

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

*На правах рукописи*

ТАРАСОВА ДАРЬЯ СЕРГЕЕВНА

**ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ПАТОЛОГИИ  
МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С  
АНОРЕКТАЛЬНЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ**

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 3.1.11 – Детская хирургия

Научный руководитель  
доктор медицинских наук,  
профессор Морозов Д.А.

Москва – 2021 год

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Введение.....                                                                                                                                                         | 6  |
| Актуальность темы исследования .....                                                                                                                                  | 6  |
| ГЛАВА 1.....                                                                                                                                                          | 17 |
| АНОРЕКТАЛЬНЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ И ИНФЕКЦИЯ<br>МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ. КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЕ<br>ВАРИАНТЫ (обзор литературы) .....                                      | 17 |
| 1.1 Аноректальные мальформации. Структура патологии, общий<br>эмбриогенез прямой кишки и мочевыделительной системы. ....                                              | 17 |
| 1.2 Сочетанные пороки прямой кишки и мочевыделительной системы в<br>генезе инфекции мочевыводящих путей. ....                                                         | 20 |
| 1.3 Нейрогенная дисфункция у детей с аноректальными мальформациями.<br>Патология мочеиспускания до и после хирургической коррекции<br>аноректальных мальформаций..... | 25 |
| 1.4 Инфекции мочевыделительной системы у детей с бужированием<br>ректальных свищей до операции, мегаректум. ....                                                      | 27 |
| 1.5 Инфекция мочевыделительной системы при аноректальных<br>мальформациях с кишечными стомами.....                                                                    | 28 |
| 1.6 Значение хирургической коррекции аноректальных мальформаций в<br>генезе нарушений мочеиспускания и развития инфекции мочевыделительной<br>системы.....            | 30 |
| 1.7 Осложнения хирургических приемов разобщения ректальных свищей в<br>мочевыводящие пути. ....                                                                       | 32 |
| 1.8 Хронический пиелонефрит у детей с аноректальными мальформациями в<br>послеоперационном периоде и в ходе реабилитации.....                                         | 34 |
| 1.9 Манифестация хронического пиелонефрита и инфекции мочевыводящих<br>путей у детей с аноректальными мальформациями, латентное течение<br>инфекции. ....             | 36 |

|                                                                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.10 Основные биологические свойства цитокинов и острофазных белков, роль в развитии и поддержании воспалительного процесса в мочевыводящих путях. Особенности у детей с аноректальными мальформациями..... | 38 |
| ГЛАВА 2.....                                                                                                                                                                                                | 48 |
| ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....                                                                                                                                                 | 48 |
| 2.1 Научная гипотеза и дизайн исследования. ....                                                                                                                                                            | 48 |
| 2.2. Общая характеристика больных. ....                                                                                                                                                                     | 50 |
| 2.3 Методы исследования и их характеристика.....                                                                                                                                                            | 52 |
| 2.4 Методика математического моделирования прогнозирования хронического пиелонефрита при аноректальных мальформациях у детей. ...                                                                           | 61 |
| 2.4.1 Первичная оценка данных пациентов с аноректальными мальформациями методом логистической регрессии. ....                                                                                               | 62 |
| 2.5 Определение биомаркеров в сыворотке крови и моче. Методика и оценка результатов.....                                                                                                                    | 66 |
| ГЛАВА 3.....                                                                                                                                                                                                | 68 |
| СОЧЕТАННЫЕ ПОРОКИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ, НЕЙРОГЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ УРОДИНАМИКИ И ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ ПРИ АНОРЕКТАЛЬНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЯХ У ДЕТЕЙ .....                                                      | 68 |
| 3.1 Клинические варианты аноректальных мальформаций. Врожденные мочекишечные соустья и инфицирование мочевыделительной системы. ....                                                                        | 69 |
| 3.2. Сочетанные пороки развития мочевыделительной системы у детей с аноректальными мальформациями. Частота и варианты развития инфекции мочевыводящих путей и нарушений уродинамики.....                    | 75 |
| 3.3 Нейрогенные нарушения мочеиспускания, сочетанная патология спинного мозга у детей с аноректальными мальформациями. Значение в нарушении уродинамики и развития хронического пиелонефрита. ....          | 86 |

|                                                                                                                                                                                                  |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.4 Развитие инфекции мочевыделительной системы у детей с промежностными свищами, эктопией ануса и вестибулярными свищами и бужированием свищей.....                                             | 94  |
| 3.5 Развитие инфекции мочевыделительной системы у детей с аноректальными мальформациями – носителями кишечных стом. ....                                                                         | 95  |
| 3.6 Значение диссекции прямой кишки в малом тазу в генезе нейрогенных дисфункций мочевого пузыря у детей с аноректальными мальформациями. ....                                                   | 100 |
| 3.7. Разобщение мочекишечных свищей, технические осложнения хирургических вмешательств, как причина нарушений уродинамики и хронического воспаления мочевыделительной системы.....               | 106 |
| ГЛАВА 4.....                                                                                                                                                                                     | 111 |
| СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С АНОРЕКТАЛЬНЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА. ....                                           | 112 |
| 4.1 Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования детей с аноректальными мальформациями в фазу обострения хронического пиелонефрита (первая точка исследования).....           | 114 |
| 4.2 Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования детей с аноректальными мальформациями в фазу стихания обострения хронического пиелонефрита (вторая точка исследования). .... | 129 |
| 4.3 Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования детей с аноректальными мальформациями в фазу ремиссии хронического пиелонефрита (третья точка исследования). ....            | 135 |
| 4.4 Математическое моделирование прогнозирования хронического пиелонефрита у детей с аноректальными мальформациями.....                                                                          | 145 |

|                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ГЛАВА 5.....                                                                                                                                                                                                                        | 152 |
| БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В<br>МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЯХ У ДЕТЕЙ С АНОРЕКТАЛЬНЫМИ<br>МАЛЬФОРМАЦИЯМИ.....                                                                                                                        | 152 |
| 5.1 Биомаркёры воспалительного процесса в мочевыводящих путях у детей с<br>аноректальными мальформациями в динамике течения хронического<br>пиелонефрита.....                                                                       | 152 |
| 5.2 Биомаркёры воспалительного процесса в мочевыводящих путях у детей с<br>аноректальными мальформациями в фазу обострения хронического<br>пиелонефрита (первая точка исследования).....                                            | 156 |
| 5.3 Биомаркёры воспалительного процесса в мочевыводящих путях у детей с<br>аноректальными мальформациями в период стихания обострения<br>хронического пиелонефрита (вторая точка исследования). ....                                | 161 |
| 5.4 Биомаркёры воспалительного процесса в мочевыводящих путях у детей с<br>аноректальными мальформациями в период ремиссии хронического<br>пиелонефрита (третья точка исследования) .....                                           | 167 |
| 5.5. Сравнительный анализ показателей биомаркёров воспалительного<br>процесса в мочевыводящих путях у пациентов с аноректальными<br>мальформациями и без сочетанной патологии в динамике течения<br>хронического пиелонефрита. .... | 182 |
| Заключение .....                                                                                                                                                                                                                    | 193 |
| Выводы .....                                                                                                                                                                                                                        | 219 |
| Практические рекомендации. ....                                                                                                                                                                                                     | 221 |
| Спиок литературы .....                                                                                                                                                                                                              | 222 |

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Аноректальные мальформации (АРМ) - гетерогенная группа врожденной патологии, требующая хирургической коррекции с первых дней жизни. Согласно международному регистру, АРМ занимают 9 место среди врожденных пороков, частота встречаемости 1:5000 новорождённых детей [Levitt M.A, Реña A., 2007, Houben C.H., 2017], при этом спектр свищевых форм патологии и вариантов АРМ без свища чрезвычайно широк. Мировое сообщество детских хирургов, колопроктологов, довело до высшего уровня методологию диагностики, выбора тактики и хирургического лечения АРМ [Новожилов В.А, 2001; Bischoff A., Frischer J., 2014; Реña A., 2016; Аверин В.И. и соавт, 2015; Поддубный И.В., 2019]. По объективным причинам достичь хороших анатомо-функциональных результатов хирургии АРМ удастся не у всех детей [Фоменко О. Ю., 2007; Щапов Н.Ф., Мокрушина О.Г., Гуревич А.И., 2014; Bracale U., Melillo P., Lazzara F., 2015]. Такой же актуальной проблемой остается развитие на этапах лечения у многих пациентов инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) [Maerzheuser S., Jenetzky E., Zwink N., 2011], причин которой множество. Научных исследований возможностей прогнозирования ИМВП, ее диагностики и лечения, особенно скрытых, латентных форм хронического пиелонефрита, хронической болезни почек у детей с АРМ немного [Höllwarth M.E., Sorantin E., 2001]. И в практике хирурги уделяют мониторингу состояния мочевыделительной системы (МВС) недостаточно внимания, при том, что риски хронического пиелонефрита и у детей с АРМ высоки, летальность от терминальной хронической болезни почек достигает 6,4% при высоких формах, и 1,1% - при низких [Ganesan I., Rajah S., 2012; Ambit I., Restroom G., Schwaderer A.L., Hains D.S., 2016, ].

Большинство детских колопроктологов мира опираются на международную согласительную классификацию АРМ (Крикенбек, 2005

год), включающую основную клиническую группу и редкие варианты мальформаций [Holschneider A., 2005; Mateen K. 2016]. Она утверждена и в Российских федеральных клинических рекомендациях [Морозов Д.А., Окулов Е.А., Пименова Е.С., 2013; Аверин В.И., Ионов А.Л., Караваева С.А. и др., 2015], в то же время, выбор тактики относительно сочетанных пороков МВС, инфекции МВС, симультанной хирургии остается за рамками классификаций. По сути, у хирурга нет понятного инструмента осмысления ситуации в целом, определения приоритетов и очередности в хирургическом лечении, учета состояния МВС на этапах лечения ребенка с АРМ. Это касается и послеоперационного наблюдения пациента, диспансеризации, требующих единообразия в понимании функциональных результатов коррекции врожденного порока развития педиатрами и неврологами, хирургами, урологами и нефрологами.

Сочетанные пороки развития регистрируются у 50 - 70% пациентов с АРМ, обосновывая детальное обследование каждого ребенка [deBlaauw I. 2013, Merwe E.V., Cox S.S. 2017]. Даже в структуре VACTERL - ассоциации наиболее часто (37-69%) сочетаются АРМ и пороки МВС [Lautz T.B., Mandelia A., Radhakrishnan J., 2015]. Как правило, сочетанные пороки уrogenитального тракта встречаются у девочек с персистирующей клоакой (90%) и у мальчиков со свищом в шейку мочевого пузыря (52 - 90%). «Низкие формы» АРМ (промежностные и вестибулярные свищи) реже имеют сочетанные аномалии (14% - 50%) [Warne S.A., Wilcox D.T., 2002]. При этом частота ИМП на фоне сочетанных пороков составляет до 50-70% [Stenström P., Sandelin H., 2016], а осложнения и летальность у пациентов АРМ в сочетании с пороками МВС намного выше [Аминев А.М., 2007; Solanki S., Bhatnagar V., Gupta A.K., Kumar R., 2013]. Проблема диагностики и хирургической коррекции сочетанных АРМ и пороков МВС остается актуальной для научных исследований, в том числе по причине взаимного отягощения патологии.

В генезе ИМП особое значение имеют АРМ с уретральным, везикальным свищами и персистирующие клоаки. При указанных формах сообщение между прямой кишкой и мочевым трактом способствует инфицированию мочи с первых дней жизни ребенка [Méndez-Gallart R., Rodríguez-Barca P., 2014, Andrew R. Hong, Fernanda M. 2002]. Значение врожденных соустьев в персистенции ИМВП нуждается в уточнении.

У ряда пациентов АРМ причины функциональных нарушений дефекации и мочеиспускания, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря кроются в сопутствующей патологии спинного мозга [Holschneider A., Hutson J. 2006, Leung M.W.Y. et al., 2009,], скрытый спинальный дизрафизм при АРМ встречается в 50-80% [DiCesare A., Leva E., Macchini F., 2010]. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря у пациентов с «высокими» формами составляет 20-70 %, с низкими 34% [Borg H., Holmdahl G., 2009]. Своевременное и адекватное выявление минимальных изменений в почках, их лечение, позволяют улучшить качество жизни этим пациентам [Buyukbese Sarsu S., Parmaksiz M.E., Cabalar E. et al., 2016, Pio L., Piatelli G., Rossi A. et al., 2014].

Часть пациентов с промежностными свищами, эктопией ануса и вестибулярными свищами могут долго (1-3 месяца) не оперировать, бужирова свищ [Морозов Д.А., Морозова О.Л., Окулов Е.А. и соавт., 2013]. У ряда больных приходится сталкиваться с «мега ректум», застоем каловых масс, инфекцией, лимфогенно распространяющейся и на МВП с развитием пиелонефрита. Научных данных относительно значимости этих патологических изменений, уронефрологического мониторинга этих детей нет.

Также как недостаточно сведений о закономерностях хронического воспаления МВС у тех детей с АРМ, которым наложена кишечная стома, имеется определенной степени ее дисфункция, требуются регулярные очистительные клизмы [Shawn T.L., Douglas C. B., Jordan T.H., 2015, Youssef F., Arbash G., 2017]. В этих условиях повышается контаминация МВС



кишечной флорой через лимфатическую систему, ИМВП отмечается 30-64% пациентов с колостомой [Mullassery D., Iacona R., Cross K., 2018]. Есть ли зависимость ИМВП от типа кишечной стомы? Эпизоды ИМВП диагностированы у двух третей носителей «петлевой колостомы» [Vander Hondel D., Sloots C., Meeussen C., Wijnen R., 2014; Nagras I.M., Mansour M.A., 2019]. Необходимо научное обоснование опорных точек диагностики, выбора тактики и лечения.

Отдельного научного анализа требуют осложнения со стороны МВС собственно хирургической коррекции АРМ, аноректопластик. Мобилизация ректум, формирование неоректум, диссекция в малом тазу априори травматичны [Ganesan I., Rajah S., 2012; Реña А., 2016, Ионов А.Л. и соавт. 2019], отчасти несут риски определенной денервации мочевого пузыря [Rintala R.J., Pakarinen M.P., 2008], нарушения его работы, особенно при высоких АРМ [Peters C.A., Skoog S.J., 2010].

Персистенции воспаления МВС могут способствовать травматические повреждения уретры, шейки мочевого пузыря в ходе аноректопластик, формирование вторичных дивертикулов уретры, ее стенозов или стриктур [Uchida H., Iwanaka T., Kitano Y., 2009, López P.J., Guelfand M., Angel L., 2010, Jung S.M., Lee S.K., Seo J.M., 2013]. Это обуславливает в последующем лейкоцитурию, бактериурию, ИМВП, камнеобразование. Нарушение уродинамики нижних мочевых путей определяет риски хронической болезни почек, частота послеоперационной дисфункции мочевого пузыря составляет 10 – 55% [Stenström P., Sandelin H., Emblem R., 2016]. Научные исследования должны обосновать понимание эффективности лечебно-диагностического алгоритма в этих клинических ситуациях.

Наблюдение за МВС требуется и на этапе послеоперационной реабилитации ребенка с АРМ, в ходе бужирования неоануса, при задержке или недержании кала [Щапов Н.Ф., Мокрушина О.Г. Гуревич А.И., 2014; Hofmeister M.J., Draaisma J.M., Versteegh H.P., 2016]. Особого внимания требуют пациенты со стенозом прямой кишки, нейрогенной дисфункцией

толстой кишки, нарушением моторики, спинальной иннервации. Все это создает условия для колита, кишечной инфекции, транслокации микробов в МВС и развития пиелонефрита. Практика свидетельствует о корреляции функциональных результатов лечения АРМ с функцией МВС, что также требует научного исследования. У детей с запорами ИМВП встречается в 7 раз чаще, каждый третий пациент с запором имеет дневное и ночное недержание мочи, у каждого десятого - регистрируется ИМВП [Loening – Baucke V., 1997, Шевчук Д.В., Русак П.С., 2016].

