

ХВАТЫНЕЦ
Николай Алексеевич

Прогнозирование эффективности трансуретрального стентирования у детей раннего возраста с врожденным гидронефрозом

3.1.11 – Детская хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

Ростовская Вера Васильевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. проф. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Официальные оппоненты:

Румянцева Галина Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской хирургии ФГАОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации

Зоркин Сергей Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, начальник Центра детской урологии и андрологии, заведующий урологическим отделением с группами репродуктологии и трансплантации, и.о. руководителя отдела трансплантации органов детям, главный научный сотрудник ФГАУ «НМИЦ Здоровья Детей» Минздрава России

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И Пирогова» Минздрава России.

Защита состоится «11» октября 2022 года в 11 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного высшего образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте: <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан «___» июля 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Зыков Валерий Петрович

Актуальность исследования

Врожденный гидронефроз в результате обструкции пиелoureтерального сегмента (ПУС) является наиболее распространенным на сегодняшний день видом обструктивных уропатий, диагностированных пренатально [Гельдт В.Г., 2000; Дерюгина Л.А., 2007; Обухов Н.С., 2016; Каган М.Ю., 2018; Alberti C., 2012; Arora M., 2019; Bakalis S., 2020].

В настоящее время для устранения обструкции ПУС наряду с реконструктивно-пластическими операциями применяются трансуретральные эндоскопические неинцизионные технологии: баллонная дилатация высокого давления [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; Губарев В.И., 2017; Pogorelić Z., 2017], основанные на недостаточной сформированности гистоструктур ПУС [Долецкий С.Я., 1968; Асфандияров Ф.Р., 1994; Woolf A.S., 2003; Tank K.C., 2012; Petrovski M., 2014; 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 [Далецкий С.Я., 1971; Володько Е.А., 1983; Petrovski M., 2014; Ganzer R., 2015]. Отсутствие четких критериев отбора пациентов определяет недостаточно высокую эффективность их применения (от 65% до 73%) [Angulo J.M., 2013; Xu N., 2016; Губарев В.И., 2017]. Основной причиной неудач 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]. Убедительных доказательств, указывающих на роль первичного фактора, связанного с морфофункциональной незрелостью тканей лоханки, нет. Сведения о возрастных преобразованиях гистоструктур лоханки и прилоханочного отдела мочеточника на ранних этапах постнатального онтогенеза немногочисленны, не определен срок окончательного их формирования [Gill G.W., 1974; Starr N.T., 1992; Акилов Х.А., 2014].

Доступные для пациентов раннего возраста методы ультразвуковой диагностики обструкции ПУС с/без проведения диуретической пробы не позволяют объективно оценить характер и выраженность расстройств уродинамики верхних мочевых путей (ВМП), особенно у детей младше двух лет [Riccabona M., 2010; Krajewski W., 2017; Rundstedt F.C., 2017], а также прогнозировать вероятность успеха эндоскопических и хирургических вмешательств.

Использование разных протоколов диуретической пиелэзографии (ДУПГ) [Ларионов И.И., 1993; Красовская Т.В., 2001; Бабанин И.Л., 2005, 2010; Бондаренко С.Г., 2005; Krzemień G., 2008; Akgun V., 2012; Kazlauskas V., 2019], различающихся критериями оценки результатов фурсемидового теста, свидетельствует об отсутствии уверенности в объективности измеряемых (временных и объемных) параметров в отношении определения причин нарушений уродинамики ВМП при гидронефрозе [Koff S.A., 2005; Krajewski W., 2017]. Поэтому закономерен поиск новых подходов к интерпретации и

оценке результатов диагностических методов уродинамического тестирования, адаптированных к данному возрасту.

Степень разработанности темы

В литературе имеются работы по применению ТУС в качестве метода первой линии в лечении детей с гидронефрозом [Wenzler D.L., 2008; Бондаренко С.Г., 2010; Шамсиев А.М., Бабанин И.Л., 2012; Румянцева Г.Н., Бурченкова Н.В., 2016, 2017; Pogorelić Z., 2017; Губарев В.И., Зоркин С.Н., 2018]. Согласно представленной авторами информации, эффективность данной методики варьирует от 62% до 83,5%. Различия в процентах успеха связаны с разным объёмом общей выборки, с неравномерной возрастной подборкой больных в исследованиях, длительностью нахождения стента в почке (1-11 мес), а также разным периодом катamnестического наблюдения (6-34 мес). В работах недостаточно отражены рекомендации по отбору больных для выполнения ТУС, нет единого подхода к критериям оценки его эффективности, недостаточно изучены причины неудовлетворительных функциональных результатов, не определены предоперационные факторы-предикторы, связанные с неудачей данного эндоскопического вмешательства. Показания к пиелопластике после удаления стента авторы основывают не на уродинамике, а на степени гидронефроза. Дискуссионным остается вопрос относительно оптимального возраста для проведения ТУС.

