перестройки происходит снижение биомеханических свойств стенки лоханки (сократимость, податливость), которое можно расценить как фактор риска прогрессирования гидронефроза.

Установленная взаимосвязь степени тяжести нарушений уродинамики ВМП (по СБ) с морфо- и фотоколориметрическими характеристиками выраженности фиброза (СМК, плотность окрашивания мышечной ткани и подслизистой основы) лоханки и ПУС доказывают возможность использования предложенной нами общей балльной системы оценки функциональной недостаточности «лоханка–ПУС» (ФН ВМП) по ДУПГ в качестве маркера морфологических изменений ВМП у детей грудного возраста и раннего детства с гидронефрозом.

ГЛАВА 5

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОГО БУЖИРОВАНИЯ ПУС И СТЕНТИРОВАНИЯ ЛОХАНКИ У ПАЦИЕНТОВ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ВРОЖДЕННЫМ ГИДРОНЕФРОЗОМ

Не получив должных ответов от использования методов стандартной статистики, было принято решение об использовании численных методов и математического моделирования для решения поставленной задачи.

5.1. Математическое моделирование вероятности успешности ТУС

Учитывая неоднородность массива качественных и количественных параметров (данных анамнеза, клинико-лабораторных и лучевых методов обследования), его размер (25 показателей), включающий большое количество степеней свободы, для определения наиболее значимых предикторов результативности ТУС были использованы численные методы (логистическая регрессия для определения весового значения параметров) и математическое моделирование.

Поставленная задача решалась следующим образом: среди имеющихся параметров выделены независимые друг от друга и в дальнейшем они рассматривались как независимые, свободные переменные. Положительные и отрицательные результаты проведенного лечения считались имеющейся в распоряжении выборкой данных.

Используя инструмент логистической регрессии, согласно уравнению (1), выполнен поиск наиболее значимых параметров, влияющих на потенциальный успех операции. На основании проведенных измерений спрогнозирован успех или неуспех планируемого эндоскопического вмешательства (ТУС).

Набор измерений, выполненных для каждого пациента, считался вектором свободных параметров $X = [x_1 \dots x_n]$, где n – количество выбранных свободных параметров. Результаты операции оценивали по бинарной переменной $y \in \{0,1\}$, где «0» означает неуспех операции, а «1» - ее успех. Тогда, в принятой модели

логистической регрессии, зависимость между исходом операции и измеренными параметрами выражалась как:

$$y = \text{logit}^{-1}(z) + \epsilon = \frac{1}{1+e^{-z}} + \epsilon. \quad (1)$$

$$z = b_0 + \sum_{j=1}^n b_j x_j \quad (2)$$

При этом переменная z – обозначает промежуточное предсказанное значение успеха или неуспеха операции (построенное по коэффициентам, присвоенным параметрам на данном этапе исследования), ϵ – остаточная погрешность, определяемая размером выборки, остаточными ошибками, неточностями имеющихся измеренных значений и т.д.

Используя заданную выборку, была поставлена следующая задача: получить значения, разница которых с имеющимися значениями результатов операции, была бы минимальной.

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}} \quad (3)$$

Для этого построен итерационный алгоритм, который на каждом шаге своей работы уточнял значения вектора $B = [b_0, b_1 \dots b_n]$ – коэффициентов, присваиваемых каждому имеющемуся параметру. Следует отметить, что по завершению работы алгоритма, величина каждого отдельного взятого коэффициента соответствовала значимости влияния параметра, которому он соответствовал, на результат операции эндоскопического вмешательства.

Для первого шага работы заданы начальные значения вектора $B = [b_0, b_1 \dots b_n]$, по формуле:

$$b_1 \dots b_n = 0, b_0 = \log\left(\frac{\bar{y}}{1-\bar{y}}\right), \text{ где } \bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i.$$

Алгоритм поиска коэффициентов работал следующим образом:

- 1) с использованием вектора B вычисляли значение $Z = Xb$;
- 2) определяли восстановленное значение выборки проведенных операций

$$p = \frac{1}{1+e^{-Z}};$$

- 3) вычисляли вектор значений зависимой переменной для текущего шага линейной регрессии $u = Z + \frac{y-p}{w}$, где $w = p(1-p)$ – вектор весов значений зависимой переменной;
- 4) проводили поиск новых коэффициентов для следующего шага методом наименьших квадратов $B = (X^T W X)^{-1} X^T W u$, где W – диагональная матрица весов w .

Вычисления повторяли до тех пор, пока не достигали заранее определенного значения: $|B_{\text{текущее}} - B_{\text{предыдущее}}| \leq \Delta B$.

Проверку проводили путем подстановки имеющихся измерений к полученным коэффициентам, при условии совпадения предсказаний успеха или неуспеха операции с фактическими результатами в выборке.

Реализация данного алгоритма проводилась с использованием программных средств пакета MATLAB. Нужные значения коэффициентов получены. Значения для прогнозирования шанса на успех операции с использованием полученных коэффициентов, по сравнению с фактическим результатом операции на основании имеющейся выборки данных, приведены в таблице №20.

Таблица №20

Сравнение предсказанных алгоритмом результатов с фактическими результатами ТУС

Предсказанный алгоритмом результат (вероятность успеха операции)	Фактический результат (1 = успех операции; 0 = неуспех операции)
0,9990000000000000	1
0,000459115012793044	0
0,9990000000000000	1
6,38929298134188e-226	0
1,21114721574891e-119	0
0,9990000000000000	1
0,999835850075958	1
0,00125482420504031	0
0,9990000000000000	1
3,57155841601957e-12	0
0,000165021974245260	0
0,9990000000000000	1

Продолжение таблицы №20	
Предсказанный алгоритмом результат (вероятность успеха операции)	Фактический результат (1 = успех операции; 0 = неуспех операции)
0,9990000000000000	1
0,000971235012413932	0
0,9990000000000000	1
0,9990000000000000	1
0,999444803279133	1
0,9990000000000000	1
0,999534613486525	1
0,9990000000000000	1
5,06155866609270e-142	0
0,9990000000000000	1
0,999979879527650	1
0	0

Результат предсказаний алгоритма очень близко совпадает с фактически полученными исходами проведенных операций. Нужные значения коэффициентов были подобраны путем проведения последовательных итераций работы алгоритма, наиболее значимые отражены в таблице №21.

Таблица №21

Значения коэффициентов для рассматриваемых параметров, полученные в ходе работы алгоритма

№ цикла / значение коэффициента	0	1	10	50	200	350
b0	0.518	7,13	165,57	328,60	690,26	1100,57
b1	0	0,03	0,82	2,04	5,97	11,31
b2	0	-2,42	-48,40	-94,87	-209,57	-339,80
b3	0	-63,42	-276,92	-555,36	-852,50	-698,57
b4	0	100,24	431,30	863,30	1295,70	1005,37
b5	0	0,66	0	31,58	80,78	136,93
b6	0	0,23	1,86	5,49	19,99	31,31
b7	0	-0,03	-0,38	-0,96	-2,69	-4,38
b8	0	-0,24	-4,52	-10,05	-23,46	-32,90
b9	0	3,12	-24,48	-50,31	113,97	258,71
b10	0	-1,91	-42,65	-91,72	-239,08	-403,43
b11	0	2,43	54,78	117,94	294,57	506,60

В качестве показателя точности работы составленного алгоритма введена максимальная ошибка прогноза для каждого элемента выборки:

$$\Delta = \max [|p_i - y_i|]$$

При увеличении числа итераций алгоритма (количество произведенных уточнений коэффициентов) данный показатель уменьшался (рисунок №27).



Рисунок №27. График количества необходимых итераций для уточнения значений коэффициентов

Таким образом, начиная с определенной итерации, дальнейшие уточнения коэффициентов не приводили к значительному улучшению общего результата. В этой точке алгоритм завершал свою работу и значения коэффициентов принимались как окончательные. Выявлены наиболее значимые для прогнозирования параметры (таблица № 22).

Наибольшее влияние на вероятность успеха имели параметры ДУПГ: V_i (исходный объем лоханки), pV_{no} (прогнозируемый объем лоханки на 10 минуте), K_{pus} , K_a – их суммарный вес составляет 91,84%.

На возраст, степень гидронефроза по SFU (ΔV_{n10} мин, V_{nmax} , T_n , ΔV_{o10} , K_o) и другие зависимые переменные диуретической пиелозографии приходится 7,51%.

Таким образом, в прогнозе вероятности успеха из 25 параметров участвуют только 11, общий вес которых составил 99,35% от общего массива. Вклад остальных 14 параметров составил 0,65%, поэтому они были исключены из таблицы №22.

Таблица №22

Весовые значения коэффициентов, определяющие эффективность ТУС

Коэффициенты	Величина, к которой относится коэффициент	Значение
b0	Свободный коэффициент	1100,57
b1	Возраст	11,31
b2	Степень тяжести ГН (по SFU)	-339,80
b3	V_i	-698,57
b4	pV_{n0}	1005,37
b5	$\Delta V_{n10\text{мин}}$	136,93
b6	$V_{n\text{max}}$	31,31
b7	T_n	-4,38
b8	ΔV_{o10}	-32,90
b9	K_o	258,71
b10	K_a	-403,43
b11	K_{pus}	506,60

Полученные данные были «оформлены» в программный комплекс, далее – «прогностический калькулятор», который в процентном отношении отображает вероятность успеха ТУС. В качестве потенциально положительного результата ТУС принимается вероятность его успеха по прогностическому калькулятору – не менее 75%.

Для прогностического калькулятора разработан доступный пользователю любого уровня интерфейс, в котором отражены основные показатели ввода данных (рисунок №28).

Параметр	Значение
Возраст	36
Степень тяжести	2
Vl	4.9
pVn0	3.07
$\Delta Vn10_{\text{мин}}$	2.1
Vnmax	9.0
Tn t	20
$\Delta Vo10$	2.9
Ko	0.7
Kl	0.67
Krus	0.93

Составить Гипотезу

Вероятность успеха

Высокая вероятность успеха. Операция рекомендуется

Рисунок №28. Изображение интерфейса прогностического калькулятора

Прогностический калькулятор предложен в качестве вспомогательного инструмента в принятии клинического решения и выборе метода лечения детей с гидронефрозом.

До введения калькулятора в практику врача было необходимо проверить его клиническую эффективность. Используя, разработанный калькулятор в качестве инструмента ретроспективного анализа, мы оценили исходные результаты обследования группы детей, которым проведено ТУС в период 2006-2010г. У больных с изначально положительным результатом ТУС прогноз успешности по калькулятору был выше 75%. У детей, которым в течение 24 месяцев с момента ТУС проведена пиелопластика - прогноз вероятности успешности ТУС не превышал 19%.

Для оценки диагностической эффективности работы калькулятора был проведён ROC-анализ (receiver operating characteristics). Данный метод позволяет оценить взаимоотношение чувствительности и специфичности полученных нами данных в бинарной системе и визуализировать его в виде ROC кривой в прямоугольной системе координат (SPSS 10). Для численной оценки вычисляли показатель AUC - Area Under Curve (рисунок № 29).

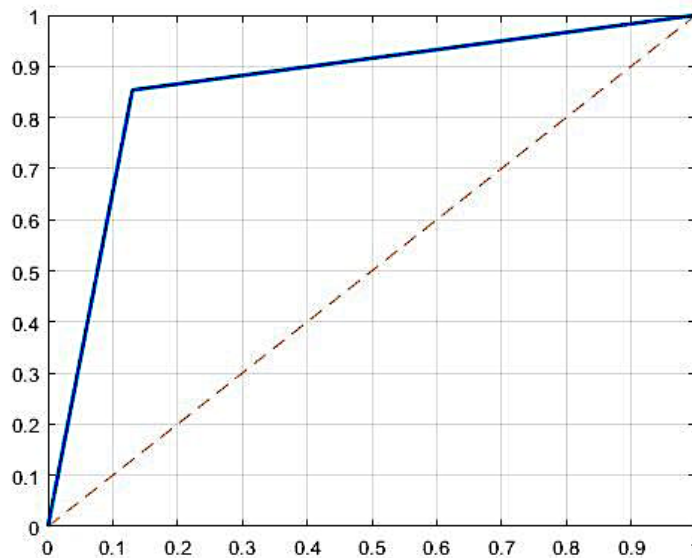


Рисунок №29. ROC-кривая, построенная на основании серии прогнозов прогностического калькулятора, сопоставленной с фактическими результатами лечения детей в период 2011-2018 гг

Диагональ на графике отображает полное отсутствие информативности прогностического метода. У построенной модели коэффициент $AUC = 0.8616$, (95% доверительный интервал 0,758-0,914) что соответствует высокой точности определения прогноза результата ТУС на дооперационном этапе обследования. При этом чувствительность равнялась 92,7%, специфичность – 86,2%.

5.2. Проспективная оценка эффективности разработанной математической модели прогнозирования вероятности успеха ТУС в коррекции нарушений уродинамики верхних мочевых путей

Разработанный прогностический калькулятор был внедрён в практику отделения с 2019 года и используется в обследовании детей с первично диагностированным гидронефрозом.

Проспективную группу (2019–2021 гг) составил 21 пациент (мальчики - 15, девочки - 6) в возрасте 3-36 мес ($10,3 \pm 7,1$ мес) с односторонним гидронефрозом II (n=11) и III (n=10) степени SFU. Основные характеристики пациентов представлены в таблице №23.

Дети до 12 месяцев составляли 76,2% (n=16). ОГВ нарушения уродинамики ВМП по ДУПГ установлен у 3 детей с III степенью гидронефроза, ОВ – у 8 детей

со II (n=2) и III (n=6) степенью, ДАВ имели 10 пациентов со II (n=9) и III (n=1) степенью.

Таблица №23

Характеристики пациентов проспективной части исследования

Показатель	Значение, n (абс)
<i>Количество детей</i>	21
<i>Девочки/мальчики</i>	6/15
<i>Возраст:</i>	10,3±7,1
3-6 месяцев	8
6-12 месяцев	8
12-24 месяцев	4
24-36 месяцев	1
<i>Степень гидронефроза (SFU):</i>	
II степень	11
III степень	10
<i>Вариант уродинамики ВМП по ДУПГ:</i>	
Обструктивно-гипертензионный (ОГВ)	3
Обструктивный (ОВ)	8
Деадаптационный (ДАВ)	10

Учитывая данные ретроспективного анализа эффективности ТУС, критериями исключения из исследования были пациенты с тяжелой степенью дисфункции ВМП, оцененной по балльной системе (СБ 10-12).

Степень тяжести дисфункции ВМП, оцененная по балльной системе оценки коэффициентов ДУПГ, представлена в таблице №24.

Незначительную степень тяжести нарушения уродинамики ВМП (по СБ) имели большинство пациентов с ДАВ, умеренную и выраженную степень функциональной недостаточности системы «лоханка-ПУС» – больные с исходно ОГВ и ОВ.

Степень тяжести нарушений уродинамики ВМП (по СБ) при разных вариантах ДУПГ у детей проспективной группы

Степень дисфункции ВМП (по СБ)	Вариант нарушения уродинамики ВМП по ДУПГ			Итого (абс)
	Обструктивно-гипертензионный	Обструктивный	Деадаптационный	
Легкая (0-3 балла)	–	1	7	8
Умеренная (4-6 баллов)	1	4	2	7
Выраженная (7-9 баллов)	2	3	1	6
Тяжелая (10-12 баллов)	–	–	–	–
Итого (абс):	3	8	10	21

При расчете вероятности успешности ТУС по «прогностическому калькулятору» – низкую вероятность успеха (<15%) имели 5 пациентов с III степенью гидронефроза, один из них – с ОГВ умеренной степени нарушения уродинамики (СБ 6 баллов), 4 – с выраженной степенью дисфункции ВМП (СБ 7-9 баллов) при ОВ (n=2) и ОГВ (n=2). Всем больным была выполнена лапароскопическая пиелопластика, причинами обструкции ПУС были: стеноз ПУС (n=3), высокое отхождение мочеточника (n=2).