Особого внимания ученых и практиков требует латентное течение инфекции МВП у детей с АРМ, угрожаемое неконтролируемым отсроченным во времени возникновением нефросклероза или почечной недостаточности [Stein R, Dogan H.S., 2015, Захарова И.Н., 2019].

Таким образом, актуальным представляется проведение комплексного сравнительного анализа состояния МВС у детей на этапах коррекции АРМ, в том числе при сочетанных пороках развития, анатомических и функциональных нарушениях, патологии спинного мозга, вариантах хирургической коррекции, в зависимости от функциональных результатов хирургического лечения. Важно провести анализ диагностической ценности дополнительных методов исследования, общеклинического исследования, выделить группы риска. Отдельно провести изучение возможности использования в диагностике латентного пиелонефрита молекулярных маркеров воспаления [Renata Y., Jassar H., Katz R, et al., 2013; Маргиева Т.В., Комарова О.В., Вашурина Т.В. и соавт. 2016]. В итоге создать алгоритм диагностики и мониторинга патологии МВС при АРМ, математическую прогностическую модель риска пиелонефрита и хронической патологии почек на основе наиболее значимых критериев на каждом этапе лечения АРМ.

### **Степень разработанности темы**

Мировое сообщество детских хирургов, колопроктологов четко определило методологию диагностики, выбора тактики и хирургического

лечения АРМ [Новожилов В.А, 2001; Bischoff A., Frischer J., 2014; Peña A., 2016; Аверин В.И. и соавт, 2015; Поддубный И.В., 2019]. Однако достичь хороших анатомо-функциональных результатов хирургии АРМ удастся не у всех детей [Щапов Н.Ф., Мокрушина О.Г., Гуревич А.И., 2014; Bracale U., Melillo P., Lazzara F., 2015]. Осложняет ситуацию развитие ИМВП на этапах лечения пациентов с АРМ [Maerzheuser S., Jenetzky E., Zwink N., 2011], поэтому требуется обоснование лечебно-диагностической тактики у этой категории больных.

Персистенции воспаления в МВП способствуют травматические повреждения уретры, шейки мочевого пузыря в ходе аноректопластик, формирование вторичных дивертикулов уретры, ее стенозов или стриктур [López P.J., Guelfand M., Angel L., 2010, Jung S.M., Lee S.K., Seo J.M., 2013]. Нарушение уродинамики нижних МВП определяет риски хронической болезни почек, частота послеоперационной дисфункции мочевого пузыря составляет 10 – 55% [Stenström P., Sandelin H., Emblem R., 2016]. Требуется обоснование методов объективной оценки и прогнозирования течения латентного воспаления в МВП.

#### **Цель исследования:**

Научно обосновать выбор лечебно-диагностической тактики при патологии мочевыделительной системы и аноректальных мальформациях у детей на основе анализа факторов риска, молекулярной диагностики хронического пиелонефрита и математического моделирования.

#### **Задачи исследования:**

1. Установить на основе стандартного комплекса методов исследования частоту и варианты сочетанных пороков мочевыделительной системы, а также нейрогенных нарушений мочеиспускания, характер и особенности течения хронического пиелонефрита в ходе коррекции АРМ у детей.
2. Выявить факторы риска развития хронического пиелонефрита у детей с вариантами хирургической коррекции АРМ, кишечными стомами,

- буживанием ректальных свищей до операции, нарушениями мочеиспускания и сочетанной патологией спинного мозга по данным клинико-урологического обследования и математического моделирования.
3. Обосновать способ ранней регистрации латентной формы хронического пиелонефрита у детей с АРМ на основании анализа изменения содержания провоспалительных (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и MCP-1), противовоспалительных (IL-10) и проангиогенных (VEGF) цитокинов в моче у детей с АРМ в динамике хронического пиелонефрита.
  4. Создать алгоритм диагностики ИМВП и выбора тактики на этапах хирургического лечения детей с АРМ, а также при диспансеризации на основе математического моделирования, анализа результатов клинического и лабораторного исследований.

### **Научная новизна**

В ходе исследования впервые установлены частота и варианты ИМВП в зависимости от формы АРМ, этапа хирургического лечения, наличия сочетанных пороков МВС, спинного мозга, дистального отдела позвоночника, НДМП на основании клинического ретроспективного исследования.

На основе математического моделирования определены ключевые факторы риска развития ХП и прогрессирующего снижения функции почек у пациентов с АРМ в зависимости от формы аноректального порока, сочетанной патологии МВС, спинного мозга, дистального отдела позвоночника, типа НДМП, а также варианта хирургического лечения АРМ.

Впервые установлены закономерности изменения биомаркёров воспаления в моче и сыворотки крови в динамике течения ХП у пациентов с АРМ, подтверждена значимость их определения в ранней диагностике и прогнозировании развития латентного воспалительного процесса в МВП у пациентов с АРМ.

## **Теоретическая и практическая значимость**

В ходе исследования установлено, что значимыми факторами развития ИМВП у пациентов с АРМ являются: ректо - урогенитальные соустья, носительство кишечной стомы, сочетанная патология МВС, спинного мозга, дистального отдела позвоночника, НДМП. Выявлено, что при ректо - урогенитальных соустьях частота ИМВП не разнится в зависимости от вида кишечной стомы.

Разработанная на основе математического моделирования прогностическая модель, позволила выявить у пациентов с АРМ сочетание факторов наиболее значимых в генезе развития ХП и прогрессирующего снижения функции почек.

На основе результатов определения биомаркеров воспаления в моче и сыворотки крови в динамике течения ХП у пациентов с АРМ установлено, что мониторинг цитокинов, представляет собой новый подход к оценке активности воспалительного процесса в МВП и персонализированной стратегии лечения пациентов с сочетанием урологической патологии и АРМ.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Инфекция мочевыводящих путей манифестирует у каждого третьего пациента с аноректальными мальформациями, более часто при сочетанных пороках мочевыводящих путей, мочекишечных соустьях.
2. Комплексное уронефрологическое обследование, включая математическое моделирование, позволяет определить факторы риска развития хронического пиелонефрита при аноректальных мальформациях.
3. У пациентов с АРМ в сочетании с патологией мочевыделительной системы, хроническим пиелонефритом, высокие концентрации цитокинов мочи до и после проведения антибактериальной терапии могут свидетельствовать о латентном воспалении. Мониторинг цитокинов – основа персонализированной стратегии диагностики и лечения детей с сочетанными патологиями МВС и АРМ, совместно с нефрологами.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.11 «Детская хирургия». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности 3.1.11 «Детская хирургия», конкретно пунктам: 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; п.4 - разработка методов диспансеризации, реабилитации, программ этапного лечения пороков развития и хирургических заболеваний у детей (последствия родовой и других травм, пороков развития и заболеваний), разработка комплексных программ преемственности лечения заболеваний со специалистами, занимающимися лечением взрослых.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Степень достоверности результатов и обоснованность выводов исследования обеспечена использованием в работе: современных и общепринятых методов, адекватных поставленной цели и задачам; сертифицированных реактивов и оборудования; методов статистического анализа, соответствующих дизайну исследования; обсуждением результатов исследования на международных и всероссийских научных конференциях; публикацией результатов исследования в ведущих рецензируемых научных журналах.

### **Внедрение результатов исследования**

Практические рекомендации, изложенные, в данной исследовательской работе внедрены в работу ГБУЗ «Детская Городская Клиническая Больница №9 им. Г.Н. Сперанского» Департамента Здравоохранения Москвы (главный врач – д.м.н., проф. Корсунский А.А.). Научные положения диссертации включены в учебную программу дисциплины «Детская хирургия» для студентов педиатрического факультета 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 Минздрава России (Сеченовский Университет) (ректор - академик РАН, проф. Глыбочко П.В.), а также используются при подготовке ординаторов по специальности «Детская хирургия».

### **Личный вклад автора**

Автором лично определены цель и задачи исследования, методика, разработан дизайн, выполнены обобщение и анализ результатов исследования, научно обоснованы выводы и практические рекомендации (вклад 100 %). Доля участия автора в сборе и обработке статистического материала – 90 %. В целом вклад автора составляет 95 %.

### **Апробация работы**

Результаты диссертации обсуждены на совместном заседании отдела детской хирургии НИИ Клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (руководитель – проф. Розин В.М.) и кафедры детской хирургии и урологии-андрологии имени Л.П. Александрова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), рецензенты – проф. Гусева Н.Б., проф. Кучеров Ю.И. (протокол №3 от 18.03.2021). Диссертация обсуждена совместно с Проблемной комиссией по колопроктологии и Проблемной комиссией по детской урологии Научного Совета Российской Ассоциации детских хирургов.

Исследовательская работа принята к сведению и одобрена этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 20-20 от 15.07.2020.

### **Результаты работы доложены на следующих научных форумах:**

I Съезде детских хирургов России, в рамках конкурса молодых ученых на соискание Премии им. профессора В.М.Державина (Москва, 2015 год). Работа удостоена Диплома III степени; Европейском Конгрессе детских хирургов (EUPSA Congress, Slovenia, 2015) International Meeting of the

Pediatric Colorectal Club (PCC25, Tokyo, Japan, 2019); Pediatric Colorectal Club, 26<sup>th</sup> international meeting, (Belgrade, Serbia, 2019); I Съезде детских хирургов стран Центральной Азии и I Съезде детских хирургов Казахстана, в рамках конкурса молодых ученых (Алма-Ата, Казахстан, 13-14.06.2019). Работа удостоена Диплома I степени; V Форуме детских хирургов России с международным участием, в рамках конкурса молодых ученых на соискание Премии им. профессора В.М. Державина (Уфа, 3-5.09.2019). Работа удостоена Диплома II степени; XXVI Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2020» (Санкт-Петербург, 26-27.03.2020). Работа отмечена Дипломом «За оригинальность научной идеи».

### **Публикации**

По теме диссертации **опубликовано 15 научных работ**, из них 7 журнальных статей (4 – в журналах, индексируемых в базе SCOPUS), одна глава в коллективной монографии.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 248 страницах, содержит 41 таблицу и 33 рисунка, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 68 источников на русском и 176 — на английском языке.



## **ГЛАВА 1**

# **АНОРЕКТАЛЬНЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ И ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ.**

## **КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ (обзор литературы)**

### **1.1 Аноректальные мальформации. Структура патологии, общий эмбриогенез прямой кишки и мочевыделительной системы.**

Аноректальные мальформации (АРМ) согласно международному регистру занимают 9 место среди врожденных пороков, частота встречаемости 1:5000 новорождённых детей [6,12,57,74,105,136,150]. В Москве данные пороки встречаются с частотой 1,73:1000 новорожденных. В структуре всех заболеваний аноректальной области на долю АРМ приходится 85%, мальчики страдают в два раза чаще, чем девочки [107]. Для семейных пар риск повторного рождения ребенка с АРМ 1%. [105].

Наиболее распространены свищевые формы аноректальных пороков, у девочек чаще встречается вестибулярный свищ, у мальчиков – уретральный [185]. Безсвищевые формы АРМ встречаются редко, порядка 5% в структуре всех АРМ [79,110,125]. АРМ включают широкий спектр патологии, возникающей в результате нарушения дифференцировки задних отделов первичной кишки плода [116]. Полиэтиологическая теория возникновения АРМ является общепризнанной в настоящее время. Согласно данной теории - воздействие различных вредных факторов в критические периоды развития эмбриона и органогенеза, обуславливает формирование пороков аноректальной области [109]. В ходе недавно проведённого исследования было чётко установлено, что у матерей с рецидивирующим течением инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) риск рождения ребёнка с АРМ значительно выше, чем у матерей без таковых.

Данный факт указывает на определяющую роль инфекции в формировании пороков аноректальной области [216].

Формирование прямой кишки, ануса неразрывно связаны с эмбриогенезом мочевыделительной системы (МВС). На 4-6 неделе

эмбрионального развития конечная кишка и канал мезонефроса открываются в общую полость (клоаку), последняя у хвостового конца закрыта клоакальной перепонкой. На 4-й неделе эмбриогенеза клоака разделяется во фронтальной плоскости, в результате образуются два отдела – дорсальный, из которого в последующем формируется прямая кишка, и вентральный, дающий начало мочеполовому синусу. Проксимальная часть аллантаиса расширяется и увеличивается, формируя мочевой пузырь. Протоки метанефроса, из которых формируются мочеточники, впадают в нижнюю часть мочевого пузыря, который формируется из мочеполового синуса. Задняя кишка является продолжением конечной кишки, из которой и формируется прямая кишка и анус [109,237]. При нарушении нормального процесса формирования аноректальной области могут возникать различные пороки [95,159]. Общность эмбриогенеза производных мезонефротического протока объясняет связь АРМ с такими аномалиями, как односторонняя агенезия почки, эктопия семенного бугорка в шейку мочевого пузыря, внепузырная эктопия мочеточника, уретровазальный рефлюкс, пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

В настоящее время известно около 40 вариантов классификаций АРМ, основой которых являются клинические, эмбриогенетические и анатомические особенности пороков. В основу первых классификаций положено отношение слепозаканчивающейся прямой кишки к мышце, поднимающей задний проход (*m. levator ani*). На всемирном конгрессе (Мельбурн, 1970) была принята классификация, основанная на отношении *rectum* к мышечному комплексу тазового дна, в частности к пубо – ректальной петле (*musculus puborectalis*) [212]. Согласно данной классификации выделены три основные группы аномалий: высокие, средние и низкие. Мельбурнская классификация хотя и отличалась стройностью, но не охватывала всех вариантов АРМ, в частности клоак, удвоений и др. В 1970 году профессором А.И. Лёнюшкиным была разработана классификация, которая включала все известные виды патологии аноректальной области, в

том числе редкие формы и состояния после радикальной операции. В 1984 году Stephens F.D. и E. Smith предложили развернутую классификацию [211,213,214] согласно которой, учитывался пол, уровень поражения: высокие, средние и низкие формы. Помимо всего прочего в отдельную группу составили редкие формы мальформаций и персистирующая клоака. В 1995 Alberto Pena создал, классификацию аноректальных пороков основываясь, на наличии или отсутствия свища, а также его локализации. Таким образом, согласно новой классификации выделены следующие формы АРМ: промежностный, вестибулярный, уретральный (бульбарный/простатический) и везикальный свищи; неперфорированный анус без свища, вагинальный свищ и ректальный стеноз или атрезию [240].

В 2005 г. в Крикенбеке предложена модернизированная классификация, которая сочетала большинство критериев принятых ранее классификаций. Данная классификация включает две группы: основная клиническая группа и редкие варианты мальформаций [1,40,133,151,160]. Следует отметить, что все перечисленные варианты классификаций направлены на систематизацию АРМ и стандартизацию хирургического лечения. Однако ни одна из предложенных классификаций не учитывает наличие сочетанных аномалий, влияющих непосредственно на функциональные результаты. В частности не учтена патология МВС, которая зачастую являются доминирующей в плане развития жизнеугрожающих состояний, и требует экстренных мероприятий направленных на разрешение обструкции и восстановление пассажа мочи. Унифицированная система оценки отдаленных результатов лечения также не разработана в настоящее время. Таким образом, вопрос относительно систематизации сочетанных урогенитальных пороков при АРМ, а также тактике хирургического лечения в настоящее время является нерешенным.