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 [Garcia-Peña B.M., 1997], прогнозированию вероятности спонтанного разрешения [Zhang D., 2019] и выполнения пиелопластики [Seçkiner I., 2011; Kazlauskas V., 2019; Vasconcelos M.A., 2019].

Научных работ, посвященных прогнозированию результатов эндоскопической коррекции гидронефроза у детей раннего возраста, на сегодняшний момент не существует, поэтому создание модели индивидуального прогноза исхода ТУС еще на дооперационном этапе, является актуальным.

Всё вышеизложенное позволяет обосновать цель и задачи исследования.

Цель исследования: улучшение результатов лечения детей раннего возраста с врожденным гидронефрозом эндоскопическим методом трансуретрального стентирования пиелoureтерального сегмента на основе математического моделирования прогноза его эффективности.

Задачи исследования:

1. Выполнить 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, обуславливающие результат данной эндоскопической технологии.

2. Установить особенности нарушения уродинамики у детей первых трех лет жизни с гидронефрозом на основании анализа показателей диуретической пиелозографии установить. Разработать способ количественной оценки тяжести дисфункции верхних

мочевых путей (ВМП) и оценить зависимость результатов ТУС от исходной степени ее выраженности

3. Доказать 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 ВМП на морфогенез лоханки при гидронефрозе

4. Методом 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 впервые оценена эффективность использования ТУС в качестве «метода первой линии» в лечении детей первых трех лет жизни с 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 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 мес, активная морфофункциональная дифференцировка данных тканевых структур – в 12-24 мес, с продолжением процесса их развития в 24-36 мес.

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 пиелэзографии (ДУПГ), 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 (Ка, Ко, Крус) 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 ПУС.

Впервые 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.

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

Представленные результаты комплексного морфологического исследования (гистология, морфометрия, фотоколорометрия) 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 пиелзохографии (Ка, Ко, Кpus). Введение единого показателя ДУПГ, характеризующего степень выраженности дисфункции лоханки и ПУС в целом, дает возможность объективизации тяжести нарушения уродинамики ВМП при гидронефрозе.

Созданная на основе бинарной логистической регрессии модель прогнозирования вероятности успеха ТУС позволяет персонифицировать выбор оптимальной тактики у детей с гидронефрозом, выделить пациентов перспективных для лечения данным эндоскопическим методом и определить формы заболевания, которые подлежат только хирургической коррекции.

Методология и методы исследования

Исследование проведено на базе отделения урологии ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ». Методология исследования включала оценку эффективности лечения детей раннего возраста с врожденным гидронефрозом при использовании эндохирургической технологии ТУС мочеточника. Работа выполнена в виде моноцентрового когортного исследования с участием 108 пациентов, с включением в него ретроспективных и проспективных данных, полученных при использовании клинических, инструментальных, лабораторных, морфологических методов исследования. Исследование

проведено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка результатов).

Протокол обследования одобрен 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).

Основные положения, выносимые на защиту

1. При отсутствии четких критериев отбора пациентов эффективность использования трансуретрального стентирования мочеочника 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 ПУС, 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.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, использованием доступных методов исследования, а также современными методами статистической обработки результатов.

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 МЗ России (Сеченовский Университет) и Отдела хирургии детского возраста НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России (протокол № 3 от 17.06.2021).

Публикации

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».

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.) 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.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Основные положения диссертации и результаты проведенного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.1.11 - Детская хирургия, а именно пунктам 1, 2, 3.

Личный вклад автора

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.

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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 108 пациентов, в возрасте от 1 до 36 месяцев с односторонним гидронефрозом II–IV степени по классификации SFU (Society of Fetal Urology), проходивших обследование и лечение в отделении урологии ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского в период с 2006 по 2021 гг. Преобладали дети 1-го года жизни ($n=72$, 66,6%). В 60% случаях гидронефроз был диагностирован пренатально. Всем пациентам в качестве первоначальной лечебной меры было проведено трансуретральное стентирование мочеточника.

Критерии исключения из исследования: двусторонний характер патологии, гидронефроз единственной почки, сочетание гидронефроза с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, наличие инфекции мочевых путей. Для исключения ложноположительных результатов диуретической пиелэхографии в исследование с 2011 года не включались пациенты с IV степенью SFU гидронефроза.