Остальные 16 пациентов согласно «прогностическому калькулятору» имели высокую вероятность успеха ТУС (> 75%). В течение года после ТУС у двух детей с исходно II степенью гидронефроза и ОВ с умеренной дисфункцией ВМП отмечено ухудшение уродинамики и нарастание степени гидронефротической трансформации, что потребовало выполнение пиелопластики. Причиной обструкции ПУС в одном случае был aberrantный нижнеполярный сосуд, в другом – протяженная дисплазия проксимального отдела мочеточника.

У остальных 14 пациентов с исходно II (n=9) и III (n=5) степенью гидронефроза на протяжении двух лет после ТУС сохранялись положительные анатомо-функциональные изменения. Полное восстановление уродинамики с

разрешением гидронефроза произошло у 7 пациентов с ДАВ, имевших исходно легкую степень функциональной недостаточности лоханки, СБ ($2,24 \pm 0,62$) снизился до нормальных значений – $0,98 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Близкие к норме значения СБ ($1,95 \pm 0,05$; $p < 0,05$) отмечены у одного ребенка с исходно ОВ легкой степени и у 3 пациентов с исходным ДАВ умеренной ($n=2$) и выраженной ($n=1$) степенями. Достоверное снижение функциональной недостаточности ВМП до легкой степени наблюдали у 3 пациентов с исходно ОВ нарушения уродинамики умеренной ($n=2$) и выраженной ($n=1$) степени – снижение СБ до $2,42 \pm 0,22$ ($p < 0,05$).

Ниже приведены примеры определения прогноза вероятности «успеха ТУС» по прогностическому калькулятору, определившего тактику лечения.

Клинический пример №1 (высокая вероятность успеха ТУС по калькулятору).

Б. Александр А. 4 мес, история болезни № 10832, находился на обследовании в отделении урологии с 10.10. по 20.10.2018 год по поводу гидронефроза слева, выявленного при плановом УЗИ в возрасте двух месяцев. Госпитализирован в ДГКБ №9 для уточнения причины гидронефротической трансформации.

УЗИ: контуры почек четкие, ровные четкие. Размеры почек: правая - 57×21 мм; левая почка - 70×23 мм, лоханка 18 мм, все группы чашечек 10-15 мм, толщина почечной паренхимы в среднем сегменте (ТПСС) - 6 мм, кортико-медуллярная дифференцировка (КМД) паренхимы выражена хорошо. Мочеточники не расширены. Заключение: Гидронефроз 3 степени SFU.

Экскреторная урография: функция почек своевременная, удовлетворительная. Левая почка – 72×25 мм, размеры лоханки - 18×22 мм, большие и малые чашечки расширены. Эвакуация контрастного вещества замедлено. На отсроченной урограмме через 2 часа - высокая степень контрастирования чашечно-лоханочной системы слева. Мочеточник контрастирован цистойдом слева в средней трети. Заключение: Гидронефроз слева 3 степени (рисунок №30).



Рисунок №30. Урограмма больного А. Гидронефроз слева 3ст.

Цистография: данных за пузырно-мочеточниковый рефлюкс нет.

Диуретическая пиелозохография: эвакуаторная функция лоханки снижена на 67% ($Ko=0,33$), резервуарная функция лоханки снижена на 67% ($Ka=0,33$), проходимость ПУС мочеточника нарушена на 19% ($Kpis=0,19$).

Расчет суммарного балла (СБ) функциональной недостаточности ВМП:

$Kpis = 0,19$ – 4 степень отклонения от нормы (4 балла),

$Ka = 0,33$ – 3 степень отклонения от нормы (3 балла),

$Ko = 0,33$ – 3 степень отклонения от нормы (3 балла).

СБ=10 баллов, что соответствует тяжелой степени нарушения уродинамики ВМП.

Заключение: Обструктивный вариант нарушения уродинамики, тяжелая степень дисфункции ВМП (рисунок №31).

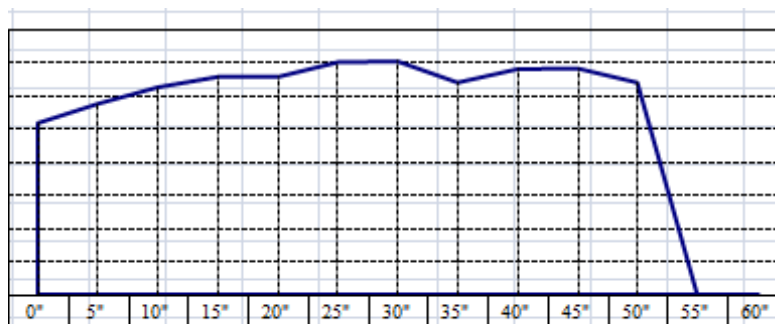


Рисунок №31. Обструктивный вариант нарушения уродинамики ВМП до ТУС (кривая «наполнения-опорожнения» лоханки)

Для определения индивидуального прогноза вероятности успеха ТУС необходимые показатели внесены в калькулятор, получена высокая вероятность успеха ТУС (более 75%). Рисунок №32.

Рисунок №32. Изображение интерфейса "прогностического калькулятора" с параметрами пациента до трансуретрального стентирования

Выполнено трансуретральное стентирование мочеточника с дренированием лоханки высоким стентом №5Ch. Через месяц стент был удален.

По данным УЗИ в динамике в течение 1 года после ТУС отмечалось уменьшение степени эктазии лоханки до 15 мм, чашечек до 5-7 мм, рост почечной паренхимы (ТПСС - 8 мм), КМД выражена хорошо.

По результатам экскреторной урографии через 1 год: функция почек своевременная, левая почка – 75×28мм, размеры лоханки - 16×25мм, чашечки расширены максимально до 7 мм. На урограмме через 30 минут отмечается контрастирование мочеточника слева в н/3 цистоидом, выведение КВ не нарушено. Гидронефроз слева (рисунок № 33).



Рисунок №33. Урограмма больного А. через 12 месяцев после ТУС

Функциональная результативность ТУС подтверждена данными ДУПГ, выполненной через 24 месяца после ТУС.

Диуретическая пиелозохография: эвакуаторная функция лоханки снижена на 67% ($Ko=0,58$), резервуарная функция лоханки не снижена ($Ka=2,46$), проходимость ПУС мочеточника нарушена на 19% ($Kpis=0.92$).

Расчет суммарного балла (СБ) функциональной недостаточности ВМП (ФН ВМП):

$Kpis = 0.92$ – 1 степень отклонения от нормы (1 балл),

$Ka = 2,46$ – 0 степень отклонения от нормы (0 балла),

$Ko = 0,58$ – 2 степень отклонения от нормы (2 балла).

СБ=3 балла, что соответствует легкой степени нарушения уродинамики ВМП.

Заключение: Деадаптационный вариант нарушения уродинамики, легкая степень дисфункции лоханки.

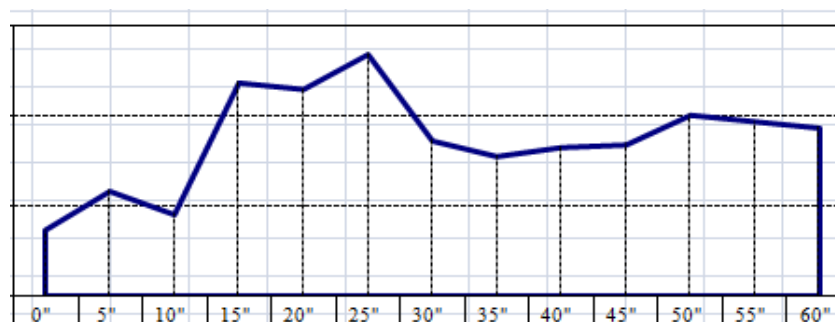


Рисунок №34. Кривая ДУПГ больного А. через 24 месяца после ТУС

Клинический пример №2 (низкая вероятность успеха ТУС по калькулятору)

Ребенок Лука В., 1 год 3 месяца. История болезни №10801. Находился на обследовании в отделении урологии с 03.02.2019г. по 12.02.2019г. с диагнозом гидронефроз слева. При УЗИ плода на 32 недели беременности выявлена пиелозктазия слева. По данным УЗИ в динамике

отмечено увеличение степени эктазии чашечно-лоханочной системы (ЧЛС). В связи с чем направлен на обследование в стационар.

УЗИ: Почка правая - 60х25 мм, ЧЛС не расширена. Почка левая - 70х32 мм, лоханка 30 мм, малые и большие чашечки расширены до 11 мм, ТПСС – 7 мм, КМД снижена. Мочеточники не визуализируются. Эхо-признаки нижнесеgmentарного сосуда в области левого ПУС.

Цистография: данных за пузырно-мочеточниковый рефлюкс нет.

Диуретическая пиелозография: эвакуаторная функция лоханки снижена на 94% ($Ko=0,06$), резервуарная функция лоханки увеличена на 1% ($Ka=0,99$), проходимость ПУС мочеточника нарушена на 89% ($Kpis=0,11$).

Расчет суммарного балла (СБ) функциональной недостаточности ВМП:

$Kpis = 0,11$ – 4 степень отклонения от нормы (4 балл),

$Ka = 0,99$ – 0 степень отклонения от нормы (0 балла),

$Ko = 0,06$ – 4 степень отклонения от нормы (4 балла).

$СБ=8$, что соответствует выраженной степени нарушения уродинамики ВМП.

Заключение: Обструктивный вариант нарушения уродинамики, выраженная степень дисфункции ВМП (рисунки №35).

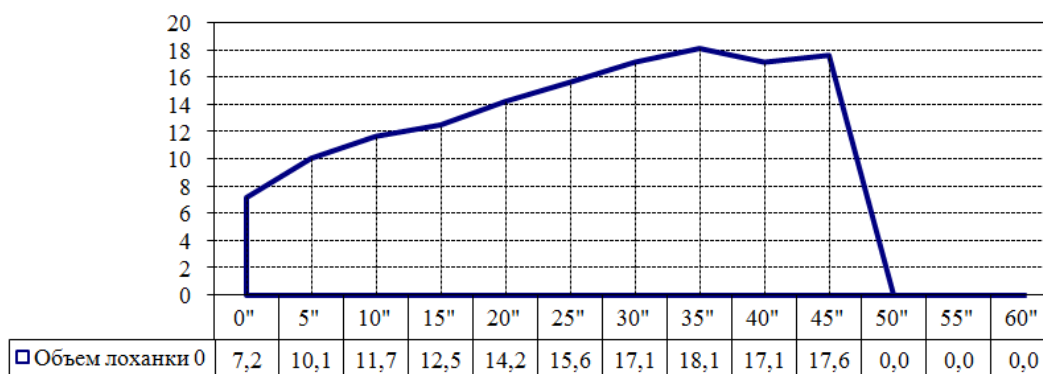


Рисунок №35. Кривая ДУПГ больного В. до лечения

Для определения индивидуального прогноза вероятности успеха ТУС необходимые показатели внесены в калькулятор, получена низкая вероятность успеха ТУС (менее 15%). Рисунок №36.

Test a patient

Возраст: 4

Степень тяжести: 3

V_t : 6,5

$pVn0$: 1,9

$\Delta Vn10min$: 3,7

$Vnmax$: 17,9

$Tn t$: 35

$\Delta Vo10$: 0,7

Ko : 0,19

Kt : 1,94

$Kpis$: 0,37

Составить Гипотезу

Вероятность успеха

Низкая вероятность успеха. Операция не рекомендуется

Рисунок №36. Расчет вероятности успеха ТУС пациента А.

Компьютерная томография почек с контрастным усилением: функция почек своевременная, удовлетворительная. Левая почка – 64х27мм, размеры лоханки 25х28мм. Все

группы чашечек расширены до 12мм. Гидронефротическая трансформация 3ст слева на фоне вазоренального конфликта.

Выполнена лапароскопическая антевазальная пиелопластика ПУС слева. Причина гидронефроза - нижнеполярные aberrantные сосуды.

Как показывают результаты проспективной части исследования, использование математической модели для расчета индивидуальной вероятности успеха предполагаемого проведения трансуретрального стентирования мочеточника и дренирования лоханки позволила повысить эффективность его использования с 60,3% до 87,5%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденный гидронефроз, определяющий изолированное расширение полостной системы почки разной степени выраженности, является наиболее распространенным видом обструктивных уропатий, диагностируемых пренатально.

Несмотря на внедрение в клиническую практику новых методов диагностики обструкции ПУС, в настоящее время остается актуальной проблема выбора тактики ведения детей с данной патологией в раннем постнатальном периоде, срока проведения операции.

Структурно-функциональная незрелость мочевой системы, свойственная детям при рождении [7,60,65,166,224,229], определяет не только возможность спонтанного регресса гидронефроза [88,98,118,199,208,243], но также может оказывать влияние на специфику формирования индивидуального «профиля» нарушения уродинамики, что обуславливает сложности в однозначной трактовке результатов существующих диагностических тестов по оценке причины гидронефротической трансформации, определяющей прогноз и тактику лечения, особенно в младенческом возрасте [59,149,179,225,256].

Выбор метода лечения имеет много нюансов в отношении подхода, степени инвазивности и сроков выполнения операции. Задачи лечения остаются прежними: устранить обструкцию мочеточника, сохранить или улучшить функцию почки и обеспечить ее нормальное развитие.

Эндоскопическая коррекция обструкции ПУС с использованием баллонной дилатации [25,193,247,251], бужирования и/или стентирования мочеточника [8, 11,43,52,202,246] основана на недостаточной сформированности гистоструктур ПУС [54,65,88,118,199,231]. Эффективность данных технологий с малой инвазивностью и низкой травматичностью составляет 60-80% [193,251], что подтверждает возможность их использования в качестве метода первой линии лечения детей раннего возраста с гидронефрозом.

Наиболее безопасным считается трансуретральное стентирование ПУС, однако, для повышения результативности данной методики требуется

тщательное определение показаний к ее выполнению. Ретроградное стентирование функционально используется для восстановления или поддержания проходимости мочеточника. Отток мочи из почки происходит не только через центр полого стента, а также вокруг мочеточникового стента, что приводит к пассивному расширению пиелоуретерального соединения [202].

В отделении урологии ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского за период 2006-2018гг. накоплен опыт лечения детей первых 3-х лет жизни с использованием трансуретрального стентирования мочеточника с дренированием лоханки, который требовал клинического осмысления, детального анализа причин, определяющих разный исход и эффективность по восстановлению нарушений уродинамики ВМП. По нашему мнению, для повышения показателей успеха этого эндоскопического вмешательства необходима разработка диагностических критериев правильного отбора пациентов с лучшей функциональной морфологией тканей стенки лоханки/ПУС.

Актуальность изучения закономерностей структурной организации функционально значимых для уродинамики отделов ВМП (лоханка, ПУС) в раннем постнатальном периоде диктуется и частым сохранением в течение длительного времени дилатации чашечно-лоханочной системы и нарушения оттока мочи у 37,3% пациентов после ранних хирургических операций с резекцией ПУС, независимо от хирургического подхода или причины обструкции мочеточника [46,76]. Полное разрешение гидронефроза после пиелопластики встречается редко [76,113], что связывают со вторичными изменениями тканевых структур лоханки к началу лечения [40,115,121,133,136]. К настоящему времени не существует установленного фактора риска замедленного разрешения гидронефроза после устранения обструкции ПУС [76, 237], нет убедительных доказательств, указывающих на роль первичного фактора, связанного с морфофункциональной незрелостью структур лоханки.

Это обуславливает повышенный интерес к поиску новых способов оценки морфофункционального состояния ВМП при гидронефрозе, к использованию современных технологий математического моделирования при разработке проблемы дифференцированных подходов в выборе хирургической технологии, в том числе и эндоскопического способа коррекции нарушений уродинамики ВМП – трансуретального стентирования мочеточника (ТУС), с определением обоснованных показаний к применению данного метода на основе индивидуального прогноза его функционального исхода.