## **1.2 Сочетанные пороки прямой кишки и мочевыделительной системы в генезе инфекции мочевыводящих путей.**

Сочетанные пороки развития различных органов и систем регистрируются у 50-70% пациентов с АРМ, что требует детального обследования каждого ребенка [30,102,136,167,214]. АРМ входят в состав 24 генетических синдромов. При синдроме Дауна частота сопутствующей АРМ варьирует от 2 до 5%. При трисомиях хромосом 13 и 18 (синдромы Патау и Эдвардса) АРМ встречаются значительно реже – около 1 %. [158]. Известны синдромальные формы АРМ, вызванные мутацией одного гена. Наиболее ярким примером является синдром Currarino, возникающий в результате мутации гена HLXB9 в локусе хромосомы 7q39, синдром характеризуется триадой симптомов: аноректальные аномалии, пороки развития крестца и копчика, пресакральные объёмные образования (переднее менингоцеле, тератома, и прочее) [197,189]. У большинства пациентов с синдромом Currarino регистрируется гиперактивная форма нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (НДМП), которая способствует формированию воспалительного процесса в МВП и, тем самым, предопределяет повреждение почечной паренхимы. Своевременное и адекватное выявление и лечение минимальных изменений в почках позволяет улучшить качество жизни у этой категории пациентов [91, 190]. АРМ также являются частью моногенных синдромов, таких как, синдром Townes– Brocks (Renal – Ear – Anal - Radial (REAR) syndrome), Ivemark, Pallister- Hall , McKusick - Kaufman. АРМ могут быть составляющей OEIS - синдрома (omphalocele, exstrophy, imperforateanus, andspinaldefects), MURCS – синдрома (mullerian duct aplasia, renal aplasia, and cervico thoracic somite dysplasia) и др. [95, 109, 118, 151,172]. VACTERL–ассоциация описана в 1973 г. L. Quan и D.W. Smith. 40-50% АРМвходятвсостав VACTERL-ассоциации [26,104,225]. При анализе результатов обследования 4962 пациентов с различными вариантами компонентов VACTERL - ассоциации установлено, что наиболее часто (37%) определялось сочетание АРМ с пороками МВС [120,149]. По другим данным,

у 69% детей с VACTERL - ассоциацией имелась патология МВС: на первом месте – пузырно - мочеточниковый рефлюкс, на втором – агенезия почки, затем - поликистозные изменения почек. Важным явился тот факт, что у 88% пациентов с пороками МВС диагностированы различные варианты АРМ [42,97,199].

Безусловно, пациенты с аноректальными пороками могут иметь сопутствующие врожденные пороки развития прочих органов и систем, вариации сочетания которых не укладываются в известные ассоциации и синдромы. В большинстве случаев, ассоциированные пороки развития представлены пороками развития мочевыделительной и половой систем (25% - 85 %), скелетно – мышечными аномалиями (43%), врожденными пороками развития сердца и магистральных сосудов (27%), пороками развития ЖКТ (18%) и дыхательной системы (12%). Высокая встречаемость сочетанных аномалий развития при АРМ обуславливает необходимость тщательной диагностики и влияет на сроки хирургического лечения.

Аномалии МВП при АРМ не всегда своевременно выявляют, а осложнения и показатели летальности намного превышают показатели в группе больных с изолированными формами пороков [4,209]. Согласно данным различных исследований 25% - 85% детей с АРМ имеют сочетанные пороки уrogenитального тракта, большинство учёных сообщают о 30 - 50% пациентов [187,193, 197].

По результатам первого Европейского мультицентрового исследования частота сочетанных пороков МВС достигает 45%. Важно, что 32% детей с АРМ не были обследованы на предмет урологической патологии, а 8% впоследствии никогда не проводили урологическое обследование [73,102]. Данные относительно распространенности и типе сочетанных урологических аномалий неоднозначны, Wiener E.S. и Kieseewetter W.B., а также Ralph D.J. описали значительно более высокую встречаемость уrogenитальных пороков у мальчиков. [194,234]. Большинство авторов едины во мнении, что высокие формы аноректальных пороков (классифицируемые ранее, как

супралеаторные и промежуточные формы) имеют не только более высокую частоту ассоциированных урологических пороков развития, но и более «серьёзные» варианты этих аномалий. Ассоциированные аномалии МВС регистрируются в 33-47% при «высоких» формах, в 20-37% при «низких» формах [77,132,166,169]. Как правило, сочетанные пороки урогенитального тракта встречаются у девочек с персистирующей клоакой (90%) и у мальчиков со свищом в шейку мочевого пузыря (52-90%). «Низкие формы» АРМ, промежностные и вестибулярные свищи гораздо реже имеют сочетанные аномалии (14%- 50%) [174,229]. По данным Pena A., Bischoff A. из 909 мальчиков с АРМ, у 106 отмечалась агенезия, дисплазия или мультикистозпочки со снижением функции, из 1123 девочек аналогичные патологии зарегистрированы у 165 [187]. В исследовании E. Stathopoulos E. в структуре сочетанной патологии МВС чаще всего встречался пузырно-мочеточниковый рефлюкс. M. E. Hollwarth и E. Sorantin установили, что самыми распространенными вариантами патологии МВС, помимо агенезии и дисплазии почки, является гидронефроз, удвоение и эктопия почки.

Агенезия почки встречается у каждого третьего пациента с высокими формами АРМ, и в половине случаев осложняется ИМВП. При агенезии почки прогноз для жизни относительно благоприятный, однако у трети пациентов развивается повреждение почек в возрасте 10–15 лет [231, 233]. У 20–50% происходит декомпенсация почечной недостаточности в подростковом возрасте из-за клубочковой гиперfiltrации и гломерулосклероза [83].

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс является самой распространенной патологией МВС в детском возрасте, регистрируется у 20–60% детей с АРМ, чаще при высоких формах. У новорожденных и детей до 1 года ПМР может иметь латентное течение, за счет отсутствия яркой клинической картины [188]. M. E. Hollwarth и E. Sorantin указывают на наличие ПМР в 47% среди пациентов с супралеаторными формами и 35% среди низких форм. У каждого третьего пациента ПМР обусловлен патологией

уретеровезикального сегмента, также причиной может являться нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей [135]. ПМР увеличивает риск развития и рецидива ИМВП, нефросклероза с последующей почечной недостаточностью [170,176,182,196,206,218]. При верификации ПМР у детей в возрасте до 2 лет, патологические рубцовые изменения паренхимы почки спустя 5 лет регистрируются практически у четверти пациентов. [31,215]. У 10–20% детей с рефлюкс - нефропатией развивается гипертензия или терминальная стадия почечной недостаточности [84].

Сочетанная патология нижних мочевых путей чаще всего представлена вариантами гипоспадии, эписпадии, дивертикулом уретры, клапанами задней уретры, различными уретральными стриктурами и удвоением. Указанные нарушения, как правило, не требуют экстренных мер, но могут существенно влиять на уродинамику. [135].

В структуре АРМ преобладают свищевые формы, наиболее значимы такие пороки как персистирующая клоака, и везикальный, уретральный свищ. Наиболее часто рецидивирующая ИМВП отмечается при персистирующей клоаке – 67%, при везикальном и уретральном свище у 29% и 33% соответственно, при вестибулярном свище – 33% [75,168].

Наличие патологических свищевых сообщений между прямой кишкой и МВП, развитие стаза мочи, обусловленного стойким обструктивным фактором или нейрогенным мочевым пузырём, неизбежно приводят к персистенции инфекции и формированию хронической болезни почек [114,166]. Нарушение колодинамики, повышение проницаемости кишечной стенки, транслокация кишечной флоры в мочевые пути, лишь усугубляют течение патологического процесса. Несомненно, в условиях наличия мочекишечного свища происходит инфицирование мочи с первых дней жизни, что увеличивает риск ИМВП и как следствие почечного фиброза. АРМ со свищом в шейку мочевого пузыря практически в 90% случаев имеют сочетанные урогенитальные аномалии, среди них самые распространенные

это агенезия почки – 33%, ПМР – 36 %, в том числе рефлюкс в единственную почку – 29%, гидронефроз – 29% [93].

Особое внимание следует уделять детям с врожденной персистирующей клоакой, наиболее редкой и сложной формой АРМ, не только в плане хирургической коррекции, но и в плане сочетанных пороков и функциональных результатов [113, 152]. Пациенты с персистирующей клоакой имеют высокий риск повреждения почек, за счет ассоциированных пороков МВС, обструкции верхних мочевых путей, в том числе внутриутробно, рецидивирующего течения ИМВП, нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей. У 30 % девочек регистрируется гидроколюпос [78,103,186]. Внутриутробное формирование гидроколюпос приводит к сдавлению мочевого пузыря в области треугольника Льева, обструкции мочевых путей (мегацистис, мегауретер, гидронефроз), а также развитию мочевого асцита, вследствие ретроградного заброса мочи через фаллопиевы трубы в брюшную полость [181]. Обструкция нижних отделов мочевого тракта приводит к двухстороннему поражению почечной паренхимы, в таком случае высок риск летального исхода от почечной недостаточности в неонатальном периоде [142]. Частота сочетанных пороков МВС при персистирующей клоаке составляет 83% [154], среди них подавляющее большинство приходится на обструктивные уропатии, ПМР - 33 - 82%, гидронефроз 20 - 41%, агенезия почки – 17%.

Рецидивирующее течение пиелонефрита имеет место у 18.8% пациентов оперированных по поводу клоаки [43]. Warne SA. в своем исследовании, основанном на 20 летнем опыте лечения персистирующей клоаки, указывает на наличие хронической болезни почек (СКФ менее 80 мл. в минуту) у половины пациентов, у 17% пациентов отмечается прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии, летальность от ТПН самая высокая среди всех АРМ, составляет 6%. [91,198,229,230]. Высокий риск формирования ХБП с последующей трансплантацией почек имеется у детей с атрезией уретры, гидроколюпос, единственной почкой,



эктопированными мочеточниками, проявлениями почечной недостаточности в периоде новорожденности [80].

Еще Hockstra W.J. при оценке причин смертности у пациентов с АРМ пришел к выводу, что в 75% случаев причиной летального исхода являлись пороки МВС [132]. В исследовании, основанном на анализе лечения 484 детей с аноректальными пороками, летальность от терминальной ХПБ составила 6,4% при высоких формах, при низких – 1,1%, в каждой группе летальность была выше у мальчиков [114]. Таким образом, ассоциированные аномалии МВС достаточно часто встречаются при АРМ, могут потребовать изменение хирургической тактики, этапности и сроков выполнения радикальной операции. Единого подхода к лечению данной группы пациентов нет. Мочекишечные свищи, даже при отсутствии сочетанных пороков МВС, обуславливают риск ИМВП и прогрессирующего поражения почек.

### **1.3 Нейрогенная дисфункция у детей с аноректальными мальформациями. Патология мочеиспускания до и после хирургической коррекции аноректальных мальформаций.**

Функциональные нарушения нижних мочевых путей часто встречаются у пациентов АРМ. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП) у пациентов с «высокими» формами составляет от 20 до 70 %, с низкими - 34% [90]. Нарушение функции нижних мочевых путей может обуславливать возникновение пузырно-мочеточникового рефлюкса, мегауретера, уретерогидронефроза, ИМВП и прогрессирующего поражения почек.

Наиболее частой причиной возникновения функциональных нарушений является спинальный дизрафизм, пороки развития эмбриональной нервной трубки и дужек позвонков. НДМП до хирургической коррекции АРМ встречаются вместе с аномалиями развития спинного мозга: синдромом каудальной регрессии, синдромом фиксированного спинного мозга, липоменингоцеле и др. Сопутствующие спинальные аномалии отмечаются у 10 - 72% пациентов с АРМ [133]. Пороки развития дистального отдела

позвоночника (пороки крестца и копчика, патологические сращения и/или отсутствии одного или нескольких крестцовых позвонков; гипоплазия и агенезия копчика) составляют 27 - 62% . Kim S.M. в своей работе приводит результаты магнитно-резонансной томографии 120 детей с АРМ - спинальный дизрафизм был выявлен у каждого третьего пациента. Скрытый спинальный дизрафизм при АРМ встречаются с частотой от 50 до 80% [224]. Boemers T.M. оценивая уродинамические исследования у детей с АРМ, обнаружил, что нормальный крестец коррелировал с нормальной функцией нижних мочевых путей, в то время как нейрогенные нарушения коррелировали с частичным или тяжелым сакральным агенезом. У 98% детей с нормальным крестцом была отмечена нормальная функция мочевыводящих путей. В другом исследовании, наличие нейрогенной дисфункции отмечено у 7 - 18% пациентов с АРМ, среди них не все пациенты с патологией пояснично-крестцового отдела позвоночника, [85,87,89] Kakizaki H. в своих исследованиях указывает на наличие нейрогенных нарушений даже при отсутствии позвоночных аномалий, что вероятнее всего обусловлено скрытым спинальным дизрафизмом [139].

В определённых случаях НДМП могут возникнуть после хирургической коррекции аноректальных пороков, что связано с повреждением иннервации, сведения относительно данной категории больных противоречивы. В исследовании Tank ES. сообщает о НДМП у 10% пациентов, без уточнения её причин. [220]. Wiener и Kieseewetter проанализировав результаты лечения 200 пациентов с АРМ и обнаружили нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря у 18%, часть из них были обусловлены ятрогенными факторами [234]. Ralph D. в своих работах, описывает различия между врожденным нейрогенным мочевым пузырем и вторичным, возникающим после хирургического лечения. Так урологическое обследование 58 пациентов после хирургической коррекции АРМ, выявило нарушение функции мочевого пузыря у 55%, более половины имели гиперрефлекторный тип дисфункции, у 3 пациентов отмечена атония мочевого пузыря. Автор

считает, что атонический тип нейрогенного мочевого пузыря можно считать результатом хирургического повреждения. В то время, как у всех пациентов с гиперрефлекторным мочевым пузырем имели место аномалии позвоночника. Интересной является работа Voemers T.M., основанная на неинвазивной оценке мочеиспускания у пациентов до и после хирургической коррекции АРМ. В ходе исследования установлено, что выполнение заднесагиттальной аноректопластики без трансабдоминального доступа и обширной диссекции прямой кишки, не оказывало негативного влияния на функцию нижних мочевых путей [88]. По данным Rintala R.J. каждый третий пациент, оперированный посредством брюшно-промежностного доступа имел нарушения мочеиспускания, в противовес 10% пациентов, перенесших заднесагиттальную аноректопластику [197]. Высокая распространенность и вариабельность функциональных нарушений нижних мочевых путей не вызывает сомнений, однако в настоящее время генез функциональных нарушений нижних мочевых путей не всегда ясен, главным образом ввиду отсутствия скрининговых методов неинвазивной оценки мочеиспускания на этапах хирургической коррекции АРМ. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

#### **1.4 Инфекции мочевыделительной системы у детей с бужированием ректальных свищей до операции, мегаректум.**

Низкие формы в структуре АРМ достаточно распространены, так у мальчиков их частота составляет около 48%, у девочек 13—35% [99]. Наиболее часто встречается мальформации с ректопромежностной фистулой. Низкие формы АРМ в 30% - 50% ассоциированы пороками МВС [70,133]. В настоящее время общепризнанной является тенденция одномоментной коррекции низких форм аноректальных пороков [66]. Предпочтительные сроки выполнения радикального вмешательства в основном составляют 1-2 мес. [39]. До проведения радикальной операции требуется проведение мероприятий направленных на обеспечение адекватной дефекации, в частности это выполнение очистительных клизм и дилатация свищевого

отверстия посредством бужирования. В случае неадекватного опорожнения возможно формирование таких патологических состояний как мегаректум, энтероколит и дисбактериоз, нарушение барьерной функции кишечной стенки, что в свою очередь создает предпосылки к транслокации кишечной флоры лимфогенным путем в мочевые пути. Однако исследований, посвященных особенностям ИМВП в данной группе пациентов, на сегодняшний день нет [62,70].

### **1.5 Инфекция мочевыделительной системы при аноректальных мальформациях с кишечными стомами.**

Кишечная стома является частью лечения у 30% пациентов колопроктологического профиля, в детской колопроктологии необходима в качестве предшествующего этапа перед выполнением реконструктивных операций в аноректальной области [18,21,24,32,44,150,151]. Большинство форм АРМ требует колостомии после рождения ребенка. Исключение составляют промежностные и вестибулярные свищи, при которых возможно опорожнение в периоде новорожденности [39,40]. Общеизвестным является наложение превентивной колостомы, с целью минимизации риска гнойно-септических осложнений [54].