Для достижения поставленной цели был разработан дизайн исследования, включающий три этапа, последовательно решающих поставленные задачи. На первом этапе проведен ретроспективный анализ результатов ТУС, выполненного 87 детям в возрасте 1-36 месяцев ($13,2 \pm 8,9$) с гидронефрозом II–IV степени в период 2006-2018 гг. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от времени проведения эндоскопического вмешательства (2006-2010 и 2011-2018 гг), различающихся объемом данных обследования до и после ТУС (табл. 1).

В первой группе (2006-2010 гг) преобладали больные ($n=17$; 70,8%) со II степенью SFU гидронефроза, 50% ($n=12$) составляли дети до 12 месяцев. Среди 63 пациентов второй группы (2011-2018 гг) гидронефроз II и III степени встречался в 40 и 60%, в возрасте до года было 44 ребенка (69,8%). В каждой группе исходные варианты нарушения уродинамики верхних мочевых путей по ДУПГ, выполненной до ТУС, были представлены с одинаковой частотой. Определив эффективность ТУС, 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 (основная группа).

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.

Таблица 1

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

Показатель	Временной интервал	
	2006-2010 гг	2011-2018 гг
<i>Число 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 месяца	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
Деадаптационный (ДАВ)	8*	20

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

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». Эту группу составил 21 пациент в возрасте 3-36 месяцев (10,3±7,1 мес) с гидронефрозом II и III степени, выбор метода лечения которых (хирургический или эндоскопический) проводился в соответствии с созданной моделью индивидуального прогнозирования вероятности успеха ТУС.

Стандартный комплекс обследования больных включал сбор анамнеза, проведение лабораторных исследований крови и мочи, УЗИ почек в В-режиме и В/Flow-режиме на аппарате Aloka SSD-5500SV (Hitachi, Япония), рентгеноурологические методы исследования (экскреторная и инфузионная урография, по показаниям – микционная цистография) на цифровом аппарате Precision 5000 (General Electric, США).

Для оценки уродинамики ВМП выполнялась диуретическая пиелэзография 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] с компьютерной интерпретацией результатов исследования и построением графического изображения динамики объемных изменений лоханки во времени. По соотношению значений транзитного коэффициента ПУС (K_{pus}) и коэффициентов эффективности опорожнения (K_o) и адаптации (K_a) лоханки к повышенному потоку мочи, рассчитываемых на основе объемных и прогнозируемых показателей фаз наполнения и опорожнения лоханки в ответ на введение диуретика, определяли вариант нарушения

уродинамики ВМП. Обструктивно-гипертензионный вариант ($K_a < 1$, $K_o < 1$ и $K_{pus} < 1$) – характеризуется снижением резервуарной способности лоханки и недостаточностью ее эвакуаторных возможностей при нарушении проходимости ПУС. Обструктивный вариант ($K_a > 1$, $K_o < 1$ и $K_{pus} < 1$) – отсутствие нарушений резервуарной способности при снижении эффективности опорожнения лоханки. Дезадаптационный вариант ($K_a > 1$, $K_o < 1$ и $K_{pus} > 1$) – снижение эффективности опорожнения лоханки при отсутствии нарушений ее резервуарной способности и проходимости ПУС. Степень тяжести нарушения уродинамики ВМП оценивали по разработанному способу, основанному на балльной градации каждого коэффициента ДУПГ (от 0 до 4 баллов) с расчетом итогового показателя (СБ, суммарный балл). При значениях СБ менее 3 – легкая степень, 4-6 – умеренная, 7-9 – выраженная и 10-12 баллов – тяжелая степень дисфункции ВМП.

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 – докт. мед. наук, проф. В.С. Сухоруков). Гистологические срезы секционного и инцизионного материала лоханки и прилоханочного отдела мочеточника (окраска гематоксилином, эозином, пикрофуксином по методу Ван-Гизон, с докраской эластических волокон по Маллори) анализировались методами морфометрии и фотоколориметрии с использованием компьютерной программы по анализу изображений ВидеоТест Морфология 5.0 (СПб) с автоматическим расчетом толщины мышечного и подслизистого слоя. Оценка дисперсии окраски тканей определялась путём построения гистограмм в красном канале пространства RGB, что позволяет из общей цветности выделить красную составляющую, которая является гистохимическим показателем фиброзно-склеротических изменений в ткани. На основании соотношения величины красной составляющей и среднего цвета объектов рассчитывался соединительнотканно-мышечный коэффициент (СМК), отдельно определялась оптическая плотность мышечных тканей и подслизистой основы.