Решение данных задач явилось целью настоящего исследования.

Нами был разработан дизайн исследования, первый этап которого включал ретроспективный анализ эффективности ретроградной установки мочеточникового стента 87 пациентам в возрасте до 3-х лет ($13,2 \pm 8,9$ мес) с односторонним гидронефрозом II ($n=42$), III ($n=41$) и IV ($n=4$) степени SFU. Дети до 1 года составляли 64% ($n=56$).

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от времени проведения эндоскопического вмешательства (2006-2010 и 2011-2018 гг.), различающихся объемом данных обследования до (начальная точка исследования) и в течение последующих 2-х лет наблюдения после ТУС (конечная точка исследования - два года после удаления стента).

Эффективность ТУС у 24 детей, выполненного в первый временной период, оценивалась только методами УЗИ в В-режиме и экскреторной урографии, при этом фиксированные сроки оценки результатов лечения отсутствовали. У 63 пациентов второго периода, наряду с параметрами данных методов, основными критериями оценки уродинамики ВМП до и после ТУС (через 6, 12 и 24 месяцев) были показатели диуретической пиелоэхографии (ДУПГ) – транзитный коэффициент ПУС (K_{pus}) и коэффициенты эффективности опорожнения (K_o) и адаптации (K_a) лоханки к повышенному потоку мочи, по соотношению которых определяли вариант нарушения уродинамики: обструктивно-гипертензионный ($K_a < 1$, $K_o < 1$ и $K_{pus} < 1$) – характеризуется снижением резервуарной способности лоханки и недостаточностью ее

эвакуаторных возможностей при нарушении проходимости ПУС, обструктивный ($K_a > 1$, $K_o < 1$ и $K_{pus} < 1$) – отсутствие нарушений резервуарной способности при снижении эффективности опорожнения лоханки и дезадаптационный вариант ($K_a > 1$, $K_o < 1$ и $K_{pus} > 1$) – выраженное расширение лоханки в ответ диуретик со снижением эффективности ее опорожнения при отсутствии нарушений проходимости ПУС. ДУПГ выполнялась по протоколу, разработанному в клинике (Бабанин И.Л, 2011) [8].

В ходе первого этапа исследования при помощи морфометрического анализа гистологических препаратов стенки лоханки/ПУС, проводили сравнительную оценку изменений структурной организации их тканей на ранних этапах постнатального онтогенеза (новорожденность, грудной возраст, раннее детство) в норме (аутопсийный материал, $n=22$) и при гидронефрозе (операционный материал, $n=24$). Особенности нарушений уродинамики ВМП изучены во взаимосвязи с возрастными изменениями морфогенеза лоханки у детей раннего возраста с гидронефрозом и разработан способ количественной (балльной) оценки результатов ДУПГ.

Второй этап – проведение сравнительного анализа исходных данных (анамнестических, клинико-лабораторных, лучевых методов обследования) больных с разным результатом ТУС и определение с помощью метода логистической регрессии наиболее значимых предикторов функционального результата ТУС, на основе которых была создана математическая модель индивидуального «Прогноза успеха ТУС» (прогностический калькулятор).

Третий этап представлял собой проспективное исследование эффективности «прогностического калькулятора». Эту группу составил 21 пациент в возрасте 3-36 месяцев ($10,3 \pm 7,1$) с гидронефрозом II и III степени, выбор метода лечения которых (хирургический или эндоскопический) проводился в соответствии с созданной моделью прогноза вероятности успеха ТУС.

При проведении ретроспективной оценки эффективности ТУС (за 2006-2018 гг) были получены следующие результаты: общий успех ТУС через два года после удаления стента был достигнут у 60,3% пациентов (50/83). У этих детей

после периода наблюдения 24 месяцев отмечался регресс гидронефроза, улучшение/нормализация показателей уродинамики почек, поэтому им не потребовалась операция. Другие 39,7% пациентов (37/83) перенесли пиелопластику из-за рецидива гидронефроза, в их числе четверо больных с IV степенью гидронефроза, которым ТУС было проведено не в качестве окончательного лечения, а для подготовки к реконструктивно-пластической операции. Причины гидронефроза у 37 оперированных детей с декомпенсацией уродинамики в разные сроки после ТУС: сужение ПУС (n=16), фиксированные спайками перегибы мочеточника в прилоханочном отделе (n=5), аберрантные нижнеполярные сосуды (n=10), высокое отхождение мочеточника (n=6).

Мы наблюдали тенденцию к снижению показателей успешности эндоскопического вмешательства в зависимости от возраста пациентов. Наибольший успех 68,3% (38/56) был достигнут в возрастной группе 1-12 мес. В возрастных подгруппах 12-24 и 24-36 месяцев эффективность ТУС составила 46,7% и 44,4% соответственно.

Более высокий процент успеха у младенцев Z. Pogorelić et al. [202] объясняет тем, что ПУС в течение некоторого времени после рождения не сформирован, стентирование мочеточника не только освобождает почку от вредного воздействия повышенного давления в лоханке, но также может способствовать естественному процессу реканализации ПУС – восстановлению его проходимости и разрешению гидронефроза.

С целью выявления причин неудач ТУС нами был проведен сравнительный анализ дооперационных данных у больных (первого и второго периода) с разным результатом лечения за двухлетний период наблюдения. Мы не получили статистически значимой разницы в исходных значениях диагностических показателей у детей с положительным и отрицательным исходом ТУС. Сопоставление результатов эндоскопического вмешательства в зависимости от гендерной принадлежности, степени гидронефроза на момент его выполнения также показало отсутствие статистически значимых различий. Так,

положительный результат лечения имел место у 18 (72%) из 25 пациентов со II степенью гидронефроза и у 20 (52%) из 38 с III степенью ($p = 0,85$).

Данные, полученные при оценке эффективности ТУС в группах пациентов первого и второго временного периода в зависимости от предоперационного варианта нарушения уродинамики ВМП по ДУПГ, позволяют говорить об отсутствии его прогностической роли в исходе стентирования, но он может быть ориентиром для прогнозирования его эффективности. В общей группе «успех ТУС» чаще встречались дети с дезадаптационным вариантом (ДАВ) ДУПГ (22/27). Частота встречаемости разного результата ТУС среди пациентов с нарушениями уродинамики ВМП по обструктивно-гипертензионному (ОГВ) и обструктивному (ОВ) типу была практически одинаковой (успех/неуспех ТУС – ОГВ 13/14, ОВ 15/14).

Сравнительная оценка каждого параметра ДУПГ, выполненной до и после ТУС у пациентов второго периода с известным результатом лечения («успех» и «неуспех») показала, что при отсутствии статистически значимых межгрупповых отличий в исходных значениях, после ТУС в группе «успех» наблюдалась положительная динамика в отношении всех показателей ДУПГ, в особенности V_i (исходный объем лоханки), P_{vno} (прогнозируемый объем лоханки на 10 минуте), K_o (коэффициент эффективности опорожнения лоханки) и K_{pus} (транзиторный коэффициент ПУС), что находило свое отражение в восстановлении уродинамики или в смене дооперационного варианта нарушения уродинамики ВМП на более «легкий» (ОГВ $\rightarrow$ ОВ, ДАВ; ОВ $\rightarrow$ ДАВ). У больных, которым были выставлены показания к операции, отмечалась смена варианта уродинамики ДУПГ на более «тяжелый» (ОВ $\rightarrow$ ОГВ; ДАВ $\rightarrow$ ОВ).

Проведенный анализ не позволил нам выделить предикторы, взаимосвязанные с функциональной результативностью ТУС и имеющие прогностическую ценность. Однако, полученные данные определили необходимость более детального изучения роли функциональных нарушений лоханки в развитии расстройств уродинамики ВМП и ее восстановлении после проведения ТУС у детей первых трех лет жизни с гидронефрозом.

Подробный анализ изменений исходных объемных показателей лоханки после введения диуретика и установленные разные по силе корреляционные связи между объемными ее характеристиками и расчетными коэффициентами (K_a , K_o , K_{pus}) при каждом варианте ДУПГ дали возможность подтвердить значимость вклада не только обструктивного фактора ПУС, но и лоханочного компонента в патогенез расстройств уродинамики и прогрессирование гидронефроза.

Важную роль лоханки в развитии функциональных нарушений ВМП при гидронефрозе доказали и данные анализа исходных результатов ДУПГ после ранжирования коэффициентов ДУПГ (K_{pus} , K_a , K_o) по степени отклонения фактических их значений от должных величин (0,93 и выше) с рейтинговой оценкой каждого из них в баллах (от 0 до 4), характеризующих их значимость в оценке степени нарушения функций лоханки и ПУС.

Расчет и анализ отклонений оценочных коэффициентов (K_a , K_o и K_{pus}) от нормы показал: наличие в пределах каждого варианта ДУПГ разных сочетаний отклонений их значений, что определяет индивидуальные различия в функциональной способности системы «лоханка-ПУС»; а межгрупповое сходство в значениях коэффициентов (K_a , K_o) при ОГВ и ОВ свидетельствует о том, что при одной и той же степени нарушения дренажной функции ПУС (по K_{pus}) выраженность дисфункции лоханки может быть разной и не соответствовать основной характеристике гидронефроза – степени обструкции пиелоуретерального сегмента.

Учитывая большую межгрупповую и внутригрупповую вариабельность значений коэффициентов ДУПГ, для градации тяжести расстройств уродинамики ВМП при каждом варианте ДУПГ и оценки эффективности ТУС в зависимости от исходной степени ее выраженности мы ввели единый расчетный показатель общей дисфункции «лоханка/ПУС» (функциональной недостаточности ВМП), представляющий собой сумму балльных оценок (СБ) по каждому коэффициенту (K_a , K_o , K_{pus}) в соответствии с его отклонением от референсных значений: СБ менее 3 – незначительная (легкая), 4-6 – умеренная,

7-9 – выраженная и 10-12 – тяжелая степень функциональной недостаточности верхних мочевых путей (ФН ВМП).

В большинстве случаев с ОГВ (92%, 25/27) и ОВ (82%, 23/28) степень дисфункции ВМП перед ТУС была выраженной и тяжелой. Тяжесть ФН ВМП при ДАВ, в отличие от ОГВ и ОВ, соответствовала незначительной (n=15) и умеренной (n=13) степени.

Сопоставление частоты встречаемости *разной степени ФН ВМП в группах больных с известным результатом лечения* показало, что большинство детей в группе «успех» исходно имели умеренные (16 из 21; 76,2%) или выраженные (14 из 24; 58,3%) нарушения уродинамики. Больные с ОГВ и ОВ уродинамики тяжелой степени до ТУС в основном состояли в группе «неуспех» (17 из 24; 70,8%). Применение ТУС было эффективным у 23 из 28 (82,1%) пациентов с исходным ДАВ незначительной и умеренной степени дисфункции лоханки.

Сравнительное изучение эффективности ТУС при разных вариантах нарушения уродинамики по ДУПГ в зависимости от исходной выраженности ФН ВМП, определяемой по СБ, показало, что:

- результаты эндоскопического вмешательства достоверно не связаны с исходным вариантом ДУПГ и исходной степенью тяжести дисфункции ВМП. Из трех вариантов ДУПГ только ДАВ был статистически связан с наличием положительного ответа на ТУС;
- при отсутствии значимых различий по исследуемым нами вариантам ДУПГ до ТУС, лучшие анатомо-функциональные результаты лечения достигнуты у пациентов с исходно низким СБ (<7), при этом, чем меньшие значения имел этот показатель суммарной оценки степени тяжести нарушения уродинамики, тем меньше он был после ТУС (вплоть до нормализации значений);
- отсутствие или менее выраженный эффект ТУС наблюдался чаще у пациентов с высоким СБ (> 7), нередко с возрастанием его значений на 20% и более от прежнего уровня по результатам ДУПГ после эндоскопического вмешательства;

- ОГВ и ОВ с тяжелой степенью дисфункции ВМП (СБ 10-12 баллов) несколько чаще (в 53,8%) были ассоциированы с отсутствием ответа на ТУС;
- положительное влияние ТУС на функциональное состояние ВМП выражалось не только в смене исходного варианта ДУПГ на более «легкий» (ОГВ → ОВ, ДАВ; ОВ → ДАВ), но и в снижении степени функциональной недостаточности ВМП по СБ на 50% и более от прежнего уровня.

У пациентов группы «успех ТУС» снижение СБ на 50% и более от прежнего уровня происходило за счет уменьшения исходной степени отклонения от нормы значений двух или трех формирующих его коэффициентов ($K_{рус}$, K_a и K_o), регресс нарушений уродинамики после ТУС в первую очередь был связан с изменениями в функционировании лоханки (с повышением уровня сократительной и резервуарной ее способности) при улучшении проходимости ПУС.

В связи с выявленной при анализе данных ДУПГ гетерогенностью нарушений уродинамики ВМП, одной из задач нашего исследования стала оценка особенностей морфогенеза стенки лоханки на ранних этапах постнатального онтогенеза (новорожденность, грудной возраст, раннее детство) в норме (группа «возрастного» контроля) и при гидронефрозе.

Результаты комплексного гистологического, морфометрического и фотоколориметрического исследования аутопсийных ($n=22$) и инцизионных ($n=24$) препаратов лоханки и прилоханочного отдела мочеточника продемонстрировали возрастные и индивидуальные различия в качественных и количественных изменениях основных тканевых структур (мышечных и соединительнотканых), определяющих биомеханические свойства их стенок (сократимость и растяжимость) и имеющих большое значение в обеспечении нормального процесса мочевыведения.

Исследование выявило общие закономерности структурных преобразований тканей лоханки и мочеточника в раннем постнатальном онтогенезе, на основании которых определены периоды активного их развития (роста и дифференцировки) в норме и показаны отличия в характере и динамике

возрастной изменчивости тканевой организации лоханки в условиях нарушения оттока мочи.

Нами установлено, что в норме при физиологических условиях периоды интенсивного роста и качественных изменений тканевых структур соответствуют 0-6 и 12-24 месяцам онтогенеза. Утолщение стенки лоханки в этих возрастных подгруппах происходит за счет увеличения объёма эластического компонента соединительной ткани подслизистой основы, гипертрофии и гиперплазии миоцитов. К особенностям гистоархитектоники лоханки у детей грудного возраста относится незрелость структурных компонентов: низкое содержание эластина в подслизистой слое, разнородность клеток мышечной оболочки (наличие малодифференцированных миоцитов на фоне дифференцированных). Гетерохронный характер процесса созревания исследуемых тканей подтверждает разная плотность их окрашивания. Об активно протекающих процессах клеточной дифференцировки в период 12-24 месяцев свидетельствует повышение плотности окрашивания мышечной ткани с 226,17 до 236,94 ед., соединительной ткани подслизистой основы лоханки – с 231,09 до 241,18 ед.

Возрастной период 24-36 месяцев характеризуется продолжающимся созреванием (дифференцировкой) тканей, на фоне выраженного замедления темпа прироста толщины мышечного и подслизистого слоев увеличивается количество зрелых миоцитов и различных составляющих компонентов соединительной ткани в составе оболочек лоханки, о чем свидетельствует повышение плотности их окрашивания. В ранний постнатальный период толщина мышечной оболочки и подслизистой основы стенки лоханки возрастает в среднем в 2,5 и 2,3 раза соответственно, при этом значения коэффициента соединительнотканно-мышечного соотношения (СМК) понижаются с $1,14 \pm 0,02$ до $1,10 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) за счет увеличения мышечного компонента стенки.

Наблюдаемый разброс значений морфометрических показателей в выделенных нами возрастах указывает на то, что в раннем постнатальном периоде для каждого ребенка характерен свой индивидуальный темп роста и

развития составляющих стенку лоханки структурных компонентов. Аналогичным образом происходит процесс формирования гистоструктур прилоханочного отдела мочеточника.