В своей работе Nouk S., Beck J. сообщают результаты лечения 138 детей, всем выполнена трансверзостомия [179]. А.И. Лёнюшкин рекомендует накладывать стому на восходящий отдел толстой кишки, по его мнению стомирование сигмовидной кишки, осложняет второй этап - радикальную коррекцию порока [29]. Оптимальным способом наложения колостомы, обладающим рядом неоспоримых преимуществ, по мнению Репа А. и М. Levitt является раздельная сигмостомия. Раздельное выведение сегментов кишечной стомы, обеспечивает безопасность проведения радикального этапа операции, за счет минимизации риска заброса содержимого в дистальный сегмент. Выбор уровня стомы играет важную роль, колостомия в области

нисходящей кишки более предпочтительна, кишка фиксирована и не склонна к эвагинации после операции [150].

Основные осложнения колостомии при АРМ, как правило, в литературе рассматриваются в контексте гнойно-септических осложнений, пролапса, эвагинации, парастомических грыж, дефектов ухода и пр. [16]. Работы, касающиеся оценке ИМВП у пациентов с АРМ на этапе колостомии, единичны. По мнению А.Рена, создание петлевой колостомы у пациентов с АРМ увеличивает риск ИМВП в связи с контаминацией мочевого тракта кишечной флорой через прямокишечный свищ [185], однако ряд зарубежных коллег в своих исследованиях публикуют противоречивые данные. Так, в исследовании Patwardhan N., Kiely E.M., основанном на результатах лечения 49 пациентов с АРМ на этапе колостомии, у 14 (29%) была отмечена ИМВП, возбудителем которой являлась *Escherichia coli* или *Pseudomonas*. У 10 из 14 пациентов были сочетанные пороки МВС. Примечательно, что в данном исследовании у 2 пациентов с ИМВП и ПМР на этапе колостомии отмечена клиника орхиоэпидидимита. Частота ИМВП у пациентов с петлевыми и раздельными стомами не имела существенных различий и составила 28% и 30% соответственно. Автор также сообщает, что общая частота осложнений при петлевых стомах составляет 31–63% , в то время как при раздельных стомах значительно меньше 15–45% [184]. По другим данным, эпизоды ИМВП были у 64% детей с петлевой формой колостомы [124,224]. В работе Shawn T., у пациентов с петлевыми и раздельными стомами зарегистрирован однократный эпизод ИМВП в 44% и 39% случаев, соответственно. Авторы подчеркивают, что при сочетанных патологиях (дисплазия почки, ПМР или нейрогенный мочевой пузырь) ИМВП возникала в 3,1 раза чаще, а при наличии везикостомы - в 2.1 раза. Всего у 35 (21%) пациентов отмечена ИМВП, из которых практически все (91%) получали профилактическую антибактериальную терапию. Работа Mullassery D. представляет особый интерес, поскольку в ней изложены данные о частоте ИМВП в зависимости от типа АРМ. Частота ИМВП при петлевой стоме составила 21 %, при этом

почти во всех случаях на фоне профилактической антибактериальной терапии; половина пациентов имела сопутствующие аномалии МВС (ПМР и нейрогенный мочевой пузырь). Из 19 девочек с констатированной ИМВП - 11 были с персистирующей клоакой, 8 с вестибулярным свищом. ИМВП у девочек с вестибулярным свищом, вероятнее всего обусловлена локальным воспалительным процессом наружных гениталий с восходящей инфекцией мочевого тракта. Из 16 мальчиков, 10 имели уретральный свищ, в том числе свищ в шейку мочевого пузыря. При отдельной колостомии ИМВП отмечена в 44% случаев [158].

Важным фактором является присутствие у ребенка широкого мочекишечного соустья, что способствует поступлению мочи в толстую кишку. Заброс мочи из пузыря в стому приводит к ее абсорбции в толстой кишке, таким образом, наложение трансверзостомы ассоциировано с рисками развития гиперхлоремического ацидоза, интоксикации, и нарушения роста и развития ребенка. Таким образом, данные относительно распространенности ИМВП в зависимости от типа колостомы противоречивы. Среди хирургов нет единого мнения относительно предпочтительного вида колостомии, которой позволит минимизировать риск ИМВП. Исследований сопоставляющих длительность носительства стомы и распространенность ИМВП нами не встречено. Очевидным является, тот факт, что сочетанные пороки МВС повышают риск возникновения ИМВП, однако даже отсутствие таковых не исключает возможность инфицирования мочевого тракта.

## **1.6 Значение хирургической коррекции аноректальных мальформаций в генезе нарушений мочеиспускания и развития инфекции мочевыделительной системы.**

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в хирургической коррекции АРМ, чему способствовали работы многих отечественных и зарубежных хирургов [2,3,22,33,81,145,147,151,175]. Кроме того, за последние 10—15 лет определяется тенденция к изучению и

внедрению в клиническую практику функциональных методов диагностики, детально оценивающих состояние аноректальной зоны [28,64,65,192]. Однако, несмотря на достижения современной колопроктологии, хирургическое лечение детей с данным видом порока остаётся одной из сложнейших проблем, и прежде всего, это обусловлено сочетанной патологией, осложняющей течение АРМ [34,70, 205].

Малый таз характеризуется близостью расположения различных анатомических структур, иннервация мочевого пузыря осуществляется мочепузырным сплетением (*plexus vesikalis*), - частью тазового сплетения (*plexus pelvici*). Ветви сплетения расположены на боковых поверхностях прямой кишки. Соответственно, диссекция в малом тазу с комбинаций брюшного и промежностного доступов, сопряжена с риском интраоперационной травмы нервных сплетений, и риском послеоперационной дисфункции нижних мочевых путей [23,59,61,62,208]. Следует отметить, что само вмешательство на анатомически неправильно сформированных тканях аноректальной области влечет за собой высокий риск травматизации и спайкообразования. Это неизбежно приводит к дополнительному изменению анатомии малого таза, вследствие чего могут наблюдаться выраженные нарушения коло- и уродинамики [39]. Voemers Т.М. в своем исследовании описывает изменения нейроанатомии у мальчиков с ректоуретральным свищом, так при уретральном свище оба тазовых нерва находятся в непосредственной близости на уровне дистального отдела прямой кишки и разделены лишь непосредственно тонкой фистулой, что обуславливает риск денервации шейки и/или мочевого пузыря во время операции [86].

Поскольку оценка мочеиспускания не проводится пациентам с АРМ в предоперационном периоде, данные о послеоперационной дисфункции мочевого пузыря неоднозначны, в связи, с чем дифференциальная диагностика функциональных нарушений затруднена. Voemers Т.М. указывает низкую частоту (9%) послеоперационных осложнений со стороны функции мочевого пузыря после выполнения заднесагиттальной

аноректопластики [89]. Некоторые авторы описывают послеоперационную дисфункцию мочевого пузыря у 10-55% [134,194,220]. Выполнение брюшно-промежностного доступа считается более травматичным, сопряженным с наибольшим числом ятрогенной денервации мочевого пузыря, в этом мнении авторы едины.

Особое внимание следует уделять пациентам с персистирующей клоакой, поскольку дисфункция нижних мочевых путей может быть обусловлена не только сочетанными спинальными аномалиями, но и травматичностью реконструктивных операций, обширной диссекцией в тазу, тотальной урогенитальной мобилизацией. Многие авторы подчеркивают необходимость деликатного обращения с тканями, в частности, не рекомендуется рассекать влагалище, шейку мочевого пузыря и мочеиспускательный канал, поскольку это может в значительной степени ухудшить функцию мочевого пузыря [72,188]. Разность данных диктует необходимость проведения неинвазивной оценки мочеиспускания до и после хирургического лечения, для дифференцировки врожденной и приобретенной дисфункции нижних мочевых путей. В настоящее время уродинамические обследования не входят в обязательный протокол обследования пациентов с АРМ до и после операции.

Следует ещё раз подчеркнуть, что воспалительный процесс в МВП зачастую определяет качество жизни данных пациентов, являясь основной причиной формирования хронической болезни почек [71]. Известно, что даже однократный случай бессимптомного течения ИМВП может привести к тяжёлым последствиям в виде почечного рубцевания и формированию хронической болезни почек. Эти и множество других осложнений со стороны МВС подтверждают необходимость своевременной диагностики и лечения хронического пиелонефрита, особенно его латентной формы.

### **1.7 Осложнения хирургических приемов разобщения ректальных свищей в мочевыводящие пути.**



Хирургическая коррекция высоких форм зачастую требует выполнения массивной диссекции в малом тазу, комбинации брюшного и промежностного доступов, а также лапароскопической видеоассистенции. Осложнения мобилизации кишки, пластик, разобщения ректоуретральных и ректопузырных свищей, а в особенности, персистирующих клоак зачастую влияют на уродинамику, и создают предпосылки к развитию и персистенции ИВМП [13,19,45,171,223]. В научной литературе данные о послеоперационных осложнениях со стороны нижних мочевых путей и гениталий представлены в основном в виде клинических наблюдений.

Дивертикул задней уретры – серьезное техническое осложнение после разделения уретрального свища, особенно при использовании брюшно-промежностного, или лапароскопически ассистированного доступа [138,150,191,228]. Currarino G. в 1969 г. впервые описал наличие приобретенного дивертикула задней уретры у трех детей, которые ранее были оперированы по поводу аноректальной мальформации. [98]. Williams D.I., Grant J. в своем исследовании описали формирование камней внутри участка прямой кишки, прикрепленного к уретре, оперировали только тех пациентов, у которых был камень. [235]. По данным современных исследований 18% пациентов имеют данное осложнение [69], по данным A. Pena [185] - 5.3%, во всех случаях выполнялась коррекция уретрального свища брюшно-промежностным доступом, дивертикул чаще формировался при ректо-бульбарных свищах. Дивертикул задней уретры может стать причиной подтекания мочи, рецидивирующей ИВМП, гематурии, образования конкрементов, инфравезикальной обструкции и злокачественной трансформации. Помимо всего прочего, дивертикул задней уретры может обуславливать технические трудности при катетеризации мочевого пузыря [69]. Основными методами диагностики дивертикула являются микционная цистуретрография и магнитно-резонансная томография. [106].

Помимо нарушения мочеиспускания, в литературе описаны случаи формирования уроректальных свищей после реконструктивных операций при АРМ. Так, у 18-летнего пациента рецидивирующая ИМВП и постоянно подтекающая семенная жидкость из прямой кишки стали поводом детального обследования, в ходе которого диагностировали уроректальный свищ на 3 см выше ануса. В последующем выполнена перевязка свища и реконструкция при помощи скротального лоскута [177]. Также случай выявления уроректального свища у мужчины с тяжёлой формой рецидивирующей ИМВП. В дальнейшем произведена реконструкция зоны свища с удовлетворительным результатом [239]. Все эти клинические ситуации требуют научного анализа, обоснования лечебной и диагностической тактики, коррекции, систематизации данных с точки зрения прогнозирования развития хронического пиелонефрита.

### **1.8 Хронический пиелонефрит у детей с аноректальными мальформациями в послеоперационном периоде и в ходе реабилитации.**

Среди пациентов с нарушением моторно-эвакуаторной функции толстой кишки 40% приходится на оперированных по поводу АРМ; среди этих больных 75% имеют свищевые формы АРМ. 25% детей, оперированных по поводу АРМ, имеют нарушения дефекации, большинство из них приходится на запоры. Частота энтероколита у пациентов с АРМ на различных этапах лечения составляет от 30-70% [25,34,65,80,106].

В генезе нарушений моторно-эвакуаторной функции толстой кишки значимую роль играют осложнения, возникающие после первичных аноректопластик. Приобретенные анальные стенозы и прямой кишки составляют порядка 30% в структуре ятрогенных поражений аноректальной области. Стенозы и стриктуры прямой кишки, рубцовая деформация анального сфинктера, внесфинктерное низведение кишки, приводят к нарушению опорожнения, декомпенсации вышележащих отделов толстой кишки, выражающихся не только в запорах, но и колитах. Неудовлетворительные результаты лечения согласно данным различных

клиник мира составляют 10 - 60% [20,55,56,60,131,227]. При запорах характерен лимфогенный путь попадания возбудителей, что обусловлено тесной связью лимфообращения между органами МВС и кишечником. Развитие местного лимфостаза и дисфункция барьерных свойств слизистой оболочки толстой кишки увеличивает риск инфицирования мочевого тракта кишечной флорой, что особенно актуально для длительносуществующей диспепсии (хронический запор, колостаз, диарея), колитов, нарушений кишечной моторики и дисбактериоза. Чаще всего высевается E.Coli, доля которой в этиологии заболевания достигает 90%. Очистительные клизмы, применяемые в качестве комплексной терапии запора, за счет повышения давления в толстой кишке способствуют транслокации кишечной микрофлоры.

У детей с запорами ИМВП встречается в 7 раз чаще, чем у детей без запоров. При обследовании пациентов с запорами установлено, что каждый третий пациент имеет дневное и ночное недержание мочи, у каждого 10 пациента регистрируется ИМВП. После лечения запора исчезновение дневного недержания отмечается практически у всех пациентов (89%), ночного у 63% пациентов и полная ликвидация ИМВП при отсутствии анатомических предпосылок со стороны МВС. Согласно другим исследователям частота дизурических явлений при запорах достигает 63%. В работе посвященной оценке корреляции между нейрогенным мочевым пузырем и запорами у детей, всем детям вне зависимости от наличия жалоб выполнена неинвазивная оценка мочеиспускания. Установлено, что 48% пациентов имели нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря, среди них 75 % - атоничный или гипотоничный пузырь. Таким образом, по результатам исследования, авторы пришли к выводу о необходимости проведения больным с запорами урологического обследования (даже при отсутствии жалоб) с целью раннего выявления дисфункции мочевого пузыря, своевременной ее коррекции до наступления необратимых нарушений функции почек [50,63,67].

### **1.9 Манифестация хронического пиелонефрита и инфекции мочевыводящих путей у детей с аноректальными мальформациями, латентное течение инфекции.**

Инфекция мочевых путей является собирательным термином, объединяющим все микробно-воспалительные заболевания мочевого тракта. Клинические проявления ИМВП вариабельны, детерминированы рядом факторов - остротой воспалительного процесса, возрастом и полом пациента а также характером сопутствующих заболеваний. ИМВП играет ведущую роль в развитии прогрессирующего поражения почек, особую настороженность вызывают субклинические формы, диагностика которых является затруднительной [9,14,215]. Особенно важной представляется диагностика ИМВП и ее субклинических форм у пациентов с АРМ, что обусловлено множеством предрасполагающих факторов практически на всех этапах лечения АРМ и после завершения хирургической коррекции, очевидна потребность скрининговых и специфичных методов ранней диагностики и мониторингирования изменения функции почек.

Учитывая высокий риск развития ИМВП с исходом в хроническую болезнь почек у детей с АРМ, в последнее время особо важен вопрос детального изучения механизмов формирования воспалительного процесса в МВП и повреждения почечной паренхимы [39]. В то же время в литературе имеются лишь единичные работы, посвященные исследованию патогенеза пиелонефрита и вопросам ранней диагностики минимальных изменений в почках у пациентов на фоне данной патологии [37,140,173]. В большинстве случаев (до 40%) у пациентов с АРМ среди сочетанной патологии, как указывалось ранее, диагностируется ПМР. Доказано, что рефлюкс является основной причиной воспалительного процесса в мочевом тракте [178, 244], регистрируясь у каждого третьего ребёнка с ИМВП [216]. Среди его осложнений наиболее частым является нефросклероз, который неизбежно приводит к формированию хронической болезни почек [84,111]. В структуре причин терминальной стадии ХБП около 50-60% приходится

тубулоинтерстициальное поражение почек на фоне ПМР. Особенно важно, что более 10% всех почек с первичным рефлюксом в перспективе требуют трансплантации [96,100].