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. Длительность стояния стента – 28 ± 3 дня. Ни в одном случае не было отмечено развития острого инфекционно-воспалительного процесса.

В первый временной период (2006–2010 гг) эффективность ТУС оценивалась на протяжении двух лет наблюдения только по параметрам УЗИ в В-режиме и экскреторной урографии (ЭУ). Диуретическая пиелозография (ДУПГ) для контроля эффективности проведенного эндоскопического вмешательства не выполнялась. Фиксированные временные сроки оценки динамики изменения анатомо-функциональных характеристик гидронефротически измененной почки отсутствовали.

У 63 пациентов второго периода (2011-2018 гг), наряду с данными УЗИ и ЭУ, основными критериями оценки эффективности ТУС являлись уродинамические показатели ДУПГ, проводимой 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 по данным УЗИ и ЭУ, смена варианта уродинамики по ДУПГ после ТУС с понижением суммарного балла (СБ) дисфункции 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.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку материала выполняли с помощью пакета программ SPSS Statistica ver.10 и SAS JMP 11. Прогностическая математическая модель построена на базе программного комплекса Mathcad на языке C++. Для построения математической модели использован метод бинарной логистической регрессии, а для оценки ее прогностического качества проведен ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ результатов ТУС (за 2006-2018 гг)

Эффективность ТУС, выполненного 24 больным в период 2006-2010гг, через 2 года составила 50%. В первые 6 месяцев после удаления стента у 17 (70,8%) пациентов по данным УЗИ отмечалось уменьшение степени гидронефроза, что было расценено как положительный результат лечения. В течение двух лет число пациентов с УЗ и рентгенологическими признаками прогрессирования гидронефроза увеличилось с семи до 12, что явилось показанием к пиелопластике. 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), нижнеполярные сосуды (n=3).

Во второй группе (2011-2018 гг) положительный результат ТУС через 2 года составил 60,3% (n=38) по сравнению с 87,3% (n=55) в первые 6 месяцев и 78,2% (n=43) через 12 месяцев. В целом, прогрессирование гидронефроза в течение двух лет после эндоскопического вмешательства отмечено у 25 (39,7%) пациентов. Средний возраст больных на момент пиелопластики – 16 ± 2 мес. Причинами развития гидронефроза были: фиксированные спайками перегибы ПУС (n=3), aberrantные нижнеполярные сосуды (n=7), высокое отхождение мочеточника (n=6) и стеноз ПУС (n=9).

В группах пациентов (первого и второго периода) с разным ответом на ТУС достоверных различий в исходных вариантах ДУПГ не выявлено ($p > 0,1$). Частота встречаемости разного результата лечения среди детей с нарушениями уродинамики ВМП по обструктивно-гипертензионному (ОГВ) и обструктивному (ОВ) типу была практически одинаковой. В общей группе «успех ТУС» имели место дети с дезадапционным вариантом (ДАВ).

Сравнительный анализ исходных значений всех исследуемых показателей ДУПГ у пациентов двух групп с известным результатом лечения («успех» и «неуспех») показал отсутствие статистически значимых различий. После проведения ТУС в группе «успех», по сравнению с группой «неуспех», отменена положительная динамика всех показателей диуретической пиелозографии.

Сопоставление результатов ТУС в зависимости от гендерной принадлежности, возраста, степени гидронефроза на момент выполнения эндоскопического вмешательства также показало отсутствие статистически значимых различий. Средний возраст детей с положительным и неудовлетворительным эффектом ТУС по группе в целом составлял $10,8 \pm 8,7$ и $10,4 \pm 8,2$ месяцев, соответственно. Положительный результат лечения выявлен у 18 (72%) из 25 пациентов со II степенью и у 20 (52%) из 38 с III степенью гидронефроза.

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 мочевыведения и восстановлении уродинамики после ТУС.

Разработка балльной системы оценки тяжести нарушения уродинамики верхних мочевых путей по диуретической пиелоэхографии

Ретроспективный анализ данных ДУПГ 83 пациентов показал, что при одной и той же степени гидронефроза могут иметь место разные варианты нарушения уродинамики. Различия не были статистически значимыми, хотя наблюдалось возрастание частоты выявления ОГВ и ОВ (до 60%) среди детей с III степенью гидронефроза. ДАВ преимущественно наблюдался у больных со II степенью гидронефроза (71,4%).

При проведении повторного 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) и определения балльной градации каждого из них (от 0 до 4 баллов). Ранжирование коэффициентов по степени показало наличие в пределах каждого варианта ДУПГ разных сочетаний их значений по степени отклонения от нормы (табл. 2), что определяет индивидуальные различия в функциональной способности системы «лоханка-ПУС».