Результаты анализа морфометрических характеристик лоханки у больных с гидронефрозом показали, что во всех исследуемых возрастных подгруппах средние значения толщины изучаемых слоев ее стенки почти в 2 раза превышали контрольные. Плотность окрашивания гладкомышечных и соединительно-тканых структур лоханки во всех выделенных возрастах была ниже, а значения СМК были выше по сравнению с возрастной нормой.

Высокие значения СМК ($1,19 \pm 0,01$) и низкая плотность окрашивания мышечной ткани ($210,24 \pm 0,9$) у детей первого полугодия жизни были ассоциированы с фиброзом и слабой дифференцировкой (незрелостью) гладких миоцитов и являлись проявлениями раннего ремоделирования стенки лоханки в условиях нарушения уродинамики.

С возрастом прослеживается тенденция к увеличению толщины стенки лоханки, повышению значений СМК (с $1,19 \pm 0,01$ до $1,23 \pm 0,05$) и снижению оптической плотности гладкомышечной ткани (с $210,24 \pm 0,9$ до $204,26 \pm 1,4$) и подслизистого слоя (с $212,35 \pm 5,9$ до $205,66 \pm 9,9$), что указывает на возрастание структурных изменений в стенке лоханки при гидронефрозе (преобладание соединительнотканного компонента над гладкомышечным) и свидетельствует об усилении процессов патологического ремоделирования тканей с продолжительностью обструкции ПУС. Коэффициент корреляции СМК с возрастом составил 0,57 ($p=0,03$).

В течение первых двух лет жизни утолщение мышечного слоя лоханки происходило за счет компенсаторной гипертрофии миоцитов (более выраженной в подгруппе 6-12 месяцев) и нарастания в его составе соединительнотканых компонентов с отчетливым выявлением в период 12-24 месяцев признаков дезорганизации гладкомышечных клеток (их разобщение и хаотичное расположение). Характерным морфологическим признаком была гетерогенность клеточной популяции гладкой мышечной ткани в составе мышечной оболочки:

наряду с наличием малоизмененных миоцитов мелких размеров были клетки с признаками гипертрофии, гипотрофии и структурной незрелости.

В период 24-36 месяцев морфологическая картина характеризовалась нарастанием дистрофических и атрофических изменений миоцитов, увеличением перимускулярного фиброза и повышением количества коллагеновых волокон в подслизистом слое. Вследствие увеличения содержания фиброзной и снижения мышечной ткани средние значения СМК ($1,23 \pm 0,04$) были выше по сравнению с предыдущим возрастом ($1,21 \pm 0,04$) и с контрольной подгруппой ($1,10 \pm 0,04$), а общая цветность тканевых структур была ниже ($206,72 \pm 7,9$) при возрастной норме $236,25 \pm 7,4$.

Количественные гистологические и морфометрические характеристики изменений в лоханке, полученные в ходе нашего исследования, не противоречат данным литературы [40,112,115,133,227]. Наиболее распространенные структурные изменения включают атрофию и дистрофию миоцитов, повышенное накопление внеклеточного матрикса, сопровождающееся отложением интерстициального коллагена.

Результаты проведенного нами морфологического исследования позволяют предположить, что развитие патологического ремоделирования тканей лоханки в условиях нарушения уродинамики возможно связано с повышением функциональной нагрузки на гладкомышечную ткань лоханки с незавершившимся морфогенезом. Причиной развития фибротических процессов в стенке лоханки при гидронефрозе может быть фенотипическая трансформация дефинитивных, малодифференцированных гладких миоцитов в ответ на растяжение мочой. О способности гладкомышечных клеток в ответ на растяжение синтезировать и секретировать волокнистые белки (коллаген, эластин), связанные с экстрацеллюлярным матриксом и вызывающие развитие межмышечного фиброза, указывали в своих работах R. Ross, et al. (1971) [214] и M. Hosgor et al. (2005) [117]. Повышенный синтез экстрацеллюлярного матрикса фибриллярного строения и накопление его вокруг гладких миоцитов приводит к разобщению межклеточных контактов, нарушению миоархитектоники,

способствуя развитию дисфункции лоханки, формированию гипокинезии и ригидности ее стенок, что не может не влиять на специфику уродинамики ВМП.

При этом изучение связи между плотностью межмышечных клеток Кахаля (ИСС) и послеоперационными рентгенологическими и сцинтиграфическими параметрами оперированной почки не обнаружило каких-либо доказательств степени дефицита/плотности ИСС в качестве показателя тяжести обструкции и прогнозирования хирургического успеха E. Tokat et al. (2021) [233].

Отмечаемый разброс значений морфо- и фотоколориметрических показателей в пределах выделенных возрастов отражает полиморфизм тканевых изменений в лоханке при гидронефрозе, имеющих одинаковый вектор направленности (усиление дистрофических и фиброзных изменений), но разную выраженность, что определяет разный уровень функциональных возможностей лоханки и проявляется вариабельностью показателей ДУПГ (Ка, Ко) при одной и той же степени нарушения дренажной функции ПУС.

Сравнительный анализ морфометрических показателей у детей с разными вариантами нарушения уродинамики ВМП по данным ДУПГ подтвердил данное положение. Морфометрические изменения стенки лоханки (фиброз по СМК) соответствовали ее функциональным параметрам (Ка, Ко) по ДУПГ, выполненной до пиелопластики ($r = 0,88$ и $r = 0,79$, $p < 0,05$, соответственно) и были сопряжены с усилением тяжести расстройств уродинамики ВМП (по СБ). Более высокие значения СМК отмечены преимущественно среди детей с ОВ и ОГВ уродинамики ($1,24 \pm 0,03$ и $1,21 \pm 0,03$ соответственно). При отсутствии существенной разницы в средних значениях транзитного коэффициента ПУС (Крус), снижение эвакуаторной способности лоханки (Ко) при ОВ было выражено в большей степени, чем у пациентов с ОГВ (70% против 56%). Несмотря на качественно однотипный характер патологических изменений стенки лоханки при ОГВ и ОВ, для ОВ было характерно сочетание гипотрофии/атрофии гладких миоцитов и умеренного перимускулярного склероза, которые определяли снижение сократительной функции лоханки при данном варианте ДУПГ. Причиной снижения адаптивной способности лоханки к

увеличению своего объема в ответ на возросший поток мочи (по Ка в среднем на 44%) при ОГВ была ригидность ее стенок вследствие очагово-диффузного фиброза всех оболочек лоханки. У больных ($n=4$) с ДАВ (выраженная дилатация; $Ka=4,99\pm1,44$) значения СМК ($1,18\pm0,02$) незначительно отличались от нормы. Наличие большого числа мелких, малодифференцированных миоцитов, окруженных рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью, неоднородной по степени зрелости, определяло повышенную податливость стенок лоханки (пониженный миогенный тонус) и снижение сократительной ее способности (в среднем на 63%) при отсутствии нарушений проходимости ПУС ($K_{pus}=1,95\pm0,67$).

Наличие достоверной взаимосвязи между показателями уродинамики и результатами морфологических исследований доказывает возможность использования предложенного нами интегрального показателя (общая сумма баллов градации трех коэффициентов ДУПГ) в качестве количественного параметра комплексной оценки функционального состояния ВМП у детей раннего возраста с гидронефрозом.

Одной из задач ретроспективной части исследования было создание математической модели индивидуального прогноза вероятности успеха ТУС. Применение стандартных методов статистики не позволило установить значимые различия по оцениваемым исходным значениям показателей у детей с положительным и отрицательным результатом ТУС, выполненного во второй период 2011-2018гг. Учитывая неоднородность массива качественных и количественных параметров (данных анамнеза, клинико-лабораторных и лучевых методов обследования), его размер (25 показателей), включающий большое количество степеней свободы, для определения наиболее значимых предикторов результативности ТУС были использованы численные методы (логистическая регрессия) и математическое моделирование.

С помощью логистического регрессионного анализа были определены весовые значения (коэффициенты) исследуемых параметров. Построенный при помощи программных средств пакета MATLAB итерационный алгоритм

позволил выявить значения для прогнозируемого шанса на успех ТУС с использованием полученных коэффициентов с высоким уровнем значимости.

По результатам моделирования в прогнозе из 25 параметров участвуют 11, общий вес которых составляет 99,35% от общего массива. На остальные 14 параметров приходится 0,65%. Среди уродинамических показателей ДУПГ наибольшее влияние на вероятность успеха имели V_i (исходный объем лоханки), pV_{no} (прогнозируемый объем лоханки на 10 минуте), K_{pus} (транзиторный коэффициент ПУС) и K_a (коэффициент адаптации лоханки) – их суммарный вес составляет 91,84 %. На возраст, степень гидронефроза и другие зависимые переменные ДУПГ (ΔV_{n10} мин, V_{nmax} , ΔV_{o10} , T_n , K_o) приходится 7,51%.

Полученные данные были внесены в программный комплекс (прогностический калькулятор), отображающий в процентном отношении вероятность успеха ТУС. При значении $\geq 75\%$ у больного прогнозируется высокий шанс положительного результата ТУС, при значении $<19\%$ – значительный риск неудовлетворительного результата ТУС.

С помощью построения ROC-кривой проведена оценка качества созданной модели. Площадь под кривой AUC, равная 0,8616 (95% доверительный интервал 0,758–0,914), свидетельствует о высоком качестве прогностической модели.

Используя разработанную модель прогноза (калькулятор) в качестве инструмента ретроспективного анализа, мы оценили исходные данные обследования группы пациентов первого временного периода (2006-2010гг). У детей с положительным результатом ТУС прогноз вероятности его успеха по калькулятору был выше 75%, а у больных, которым в течение 2 лет после удаления стента была выполнена пиелопластика, вероятность хорошего эффекта ТУС не превышала 19%.

На заключительном, проспективном этапе исследования (2019-2021 гг), проведена оценка эффективности применения «прогностического калькулятора» у пациентов с первично диагностированным гидронефрозом. Учитывая данные ретроспективного исследования эффективности ТУС, из исследования

исключались больные с тяжелой степенью дисфункции ВМП по ДУПГ (СБ ≥ 10 баллов) и с гидронефрозом IV степени SFU.

Мы рассчитали вероятность «успеха» ТУС в зависимости от сочетания 11 выделенных параметров у 21 пациента в возрасте 3-36 месяцев ($10,3 \pm 7,1$ мес) с односторонним гидронефрозом II-III степени SFU. Дети до 1 года составляли 76,2% (n=16). Из них 5 больным с низкой расчётной вероятностью «успеха» ТУС (<15%) была выполнена лапароскопическая пиелопластика, причинами обструкции ПУС были: стеноз ПУС (n=3), высокое отхождение мочеточника (n=2). Остальным 16 пациентам с высоким процентом прогнозирования успешного результата ТУС (>75%) проведено эндоскопическое вмешательство.

Через год после ТУС у двух детей с исходно II степенью гидронефроза отмечено нарастание обструктивных нарушений уродинамики и степени гидронефроза, что потребовало выполнение пиелопластики. Причиной ОПУС в одном случае был нижнеполярный абберантный сосуд, в другом – протяженная дисплазия прилоханочного отдела мочеточника.

У остальных 14 пациентов с исходно II (n=9) и III (n=5) степенью гидронефроза на протяжении двух лет после стентирования мочеточника сохранялись положительные анатомо-функциональные изменения. Полное разрешение гидронефроза с восстановлением уродинамики произошло у 7 пациентов с ДАВ, имевших исходно незначительную степень дисфункции лоханки, СБ ($2,24 \pm 0,62$) снизился до нормальных значений – $0,98 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Близкие к норме значения СБ ($1,95 \pm 0,05$; $p < 0,05$) отмечены у одного ребенка с исходно ОВ легкой степени и у 3 пациентов с исходным ДАВ умеренной (n=2) и выраженной (n=1) степени. Статистически значимое снижение уровня ФН ВМП до незначительного (< СБ более чем на 50% до $2,42 \pm 0,22$; $p < 0,05$) показали 3 пациента с исходно умеренной (n=2) и выраженной (n=1) степенью ОВ нарушения уродинамики.

Использование прогностического калькулятора для принятия решения о выборе метода ТУС в качестве метода первой линии лечения детей раннего возраста с гидронефрозом позволило повысить эффективность его

использования с 60,3% до 87,5%, что подтверждает возможность ее практического применения в виде экспертной прогнозирующей компьютерной программы для врачей-урологов.

Выводы

1. Эффективность использования ТУС при отсутствии дифференцированного подхода к его выбору у детей первых трех лет жизни с гидронефрозом через 2 года составляет 60,3%. Результат лечения зависит от этиологии гидронефроза, а также возраста ребенка на момент выполнения эндоскопического вмешательства. Наибольший успех в 68,3% получен у пациентов грудного возраста. В возрастных подгруппах 12-24 и 24-36 месяцев эффективность ТУС составила 46,7% и 44,4% соответственно.

2. Уродинамика верхних мочевых путей у детей раннего возраста с гидронефрозом характеризуется выраженной гетерогенностью дисфункциональных расстройств лоханки и ПУС, которая может определяться не выраженностью обструкции мочеточника, а степенью зрелости и полиморфизмом структурных изменений тканей лоханки, определяющих различную степень ее функциональной состоятельности, что проявляется в разном характере адаптивных реакций на диуретическую нагрузку.

3. Применение балльной системы оценки выраженности нарушений уродинамики повышает объективность оценки функциональной недостаточности ВМП у детей первых трех лет жизни с гидронефрозом, вне зависимости от его степени и варианта мочевыведения по ДУПГ, и может быть использована для контроля изменений в динамике с оценкой эффективности результатов лечения.

4. Трансуретральное стентирование мочеточника оказывает положительное влияние на уродинамику ВМП, выражающееся не только в смене варианта ДУПГ на более «легкий», но и в снижении степени функциональной недостаточности ВМП (уменьшение СБ на 50% и более от исходного уровня). Исходная степень тяжести нарушения уродинамики ВМП по ДУПГ может быть использована в качестве предиктора эффективности лечения методом ТУС.

Положительная динамика тем более выражена, чем меньше степень исходных нарушений уродинамики.

5. Динамика структурных преобразований стенки лоханки и ПУС в норме характеризуется неравномерностью и гетерохронностью развития в раннем постнатальном онтогенезе и проявляется различной периодичностью развития гладкомышечного и соединительнотканного компонентов: периоды интенсивного прироста всех тканевых компонентов (1-6 мес и 12-24 мес), относительной стабилизации изменений (6-12 мес и 24-36 мес), активного созревания и дифференцировки (12-24 мес, 24-36 мес). Окончательного формирования («созревания») структур лоханки к 3 годам жизни не происходит.

6. Нарушение уродинамики при гидронефрозе оказывает влияние на нормальное течение морфогенеза лоханки, обуславливает замедление дифференцировки мышечных волокон и дезорганизацию гистоархитектоники ее стенки. Высокие значения соединительнотканно-мышечного соотношения и низкая оптическая плотность тканей лоханки в разных возрастах по сравнению с нормой, характеризуют нарастание дегенеративно-дистрофических и склеротических изменений и демонстрируют зависимость от тяжести нарушения уродинамики по СБ ($r=0,88$, $p<0,05$) и длительности обструкции ПУС ($r=0,57$, $p>0,05$).

7. Созданная на основе модели бинарной логистической регрессии компьютерная программа, включающая 11 наиболее значимых предикторов, позволяет с высокой точностью ($AUC=0,86$) прогнозировать исход ТУС на этапе предоперационного обследования. Значения показателя прогностической функции более 75% сопряжены с высокой вероятностью успеха ТУС. Эффективность методики ТУС при исключении случаев прогнозируемой неудачи по «прогностическому калькулятору» составила 87,5%. Наиболее важными предикторами ДУПГ являются V_i , pV_{no} , K_{pus} , K_a – их суммарный вес составляет 91,84 %.

Практические рекомендации

1. Трансуретральное бужирование и стентирование (ТУС) мочеточника с дренированием лоханки, как одна эндоскопических методик лечения детей грудного возраста и раннего детства с врожденным гидронефрозом, должно выполняться строго по показаниям, с учетом предложенного в исследовании подхода к отбору пациентов.