Патогенез воспалительного процесса в МВС обусловлен, прежде всего, ретроградным забросом в почки инфицированной мочи. На основе экспериментальных исследований доказано, что даже однократный заброс инфицированной мочи в полостную систему почек, обуславливает развитие острого пиелонефрита с последующей рубцовой трансформацией почечной паренхимы [221]. Рядом авторов заявлено о формировании нефропатии только при комбинации ретроградного заброса мочи и ИМВП [82]. Установлено, что своевременное выявление и ликвидация рефлюкса даёт возможность предотвратить повреждение почек или замедлить прогрессирование имеющейся врождённой формы рефлюксной нефропатии [38,41,127]. Однако ряд работ указывают на прогрессирование почечного повреждения после купирования воспаления в мочевом тракте, что безусловно требует дальнейшего изучения, выявления факторов риска и механизмов прогрессирования повреждения почек [243].

В патогенезе прогрессирования хронических заболеваний почек одним из ключевых элементов, является тубулоинтерстициальный компонент, что обусловлено неспецифической воспалительной реакцией интерстиция (абактериальной и/или бактериальной природы), канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов. В исходе процесса определяется атрофия канальцев, межуточный фиброз и вторичное сморщивание почечных клубочков [7,111]. Закономерное повышение внутрилоханочного давления обуславливает активацию канальцевых клеток и эндотелия сосудов, которые продуцируют различные воспалительные медиаторы. Синтез медиаторов воспаления обеспечивает формирование воспалительного инфильтрата, за счет притока моноцитов и лейкоцитов в очаг повреждения [241]. После продукции ранних цитокинов (интерлейкины 1,6,8) начинается синтез пролиферативных цитокинов, таких как, тромбоцитарный фактор роста (ТцФР),

трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ 1). У пациентов АРМ наличие патологических свищевых коммуникаций между прямой кишкой и мочевыводящими путями, обширные реконструктивные операции, нарушение колодинамики и повышение проницаемости кишечной стенки с последующей транслокацией микрофлоры способствуют поддержанию и прогрессированию ИМВП, в том числе латентной, что можно установить только на основании современных молекулярных исследований.

#### **1.10 Основные биологические свойства цитокинов и острофазных белков, роль в развитии и поддержании воспалительного процесса в мочевыводящих путях. Особенности у детей с аноректальными мальформациями.**

Известно, что именно цитокины формируют и регулируют весь комплекс патофизиологических сдвигов при внедрении инфекционных агентов в мочевой тракт [48,51]. Определение различных цитокинов, как основных регуляторов межклеточного взаимодействия и развития воспаления помогают диагностировать ИМВП [31,220] и прогнозировать риск развития хронической болезни почек [119,201,221]. Согласно ряду отечественных и зарубежных исследований, наиболее информативным признано определение следующих противовоспалительных цитокинов: интерлейкин -1 $\beta$ , интерлейкин -6, а также интерлейкин -8, а также противовоспалительных - интерлейкин – 10 [10,126,217].

Основным противовоспалительным цитокином является *интерлейкин-1 $\beta$*  [204, 219]. При изучении структурного дизэмбриогенеза (наследственного или приобретенного) и различных нефропатий, в клеточных инфильтратах одним из ранних интерлейкинов выявлялся ИЛ-1  $\beta$ . ИЛ-1  $\beta$  обеспечивает пролиферацию мезангиальных клеток и накопление внеклеточного матрикса [99]. Кроме того, ИЛ-1 $\beta$  стимулирует синтез прокоагулянтов, простагландинов, повышает проницаемость сосудистой стенки, хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз. Установлено, что полиморфизм гена, отвечающий за синтез ИЛ-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$  rs16944) является потенциальным генетическим

маркёром почечных осложнений при синдроме Шенлейн-Геноха [100,101,155].

ИЛ-1 $\beta$  стимулирует продукцию коллагена и коллагеназы, а также протеазы нейтральные и металлопротеазы. Исследования направленные на изучение механизмов формирования склероза почечной паренхимы у детей с патологией почек на основании экспериментальных и клинических исследований подтверждает указанные факты. Интересен тот факт, что ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  стимулируют синтез и усиливают действие TGF- $\beta$ 1 (трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1). По данным литературы, именно TGF- $\beta$ 1 играет ключевую роль в прогрессировании тубулоинтерстициального фиброза за счёт активации пролиферации интерстициальных фибробластов с трансформацией их в миофибробласты [27,122,129].

Научных исследований относительно изменения концентрации интерлейкина -1 $\beta$  в биологических жидкостях (сыворотка крови, моча) у пациентов с ИМВП в настоящее время очень мало. В ряде исследований, зарегистрировано увеличение концентрации ИЛ-1 $\beta$  при наличии сепсиса новорожденных и инфекции мочевыводящих путей [17]. Многими авторами отмечено, что стандартные показатели мочевины и креатинина сыворотки крови не могут в полной мере отражать степень почечного повреждения при острой фазе хронического пиелонефрита, а, значит, начало адекватной терапии может быть отсрочено с развитием тяжёлых осложнений. Тогда как мочевые уровни ИЛ-1 $\beta$  в комплексе с КИМ (молекула почечного повреждения) являются потенциальными маркёрами острого почечного повреждения при пиелонефрите [134]. Но, необходимо отметить, что в данных работах течение пиелонефрита рассматривают в условиях изолированного порока МВП.

Интересным было исследование по проведению дифференциальной диагностики острого пиелонефрита (первая группа пациентов) и инфекции нижних мочевых путей (вторая группа пациентов) на основании определения

сывороточных уровней ИЛ-1 $\beta$ , прокальцитонина, СОЭ И СРБ (С -реактивный белок). Чётко установлено, что концентрации данных факторов в сыворотке крови у детей с острым пиелонефритом были значительно выше, чем у детей с инфекцией нижних мочевых путей. Доказана высокая специфичность ИЛ-1 $\beta$  и прокальцитонина для первой группы, однако чувствительность этих биомаркёров была значительно ниже, чем для СРБ. В заключении авторы заявили, что ИЛ-1 $\beta$  и прокальцитонин не могут быть надёжными маркёрами в диагностике острого пиелонефрита у детей [161]. В работах отечественных ученых также не установлено убедительных изменений мочевой концентрации ИЛ-1 $\beta$  у детей с хроническим обструктивным пиелонефритом [46].

Необходимо помнить, что у детей с различными вариантами уропатий в сочетании с АРМ, формирование хронического воспалительного процесса в МВП обусловлено не только обструктивным компонентом, но и рядом таких факторов, как наличие ректоуретральных и ректовезикальных свищей, многоэтапными реконструктивными операциями, патологической анатомией, а также нарушенной колодинамикой и повышенной проницаемостью кишечной стенки [39]. Учитывая ключевую роль ИЛ-1 $\beta$  в формировании ИМВП, у данной категории пациентов изменения концентрации цитокина в сыворотке крови и моче носят более выраженный характер.

Ведущее значение в поддержании воспалительного процесса в МВП играет противовоспалительный цитокин *интерлейкин-6* (ИЛ-6), который синтезируются различными клетками (макрофаги, фибробласты, клетки эндотелия и эпителия канальцев почки) [236]. Доказано наличие в незначительных количествах ИЛ-6 в моче у здоровых людей. Следовательно, повышение в моче концентрации ИЛ-6 возможно использовать в качестве индикатора воспаления в МВП

Гиперпродукция ИЛ-6 установлена при заболеваниях почек различного генеза. Повышенное содержание ИЛ-6 при остром пиелонефрите выявлено в моче и сыворотке крови, что вероятно, обусловлено развитием синдрома



системного воспалительного ответа при данной уропатологии. После антибактериальной терапии ИМВП отмечено снижением концентрации ИЛ-6. Данный факт свидетельствует в пользу гипотезы о стимуляции выработки ИЛ-6 инфекционным воспалительным процессом [147]. Схожая работа посвящена дифференциальной диагностике острой фазы пиелонефрита и инфекции нижнего мочевого тракта. Так, сывороточные и мочевые уровни ИЛ-6 и СРБ в группе пациентов с острым пиелонефритом были значительно выше, чем в группе с инфекцией нижних отделов мочевого тракта. Кроме того, эти изменения коррелировали с изменениями по данным сонографии почечной паренхимы. Через 14 дней после начала антибиотикотерапии концентрации ИЛ-6 в моче и сыворотке крови значительно снизились в обеих группах [76]. В противовес данной работе в литературе имеются сведения, согласно которым ИЛ-6 и ИЛ-8, в отличие от СРБ, не могут служить биомаркёрами в диагностике острого пиелонефрита и инфекции нижних мочевых путей. Чувствительность и специфичность для них составляет лишь 73%, 42% и 78%, 32% соответственно [163]. Исследование относительно дифференциальной диагностики бессимптомной бактериурии и ИМВП, доказало, что наибольшей специфичностью и чувствительностью обладает ИЛ-6 в сравнении с мочевым гепарин-связывающим [143]. Группа иностранных исследователей доказала, что ИЛ-6, наряду с такими цитокинами как СРБ, ФНО- $\alpha$  является предиктором острого почечного повреждения у детей с сепсисом. Также, в ходе одной из работ выявлено, что сывороточные показатели СРБ и ИЛ-6 – наиболее эффективные маркёры для ранней диагностики ИМВП по сравнению с определением уровня лейкоцитов. Кроме того, повышенные уровни СРБ и ИЛ-6 в крови указывают на необходимость начала антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия до получения результатов посева биоматериала [165,242].

Однако по данным других авторов установлено, что среди таких сывороточных цитокинов как прокальцитонин, ИЛ-6, СРБ, липополисахарид-связывающий белок, только последний обладает

наивысшей специфичностью и чувствительностью в диагностике воспалительного процесса в МВП [221]. Кроме того, недавно проведенное исследование показало, что у детей с ИМВП обнаружено повышение мочевых и сывороточных концентраций ИЛ-6, макрофагального воспалительного протеина-1а (MIP-1a), гамма интерферон продуцирующего протеина-10 (IP-10). Но они не могут быть использованы в качестве специфических биомаркёров ИМВП у детей [121].

Важными были исследования по использованию ИЛ-6 с целью оценки прогрессирования ХБП у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Авторы нескольких работ указывают, что экскреция почками интерлейкина - 6 прямопропорциональна его мочевой концентрации и соответствует степени почечного поражения. Также авторами исследования установлено, что увеличение мочевой концентрации интерлейкина - 6 происходит параллельно с увеличением склероза почечной паренхимы. Также, на основании иммуногистохимических исследований почечных биоптатов, установлено, что главным источником ИЛ-6 могут быть канальцевые клетки в зонах фиброза и его уровень в моче коррелируют с мезангиальной пролиферацией или со степенью ХБП [118]. В то же время, интересными были результаты последующих исследований по определению уровней ИЛ-6 и прокальцитонина в сыворотке крови у детей с ИМВП и диагностированными почечными рубцами по данным ДМСА-сцинтиграфии. Установлено, что содержание данных маркёров в группе детей с почечными рубцами было значительно выше, чем в группе детей без таковых. Однако данный способ не может быть методом выбора в прогнозировании почечного рубцевания [202]. Кроме того, группой других авторов получено, что прокальцитонин, ИЛ-18, СРБ также не могут быть надёжными биомаркёрами в прогнозировании ХБП у детей с ИМВП, тогда как протеинурия и микроальбуминурия могут быть ценными в диагностике почечного повреждения [238]. Этим результатам противоречат данные исследования, в ходе которого установлена, значимость только ИЛ-6 и ИЛ-10 в диагностичке

воспаления в МВП и повреждении почечной паренхимы у пациентов страдающих сахарным диабетом 2 типа. Причём микро - и макроальбуминурия не несут диагностической значимости для патологических изменений в МВП [203].

Таким образом, несмотря на многочисленные работы, неоднозначные и противоречивые результаты указывают на необходимость дальнейшего детального изучения роли данного цитокина в патогенезе воспалительного процесса в МВП и формирования ХБП [235]. Учитывая, что в ряде сообщений ИЛ-6 представляется как специфический маркёр воспаления, требуются исследования по определению возможности использования данного маркёра для ранней диагностики ХП у детей с АРМ.

*Прокальцитонин* является предиктором острого воспалительного процесса. Доказано, что его высокая концентрация в сыворотке крови указывает на высокую степень ПМР у детей с острым пиелонефритом. Рядом других авторов определено важное значение этого фактора в диагностике не только высокой степени рефлюкса, но и ХБП. Допускается, что определение прокальцитонина может заменить другие дорогостоящие и обладающие радиоактивной нагрузкой методы визуализации рефлюкса и почечных рубцов [153].

Однако определение содержания этого маркёра не позволяет диагностировать низкие степени рефлюкса и не даёт в полной мере отразить всю сложность и многоэтапность развития ХБП у детей на фоне данной уропатии. Его роль в механизмах повреждения почек у детей с сочетанной патологией (АРМ и пороки МВП) также не изучена. В литературе нет сведений относительно характера изменений уровня прокальцитонина в биологических жидкостях у детей с АРМ и урологической патологией. Стоит отметить, что в настоящее время в литературе только появляются первые работы по особенностям течения и диагностики воспалительного процесса в МВП с молекулярной точки зрения у пациентов с аноректальными пороками

[36]. Возможно, исследование данного фактора в условиях нарушенной колодинамики позволит заподозрить латентное течение ИМВП.

*Интерлейкин-8* (ИЛ-8) – является низкомолекулярным воспалительным цитокином, относящийся к семейству хемокинов. Продукция ИЛ-8 осуществляется активированными макрофагами, клетками эндотелия и эпителия [11, 239].

В ходе большого количества исследований было установлена высокая информативность ИЛ-8 в диагностике острой ИМВП у детей. Так, обследуя детей с фебрильной ИМВП, было диагностировано значительное повышение мочевых уровней ИЛ-6 и 8. Причём содержание в моче ИЛ-8 в группе детей с имеющимися почечными рубцами было выше, чем в группе без таковых. Определено, что ИЛ-8 может выступить как предиктор формирования почечных рубцов у детей с фебрильной ИМВП и использоваться как скрининговый тест острого воспалительного процесса в мочевом тракте. Кроме того, при исследовании содержания в моче ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 у детей с ПМР и ИМВП выявлено увеличение концентрации всех цитокинов, но в большей степени преобладала концентрация ИЛ-8. Особенно примечательно, что концентрация ИЛ-8 была увеличена у детей с ПМР и без ИМВП. Указанный факт указывает на возможность использования ИЛ-8 с целью диагностики бессимптомного течения ПМР [113]. По всей видимости, ретроградный заброс мочи в здоровую почку при отсутствии инфекционного агента обуславливает развитие локального, хронического интерстициального воспаления и фиброза, а также инфильтрацию плазматическими клетками и лейкоцитами. Указанные клетки могут обуславливать повышение концентрации ИЛ-8 у детей с бессимптомным ПМР.