Отмеченное межгрупповое сходство степени отклонений оценочных коэффициентов (K_a , K_o) 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.

На основании этих данных была разработана балльная оценка разной степени дисфункции «лоханка-ПУС», выраженная в интервале от 0 до 12 баллов. Итоговый балл тяжести функциональной недостаточности (ФН) ВМП определялся из суммы баллов по трем коэффициентам ДУПГ.

В соответствии с итоговым показателем определены четыре степени тяжести ФН ВМП: при общей сумме баллов (СБ) в диапазоне 1-3 – легкая степень, 4-6 – умеренная, 7-9 баллов – выраженная и 10-12 – тяжелая степень дисфункции ВМП. Группы пациентов с разным вариантом нарушения уродинамики ВМП были стратифицированы по степени ФН ВМП.

В зависимости от полученных значений СБ, до выполнения ТУС тяжесть ФН ВМП при ДАВ, в отличие от ОГВ и ОВ, соответствовала легкой ($n=15$) и умеренной ($n=13$) степени. У 92% ($n=25$) больных с ОГВ – степень дисфункции ВМП была выраженной ($n=11$) и тяжелой ($n=14$). У 82% ($n=23$) пациентов с ОВ также преобладали выраженные ($n=12$) и тяжелые ($n=11$) нарушения уродинамики ВМП.

Таблица 2

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 (Kpus)	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 (Ka)	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 (Ko)	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

Сопоставление частоты встречаемости разной степени дисфункции ВМП в группах больных с известным результатом лечения показало, что большинство детей в группе «успех» имели исходно умеренные ($n=16$; 76,2%) или выраженные ($n=14$; 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 (82,1%) пациентов с исходным ДАВ уродинамики легкой и умеренной степени.

Данные 63 пациентов второго временного периода (2011-2018 гг) использовались для оценки уродинамики почки при разных вариантах ДУПГ после лечения методом ТУС. Положительный результат у шести из 10 детей 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 (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 степенью нарушения уродинамики после ТУС сохранялся ОГВ со значительным уменьшением выраженности ФН ВМП на 4-6 баллов (в среднем на 5,24 балла, $p < 0,05$).

Результаты достоверного улучшения функциональной состоятельности ВМП после ТУС у 12 пациентов с исходно ОВ разной степени дисфункции ВМП по СБ проявлялись в понижении количества баллов в два раза. 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 ($n=1$) степени (отмечено существенное уменьшение СБ в среднем на 5,07 балла; $p < 0,05$).

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 нормативных значений – $0,95 \pm 0,07$ балла ($p < 0,05$). Близкие к норме значения СБ имели 7 пациентов с умеренными нарушениями уродинамики – снижение СБ с $5,25 \pm 1,1$ до $1,83 \pm 1,12$ балла ($p < 0,05$).

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 $\rightarrow$ ОГВ; ДАВ $\rightarrow$ ОВ), у остальных четырех случаях степень тяжести нарушения уродинамики ВМП по СБ оставалась на прежнем уровне.

Результаты сравнительного изучения эффективности ТУС при разных вариантах нарушений уродинамики по ДУПГ в зависимости от исходной степени выраженности функциональной недостаточности ВМП, определяемой по СБ, показали, 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;
- ТУС оказывает положительное влияние на функциональное состояние ВМП, выражающееся не только в смене исходного варианта ДУПГ на более «легкий» (ОГВ $\rightarrow$ ОВ, ДАВ; ОВ $\rightarrow$ 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_{pus} , K_a и K_o), восстановление уродинамики после ТУС в первую очередь было связано с изменениями в функционировании лоханки при улучшении проходимости ПУС.

Динамика морфометрических показателей лоханки у детей первых трех лет жизни в норме и при гидронефрозе

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

На основании данных комплексного гистологического и морфометрического исследования аутопсийных и инцизионных препаратов изучены структурные преобразования стенки лоханки на протяжении раннего постнатального онтогенеза (от новорожденности до трех лет) в норме и при гидронефрозе (табл. 3).