2. Для более точной диагностики степени выраженности нарушений уродинамики ВМП и объективизации динамики ее изменения после ТУС целесообразно применять балльную систему оценки параметров диуретической пиелоэхографии (ДУПГ), разработанную в рамках данного исследования.

3. Использование эндоскопической технологии ТУС в качестве метода «первой линии» лечения гидронефроза более эффективно у больных первого года жизни и при легкой (СБ 1-3) и умеренной (СБ 4-6) выраженности нарушений уродинамики ВМП по ДУПГ. При сумме баллов больше 10 риск рецидива гидронефроза после ТУС увеличивается, что делает предпочтительным выбор хирургической пиелопластики как наиболее оптимального способа лечения.

4. С целью прогнозирования результатов ТУС рекомендуется использование математического калькулятора «Прогноз вероятности успеха ТУС», который позволяет дифференцированно подходить к отбору больных для проведения ТУС. При высокой вероятности неудовлетворительного эффекта ТУС (менее 19%) решается вопрос о необходимости выполнения ранней пиелопластики.

5. У пациентов с III и IV степенью гидронефроза и тяжелыми нарушениями уродинамики ВМП по ДУПГ (СБ более 10) ТУС рекомендовано только при наличии противопоказаний к выполнению реконструктивно-пластической операции или в качестве подготовки к ней.

6. В сомнительных случаях для исключения внешней причины гидронефроза показана компьютерная томография с контрастированием. При невозможности исключить абберантные нижнеполярные сосуды, высокое отхождение или фиксированный спайками перегиб прилоханочного отдела

мочеточника, выбор лечения решается в пользу операции из лапароскопического или открытого доступа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянова Н.И. Анализ частоты и характера врожденной патологии почек у детей по данным постнатального ультразвукового скрининга / Долотказина Е.В., Ширинкин А.В., Балужева Л.Г. // Современные проблемы науки и образования. – 2017. - №6.
2. Адаменко О.Б. Врожденный гидронефроз у детей / Детская хирургия // . – 2002. - №4. – С.4-21.
3. Адаменко О.Б. Пренатальная диагностика нарушений уродинамики / Федоров К.К., Халепа З.А. // Детская хирургия. – 2013. - №3. – С.11-15.
4. Айнакулов А.Д. Диуретическая сонография обструктивных нарушений уродинамики при гидронефрозе у детей / Медицина и экология // - 2010. - № 4. – С.46-144.
5. Акилов Х.А. Морфологическая и морфометрическая характеристика мочеточников у детей различного возраста / Хаккулов Э.Б., Магруппов Б.А. и др.// Клиническая и экспериментальная хирургия Электронный научно-практический журнал. – 2014. -№2(12). – С.48-55.
6. Амосов А.В. Ультразвуковые методы функциональной диагностики в урологической практике / Крупинов Г.Е. // SonoAce-Ultrasound International - журнал по ультрасонографии. – 2000. - №7.- С.26-30.
7. Асфандияров Ф.Р. Аномалии развития мочеточников в свете анатомо-эмбриологических исследований: Автореф. дисс. ... канд. мед. Наук: 14.00.02 / Асфандиярова Фаик Растямович. – Санкт-Петербург, 1994. - 29 с.
8. Бабанин И.Л. «Способ диагностики нарушений уродинамики расширенной лоханки у детей с гидронефрозом» / Казанская И.В., Ростовская В.В. // Патент РФ на изобретение № 2423918 от 20.06.2011.
9. Бабанин И.Л. Ультразвуковые критерии оценки функционального состояния лоханки и проходимости пиелоуретерального сегмента у детей с гидронефрозом / Казанская И.В., Ростовская В.В. // Детская хирургия. - 2010. - №2. – С.15-20

10. Бондаренко С.Г. Дифференцированный подход к выбору способа малоинвазивной хирургической коррекции гидронефроза. / Автореферат кандидатской диссертации. – Волгоград, 2007 - 27с.

11. Бондаренко С.Г. Стентирование мочеточника как самостоятельный метод лечения врожденной внутренней обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента у детей / Абрамов Г.Г., Хворостов И.Н. // Детская хирургия. – 2010. - №3. – С.20-22.

12. Бондаренко С.Г. Оценка уродинамики лоханочно-мочеточникового сегмента у детей на основе комплексного анализа результатов диуретической ультрасонографии / Солоденков С.В., Коробова А.С., Бердникова А.В. // Вестник ВолГМУ. - 2005. - №3. - С.44-47

13. Бурченкова Н.В. Отдалённые результаты хирургического лечения врожденного гидронефроза у детей. // Диссертация на соискание кандидата меднаук: 14.01.19 - Бурченкова Наталья Валерьевна. - Тверь. - 2020. - 27с.

14. Вишневский Е.Л. Врожденный гидронефроз у детей: всегда ли исход хирургического лечения связан с анатомическими изменениями пиелоуретерального сегмента? / Ростовская В.В., Сухоруков В.С. // Детская хирургия. – 2003. - №4. – С.28-32.

15. Волкова О.В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / Пекарский М.И. // Медицина – 1976. – С.300-339.

16. Врублевский С.Г. Прогноз и лечение гидронефроза у детей / Гуревич А.И., Севергина Э.С. // Детская хирургия. – 2008. - №6. - С.16-18.

17. Гарманова Т.Н. Генетические причины врожденных заболеваний почек и верхних мочевыводящих путей. Обзор литературы. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. - №2. – С.118-124.

18. Григоренко Д.Е. Взаимоотношение структурных компонентов в стенках разных отделов мочеточника у взрослого человека / Сапин М.Р. // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. - №4. – С.55-157.

19. Губарев В.И. Современные подходы к лечению обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента у детей / Зоркин С.Н., Шахновский Д.С. // Детская хирургия. – 2017. - №21(5). – С. 262-266.
20. Гуревич А. И. Комплексное ультразвуковое обследование детей раннего возраста с гидронефрозом / Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. -№2. – С.55-65.
21. Давиденко В.Б. Эхографические критерии диагностики гидронефроза у детей / Закревський А.М., Зубченко В.П., Глущенко І.В. // Променева діагностика і променева терапія. – 2002. - №2. – С.105.
22. Дерюгина Л.А. Пренатальная диагностика урологических заболеваний / Вишневский Е.Л., Казанская И.В., Морозов Д.А. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. - №52(4). - С.50-54.
23. Золотарева М. А. Инволютивная изменчивость количества гладких миоцитов в мышечных пучках стенки мочеточников на этапах онтогенеза / Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2013. - №1.
24. Золотарева М.А. Строение мышечной оболочки в различных отделах стенки мочеточников человека / Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2013. - №4.
25. Зоркин С.Н. Эндоскопическая баллонная дилатация высокого давления как метод лечения обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента у детей / Губарев В.И., Сальников В.Ю. и др. // Вестник урологии. – 2017. - №5(2). – С.5-11.
26. Каган М.Ю. Фетальный гидронефроз: принципы ведения пациентов в постнатальном периоде. Обзор литературы. / Бервина Н.Н., Цымбалова И.П., Беяшова Е.Ю., Кузнецов А.С. // Нефрология и диализ. – 2018. - Том 20 №4. - С.349-356.
27. Казанская И.В. Сонографическая диагностика обструктивных нарушений уродинамики верхних мочевых путей при гидронефрозе у детей / Ростовская В.В., Бабанин И.Л. и др. // Детская хирургия. – 2002. - №2. - С.21-26.

28. Красовская Т. В. Диагностические критерии функционального и органического поражения лоханочно-мочеточникового сегмента у новорожденных / Левитская М. В., Голоденко Н. В., Гуревич А. И. // Детская хирургия. – 2002. №2. – С.17-20.

29. Красовская Т.В. Анте- и постнатальная диагностика урологических заболеваний у новорождённых / Голоденко Н.В., Левицкая М.В., Гуревич А.И. // В кн. Лекции по педиатрии Т.1. – 2001. – С.162–71.

30. Ларионов И.И. Диуретическое ультразвуковое исследование почек - метод диагностики нарушения пассажа мочи в лоханочно-мочеточниковом сегменте / Демин А.И., Кузнецов В.М. // Очерки по детской урологии. – 1993. - С.11-12.

31. Мазурова В.Д. Математическое моделирование медицинских и биологических систем / Смирнова А.И. // – Свердловск, 1988. – 101 с.

32. Медведев М.В. Врожденные пороки мочеполовой системы. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз. 3-е изд., доп., перер. М.: Реал Тайм, - 2012. - С.316-318.

33. Обухов Н.С. Пренатальная диагностика и постнатальная верификация обструктивных уropатий у детей первого года жизни / Воронина Е.А., Данилюк С.А. // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2016. - №2. – С.24–29.

34. Онопко Ф.В. Прогнозирование ожидаемого срока восстановления функции почек у больных с гидронефрозом при обструкции мочевых путей // Сибирский медицинский журнал. – 2011. - №1. – С.30-33.

35. Онопко Ф.В. Факторы прогноза и математическое прогнозирование ожидаемого срока восстановления функции почек у больных с гидронефрозом при обструкции мочевых путей // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. - №6(76). – с.81-83.

36. Онопко Ф.В. Хирургическое лечение обструкции мочевых путей, обусловленной стенозом лоханочно-мочеточникового сегмента, нефроптозом,

раком шейки матки, прогнозирование результатов // Автореф. дисс. д-ра мед. Наук:14.01.17. – Иркутск,2011.

37. Пантелеев С.М. Детерминация клеток каудального отдела промежуточной мезодермы / Л.В. Вихарева, А.В. Маргарян // Морфология. – 2012. - №141(3). – С.121.

38. Папаян А.В. Эмбриогенез мочевой системы в норме и при патологии / Стяжкина А.В. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. - №2. – С.43–49.

39. Пыков М.И. Допплерографическая оценка обструктивных уropатий у новорожденных / Гуревич А.И., Николаев С.Н. и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2003.- №1. – С.68-75.

40. Разин М.П. Морфологическое обоснование выбора оперативного лечения врожденного гидронефроза у детей / Иллек Я.Ю., Саламайкин Н.И. // Нижегородский медицинский журнал. – 2002. - №4. – С.14-16.

41. Ростовская В.В. Клиническое значение профилометрии пиелоуретерального сегмента врождённом гидронефрозе у детей / Казанская И.В., Бабанин И.Л., Орликовский О.В. // Урология. – 2003. - №2. – С.46-50.

42. Рудин Ю.Э. Роль эндопиелотомии в практике детских урологов при коррекции сужений лоханочно-мочеточникового сегмента / Арустамов Л.Д., Марухненко Д.В., Лагутин Г.В. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. - №3. – С.92-95

43. Румянцева Г.Н. Внутреннее дренирование верхних мочевых путей в лечении врожденного гидронефроза у детей / Карташёв В.Н., Бурчёнкова Н.В. и др. // Российский Вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2017. - №7(4). – С.31-37.

44. Семенякин И.В. Анатомо-экспериментальное обоснование микрохирургических пиелоуретеро- и пиелопиелоанастомозов. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.00.02. - Оренбург, 2008.

45. Сизонов В.В. Влияет ли выбор сегмента лоханки при формировании пиелоуретерального анастомоза на эффективность пиелопластики при

гидронефрозе у детей? / Коган М.И. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. - №1. – С.150-154.

46. Сизонов В.В. Эффективность пиелопластики при обструкции пиелoureterального сегмента у детей — методики и параметры её оценки / Шидаев А.Х., Коган М.И. // Вестник урологии. – 2021. - №9(4). – С.5-12.

47. Тонян А.Г., Математическое моделирование эффективного дренирования как предиктора качества лечения в урологии / Халафян А.А., Татевосян А.С., Бунякин А.В. // Северо-кавказский регион. Естественные науки. - 2012. - №6. - С.116-118.

48. Федорова И.А. Молекулярно-генетические аспекты метанефрогенеза в норме и при патологии / Дерюгина Л.А., Краснова Е.И. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. - №5. – С.45-51.

49. Цуканов А.И. Структурная организация стенки мочеточников человека в местах его сужений / Байтингер В.Ф. // Бюллетень СО РАМН. 2009. - №5(139). – С.86-91.

50. Чиненов Д.В. Клинико-морфологические параллели структурно-функционального состояния почек и верхних мочевых путей при стенозе лоханочно-мочеточникового сегмента и гидронефрозе. - Дисс. канд. мед. наук. М., 2006.

51. Шамсиев А.М. Эффективность эндохирургического лечения обструктивных уропатий у детей / Данияров Э.С., Бабанин И.Л. и др. // Детская хирургия. – 2012. - №4. – С.4-6.

52. Шарков С.М. Обструкция верхних мочевыводящих путей у детей / Яцык С.П., Фомин Д.К., Ахмедов Ю.М. // Союз педиатров России. – 2012.- 204 с.

53. Abdrabuh A.M. Endopyelotomy versus redo pyeloplasty for management of failed pyeloplasty in children: A single center experience / Salih EM, Aboelnasr M, Galal H, El-Emam A, El-Zayat T. // J Pediatr Surg. – 2018. - №53(11). – P.2250-2255.

54. Agzamkhodjaev S.T. Structural changes of ureteropelvic junction in children with congenital hydronephrosis / Abdullaev Z.B., Terebaev B.A., Nosirov A.A. // Central Asian Journal of Pediatrics. – 2019. - №2(1). – P.169-171.

55. Airik R, Kispert A. Down the tube of obstructive nephropathies: the importance of tissue interactions during ureter development // *Kidney Int* 2007. - №72. – P.1459-67.
56. Akgun V. Sonographic measurement of diuretic-induced renal length changes: Are they correlated with renal function? / Battal B., Kocaoglu M., Ozcan E., Akay S., Ilgan S. // *J Ultrasound Med.* – 2012. - №31. – P. 1351– 1356.
57. Alberti C. Congenital ureteropelvic junction obstruction: physiopathology, decoupling of tout court pelvic dilatation- obstruction semantic connection, biomarkers to predict renal damage evolution. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2012. - №16 (2). – P.213–219.
58. Altunal N. Ureteral stent infections: a prospective study. / Willke A., Hamzaoglu O. Braz // *J Infect Dis.* – 2017. - №21(3). – P.361-364.
59. Arena S. A long-term follow-up in conservative management of unilateral ureteropelvic junction obstruction with poor drainage and good renal function. / Chimenz R, Antonelli E, Peri FM, Romeo P, Impellizzeri P. // *Eur J Pediatr.* – 2018. - №177. – P.1761-1765
60. Arena S, Romeo C. Isolated Antenatal Hydronephrosis With Renal Pelvis Antero-Posterior Diameter ≤ 20 mm. // *Eur J Pediatr.* – 2019. - №178(9). – P.1443.
61. Arlen A.M. Magnetic resonance urography for diagnosis of pediatric ureteral stricture. // *J Pediatr Urol.* – 2014. - №10(5). – P.792-798.
62. Arora M. Significance of Third Trimester Ultrasound in Detecting Congenital Abnormalities of Kidney and Urinary Tract-A Prospective Study / Prasad A., Kulshreshtha R., Baijal A. // *J Pediatr Urol.* – 2019. - №15(4). – P.334-340.
63. Arora S. Predictors for the need of surgery in antenatally detected hydronephrosis due to UPJ obstruction - a prospective multivariate analysis / Yadav P, Kumar M, Singh SK, Sureka SK, Mittal V, Ansari MS. // *J Pediatr Urol.* – 2015. - №11(5). – P.241–248.
64. Avanoglu A., Tiryaki S. Embryology and morphological (mal) development of UPJ. // *Front. Pediatr.* – 2020. - №8. – P.137.