В ряде исследований представлены данные, относительно инфильтрации клетками хронического воспаления некоторых гломерулосклеротических очагов, в то время как в других очагах инфильтрации – нет. Примечательно, что в инфильтрированных очагах число склерозированных клубочков гораздо выше. В экспериментальном исследовании нефропатии, установлено,

что ИЛ-8 является основным хемоаттрактантом для нейтрофилов, которые вызывают склеротические процессы в почечной паренхиме. Повреждение почек с последующим замещением паренхимы соединительной тканью, обусловлено действием цитотоксических продуктов нейтрофилов (лизосомальных ферментов, свободных радикалов). Основным гистологическим критерием, свидетельствующим о деструктивных изменениях паренхимы почек, является заметный воспалительный инфильтрат состоящий из мононуклеаров. Этот инфильтрат связан с повреждением канальцев и заметным фиброзом в интерстиции, что приводит к картине типичного тубуло-интерстициального нефрита. Увеличение концентрации ИЛ-8 у детей со склеротическими изменениями паренхимы почек свидетельствует о том, что мононуклеарный инфильтрат обуславливает указанное повышение. В работе I.Gokse высказано предположение о ведущем значении ИЛ-8 в персистенции и прогрессировании процессов повреждения почек при ПМР и ХБП [118]. Ряд авторов сделали вывод, что своевременная и эффективная диагностика ИМВП при помощи ИЛ-8 позволит предупредить развитие необратимых почечных осложнений. В противовес этим работам имеется сообщение, что микроальбуминурия и повышенная в моче концентрация ИЛ-8 у пациентов с ПМР без ИМВП не являются предикторами почечного повреждения при данной патологии. Также, в ходе одной из работ определяли мочевой уровень ИЛ-8 у пациентов с ИМВП и без ИМВП на фоне ПМР. Несмотря на высокие показатели ИЛ-8 в моче у детей с ИМВП и рефлюксом, его низкая чувствительность и специфичность не позволила считать предиктором почечного повреждения [173]. В настоящее время механизм секреции ИЛ-8 в мочу остается до конца не изученным. Интересным было исследование по определению уровня сывороточного ИЛ 8 и СРБ у детей с фебрильной ИМВП. У 40% диагностирован ПМР. Установлено, что изменения уровня ИЛ-8 были незначительными и не зависели от наличия рефлюкса, в отличие от СРБ. В заключении было отмечено, низкая чувствительность, и специфичность

данного маркера не позволяет рассматривать его в качестве прогностического фактора развития рефлюкса [162].

Необходимо отметить, что преобладающее большинство работ посвящено исследованию данного цитокина только при условии изолированной уропатии, причём в большинстве случаев при ПМР. Однако исследований по определению диагностической значимости указанного маркера в условиях хронического повреждения почек у детей с АРМ и пороками МВП нет. По всей видимости, изучение ИЛ-8 в комбинации с другими биомаркерами при сочетанной патологии даст возможность полноценно судить о раннем повреждении почек.

*Интерлейкин 10 (ИЛ-10)* это лимфокин, рассматриваемый в качестве антагониста некоторых цитокинов. Основными свойствами ИЛ-10 является мощный противовоспалительный, иммуномодулирующий, иммуносупрессивный эффекты, а также способность угнетать продукцию  $\gamma$ -интерферона Т-хелперами первого типа [128,200]. Немаловажным явилось исследование по обнаружению такого фактора как IkB kinase  $\alpha$  (ИКК $\alpha$ ). При ишемическом повреждении почек он обеспечивает инфильтрацию паренхимы клетками, которые продуцируют ИЛ-10. Противовоспалительный цитокин, обеспечивая восстановление и пролиферацию тубулоэпителиальных клеток (ТЭК), открывает новые направления в лечении острых повреждений почек. В литературе имеется схожая работа, согласно которой созданная в эксперименте у мышей обструктивная уропатия сопровождалась повышенной экспрессией ИЛ-10 в почечной ткани. Данный фактор способствовал восстановлению ТЭК проксимальных канальцев, уменьшению воспалительного процесса, а также тормозил формирование тубулоинтерстициального фиброза [153]. Исходя из того, что ИЛ-10 играет важную роль в предотвращении фиброзирования почечной паренхимы, некоторые исследователи предположили возможность проведения профибротической терапии у пациентов с хроническими заболеваниями почек при помощи повышенной экспрессии этого цитокина в почечной ткани

[122,123]. Интересными оказались результаты экспериментальной работы по моделированию обструктивной нефропатии у мышей. Обнаружено парадоксальное прогрессирование фиброза почечной паренхимы при одновременном действии повышенных концентраций ИЛ-10 и анти-TGF-1 $\beta$ . Несмотря на то, что полученные данные нуждаются в подтверждении дальнейшими исследованиями, эти результаты могут также служить новой отправной точкой в лечении почечной патологии [200].

Согласно исследованиям С.П. Яцыка были полученные данные относительно концентрации ИЛ-10 в моче больных с обструктивными уropатиями оказались неоднозначными. Было установлено существенное повышение концентрации указанного цитокина как в фазу обострения ХОП, так и без него у больных с гломерулонефритом и ПМР [68]. Высокие показатели мочевой концентрации ИЛ-10 выявлены как у больных с нефросклерозом на фоне рефлюкса, так и без него. Достоверных изменений концентрации ИЛ-10 при уретерогидронефрозе не выявлено.

Необходимо отметить, что наибольшее значение противовоспалительные медиаторы приобретают на конечных этапах развития воспалительного процесса, поскольку именно их достаточный выброс будет способствовать обрыву локального ответа. В противном случае, отсутствие адекватного синтеза ИЛ-10 может предопределять хронизацию воспалительного процесса [52]. Кроме того, обнаружен полиморфизм гена, отвечающий за синтез ИЛ-10, обуславливающий рецидивы хронического пиелонефрита. Однако, несмотря на столь глубокие исследования данного маркера, в литературе отсутствуют работы по изучению его роли в формировании противовоспалительного ответа при ХП у детей с АРМ. Вероятно, определение ИЛ-10 в сыворотке крови и моче в комплексе с рядом провоспалительных, склерозирующих и ангиогенных факторов даст возможность в полной мере судить о степени повреждения паренхимы почек у этой категории пациентов.

Таким образом, анализ литературы свидетельствует об актуальности дальнейших научных исследований патологии МВС у детей на этапах коррекции АРМ. Системного анализа требует развитие ИМВП при сочетанных пороках развития, анатомических и функциональных нарушениях, патологии спинного мозга, вариантах хирургической коррекции, стомировании, мегаректум и бужировании свищей, запорах и недержании кала, а также в зависимости от функциональных результатов хирургического лечения. Молекулярная диагностика ИМВП у детей с АРМ позволит дать надежный инструмент для мониторинга на этапах хирургической коррекции основного порока развития.

## **ГЛАВА 2**

### **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Диссертация выполнена на кафедре детской хирургии и урологии – андрологии им. Л.П. Александрова (заведующий кафедрой – д.м.н. проф. Морозов Д.А.) ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ректор – академик РАН, проф. Глыбочко П.В.). Работа включала в себя ретроспективную и проспективную части.

#### **2.1 Научная гипотеза и дизайн исследования.**

*Гипотеза исследования.* Развитие инфекции МВС у пациентов с АРМ – частая ситуация в силу определенных причин: контаминации кишечной флорой при свищевых формах мальформации, анатомической или функциональной обструкции мочевых путей, сочетанных пороков МВС и спинальных аномалий (пороков развития дистального отдела позвоночника и спинного мозга), уродинамических нарушений в результате послеоперационных морфо-функциональных изменений нижних мочевых путей; лимфогенного инфицирования кишечной флорой, нарушений колодинамики (колюстаза, запоров, недержания кала). ИМВП, а также латентные и субклинические формы воспалительного процесса, обуславливают прогрессирующее поражение почек у пациентов с АРМ.



Для подтверждения гипотезы решено провести исследование, которое позволит детально оценить состояние МВС у пациентов с АРМ, определить частоту и факторы риска возникновения ИМВП в зависимости от сочетанной патологии МВС, формы аноректального порока и этапа лечения. В работе запланировали впервые у таких больных оценить активность воспаления в МВС посредством определения биологических маркеров, оценить значимость молекулярной диагностики в возможности прогнозирования и мониторингирования хронического воспаления в МВС. На основе проведенного исследования предполагалось создать методику математического моделирования прогнозирования хронического пиелонефрита при АРМ у детей, научно – обоснованный алгоритм диагностики и мониторингирования воспалительного процесса в МВС у данных больных.

*Дизайн исследования:* в работе проведен анализ диагностики и лечения 291 пациента с АРМ.

- *Ретроспективный анализ* лечения 185 пациентов с различными клиническими вариантами АРМ включал оценку значения мочекишечных соустьев, сочетанных пороков МВС, нейрогенных нарушений мочеиспускания, сочетанной патологии спинного мозга, той или иной лечебной, хирургической тактики.
- *Перспективный анализ*, углубленное изучение структурно-функционального состояния мочевыделительной системы, проведен у 106 пациентов. Обследование включало лабораторную и инструментальную диагностику (ультразвук с доплерографией, радиоизотопные, рентгеноурологические и уродинамические исследования). Особое внимание уделили диагностике сопутствующих спинальных аномалий, как предикторов возможных функциональных нарушений. На основании этого разработана оригинальная *методика математического моделирования* прогнозирования развития хронического пиелонефрита при АРМ у детей.

- *Молекулярная диагностика*, определение биомаркеров воспаления в крови и моче у пациентов с АРМ было проведено с целью оценки патофизиологических закономерностей воспалительного процесса в мочевых путях. Всего были обследованы 54 ребенка с хроническим пиелонефритом: 40 - в сочетании с АРМ и 14 - с пиелонефритом без АРМ. Группу контроля составили 20 практически здоровых детей с «малой хирургической патологией» (паховая, пупочная грыжа). Определение уровня биологических маркеров проводили при поступлении пациента в стационар, до начала антибактериальной терапии (1 точка исследования), через 5-7 дней от начала курса лечения (2 точка исследования) и через 1,5 месяца после лечения (3 точка исследования). В группе контроля уровень биомаркёров определялся однократно.

Проведенное исследование позволило выявить специфичные факторы риска возникновения ИМВП.

## **2.2. Общая характеристика больных.**

Исследование проведено у 291 пациента с различными вариантами АРМ, в возрасте от 1 суток до 17 лет, которые находились на стационарном лечении и диспансерном наблюдении в период с 1989 по 2020 гг. Хирургическое лечение пациентов проводилось в университетской клинике хирургии детского возраста (руководитель с 2000 по 2013 годы – д.м.н., профессор Морозов Д.А.) Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского (ректор – к.м.н., доцент Ерёмин А.В.), а также на клинических базах кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета): НИИ детской хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей» Минздрава РФ (директор – д.м.н. проф. Фисенко А.П.), ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения Москвы (главный

врач – д.м.н., проф. Корсунский А.А.). Пациенты были группированы в соответствии с Крикенбекской классификацией, 2005 (табл. 1)

Таблица №1.

### Классификация аноректальных мальформаций, Крикенбек, 2005

| Основная клиническая группа                         | Редкие аномалии               |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------|
| Промежностный свищ                                  | «Ректальный мешок»            |
| Ректоуретральный свищ (бульбарный и простатический) | Атрезия и стеноз прямой кишки |
| Вестибулярный свищ                                  | Ректовагинальный свищ         |
| Клоака                                              | Н - образный свищ             |
| Аноректальная агенезия без свища                    | Другие                        |
| Анальный стеноз                                     |                               |

| Форма АРМ                                                                  | Число      |            |
|----------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| Основная клиническая группа                                                | n          | %          |
| Врожденная персистирующая клоака                                           | 21         | 7.2        |
| Вестибулярный свищ                                                         | 55         | 18.9       |
| в том числе вестибулярный свищ при нормально сформированном заднем проходе | 8          | 2.7        |
| Ректоуретральный свищ (бульбарный, простатический)                         | 43         | 14.7       |
| Промежностный свищ                                                         | 74         | 25.4       |
| в том числе промежностный свищ при нормально сформированном заднем проходе | 5          | 1.7        |
| Аноректальная агенезия без свища                                           | 57         | 19.5       |
| Анальный стеноз                                                            | 6          | 2.0        |
| «Прикрытый» неперфорированный анус                                         | 2          | 0.6        |
| Редкие формы                                                               |            |            |
| Ректальный мешок                                                           | 1          | 0.3        |
| Вагинальный свищ                                                           | 16         | 5.4        |
| Н-образный вагинальный свищ                                                | 1          | 0.3        |
| Везикальный свищ                                                           | 8          | 2.7        |
| Стеноз прямой кишки                                                        | 3          | 1.0        |
| Удвоение прямой кишки                                                      | 3          | 1.0        |
| Н - образный уретроректальный свищ в составе MURCS синдрома                | 1          | 0.3        |
| <b>Всего</b>                                                               | <b>291</b> | <b>100</b> |

### 2.3 Методы исследования и их характеристика.

Всем 291 пациентам проводили стандартное клинико-рентгенологическое исследование. У 106 детей проспективного этапа исследования после выполнения по показаниям углубленное уронефрологическое обследование, включающее лабораторные исследования, а также ультразвуковое, рентгенологическое, эндоскопическое, уродинамическое, радиоизотопное исследования, магнитно-резонансную томографию.

Лабораторные исследования включали общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, посев мочи с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам.

*Общий анализ мочи, посев мочи на флору с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам (n=106)* выполняли по стандартной методике. Подсчет колоний выполняли на микробиологическом анализаторе BIOMIC (США) с помощью компьютерной программы BIOMIC V3. Идентификацию возбудителей, определение родовой, видовой и типовой принадлежности проводили на микробиологическом анализаторе МикроТакс с помощью компьютерной программы МСТ 6 версия 6.00 SY-LAB (Австрия) и микротест систем API с компьютерной программой apiwebtmstandalone V 1.2.1 Biomerieux (Франция). Диагностически значимой считали бактериурию свыше  $10^5$  КОЕ в 1 мл. средне выпущенной порции мочи при отсутствии симптомов ИМВП,  $10^4$  КОЕ в 1 мл средней порции мочи при наличии симптомов ИМВП или в моче, взятой катетером.

*Ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей (n =106)* проводили всем пациентам с использованием секторальных датчиков с частотой 3,5 – 5 МГц на аппаратах «Toshiba Aplio MX» (Япония), «Philips EPIQ Elite» (Нидерланды). Исследование почек проводили полипозиционно с продольным и поперечным сканированием в сагиттальной и фронтальной плоскостях с измерением размеров ренальных структур (линейные размеры

почки, толщина паренхимы, размеры лоханки и чашечек). Правильность контуров, дифференцировку ренальной паренхимы на корковый и мозговой слои, стенки лоханки определяли в двухмерном режиме. Измерение толщины паренхимы и коркового слоя проводили в нескольких участках (в верхнем полюсе, среднем сегменте и нижнем полюсе). После оценки состояния почечной паренхимы проводили цветное доплеровское картирование (ЦДК). В режиме ЦДК оценивали положение внутрипочечных сосудов и степень васкуляризации паренхимы (рис. 1). Выполняли визуализацию мочеточника на достаточном протяжении. При исследовании мочевого пузыря оценивали его форму, толщину стенки, наличие эхопризнаков патологических включений в просвете. Выполнение УЗИ осуществляли при наполненном и опорожненном мочевом пузыре, что позволяло регистрировать наличие остаточной мочи (при норме не более 10%).

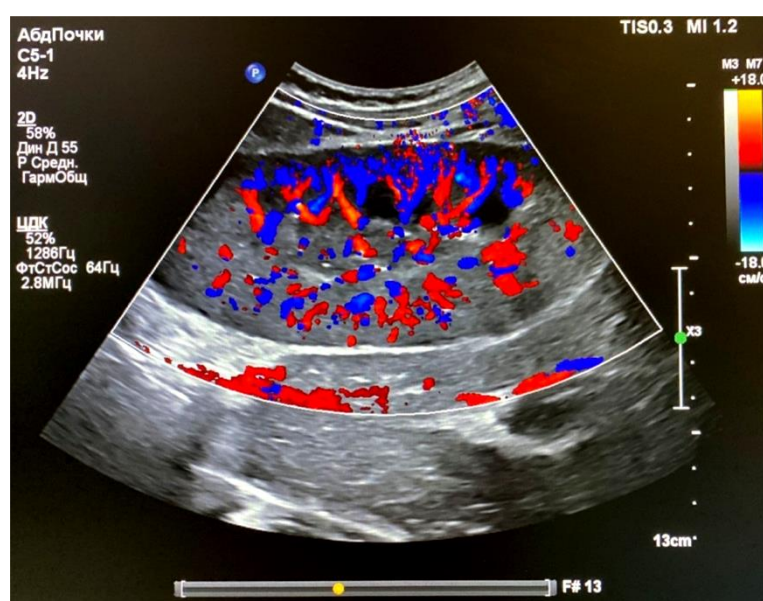


Рисунок №1

**УЗИ почки в режиме доплеровского картирования. Пациент З., с АРМ (ИБ №12008), сопутствующий диагноз - агенезия левой почки, викарная гипертрофия правой почки.**

Рентгенологические исследования выполнены на рентгеновских аппаратах General Electric Definium 6000 (США) и APELLEM (Франция). В зависимости от вида патологии в исследование включены

микционные цистуретрографии (МЦУГ), экскреторные урографии (ЭУ), клоакографии.