В норме (группа «возрастного» контроля) отчетливо прослеживается возрастная динамика развития гладкомышечных и соединительнотканых структур лоханки, характеризующаяся чередованием периодов активного их роста и дифференцировки. Достаточно интенсивный темп прироста толщины мышечной оболочки (+43,2%) и подслизистой основы (+31,4%) стенки лоханки наблюдается в первые 6 месяцев, затем наступает период относительной стабилизации и следующий период значимого повышения значений морфометрических параметров приходится на второй год жизни ребенка (+54,2% и +43,7%, соответственно). Утолщение стенки лоханки в этих возрастных подгруппах происходит за счет увеличения объема эластического компонента соединительной ткани подслизистой основы, гипертрофии и гиперплазии миоцитов. Характерной особенностью гистоархитектоники лоханки у детей грудного возраста является незрелость структурных компонентов: разнородность клеток мышечной оболочки (наличие малодифференцированных миоцитов на фоне дифференцированных), низкое содержание эластина в подслизистой слое. В течение первого года жизни оптическая плотность изучаемых слоев не меняется. 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.

Таблица № 3

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
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 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 миоцитов и различных составляющих компонентов соединительной ткани в составе оболочек лоханки (повышение оптической плотности в мышечном слое – до 241,88 ед., в подслизистом – до 247,50 ед.). За исследованный постнатальный период толщина мышечного слоя и подслизистой основы возрастает в среднем в 4,3 и 3,7 раза соответственно. За счет увеличения мышечного компонента стенки значения СМК понижаются с $1,14 \pm 0,02$ до $1,10 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). Наблюдаемый разброс морфометрических показателей в выделенных возрастах указывает на то, что в раннем постнатальном периоде для каждого ребенка характерен свой индивидуальный темп развития и роста составляющих структурных компонентов стенки лоханки. Аналогичным образом происходит преобразование структурных компонентов стенки прилоханочного отдела мочеточника.

При врожденном гидронефрозе гистоархитектоника лоханки уже изменена при рождении и подвержена ремоделированию на протяжении всего периода раннего постнатального онтогенеза. Во всех исследуемых возрастных подгруппах средние значения морфометрических характеристик превышали контрольные (табл. 4). Плотность окрашивания гладкомышечных и соединительнотканых структур лоханки во всех выделенных возрастах была ниже, а значения СМК были выше по сравнению с контролем. Так, у младенцев до 6 месяцев, толщина мышечной оболочки и подслизистой основы

лоханки в 2,4 и 1,8 раза была толще, чем в норме, высокие значения СМК $1,19 \pm 0,01$ (по сравнению с $1,14 \pm 0,02$ контрольной подгруппы) и низкая плотность окрашивания мышечной ткани $210,24 \pm 0,9$ (при возрастной норме $226,17 \pm 7,3$) были ассоциированы с фиброзом и слабой дифференцировкой (незрелостью) гладких миоцитов и являлись проявлениями раннего ремоделирования стенки лоханки в условиях нарушения уродинамики.

В течение первых двух лет жизни утолщение мышечного слоя лоханки (в среднем до $570,7 \pm 214,6$ мкм) происходило за счет компенсаторной гипертрофии миоцитов (более выраженной в подгруппе 6-12 месяцев) и нарастания в его составе соединительнотканых компонентов (коллагена, эластина) с отчетливым выявлением в период 12-24 месяцев признаков дезорганизации гладкомышечного компонента (разобщение и хаотичное расположение миоцитов). Клеточная популяция гладкой мышечной ткани в составе мышечной оболочки была гетерогенной: наряду с наличием малоизмененных миоцитов мелких размеров были клетки с признаками гипертрофии, гипотрофии и структурной незрелости.

Наименьшая плотность окрашивания тканевых структур обнаружена в возрастной подгруппе 24-36 месяцев ($206,72 \pm 7,9$ при возрастной норме $236,25 \pm 7,4$). Гистологическая картина характеризовалась нарастанием дистрофических и атрофических изменений миоцитов, увеличением перимускулярного фиброза и повышением количества коллагеновых волокон в подслизистой основе. Вследствие увеличения содержания фиброзной и снижения мышечной ткани средние значения СМК ($1,23 \pm 0,05$) 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 $236,25 \pm 7,4$.

О возрастании патологических изменений в стенке лоханки при обструкции мочеточника с возрастом (преобладание соединительнотканного компонента над гладкомышечным) свидетельствует повышение значений СМК (с $1,19 \pm 0,01$ до $1,23 \pm 0,05$, $p < 0,05$) и снижение 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 $205,66 \pm 9,9$). Коэффициент корреляции СМК с возрастом составил 0,57 ($p = 0,03$).

Отмечаемый разброс значений морфо- и фотокolorиметрических 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 (биомеханических) возможностей лоханки, который проявляется вариабельностью показателей ДУПГ (Ка, Ко) при одной и той же степени нарушения дренажной функции ПУС.