65. Babu R. Pathological changes in ureterovesical and ureteropelvic junction obstruction explained by fetal ureter histology / Vittalraj P, Sundaram S, Shalini S. // *J Pediatr Urol.* – 2019. - №15(3). – P.240.
66. Bakalis S. Outcomes of Urinary Tract Abnormalities Diagnosed by the Routine Third Trimester Scan / Cao K, Graham R, Cuckow P, Johal N, Winyard P, Pandya P, Desai D. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2020. - №11(250). – P.150-154.
67. Barbosa J.A. et al. Postnatal longitudinal evaluation of children diagnosed with prenatal hydronephrosis: Insights in natural history and referral pattern / Chow J.S., Benson C.B. // *Prenat Diagn.* – 2012. - №32. – P.1242-1249.
68. Barros AA, et al. In vivo assessment of a novel biodegradable ureteral stent / Oliveira C., Ribeiro A.J. // *World J Urol.* – 2018. - №36(2). – P.277-283.
69. Bayne C.E. Diuresis renography in the evaluation and management of pediatric hydronephrosis: what have we learned? / Majd M., Rushton H.G. // *J Pediatr Urol.* – 2019. - №15. – P.128–137.
70. Bedoya M.A. et al. Relationship of renal apparent diffusion coefficient and functional MR urography in children with pelvicalyceal dilation / Berman J.I., Delgado J. // *Pediatr Radiol.* – 2019. - №49(8). – P.1032-1041.
71. Braga L.H. Failed pyeloplasty in children: comparative analysis of retrograde endopyelotomy versus redo pyeloplasty / Lorenzo A.J., Skeldon S., Dave S., Bagli D.J., Khoury A.E., Pippi Salle J.L., Farhat W.A. // *J Urol.* – 2007. - №178(6). – P.2571-2575.
72. Bragagnini P. Predictive factors of the outcomes of prenatal hydronephrosis / Estors B, Delgado R, Rihuete MÁ, Gracia J. // *Arch Esp Urol.* – 2016. - № 69(10). – P.680–690.
73. Bykova A.A., Regirer S.A. Mathematical Models in Urinary System // *Mechanics (review) Fluid Dynamics.* - Vol. 40, №1. – 2005. - P.1–19.
74. Campbell-Walsh Urology / edited by J.A.Wein, L.R. Kavoussi, A.W. Partin A. [et al.]. - 11th Edition. - Elsevier Health Sciences. - 2016. – P.4176.

75. Capolicchio J.P. Canadian Urological Association/Pediatric Urologists of Canada guideline on the investigation and management of antenatally detected hydronephrosis / Braga L.H., Szymanski K.M. // *Can Urol Assoc J.* – 2018. - №12(4). – P.85-92.

76. Carpenter C.P. Hydronephrosis after pyeloplasty: "will it go away? / Tolley E., Tourville E., Sharadin C., Giel D.W., Gleason J.M. // *Urology.* – 2018. - №121. – P.158-163.

77. Carrera N. Endopielotomía endoscópica retrógrada con balón de corte frío (Cutting-Balloon): experiencia inicial en niños con estenosis pieloureteral [Cold-knife retrograde endoscopic endopyelotomy (Cutting-Balloon) in children with ureteropelvic junction obstruction: early results] / Parente A., Rivas S., Romero R., Angulo J.M. // *Cir Pediatr.* – 2011. - №24(4). – P.192-195.

78. Chang C.P. Calcineurin is required in urinary tract mesenchyme for the development of the pyeloureteral peristaltic machinery / McDill B.W., Neilson J.R., Joist H.E., Epstein J.A., Crabtree G.R., Chen F. // *J Clin Invest.* – 2004. - №113. – P.1051-1058.

79. Chertin B, et al. Conservative treatment of ureteropelvic junction obstruction in children with antenatal diagnosis of hydronephrosis: lessons learned after 16 years of follow-up / Pollack A., Koulikov D., Rabinowitz R., Hain D., Hadas-Halpren I. // *Eur Urol.* – 2006. -№49. – P.734–738.

80. Chew B.H. In vivo evaluation of the third-generation biodegradable stent: a novel approach to avoiding the forgotten stent syndrome / Paterson RF, Clinkscales K.W., Levine B.S., Shalaby S.W., Lange D. // *J Urol.* – 2013. - №189(2). – P.719-725.

81. Chi X. et al. Ret-dependent cell rearrangements in the Wolffian duct epithelium initiate ureteric bud morphogenesis / Michos O., Shakya R. // *Developmental Cell.* – 2009. -№17(2). – P.199–209.

82. Chiodini B. Clinical outcome of children with antenatally diagnosed hydronephrosis / Ghassemi M., Khelif K., Ismaili K. // *Front Pediatr.* – 2019. - №7. - P.103.

83. Ciloglu M. et al. The comparison of magnetic resonance urography with the combination of diuretic renal scintigraphy and urinary ultrasound in the diagnosis and follow up of ureteropelvic junction obstruction / Yuksel M., Burgu B. // *Medical Science and Discovery*. – 2015. - №2(3). – P.215-220.
84. Cooper C.S. Distal ureteral diameter measurement objectively predicts vesicoureteral reflux outcome / Birusingh K.K., Austin J.C., Knudson M.J., Brophy P.D. // *J Pediatr Urol*. – 2013. - №9(1). – P.99-103.
85. Corbett H.J., Mullassery D.J. Outcomes of endopyelotomy for pelviureteric junction obstruction in the paediatric population: A systematic review // *Pediatr Urol*. - 2015. - №11(6). – P.328–336.
86. Costantini F., Kopan R. Patterning a complex organ: branching morphogenesis and nephron segmentation in kidney development // *Dev Cell*. – 2010. - №18(5). – P.698-712.
87. Crelin E.S. Normal and abnormal development of ureter // *Urology*. – 1987. - №12. - P.15-39.
88. Cutroneo G. Altered Cytoskeletal Structure of Smooth Muscle Cells in Ureteropelvic Junction Obstruction / Arena S., Anastasi G., Cervellione R.M., Grimaldi S., Di Mauro D., Speciale F., Arena F., Di Benedetto V., Favalaro A., Magno C. // *J Urol*. – 2011. - №185(6). – P.2314-2319.
89. Dekirmendjian A., Braga L.H. Primary non-refluxing megaureter: analysis of risk factors for spontaneous resolution and surgical intervention // *Front Pediatr*. – 2019. - №7. – P.126.
90. Delgado J. Pilot study on renal magnetic resonance diffusion tensor imaging: are quantitative diffusion tensor imaging values useful in the evaluation of children with ureteropelvic junction obstruction? / Berman J.I., Maya C., Carson R.H., Back S.J., Darge K. // *Pediatr Radiol*. – 2019. - №49(2). – P.175-186.
91. Deliktaş H. Changes in Collagen Type 3, Elastin, Fibrosis and Cajal Cell in Congenital Ureteropelvic Junction Obstruction / Issı O., Gedik A., Şahin H. // *J Urol Surg*. – 2014. - №1(1). – P.11-13.

92. Desai M.M. Endopyeloplasty versus endopyelotomy versus laparoscopic pyeloplasty for primary ureteropelvic junction obstruction / Desai M.R., Gill I.S. // *Urology*. – 2004. - №64(1). – P.16-21.
93. Dimarco D.S. et al. Long-term success of antegrade endopyelotomy compared with pyeloplasty at a single institution / Gettman M.T., McGee S.M. // *J Endourol*. – 2006. - №20(10). – P.707-712.
94. Doğan H.T. Is There a Difference in the Number of Interstitial Cells, Neurons, Presence of Fibrosis and Inflammation in Ureteropelvic Junction Tissues of Patients With Ureteropelvic Junction Obstruction With and Without Crossing Vessels? / Canda A.E., Gök B., Oğuz U., Gümüştas S., Atmaca A.F., Vargöl E. // *J Urol*. -2018. - №45(4). – P.302-306.
95. Drukker L. How Often Do We Incidentally Find a Fetal Abnormality at the Routine Third-Trimester Growth Scan? A Population-Based Study / Cavallaro A, Salim I., Ioannou C., Impey L., Papageorgiou A.T. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2020. - №223(6). – P.919
96. Dure-Smith P. Congenital variations in mucomuscular development of the ureter / Lau L., Khan B., David A. // *BJUInt*. – 2002. - №90(1). – P.130-134.
97. Ellis J.H. et al. Positional variation in the Whitaker Test / Campo R.F., Marx M.V. // *Radiology*. – 1995. - №197. – P.253–235.
98. Elmaci A.M., Dönmez M.İ. Time to Resolution of Isolated Antenatal Hydronephrosis With Anteroposterior Diameter ≤ 20 mm // *Eur J Pediatr*. – 2019. - №178(6). – P.823-828.
99. English P.J. et al. Idiopathic hydronephrosis in childhood—a comparison between diuresis renography and upper urinary tract morphology / Testa H.J., Gosling J.A. // *Br J Urol*. – 1982. - №54. – P.603-607.
100. Escala J.M. et al. Development of elastic fibres in the upper urinary tract / Keating M.A., Boyd G. // *J. Urol*. – 1989. - №141. – P.969-973.
101. Esmaeili M. Comparison of Diuretic Urography (IVP) and Diuretic Renography for Ureteropelvic Junction Obstruction in Children / Esmaeili M, Ghane F, Alamdaran A. // *Iran J Pediatr*. – 2016. - №26(1). – P.133-135

102. Faerber G. J. Percutaneous endopyelotomy in infants and young children after failed open pyeloplasty / Ritchey M.L., Bloom D.A. // J Urol. – 1995. - №154(4). – P.1495-1497.

103. Farrugia M.K., Whitaker R.H. The search for the definition, etiology, and effective diagnosis of upper urinary tract obstruction: the Whitaker test then and now // J Pediatr Urol. – 2019. - №15(1). – P.18-26.

104. Favorito L.A. Morphology of the fetal renal pelvis during the second trimester: Comparing genders / Costa W.S., Lobo M.P., Gallo C.M., Sampaio F.J. // J Pediatr Surg. – 2020. - №55(11). – P.2492-2496.

105. Fernbach S.K. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology / Maizels M., Conway J.J. // Pediatr. Radiol. – 1993. - №23(6). P.478–480.

106. Figenshau RS, Clayman RV. Endourologic options for management of ureteropelvic junction obstruction in the pediatric patient. Urol Clin North Am. 1998;25(2):199-209. doi:10.1016/s0094-0143(05)70008-2

107. Gallo F. Ureteropelvic junction obstruction: which is the best treatment today? / Schenone M., Giberti C. // J Laparoendosc Adv Surg Tech A. – 2009. - №19(5). – P.657-662.

108. Ganzer R. Management von Harnleiterstrikturen und Harnstauung. [Management of ureteral strictures and hydronephrosis] / Franz T., Rai B.P., Siemer S., Stolzenburg J.U. // Urologe. – 2015. - №54(8). – P.1147-1156.

109. Garcia-Peña B.M. The ultrasonographic differentiation of obstructive versus nonobstructive hydronephrosis in children: a multivariate scoring system / Keller M.S., Schwartz D.S., Korsvik H.E., Weiss R.M. // J Urol. – 1997. - №158(2). – P.560-565.

110. Gill G.W., Emery J.L. The post-natal development of the muscle and connective tissue of the normal ureter - A quantitative study // Br. J. Urol. – 1974. - №76. – P.81–90.

111. Goldberg S.D. Diuretic ultrasound: Technique for assessment of obstructed renal unit / Witchell S., Drohomysky A., St Louis E. // *Urology*. – 1998. - № 32(6). – P.546-548.

112. Gosling J.A., Dixon J.S. Functional obstruction of the ureter and renal pelvis. A histological and electron microscopic study / *Br J Urol*. – 1978. - №50(3). – P.145-152.

113. Gharpure K.V. Calyx to Parenchymal Ratio (CPR): An unexplored tool and its utility in the follow-up of pyeloplasty / Jindal B., Naredi B.K., Krishnamurthy S., Dhanapathi H., Adithan S., Kumaravel S., Govindarajan K.K. // *J Pediatr Urol*. -2021. - №17(2). – P.234-237.

114. Grimsby G.M. Multi-institutional review of outcomes of robot-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplantation / Dwyer M.E., Jacobs M.A., Ost M.C., Schneck F.X., Cannon G.M., Gargollo P.C. // *J Urol*. – 2015.- №193(5 Suppl). P.1791-1795.

115. Han S.W. et al. Lamina muscularis propria thickness of renal pelvis predicts radiological outcome of surgical correction of ureteropelvic junction obstruction / Maizels M., Chou P.M., Cheng S. // *Urol*. – 2001. - №165(5). – P.1648-1651.

116. He J.L. et al. Mutation screening of BMP4 and Id2 genes in Chinese patients with congenital ureteropelvic junction obstruction / Liu J.H., Liu F. // *Eur J Pediatr*. – 2012. - №171. – P.451–456.

117. Hosgor M. Structural changes of smooth muscle in congenital ureteropelvic junction obstruction / Karaca I., Ulukus C., Ozer E., Ozkara E., Sam B., Ucan B., Kurtulus S., Karkiner A., Temir G. // *J Pediatr Surg*. – 2005. - №40(10). – P.1632-1636.

118. How G.Y. et al. Neuronal defects an etiological factor in congenital pelviureteric junction obstruction / Chang K.T., Jacobsen A. // *J Pediatr Urol*. – 2018. - №14(1). – P.51.

119. Ishiyama H.I. et al. Branching morphogenesis of the urinary collecting system in the human embryonic metanephros. shikawa / Kitazawa H., Fujii S., Matsubayashi J., Yamada S. // *PLoS ONE*. – 2018. - №13(9). – P.110-118

120. Ismaili K. Long-term clinical outcome of infants with mild and moderate fetal pyelectasis: validation of neonatal ultrasound as a screening tool to detect significant nephrouropathies / Avni F.E., Wissing K.M., Hall M. // J Pediatr. – 2004. - №144. – P.759-765.

121. Issi O. et al. Does the Histopathologic Pattern of the Ureteropelvic Junction Affect the Outcome of Pyeloplasty? / Deliktas H., Gedik A. // Urol J. - 2015. - №12(1). – P.2028-2031.

122. Jackson L. The molecular biology of pelvi-ureteric junction obstruction / Woodward M., Coward R.J. // Pediatr Nephrol. – 2018. - №33. – P.553-571.

123. Jacobs B.L. et al. The comparative effectiveness of treatments for ureteropelvic junction obstruction. Lai J.C., Seelam R. / Urology. – 2018. - №111. – P.72-77.

124. Jacobson, D.L. The correlation between serial ultrasound and diuretic renography in children with severe unilateral hydronephrosis / Flink C.C., Johnson E.K., Maizels M., Yerkes E.B., Lindgren B.W., Liu D.B., Rosoklija I., Cheng E.Y., Gong E.M. / J. Urol. – 2018. - №200(2). – P.440–447.

125. Jain S, Chen F. Developmental pathology of congenital kidney and urinary tract anomalies // Clin Kidney J. – 2019. - №12(3). – P.382–399.

126. D. Jenkins, Analysis of TSHZ2 and TSHZ3 genes in congenital pelvi-ureteric junction obstruction / Xavier Caubit, Aleksandar Dimovski, Nadica Matevska, Claire M. Lye, Feryal Cabuk, Zoran Gucev, Velibor Tasic, Laurent Fasano, Adrian S. Woolf // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2010. - №25(1). – P.54-60.