МЦУГ (n=27) выполняли под электронно-оптическим преобразователем (ЭОП) с целью диагностики ПМР и/или инфравезикальной обструкции. Перед проведением исследования пациент мочился, после чего устанавливался уретральный катетер Нелатона. После определения остаточной мочи через катетер вводился раствор хлорида натрия 0.9% с водорастворимым контрастным веществом (везипак, 76% урографин, омнипак, ультравист). Контраст вводился до появления позыва на микцию или исходя из расчёта физиологического объёма мочевого пузыря у детей раннего возраста (до трех лет). Регистрация пассивного рефлюкса, его степени проводилась под контролем ЭОП. Первый снимок выполнялся после «тугого» заполнения мочевого пузыря (рис. 2). Второй снимок мальчика выполнялся после удаления катетера в положении на правом боку с согнутой в коленном суставе правой ноги с целью визуализации уретры (на предмет наличия инфравезикальной обструкции и регистрации активного рефлюкса). Второй снимок девочкам выполнялся непосредственно после удаления уретрального катетера в исходном положении. В соответствии с международной классификацией (Р. Heikel и К. Parkkulainen, 1966) проводилась градация ПМР по степеням.



Рисунок № 2

**Пациент П. с АРМ, (ИБ №6715). Микционная цистуретрография.**

**Признаки левостороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса V степени в удвоенную почку.**

*Экскреторную урографию* (n=19) выполняли для оценки секреторно-эвакуаторной функции почек. С целью получения информации о наличии или отсутствии рентгеноконтрастных конкрементов исследование начинали с выполнения обзорного снимка, затем использовали контрастные препараты (везипак, омнипак, урографин, ультравист). Выполняли внутривенное введение контрастного препарата, с последовательным выполнением серии снимков (7, 15, 25, 50 минута) (Рис. 3). При нарушении уродинамики и отсутствии функции почек выполнялись отсроченные снимки (через 2 часа). Оценке подлежали: величина почек, форма, время и интенсивность заполнения контрастным веществом собирательной системы почек, время заполнения контрастом мочеточников, заполнение контрастом мочевого пузыря, его размеры и конфигурацию.



Рисунок № 3

**Пациент X. с АРМ (ИБ №1583). Экскреторная урография. Агенезия правой почки. Левосторонний уретерогидронефроз.**

*Клоакографию* (n=18) выполняли с целью оценки протяженности общего канала и уточнения топографо-анатомических взаимоотношений. Исследование проводили под ЭОП, в общий канал вводили водорастворимый контраст (везипак, омнипак, урографин) в разведении 1:4 с 0.9% раствором натрия хлорида. После контрастирования выполняли 2 снимка в прямой и боковой проекции.

*Рентгенографию пояснично-крестцового отдела позвоночника* (n=44) выполняли для диагностики патологии дистального отдела позвоночника в двух проекциях (прямой и боковой). Оценивали конфигурацию, анатомию и количество позвонков (Рис. 4).





Рисунок №4

**Пациент Т. С АРМ (ИБ №5713). Рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника. Гипоплазия крестца (определяются четыре крестцовых позвонка, пятый позвонок гипоплазирован), агенезия копчика.**

*Компьютерную томографию (n=10) выполняли на аппарате ToshibaAquilion 16 (Япония). В качестве рентгеноконтрастного препарата использовали Ультравист-370, в дозировке 1,2 мл/кг. Область исследования на уровне Th11-Th12 - L3. В ходе исследования получали поперечные срезы, на которых оценивали морфологию МВС и плотность тканей, измеряемую в единицах Хоунсфилда. Плотность паренхимы почки в норме варьирует от +30 до +40Н, в области почечного синуса от -80 до -100Н. Оценивали количество, расположение почек и мочеточников, а также состояние ЧЛС и мочеточников, конфигурацию мочевого пузыря (Рис. 5).*

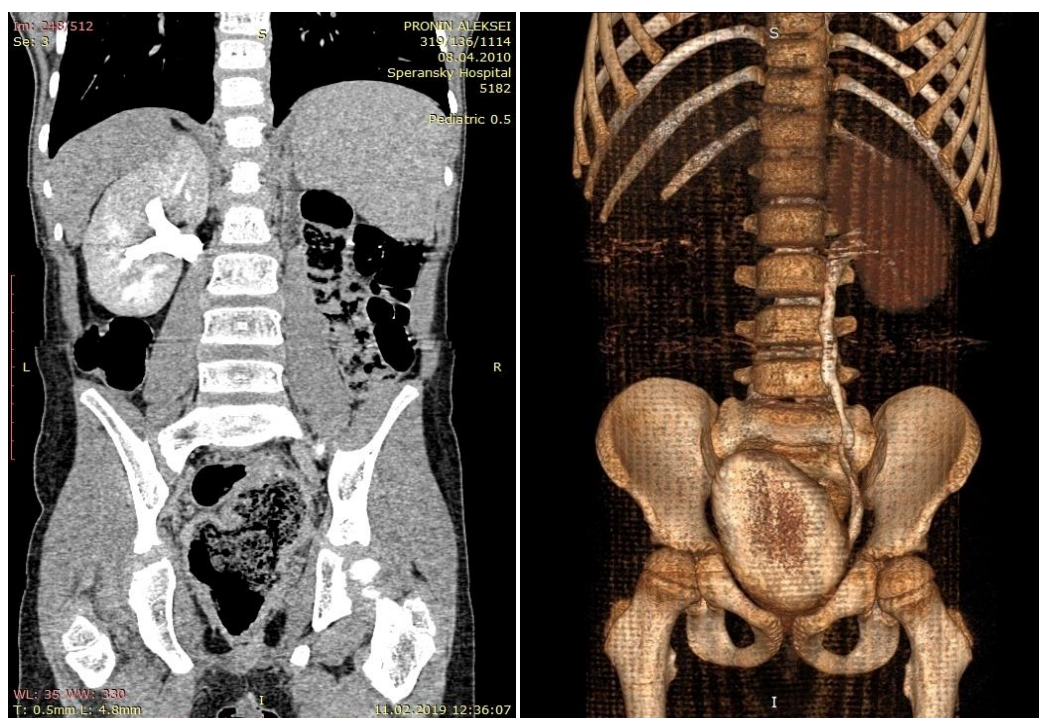


Рисунок № 5

**Ребёнок П. с АРМ (ИБ №1308) Компьютерная томография органов мочевыделительной системы с контрастным усилением (Ультравист в/в 50 мг). Агенезия правой почки, викарная гипертрофия единственной левой почки с сохранной функцией, умеренная пиелозктазии слева.**

*Динамическая нефросцинтиграфия* потребовалась двум пациентам. Исследование функционального состояния почек методом динамической нефросцинтиграфии проводилось на гамма-камере Dicom фирмы «Siemens» радиофармпрепарата ДТПА-Тс 99 (диэтилентриаминпентауксусная кислота, меченная  $^{99m}\text{Tc}$ ). Радиоизотоп вводился внутривенно. Регистрировали накопление и распределение нефротропного соединения, последующее его выведение по верхним мочевыводящим путям.

Для уточнения размеров, количества и расположения почечных рубцов одному пациенту с АРМ старше трёх лет провели *статическую нефросцинтиграфию с ДМСА*. При оценке полученных через 1-6 часов после введения радиофармпрепарата сцинтиграмм определяли следующие ренальные параметры: размеры, положение, форма, контуры, а также интенсивность и равномерность включения радиометки в паренхиму.

*Магнитно-резонансная томография* пояснично-крестцового отдела позвоночника (n=18) имела цель диагностики патологии спинного мозга и дистального отдела позвоночника. Использовали томограф Exelart Vantage, (Toshiba, Япония), индукция магнитного поля 1,5Тл. Для исследования использовали, входящую в комплект томографа 4-канальную спинальную катушку. В протоколе исследования использовали: сагиттальные проекции T1 ВИ spin-echo (TR/TE (мс), 350-650/ 11-30); сагиттальные, корональные и аксиальные проекции fastspin-echo T2- ВИ (TR/TE (мс), 3,000-4,000/76-108). При анализе результатов МРТ учитывали наличие объемных образований, элементов фиксации конуса спинного мозга, качественных и количественных изменений позвонков (Рис. 6).

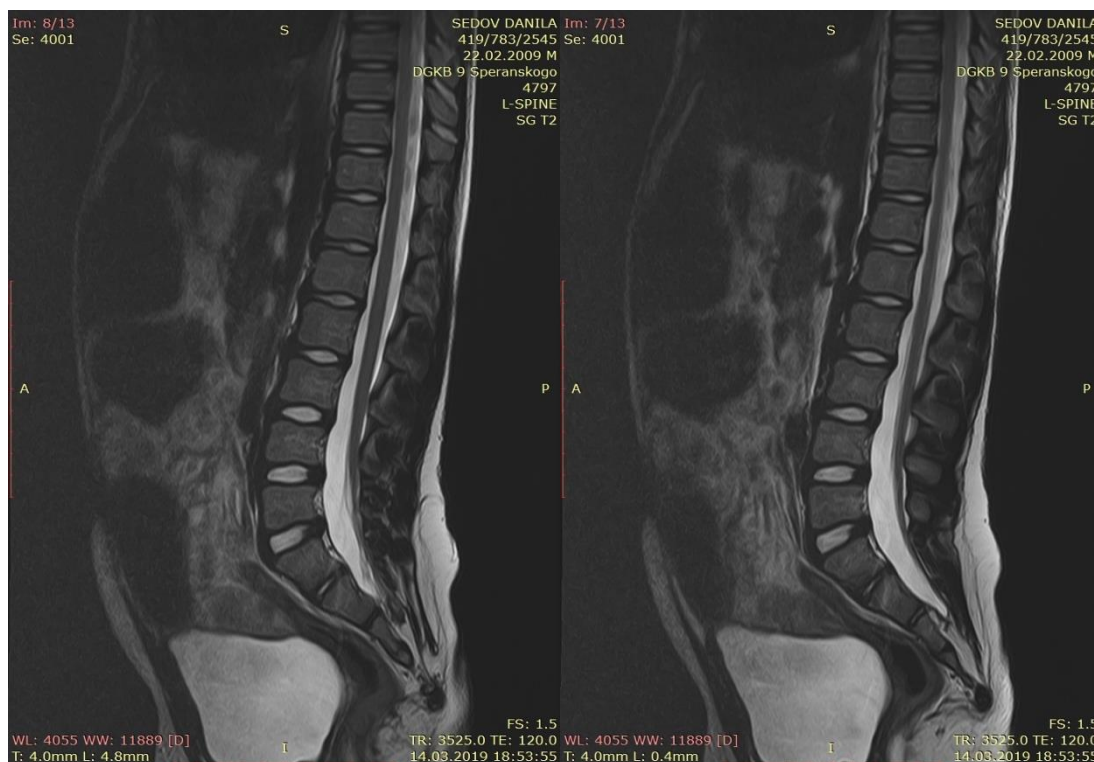


Рисунок № 6

**Пациент С. С АРМ (ИБ № 2545) Магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника. Установлен «синдром фиксированного спинного мозга».**

*Эндоскопическое исследование МВС.* В зависимости от клинической ситуации выполняли эндоскопию синуса клоаки (n=11) или

цистоуретроскопию (n=20). Исследование проводили под аппаратно-масочным наркозом в цистоскопическом кабинете или операционной. Использовали цистоскоп 8Ch с угловой оптикой 30° KarlStorz (Германия). Оценивали протяженность общего канала, также последовательно осматривали уретру, мочевого пузыря, влагалище и шейку матки (Рис. 7).

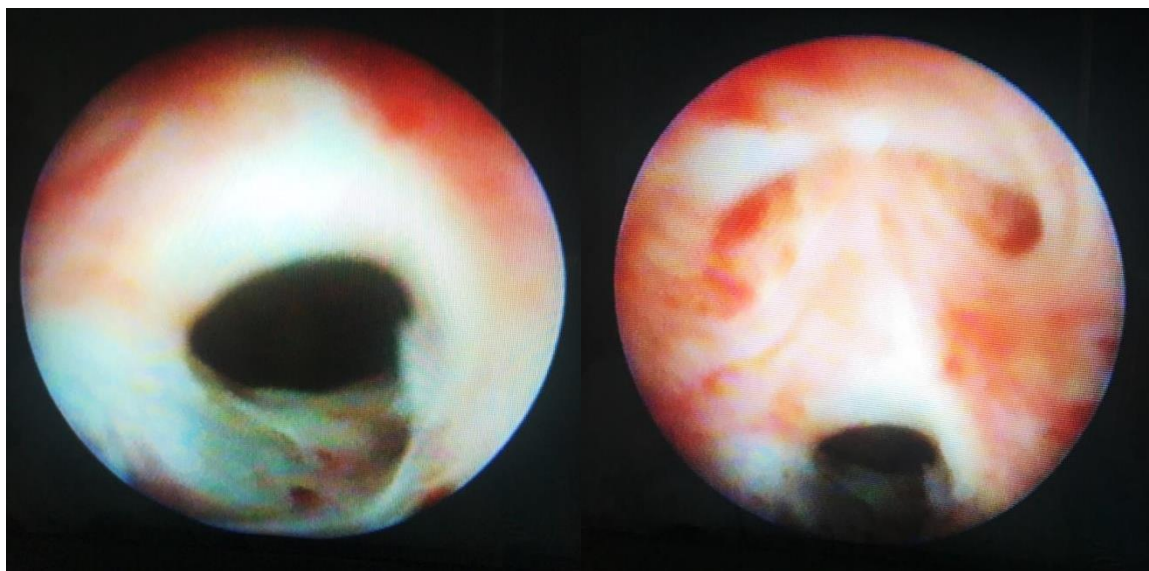


Рисунок №7

**Пациент Р. с АРМ, (ИБ № 11230). Цистоуретроскопия.**

**Ниже семенного бугорка по задней стенке уретры определяется вход в дивертикул уретры после коррекции ректоуретрального свища.**

Диагностика нарушения работы нижних мочевых путей проводилась на основе оценки *дневника мочеиспусканий*, а также *урофлоуметрии* (n=18).

Пациенты вели *дневники мочеиспусканий* в течение нескольких суток с учетом количества потребляемой жидкости. Дополнительно указывались данные о наличии болевого синдрома во время мочеиспускания, а также характера мочеиспускания (однофазное, двухфазное, свободное или с натуживанием). Рассчитывалась средняя эффективная ёмкость мочевого пузыря и количество мочеиспусканий за сутки. Урофлоуметрия выполняли на аппарате Solar (Нидерланды), оценивая этапность и объем мочеиспускания, среднюю и максимальную скорости тока мочи. Посредством цистометрии регистрировали внутрипузырное



давление в зависимости от степени наполнения мочевого пузыря в покое, а также при кашлевой пробе и мочеиспускании. Заключительным этапом цистометрического исследования выполнялась профилометрия уретры с определением давления закрытия уретры и её функциональной длины.