Морфометрические изменения стенки лоханки (фиброз по СМК) соответствовали ее функциональным параметрам (Ка, Ко) по данным 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, соответственно $1,24 \pm 0,03$ и $1,21 \pm 0,03$. При отсутствии существенной разницы в средних значениях транзитного

коэффициента ПУС (K_{pus}), снижение эвакуаторной способности лоханки (K_o) 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 K_a в среднем на 44%) при ОГВ была ригидность ее стенок вследствие очагово-диффузного фиброза всех оболочек лоханки.

У четырех больных с ДАВ с выраженной дилатацией лоханки в ответ на диуретик ($K_a=4,99\pm1,44$) значения СМК ($1,18\pm0,02$) незначительно отличались от нормы. Наличие большого количества мелких, малодифференцированных миоцитов, окруженных рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью, неоднородной по степени зрелости, определяло повышенную податливость стенки лоханки (пониженный миогенный тонус), снижение сократительной ее способности (в среднем на 63%) при отсутствии нарушений проходимости ПУС ($K_{pus}=1,95\pm0,67$).

Математическое моделирование вероятности успешности ТУС

Применение стандартных методов статистики не позволило установить значимые различия по оцениваемым исходным значениям показателей у детей с положительным и отрицательным результатом ТУС, выполненного в период 2011-2018 гг. 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 исследуемых параметров. В рамках выбранной нами модели зависимость между исходом операции и измеренными параметрами выражалась следующей системой уравнений:

$$y = \text{logit}^{-1}(z) + \epsilon = \frac{1}{1+e^{-z}} + \epsilon; \quad z = b_0 + \sum_{j=1}^n b_j x_j$$

где переменная z – обозначает промежуточное предсказанное значение успеха или неуспеха операции, ϵ – остаточная погрешность, определяемая размером выборки, остаточными ошибками, неточностями имеющихся измеренных значений и т.д.

Построенный итерационный алгоритм, который на каждом шаге своей работы уточнял значения вектора $B = [b_0, b_1 \dots b_n]$, позволил выявить значения для прогнозируемого шанса на успех ТУС с использованием полученных коэффициентов.

По результатам моделирования в прогнозе вероятности успеха ТУС из 25 параметров участвуют 11, общий вес которых составляет 99,35% от общего массива. На остальные 14 параметров приходится 0,65%. Наибольшее влияние на вероятность успеха имеют 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 и другие зависимые переменные ДУПГ приходится 7,51%. Полученные

данные были «оформлены» в программный комплекс «Прогностический калькулятор», который в процентном отношении отображает вероятность «успеха ТУС» в каждом конкретном случае.

Проверка эффективности работы калькулятора в группе пациентов первого временного периода (2006-2010 гг) показала, что у всех детей с положительным результатом ТУС прогноз успешности по калькулятору был выше 75%, а у больных, которым в течение двух лет после ТУС была выполнена пиелопластика – прогноз вероятности «успеха ТУС» не превышал 19%.

Оценка качества построенной математической регрессионной модели (прогностической эффективности калькулятора) проведена ROC-анализом. Коэффициент AUC ROC для уравнения регрессии составил 0,8616, что свидетельствует о высокой точности прогноза результата ТУС на дооперационном этапе обследования. При этом чувствительность равнялась 92,7%, специфичность – 86,2%. Процент прогнозирования успешного результата ТУС по калькулятору должен быть не менее 75%.

Проспективная оценка эффективности разработанной математической модели «Прогноз вероятности успеха ТУС»

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. 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. Критерии исключения: пациенты с тяжелой степенью дисфункции ВМП, оцененной по балльной системе (СБ 10-12).

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

Высокую расчетную вероятность «успеха» ТУС (> 75%) имели 16 пациентов. В течение года после ТУС у двух детей с исходно II степенью гидронефроза, ОВ с умеренной дисфункцией ВМП отмечено нарастание обструктивных нарушений уродинамики и степени гидронефроза, 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 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 ($1,95 \pm 1,05$; $p < 0,05$) отмечены у одного ребенка с исходно ОВ легкой степени и у 3 пациентов с исходным ДАВ умеренной (n=2) и выраженной (n=1) степенями. Статистически значимое снижение функциональной недостаточности ВМП до легкой

степени диагностировали у трех пациентов с исходно ОВ нарушения уродинамики умеренной ($n=2$) и выраженной ($n=1$) степени – снижение СБ до $2,42 \pm 0,22$ ($p < 0,05$).

Созданная прогностическая модель позволила персонифицировать подход к выбору ТУС в качестве метода «первой линии» лечения детей первых трех лет жизни с гидронефрозом и повысить эффективность его использования с 60,3% до 87,5%.