127. Johnston R.B., Porter C. The Whitaker test // Urol J. – 2014. - №11(3). – P.1727-1730.

128. Kajbafzadeh A-M. Smooth muscle cell apoptosis and defective neural development in congenital ureteropelvic junction obstruction / Payabvash S., Salmasi A.H., Monajemzadeh M., Tavangar S.M. // J Urol. – 2006. - №176. – P.718-723.
129. Kandur Y. Diuretic renography in hydronephrosis: a retrospective single-center study / Salan A., Guler A.G., Tuten F. // Int Urol Nephrol. – 2018. - №50(7). – P.1199-1204.
130. Kang H.J. Decreased Interstitial Cells of Cajal-like Cells, Possible Cause of Congenital Refluxing Megaureters: Histopathologic Differences in Refluxing and Obstructive Megaureters / Lee H.Y., Jin M.H., Jeong H.J., Han S.W. // Urology. – 2009. - №74(2). – P.318-323.
131. Kang H.J. Down the tube of obstructive nephropathies: the importance of tissue interactions during ureter development / Lee H.Y., Jin M.H., Jeong H.J., Han S.W., Airik R., Kispert A. // Kidney Int. – 2007. - №72. – P.1459-1467.
132. Karnak I. Prenatally detected ureteropelvic junction obstruction: clinical features and associated urologic abnormalities / Woo L.L., Shah S.N., Sirajuddin A., Kay R., Ross J.H. // Pediatr Surg Int. – 2008. - №24(4). – P.395-402.
133. Kaselas C. et al. Thickness of the renal pelvis smooth muscle indicates the postoperative course of ureteropelvic junction obstruction treatment / Aggelidou S., Papouis G. // Actas. Urol. Esp. – 2011. - №35(10). – P.605–609.
134. Kaya C. Extracellular matrix degradation and reduced neural density in children with intrinsic ureteropelvic junction obstruction / Bogaert G., de Ridder D., Schwentner C., Fritsch H., Oswald J., Radmayr C. // Urology. – 2010. - №76(1). – P.185-189.
135. Kazlauskas V. Diuretic Enhanced Ultrasonography in the Diagnosis of Pyeloureteral Obstruction / Cekuolis A., Bilius V., Anglickis M., Verkauskas G. // Medicina (Kaunas). – 2019. - №55(10). – P. 670-77.
136. Kim D.S. et al. Elastin content of the renal pelvis and ureter determines post-pyeloplasty recovery / Noh J.Y., Jeong H.J. // J. Urol. – 2005. - №173(3). – P.962-966.

137. Kim E.H. Endopyelotomy for pediatric ureteropelvic junction obstruction: a review of our 25-year experience / Tanagho Y.S., Traxel E.J., Austin P.F., Figenshau R.S., Coplen D.E. // J Urol. – 2012. - №188(4). – P.1628-1633.
138. Kim H.G. Serial microscopic changes in cell proliferation and apoptosis in obstructed ureter of rat / Paick S.H., Kwak C., Kim H.H., Lho Y.S. // J Endourol 2006. - №20. – P.590-597.
139. Kim W.J. et al. Collagen-to-smooth muscle ratio helps prediction of prognosis after pyeloplasty / Yun S.J., Lee T.S. // J Urol. – 2000. - №163. – P.1271-1275.
140. Kiratli P.O. Relation between radionuclide imaging and pathologic findings of ureteropelvic junction obstruction in neonatal hydronephrosis / Orhan D., Gedik G.K., Tekgul S. // Scand J Urol Nephrology. – 2008. - №42(3). – P. 249-256.
141. Klein J. The role of urinary peptidomics in kidney disease research. Bascands J.L., Mischak H., Schanstra J. // P.Kidney Int. – 2016. - №89. – P.539-545.
142. Klis R. Relationship between urinary tract infection and self-retaining Double-J catheter colonization / Korczak-Kozakiewicz E., Denys A., Sosnowski M., Rozanski W. // J Endourol. – 2009. - №23(6). – P.1015-1019.
143. Kliś R et al. Rate of positive urine culture and double-J catheters colonization on the basis of microorganism DNA analysis / Szymkowiak S., Madej A., // Cent European J Urol. – 2014. - №67(1). – P.81-85.
144. Koff S.A. Problematic ureteropelvic junction obstruction. // J Urol. -1987. - №138(2). – P.39.
145. Koff S.A. Pathofisiology of ureteropelvic junction obstruction: experimental and clinical observations / Hayden L.J., Cirulli C., Shore R. // J. Urol. – 1986. - №136(2). – P.336-338.
146. Koff S.A. Renal pelvis volume during diuresis in children with hydronephrosis: implications for diagnosing obstruction with diuretic renography / Binkovitz L., Coley B., Jayanthi V.R. // J Urol. – 2005. - №174(1). – P.303-307.

147. Kohno M. et al. Pediatric congenital hydronephrosis (ureteropelvic junction obstruction): Medical management guide / Ogawa T., Kojima Y. // *Int J Urol.* – 2020. - №27(5). – P.369-376.

148. Koleda P. et al. Changes in interstitial cell of Cajal-like cells density in congenital ureteropelvic junction obstruction / Apoznanski W., Wozniak Z. // *Urol. Nephrol. Int.* – 2012. - №44(1). – P.7-12.

149. Krajewski W. et al. Hydronephrosis in the course of ureteropelvic junction obstruction: an underestimated problem? Current opinions on the pathogenesis, diagnosis and treatment / Wojciechowska J., Dembowski J. // *Adv Clin Exp Med.* – 2017. - №26(5). – P.857-864.

150. Lam JS.. Impact of hydronephrosis and renal function on treatment outcome: antegrade versus retrograde endopyelotomy / Cooper K.L., Greene T.D., Gupta M. // *Urology.* – 2003. - №61(6). – P.1107-1112.

151. Lang R.J., Hashitani H. Pacemaker Mechanisms Driving Pyeloureteric Peristalsis: Modulatory Role of Interstitial Cells. In: Hashitani H., Lang R. (eds) *Smooth Muscle Spontaneous Activity // Advances in Experimental Medicine and Biology* – 2019. - №1124. – P.77-101.

152. Lee J.N. et al. Predictive value of cortical transit time on MAG3 for surgery in antenatally detected unilateral hydronephrosis caused by ureteropelvic junction stenosis / Kang J.K., Jeong S.Y., Lee S.M., Cho M.H., Ha Y.S. // *J Pediatr Urol.* - 2018. - №14. – P.55-56.

153. Li N.N. Ultrasound screening and follow-up study of congenital anomalies of the kidney and urinary tract in neonates / Ji L.N., Chao S., Yuan K., Meng H., Huang Z.Y., Zhang H.B. // *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2019. - №51(6). – P.1062-1066.

154. Lima G. et al. Pelviureteric junction obstruction: correlation of renal cell apoptosis and differential renal function / Ferraraccio F., Iaccarino F. // *J Urol.* – 2003. - №169. – P.2335-2338. D

155. Lojanapiwat B. Endourologic management of severely encrusted ureteral stents. // *J Med Assoc Thai.* – 2005. - №88(9). – P.1203-1206.

156. Longpre M. Prediction of the outcome of antenatally diagnosed hydronephrosis: A multivariable analysis / Nguan A., Macneily A.E., Afshar K. // J Pediatr Urol. – 2012. - №8(2). – P.135-139.
157. Lupton E. W. A Comparison of Diuresis Renography, the Whitaker Test and Renal Pelvic Morphology in Idiopathic Hydronephrosis / Richards D., Testa H.J., Gilpin S.A., Gosling J.A., Barnard R. // J. Brit J Urol. – 2008. - №57(2). – P.119-123.
158. Lupton E.W., George N.J. The Whitaker test: 35 years on // BJU Int. – 2010. - №105(1). – P.94-100.
159. Lye C.M. Ureter myogenesis: putting Teashirt into context / Fasano L., Woolf A.S. // J Am Soc Nephrol. – 2010. - №21(1). – P.24-30.
160. Ma Y. The predictive factors of hydronephrosis in patients with spina bifida: reports from China / Li B., Wang L., Han X. // Int Urol Nephrol. – 2013. - №45(3). – P.687-693.
161. Mackenzie R.K. Is there a role for balloon dilatation of pelvi-ureteric obstruction in children? / Youngson G., Hussey J., Mahomed A. // J Pediatr Surg. - 2002. - №37(6). – P.893-896.
162. Madden-Fuentes R.J. Resolution rate of isolated low-grade hydronephrosis diagnosed within the first year of life / McNamara E.R., Nseyo U., Wiener J.S., Routh J.C., Ross S.S. // J Pediatr Urol. – 2014. - №10(4). – P.639-644.
163. Magno C. et al. Integrin expression of smooth muscle cells in ureteropelvic junction obstruction / Arena S., Speciale F. // Ital J of Anat and Embryol. – 2010. - №115. – P.110
164. Majd M. The SNMMI and EANM Procedural Guidelines for Diuresis Renography in Infants and Children / Bar-Sever Z., Santos A.I., De Palma D. // J Nucl Med. – 2018. - №59(10). – P.1636-1640.
165. Mallik M, Watson A. Antenatally detected urinary tract abnormalities: more detection but less action // Pediatr. Nephrol. – 2008. - №23. – P.897–904.

166. Martis P.J. et al. Development of the fetal ureter: a fetal metric and histological study / Mal Souza A.D, Monappa V. // J Med Health Sci. – 2018. - №14(1). – P.15-20.
167. Matsuno T. Muscular development in the urinary tract / Tokunaka S., Koyanagi T. // J. Urol. – 1984. -№132. – P.148–152.
168. Mehrazma M. Changes in structure, interstitial cajal-like cells and apoptosis of smooth muscle cells in congenital ureteropelvic junction obstruction / Tanzifi P., Rakhshani N. // Iran J Pediatr. – 2014. - №24(1). – P.105-110.
169. Mendelsohn C. Going in circles: conserved mechanisms control radial patterning in the urinary and digestive tracts. // J. Clin. Invest. – 2006. - №116. – P.635- 637.
170. Mendez-Torres F. Retrograde ureteroscopic endopyelotomy / Urena R, Thomas R. // Urol Clin North Am. – 2004. - №31(1). – P.99-106.
171. Michos O. Kidney development: from ureteric bud formation to branching morphogenesis // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2009. - №19(5). – P.484–490.
172. Mishra S. Morphological and morphometrical study of Human renal development during mid gestational period / Dinesh A., Kaul J. M. // J. Anat. Soc. India. – 2006. - №55(2). – P.5-10.
173. Miyazaki Y. et al. Angiotensin induces the urinary peristaltic machinery during the perinatal period / Tsuchida S, Nishimura H, Pope JC, Harris RC, McKanna JM // J Clin Invest. – 1998. - №102. – P.1489-1497.
174. Morris RK, Kilby MD. Congenital urinary tract obstruction // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2008. - №22. – P.97–122
175. Murakumo M. Structural changes of collagen components and diminution of nerves in congenital ureteropelvic junction obstruction / Nonomura K, Yamashita T, Ushiki T, Abe K, Koyanagi T. // J. Urol. – 1997. - №157(5). – P.1963-1968.
176. Nagalakshmi V.K., Yu J. The ureteric bud epithelium: Morphogenesis and roles in metanephric kidney patterning. // Mol. Reprod. Dev. – 2015. - №82. – P.151–166.

177. Nazemipour M. Comparison characteristics of family and demographic of children with antenatal hydronephrosis between 2nd and 3rd trimesters of gestation / Kajbafzadeh A.M., Mohammad K., Rahimi Foroushani A., Hojjat A., Seyedtabib M., Nazemipour A., Mahmoudi M. // Iran J Public Health. – 2018. - №47(2). – P.273-279.

178. Nguyen H.T. et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system // Benson C.B., Bromley B. // J. Pediatr. Urol. – 2014. - №10. – P.982-998.

179. Nguyen H.T. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis / Herndon C.D.A., Cooper C., Gatti J., Kirsch A., Kokorowski P., Lee R., Perez-Brayfield M., Metcalfe P., Yerke E., Cendron M., Campbell J.B. // J. Pediatr. Urol. - 2010. - № 6(3). – P.212–231.

180. Nguyen M.J. Autonomic and sensory nerve modulation of peristalsis in the upper urinary tract / Higashi R, Ohta K, Nakamura KI, Hashitani H, Lang RJ. // Auton Neurosci. – 2016. - №200. – P.1-10. doi:10.1016/j.autneu.2015.07.425

181. Nickavar A. Changing trends in characteristics of infantile hydronephrosis / Nasiri SJ, Lahouti Harahdashti A. // Med J Islam Repub Iran. – 2014. - №28. – P.40.

182. Notley R.G. The musculature of the human ureter // Br J Urol. – 1970. - №40. – P.724.

183. Notley RG. The structural basis for normal and abnormal ureteric motility. The innervation and musculature of the human ureter // Ann R Coll Surg Engl. – 1971. - №49(4). – P.250-267.

184. Onen A. Treatment and outcome of prenatally detected newborn hydronephrosis // J. Ped. Urol. – 2007. - №3(6). – P.469-476.

185. Orabi M. et al. Outcomes of isolated antenatal hydronephrosis at first year of life / Abozaid S., Sallout B. // Oman Med J. – 2018. - №33. – P.126–132.

186. Ost MC. Laparoscopic pyeloplasty versus antegrade endopyelotomy: comparison in 100 patients and a new algorithm for the minimally invasive treatment of ureteropelvic junction obstruction / Kaye JD, Guttman MJ, Lee BR, Smith AD. // Urology. – 2005. - №66(5). – P.47-51.

187. Otero H.J. DTI of the kidney in children: comparison between normal kidneys and those with ureteropelvic junction (UPJ) obstruction / Calle-Toro JS, Maya CL, Darge K, Serai SD. // MAGMA. – 2020. - №33(1). – P.63-71.

188. Özbir S. Formula for predicting the impaction of ureteral stones / Can O, Atalay HA, Canat HL, Çakır SS, Ötünçtemur A. // Urolithiasis. – 2020. - №48(4). – P.353-360.

189. Pan P., Sachdeva N. Immunohistochemistry and morphometric analysis of pelviureteric junction complexes in children with hydronephrosis // Indian J Pathol Microbiol. – 2019. - №62. – P.49-53.

190. Pan P. Micro anatomy of ureteric junction and its changes in Hydronephrosis // International Journal of Current Research. – 2017. - №9(2). – P.46374-46377.

191. Parente A. Percutaneous endopyelotomy with electrocautery: modified techniques in the treatment of ureteropelvic junction obstruction in a child under 2 years / Angulo J., Rivas S., Romero R., Corona C, Tardaguila A. // Arch Esp Urol. - 2012. - №65(9). – P.837-840.

192. Parente A. et al. Management of ureteropelvic junction obstruction on with high-pressure balloon dilataton: long-term outcome in 50 children under 18 months of age / Angulo J.M., Romero R.M. // Urology. – 2013. - №82(5). – P.1138-1143.

193. Parente A. et al. Medium-term results of the endourological management with balloon dilatation of the ureteropelvic junction stenosis in infants / Angulo J.M., Romero R.M. // Actas Urol Esp. – 2009. - №33(4). – P.422-428.

194. Parente A. Retrograde endopyelotomy with cutting balloon for treatment of ureteropelvic junction obstruction in infants / Perez-Egido L, Romero RM, Ortiz R, Burgos L, Angulo JM. // Front Pediatr. – 2016. - №4. - P.72.

195. Parente A. Percutaneous endopyelotomy over high pressure balloon for recurrent ureteropelvic junction obstruction in children / Angulo J.M., Burgos L., Romero R.M., Rivas S., Ortiz R. Parente A, Angulo J.M., Burgos L., Romero R.M., Rivas S., Ortiz R. // J Urol. – 2015. - №194(1). – P.184-189.

196. Passoni NM, Peters CA. Managing ureteropelvic junction obstruction in the young infant // Front Pediatr. – 2020. - №27(8). – P.242.

197. Paul W. Antegrade pressure measurement as a diagnostic tool in modern pediatric urology / Veenboer, Tom P. V. M. de Jong. // World Journal of Urology. – 2011. - №1. – P.737-741.

198. Pegolo P.T. et al. Antegrade pressure measurement of urinary tract in children with persistent hydronephrosis / Miranda M.L., Silva J.M. // Int Braz J Urol.- 2012. - №38(4). – P.448-455.

199. Petrovski M., Simeonov R., Todorovikj L., Chadikovski V., Memeti S. et al. Congenital Hydronephrosis: Disease or Condition? Prilozi. 2014; 35(2):123-9. DOI: 10.2478/prilozi-2014-0016

200. Pinter A.B. The relationship of smooth muscle damage to age, severity of pre-operative hydronephrosis and post-operative outcome in obstructive uropathies / Horwath A., Hrabovsky Z. // Brit J Urol. – 1997. - №80(2). – P.227-233.