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 в возрасте до года. 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. Это определяет различную степень функциональной состоятельности лоханки, 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. 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.

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. 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 работ, опубликованных по теме диссертации

1. Хватынец Н.А. Балльная оценка результатов диуретической пиелосонаграфии у детей грудного и раннего возраста с гидронефрозом / В.В. Ростовская, К.М. Матюшина // Урологические ведомости. Материалы 3-й Научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа. - Санкт-Петербург, 2017. - №7. - С.123-124.
2. Хватынец Н.А. Морфо-уродинамический профиль у детей грудного возраста с обструкцией пиелоуретерального сегмента / Д.А. Морозов, В.В. Ростовская, О.Л. Морозова, Г.И. Кузовлева // Сборник тезисов V юбилейного съезда детских урологов-андрологов. - Москва, 2018. - С.12.
3. Хватынец Н.А. Эндоскопическая коррекция врожденного гидронефроза методом трансуретрального стентирования. Ретроспективный анализ / В.В. Ростовская // Материалы XVIII Конгресса Российского общества урологов и Российско-Китайского Форума по урологии. - Екатеринбург, 8-10 ноября 2018. - С.75-76.
4. Khvatynets N.A. Normal and hydronephrotic morphological profile of the pelvis in children of the first three years old / V.V. Rostovskaya // Abstract book 30th Congress of the ESPU – 2019. - April 24-27. - Lyon, France. - P. 3-5.
5. Khvatynets N.A. Prognostic calculator of the effectiveness bougienage and standing in children under 3-year-old with ureteropelvic junction obstruction / V.V. Rostovskaya, I.E. Starostina // Abstract book EUPSA 2019. - June 12-15. - Belgrade, Serbia. - P. 107.
6. Хватынец Н.А. Математическое моделирование эффективности трансуретрального стентирования у детей раннего возраста с врожденным гидронефрозом. / В.В. Ростовская, И.Е. Старостина // Приложение №9 Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. Материалы V Форума детских хирургов России с международным участием и Первого Российско-Китайского конгресса детских хирургов. - Уфа, 3-5 сентября 2019. - С. 189-190.
7. Хватынец Н.А. Прогностический калькулятор эффективности бужирования пиелоуретерального сегмента у детей с гидронефрозом / И.Е. Старостина, В.В. Ростовская // Российский вестник детской хирургии и анестезиологии-реаниматологии. Сперанские чтения. - Москва, 2019 - С. 54.
8. Хватынец Н.А. Морфология нарушений уродинамики при врожденном гидронефрозе у детей грудного и раннего возраста / В.В. Ростовская, О.Л. Морозова, Г.И. Кузовлева, В.С. Сухоруков // Педиатрия. - 2019. - Т.2, №98. - С.80-87.
9. Хватынец Н.А. Метод логистической регрессии в прогнозировании результативности трансуретрального стентирования пиелоуретерального сегмента у детей первых 3 лет жизни с гидронефрозом / В.В. Ростовская, И.Е. Старостина, Э.К. Айрян, Г.И. Кузовлева // Вопросы практической педиатрии. - 2019. - Т.14, №5. - С.7-15.
10. Хватынец Н.А. Балльная система оценки нарушений уродинамики верхних мочевых путей у детей первых трех лет жизни с врожденным гидронефрозом / В.В. Ростовская, Г.И. Кузовлева, К.М. Матюшина // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2020. - Т. 75, №6. - С. 617-630.
11. Калькулятор прогноза успеха трансуретрального стентирования / В.В. Ростовская, Хватынец Н.А., И.Е. Старостина // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ

№2021611321 от 26.01.2021 г.

12. Способ оценки тяжести нарушений уродинамики верхних мочевых путей у детей первых трех лет жизни с врожденным гидронефрозом / Хватынец Н.А., Ростовская В.В. // Приоритетная справка патента РФ на изобретение № 2021118343 от 23.06.2021г.

Список использованных сокращений

ВМП – верхние мочевые пути

ДУПГ – диуретическая пиелоэхография

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 – транзиторный коэффициент пиелоретерального сегмента

Vi – исходный объем лоханки до введения диуретика

pVno – прогнозируемый объем лоханки на 10 минуте после введения диуретика

ОПУС – обструкция пиелоретерального сегмента

ПУС – пиелоретеральный сегмент

СБ – суммарный балл

СМК – соединительнотканно-мышечный коэффициент

ТУС – трансуретральное стентирование мочеточника

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФН ВМП – функциональная недостаточность верхних мочевых путей

SFU – Society for Fetal Urology (Общество фетальной урологии)