201. Piranviseh B. Comparison of diuretic sonography and diuretic renal scan in distinction of obstructive and nonobstructive hydronephrosis / NaroieNejad M, Rezaeimehr B. // RJMS. – 2003. - №9(32). – P.675-680.

202. Pogorelić Z. et al. Endoscopic placement of double-J ureteric stents in children as a treatment for primary hydronephrosis / Brković T., Budimir D. // Can J Urol. – 2017. - №24(3). – P.8853-8858.

203. Pokarna D.J. Histogenesis of human fetal kidney from 14 weeks to 36 weeks: a study / Kshitija K, Saritha S. // Int J Res Med Sci. – 2019. - №7. – P.4330-4334.

204. Prasad P. Godbole, D.T. Wilcox, M. Koyle et al., (eds.). Guide to Pediatric Urology and Surgery in Clinical Practice. 2nd ed. – 2020. – P.211.

205. Pugacevska D. et al. Morphological changes of ureteropelvic junction (UPJ) in case of congenital hydronephrosis - Review of Literature / Groma V., Petersons A. // *Acta Chir urgica Latviensis*. – 2013. - №13(1). – P.72-74.

206. Radmayr C., Bogaert G., Dogan H.S., Koc̣vara R., Nijman J.M., Stein R., Tekgöl S. Guidelines Associates: Pediatric urology guidelines, European association of urology. – 2018. – P.49-53

207. Radulović M. Diuretic ^{99m}Tc DTPA Renography in assessment of renal function and drainage in infants with antenatally detected hydronephrosis / Pucar D, Jauković L, Sisić M, Krstić Z, Ajdinović B. // *Vojnosanit Pregl*. – 2015. - №72(12). - P.1080-1084.

208. Renda R. Renal outcome of congenital anomalies of the kidney and urinary tract system: A single-center retrospective study // *Minerva Urol Nefrol*. – 2018. - №70. – P.218-225.

209. Rickard M. et al. Evolving trends in peri-operative management of pediatric ureteropelvic junction obstruction: working towards quicker recovery and day surgery pyeloplasty / Chua M., Kim J.K. // *World J Uro*. – 2021. - №39. – P.3677–3684.

210. Riccabona M. Obstructive diseases of the urinary tract in children: lessons from the last 15 years // *Pediatr Radiol*. – 2010. - №40(6). – P.947-955.

211. Rosen S. The kidney in congenital ureteropelvic junction obstruction: a spectrum from normal to nephrectomy / Peters C., Chevalier R., Huang Y. // *J Urol*. – 2008. - №179(4). – P.1257-1263.

212. Rosenfield A.T. Ultrasound of renal sinus: new observations / Taylor KJ, Dembner AG, Jacobson P. // *AJR Am J Roentgenol*. – 1979. - №133(3). – P.441–448.

213. Rosi P. et al. Diuretic Ultrasound. A Non-invasive Technique for the Assessment of Upper Tract Obstruction / Virgili G., Di Stasi S.M. // *Br. J. Urol*. - 1990. - №65(6). – P. 566–569.

214. Ross R.R., Klebanoff S.J. The smooth muscle cell: I. in vivo synthesis of connective tissue proteins. // *J. Cell. Biology*. – 1971. - №50. – P.159-171.

215. Rundstedt von FC. Percent of tracer clearance at 40 minutes in MAG3 renal scans is more sensitive than $T_{1/2}$ for symptomatic ureteropelvic junction obstruction / Scovell JM, Bian SX, Lee D, Mayer WA, Link RE. // Urology. – 2017. - №103. – P.245-250.

216. Sarhan, O.M., Prenatally detected, unilateral, high-grade hydronephrosis: Can we predict the natural history? / El Helaly, A., Al Otay, A.H., Al Ghanbar M., Nakshabandi Z. // Can. Urol. Assoc. J. – 2018. - №12. – P.137–141.

217. Scalabre A. Prognostic value of ultrasound grading systems in prenatally diagnosed unilateral urinary tract dilatation / Demede D., Gaillard S., Pracros P., Mouriquand P., Mure P. // J Urol. – 2017. - №197(4). – P.1144–1149.

218. Schlick RW, Planz K. Potentially useful materials for biodegradable ureteric stents // Br J Urol. – 1997. - №80(6). – P.908-910.

219. Seçkiner I. Use of artificial neural networks in the management of antenatally diagnosed ureteropelvic junction obstruction / Seçkiner SU, Bayrak O, Erturhan S. // Can Urol Assoc J. – 2011. - №5(6). – P.152-155.

220. Senol C. Changes in Cajal cell density in ureteropelvic junction obstruction in children / Onaran M., Gurocak S., Gonul I.I., Tan M.O. // J Pediatr Urol. – 2016. - №12(2). – P.89-95.

221. Serrano-Durbá A. et al. The use of neural networks for predicting the result of endoscopic treatment for vesico-ureteric reflux / Serrano A.J., Magdalena J.R. // BJU Int. – 2004. - №94(1). – P.120-122.

222. Shabeena K. Characteristics of bacterial colonization after indwelling double-J ureteral stents for different time duration / Bhargava R, Manzoor MAP, Mujeeburahiman M. // Urol Ann. – 2018. - №10(1). – P.71-75.

223. Sharma A. et al. Comparison of intravenous urography and magnetic resonance urography in preoperative evaluation of pelvi-ureteric junction obstruction in children / Sodhi K.S., Saxena A.K. // J Indian Assoc Pediatr Surg. – 2016. - №21(4). – P.169-174.

224. Sharma S, Raina S. Study of human fetal kidney // Int. J. Anat. Res. – 2014. - №2(4). – P.785–790.

225. Sharman G, Sharma A. Postnatal management of antenatally detected hydronephrosis // World J Clin Urol. – 2014. - №3. – P.283-294.
226. Siracusano S. Role of diuretic dynamic echography in the study of the pyelo-ureteral junction: review of a caseload after the first 4 years of experience / Sanna M, Paoni A, Belgrano E. // Arch Ital Urol Androl. – 1994. - №64(4). – P.163-167.
227. Starr NT, et al. Microanatomy and morphometry of the "obstructed" renal pelvis in asymptomatic infants / Maizels M, Chou P. // J Urol. – 1992. - №148(2). – P.519-524.
228. Subhadra D. Chronology of nephrogenic events in staged aborted human embryos and fetuses / K. Thyagaraju, Siva Kumar Vishnubhotla, B. Ravindra Kumar. // Int J Anat Res. – 2019. - №7(1.1). – P.6026-6034.
229. Syed S.A. Histogenesis of kidney in human fetuses / Joshi R.A., Herekar N.G. // International Journal of Recent Trends in Science and Technology. – 2012. - №3(2). – P.44-48.
230. Tacciuoli M. Development of the smooth muscle of the ureter and vesical trigone: Histological investigation inhumanfetus / Lotti T., de Matteis A., Laurenti C. // EurUrol. – 1975. - №1. – P.282–286.
231. Tank K.C., et al. A study of histogenesis of human foetal kidney / Saiyad S.S., Pandya A.M. // International Journal of Biological and Medical Research. – 2012. - №3(1). – P.1315-1321.
232. Thomas J.C. Management of the failed pyeloplasty: a contemporary review / DeMarco R.T., Donohoe J.M., Adams M.C., Pope J.C 4th, Brock J.W 3rd. // J Urol. – 2005. - №174(6). – P.2363-2366.
233. Tokat E. Relation between Cajal Cell Density and Radiological and Scintigraphic Outcomes in Patients with Ureteropelvic Junction Obstruction / Gurocak S, Akdemir O, Gonul II, Tan MO. // Urol Int. - 2021. - №105(11-12). – P.1046-1051.
234. Tombesi MM, Alconcher LF. Short-term outcome of mild isolated antenatal hydronephrosis conservatively managed // J Pediatr Urol. – 2012. - №8. – P.129–133.

235. Vahidi B., Fatourae N. A mathematical simulation of the ureter: effects of the model parameters on ureteral pressure/flow relations. *Journal of Biomechanical Engineering*. 2011, Vol. 133 / 031004, p.1-9.

236. Vahidi B. Fatourae N. Mathematical modeling of the ureteral peristaltic flow with fluid structure // *Journal of Biomechanics*. – 2007. - №40. - XXI ISB Congress.

237. Väreälä S. Resolution of hydronephrosis after pyeloplasty in children / Omling E, Börjesson A, Salö M. // *J Pediatr Urol*. – 2021. -№17. – P.102.

238. Vainio S, Muller U. Inductive tissue interactions, cell signaling and the control of kidney organogenesis // *Cell*. – 1997. - №90. – P.975.

239. Vasconcelos M. A predictive model of postnatal surgical intervention in children with prenatally detected congenital anomalies of the kidney and urinary tract / Oliveira E., Simões Silva A., Dias C., Mak R., Fonseca C., Campos A., Steyerberg E., Vergouwe Y. // *Front. Pediatr*. – 2019. - №7. – P.120-126.

240. Veenboer P., de Jong T. Antegrade pressure measurement as a diagnostic tool in modern pediatric urology // *World Journal of Urology*. – 2011. - №29(6). – P.737-741.

241. Vrinda H. Anatomical and Histological Aspects of Development of Ureter a Fetal Cadaveric Study / Hemalatha B., Mamatha H. // *Indian Journal of Medical Research and Pharmaceutical Sciences*. – 2015. - №2(1). – P.38-42.

242. Wang T. The expression of platelet-derived growth factor receptor alpha-positive cells in the stenotic tissue of ureteropelvic junction obstruction in children / Zhang W., Han W. // *Clin Nephrol*. - №2020. - №93(4). – P.195-202.

243. Wang Z. et al. Fetal anteroposterior renal pelvic diameter for predicting antenatal hydronephrosis requiring postnatal surgery / Tang D., Tian H. // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2019. - №48(5). – P.493-498.

244. Wei W. Logistic regression analysis of risk factors of serious complications related with double-J ureteral stenting following percutaneous nephrolithotomy / Zhong Y., Huang J., Mai Y., Pu X., Wang H., Xu Z. // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. – 2016. - №36(10). – P.1440-1443.

245. Weitz M. Primary non-surgical management of unilateral ureteropelvic junction obstruction in children: a systematic review / Schmidt M., Laube G. // *Pediatr Nephrol*. – 2017. - №32(12). – P.2203-2213.

246. Wenzler D. Success of ureteral stents for intrinsic ureteral obstruction / Kim S., Rosevear H., Faerber G., Roberts W., Wolf J. // *J Endourol*. – 2008. - №22(2). – P.295-299.

247. Wilkinson A. Endoluminal balloon dilatation for pelvi-ureteric junction obstruction in children: an effective alternative to open pyeloplasty / Rajan P., MacKinlay G. // *J Pediatr Urol*. – 2005. - №1(4). – P.301-305.

248. Wong M. et al. Surgical validation of functional magnetic resonance urography in the study of ureteropelvic junction obstruction in a pediatric cohort / Sertorio F., Damasio M., Incarbone V., Beati F., Bodria M. // *J Pediatr Urol*. – 2019. - №15. – P.168-175.

249. Woodward M., Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis // *BJU Int*. – 2002. - №89(2). – P.149-156.

250. Woolf A. Maldevelopment of the human kidney and lower urinary tract: an overview. Development of kidney blood vessels. The kidney: from normal development to congenital disease / Winyard P., Hermanns M., Welham S. // *Academic Press China*. – 2003. – P.377–393.

251. Xu N. et al. Comparison of retrograde balloon dilatation and laparoscopic pyeloplasty for treatment of ureteropelvic junction obstruction: results of a 2-year follow-up. / Chen S., Xue X. // *PLoS One*. – 2016. - №11(3).

252. Yang Y. Long-term follow-up and management of prenatally detected, isolated hydronephrosis / Hou Y., Niu Z., Wang C. // J Pediatr Surg. – 2010. - №45. – P.1701–1706.

253. Yilmaz O. TBX18, and TSHZ3 Proteins Involved in Pyeloureteral Motility Development Are Overexpressed in Ureteropelvic Junction Obstruction. An Immunohistochemical, Histopathological, and Clinical Comparative Study / Nese N., Dalgic M., Kesici G., Genc A., Taneli C., Gunsar C., Sencan A., Cayirli H., Isisag A. // Saudi Med J. – 2016. - №37(7). – P.737-743.

254. Zee R. Time to resolution: A prospective evaluation from the Society for Fetal Urology hydronephrosis registry / Herndon C., Cooper C., Kim C., McKenna P., Khoury A., Herbst K. // J Pediatr Urol. – 2017. - №13. – P.316-319.

255. Zhang D. et al. Ultrasound evaluation for prediction of outcomes and surgical decision in fetal hydronephrosis / Sun X., Chen X. // Exp Ther Med. – 2019. - №18(2). – P.1399-1406.

256. Zhang H. Validation of "urinary tract dilation" classification system: Correlation between fetal hydronephrosis and postnatal urological abnormalities / Zhang L. Guo N. // Medicine (Baltimore). – 2020. - №99(2). – P.187-190.

Приложение №1

Серия АА 0000200

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РАЗРЕШЕНИЕ

НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ФС № 2010/ 119 от « 2 » апреля 2010 г.

**«Трансуретральное дренирование лоханки у детей грудного
возраста с пренатально диагностированным гидронефрозом»**

Разрешение выдано на имя: Федеральное государственное
учреждение «Московский научно – исследовательский институт
педиатрии и детской хирургии» (125412, г. Москва, ул. Талдомская,
д.2)

Показание к использованию медицинской технологии:

- Сужение пиело – уретерального сегмента мочеточника.

Противопоказания к использованию медицинской технологии:

- Дополнительный сосуд в области прилоханочного отдела мочеточника;
- Высокое отхождение мочеточника.

Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения:

- Гнойно-воспалительные осложнения.

Профилактика: за 30 минут до вмешательства ввести антибиотики широкого спектра действия в разовой возрастной дозировке.

Врио руководителя  Е.А. Тельнова
(подпись, печать)



ФГУП «НТЦ «АТЛАС», г. Красноярск, 2007 г., уровень «Б»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2021611321

**Калькулятор прогноза успеха трансуретрального
стентирования**

Правообладатель: *федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования Первый Московский
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский
Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет) (RU)*

Авторы: *Ростовская Вера Васильевна (RU), Хватынец Николай
Алексеевич (RU), Старостина Ирина Евгеньевна (RU)*

Заявка № 2021610253

Дата поступления 13 января 2021 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 26 января 2021 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ильин

Приложение №3

Форма № 01 ИЗ-2014

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
(РОСПАТЕНТ)**

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-3, 125993. Телефон (8-499) 240- 60- 15. Факс (8-495) 531- 63- 18

На № - от -

Наш № 2021118343/14(038630)

При переклике просим ссылаться на номер заявки

Исходящая корреспонденция от**21.02.2022**

Астаховой Е.И.

а/я 96

Москва

119296

РЕШЕНИЕ**о выдаче патента на изобретение**

(21) Заявка № 2021118343/14(038630)

(22) Дата подачи заявки 23.06.2021

В результате экспертизы заявки на изобретение по существу установлено, что заявленная группа изобретений относится к объектам патентных прав, соответствует условиям патентоспособности, сущность заявленного изобретения (изобретений) в документах заявки раскрыта с полнотой, достаточной для осуществления изобретения (изобретений)*, в связи с чем принято решение о выдаче патента на изобретение.

Заключение по результатам экспертизы прилагается.

Приложение: на 5 л. в 1 экз.

Начальник Управления
организации
предоставления
государственных услуг

Документ подписан электронной подписью
Сведения о сертификате ЭП
Сертификат
67779C00DDAD89AB4AEAE571D77984782
Владелец Травников
Дмитрий Владимирович
Срок действия с 11.11.2021 по 11.11.2022

Д. В. Травников