#### **2.4 Методика математического моделирования прогнозирования хронического пиелонефрита при аноректальных мальформациях у детей.**

С целью прогнозирования рисков развития хронической инфекции МВП, прогрессирующего снижения почечной функции у детей с различными АРМ в зависимости от варианта хирургической коррекции, сочетанной патологии МВС, на основе данных рутинной ультразвуковой и лабораторной диагностики в работе была предпринята разработка математической модели (совместно с детским урологом ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» И.Е. Старостиной, г. Москва). Математическая модель на основе метода логистической регрессии построена на базе программного комплекса Math CADС+. Нейросеть с «деревом решений» построена на базе пакета Skippy и IBMDataScienceexperience на языке Python. В основу исследования были положены данные проспективного углубленного анализа МВС у 106 детей (стр. 45), находившихся на стационарном лечении в ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского с 2016 по 2020 год. Средний возраст пациентов составил 6 лет 11 месяцев.

С точки зрения технологии математического моделирования, в исследовании был рассмотрен «нелинейный, неоднородный массив данных», каждому пациенту с АРМ соответствовал 21 «несвязанный параметр»: возраст, наличие хронического пиелонефрита в анамнезе, вид АРМ, наличие запоров, наличие сочетанной патологии позвоночника и спинного мозга, наличие сочетанной патологии МВС, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, ряд ультразвуковых параметров (толщина паренхимы в среднем сегменте, возрастной дефицит размера почки, размеры собирательной

системы), лабораторные данные общего и бактериологического анализа мочи, биохимические показатели крови.

Каждому параметру массива был присвоен определенный класс:

1. *Класс статичных параметров* - неизменные входные параметры (вариант АРМ, сочетанные пороки позвоночника и спинного мозга, МВС, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, наличие запоров).
2. *Класс переменных параметров* - вид оперативного вмешательства, бактериурия, лейкоцитурия, вид бактерии и ее титр, патология нижних мочевыделительных путей.
3. Класс параметров, непосредственно характеризующих значение переменной «РЕЗУЛЬТАТ» - наличие пиелонефрита в анамнезе, дефицит размера почки, креатинин, мочевины.

Учитывая величину и неоднородность массива, невозможность исключить скрытые взаимосвязи между параметрами, первичная оценка данных была проведена с использованием метода логистической регрессии.

#### **2.4.1 Первичная оценка данных пациентов с АРМ методом логистической регрессии.**

Определен набор значений, выполненных для каждого отдельно взятого пациента вектором свободных параметров  $X = [x_1 \dots x_n]$ , где  $n$  – количество параметров. Результат выражен переменной, где «0» - наличие хронического пиелонефрита «1» - отсутствие инфекционных осложнений со стороны МВС. Следовательно, в модели логистической регрессии, зависимость между исходом операции и измеренными параметрами корректно было выразить как:

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

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

Где  $z$  – промежуточная характеристика (векторная сумма всех параметров внутри класса) переменной «результат»,

$\epsilon$  – остаточная погрешность, определяемая малым размером выборки, неточностями измеренных значений,

$B = [b_0, b_1 \dots b_n]$  – вектор характеризующий значимость коэффициента, соответствующего каждому параметру

Определяя начальное значение вектора  $B$  как:

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

коэффициент будет определяться методом наименьших квадратов  $B =$

$(X^T W X)^{-1} X^T W u$ , где  $W$  – диагональная матрица весов  $w$ . Критерий

остановки работы уточняющего алгоритма:  $|B_{\text{текущее}} - B_{\text{предыдущее}}| \leq \Delta B$

По завершению работы алгоритма имели набор окончательных коэффициентов (Табл. №3).

Таблица №3

**Коэффициенты и величины, соответствующие каждому параметру при АРМ.**

| Коэффициент | Величина, которой он соответствует |
|-------------|------------------------------------|
| b0          | Свободный коэффициент              |
| b1          | Вариант АРМ                        |
| b2          | ХП в анамнезе                      |
| b3          | МВС                                |
| b4          | Позвоночник                        |
| b5          | Спинной мозг                       |
| b6          | Нейрогенная дисфункция             |
| b7          | Возбудитель                        |
| b8          | Степень бактериурии                |
| b9          | Лейкоцитурия                       |
| b10         | Толщина паренхимы                  |
| b11         | Возрастной дефицит размера         |
| b12         | Собирательная система              |
| b13         | Остаточная моча в %                |
| b14         | Креатинин                          |
| b15         | Мочевина                           |
| b16         | Вариант операции                   |
| b17         | Запор                              |

Как следует из таблицы №3, изначально предполагали, что наибольший вес будут иметь следующие коэффициенты:  $b_1$ ,  $b_2$ ,  $b_3$ ,  $b_{14}$ ,  $b_5$ ,  $b_6$ ,  $b_{10}$ ,  $b_{11}$ ,  $b_{13}$ ,  $b_{14}$ ,  $b_{16}$  (вариант АРМ, ХП в анамнезе, врожденный порок МВС, патология позвоночника, спинного мозга, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, толщина паренхимы почки, возрастной дефицит ее размера, наличие остаточной мочи, уровень креатинина и вид операции). Выделение основных коэффициентов с пониманием их «весовой характеристики», и как следствие, сокращение исходного массива данных, дало возможность осуществить второй этап моделирования.

#### **2.4.2 Построение математической модели на основе многослойной нейронной сети.**

Модель, построенная на основе многослойных нейронных сетей для преобразованного массива, включала «11 переменных», содержа один скрытый слой из 9 нейронов.

- Входными данными стали:
- Вариант АРМ
- Наличие ХП в анамнезе
- Сочетанная патология МВС
- Сочетанная патология позвоночника
- Сочетанная патология спинного мозга
- Тип нейрогенной дисфункции и патологические симптомы со стороны нижних мочевыделительных путей (энурез, дневное недержание мочи)
- Толщина паренхимы почки
- «Возрастной дефицит» размера почки
- Остаточная моча в процентном отношении от средне-эффективного возрастного объема мочевого пузыря
- Уровень креатинина
- Вид хирургического вмешательства



В качестве параметров, характеризующих значение переменной «РЕЗУЛЬТАТ» было принято решение использовать параметры: ХП в анамнезе (и функционально связанные значения общего, бактериологического анализов мочи) и дефицит размера почки. В итоге, исходная матрица корреляций объединила многие параметры (Рис. №8), что позволило провести исследование клинической оценки «дерева решений» при вариантах АРМ.

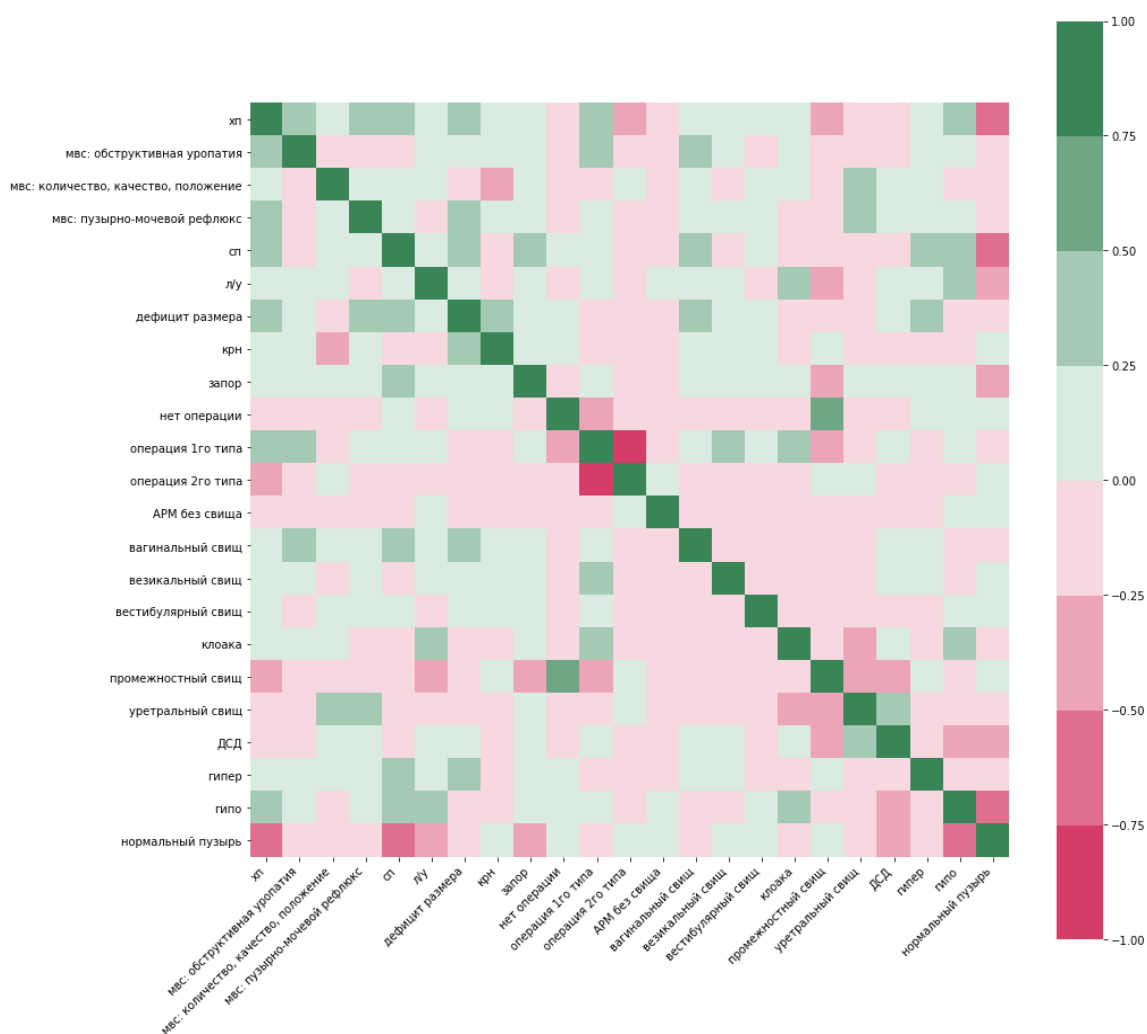


Рисунок №8

**Исходная матрица корреляций при прогнозировании хронического пиелонефрита у детей с АРМ**

## 2.5 Определение биомаркеров в сыворотке крови и моче. Методика и оценка результатов.

Для оценки степени активности воспалительного процесса в МВП у 54 детей с АРМ и без, в динамике ХП, выполнили определение в моче и крови (зав. ЦНИЛ Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского проф. Н.Б Захарова):

- *провоспалительных цитокинов*: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), растворимого рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA), прокальцитонина (P), моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1);
- *противовоспалительных цитокинов*: IL-10;
- *проангиогенного фактора* (VEGF).

Дополнительно в сыворотке крови исследовали уровни маркера активации воспалительного процесса - высокочувствительного С-реактивного белка (CRP). Первая группа пациентов (40), у которых АРМ сочетались с ХП в фазе обострения на фоне врожденные пороков МВП. Вторая группа – 14 детей с ХП в фазе обострения без АРМ. Группа контроля - 20 практически здоровых детей (стр. 45-46). Содержание молекулярных маркеров крови определяли натошак. Использовали пробирки Vacuette с активатором свертывания (кремнеземом) и разделительным гелем. Полученные аликвоты сыворотки крови размещали в пробирках с крышками "Эппендорф". Моча после гигиенического туалета наружных половых органов собиралась в специальный контейнер, далее центрифугировалась при 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут (на центрифуге ЦЛМН-Р10-01-«Электрон»), а надосадочная жидкость замораживалась в полипропиленовых пробирках «Эппендорф» с предварительным внесением 20 мкл консерванта ProClin 300 (SUPELCO, США). Образцы сыворотки крови и мочи хранили при температуре – 25°C до проведения анализа. Непосредственно перед анализом образцы биоматериала размораживали, перемешивали и центрифугировали 5 минут при 3000g на микроцентрифуге Elmi (SkyLine, Латвия). Биомаркеры сыворотки крови и мочи определяли методом

иммуноферментного анализа (ELISA) с наборами Вектор-Бест, Новосибирск, Россия, на иммуноферментном анализаторе StatFax 2010 (StatFax, США). Во всех образцах дважды определялся уровень биомаркёров. В наборах использовали «сэндвич» - вариант твердофазного иммуноферментного анализа (Рис. №9). Поликлональные антитела, специфичные для определенного цитокина были иммобилизованы в ячейках полистиролового планшета. Стандартные пробы с известным содержанием определенного человеческого цитокина и моча помещались в ячейки, цитокин связывался с антителами, добавляли биотинизированные моноклональные антитела, специфичные для определяемого цитокина.

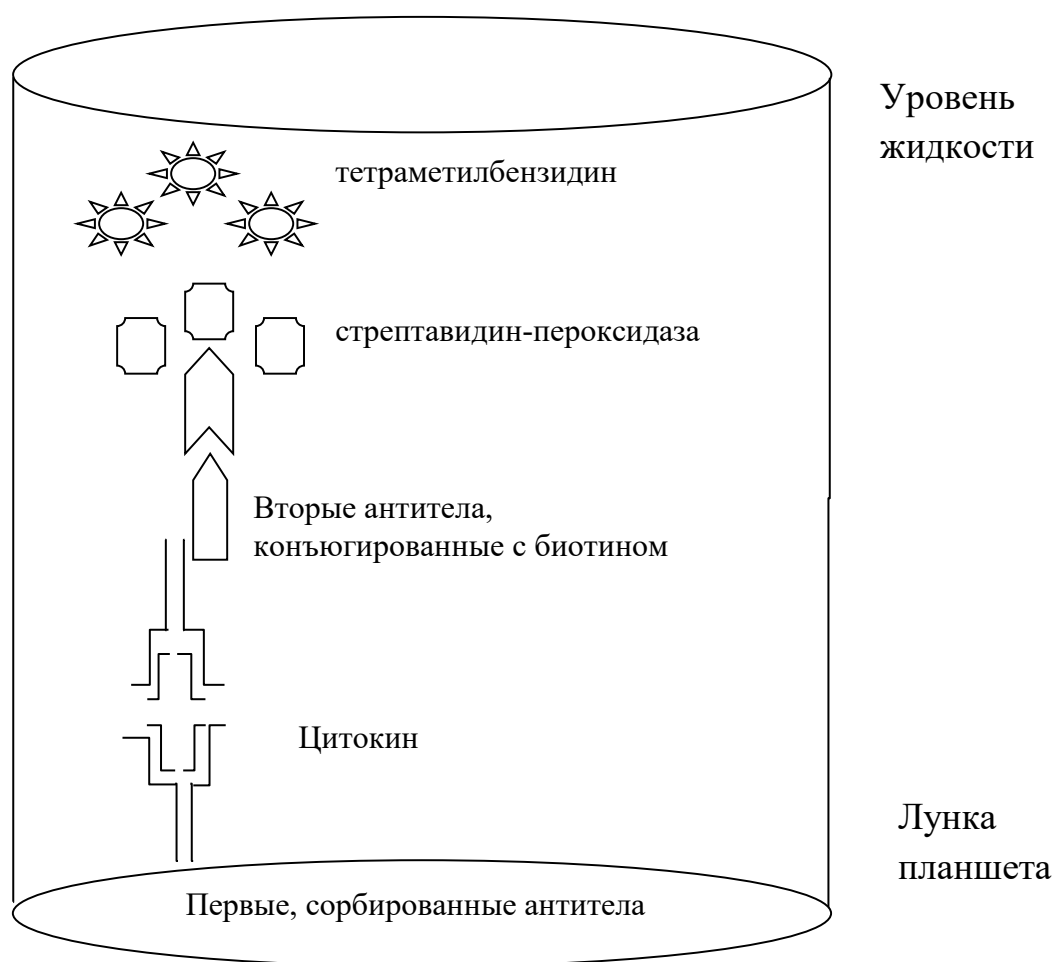


Рисунок №9

### Схема определения цитокинов методом твердофазного иммуноферментного анализа

После второй инкубации, биотинизированные антитела фиксировались к другой антигенной доминанте определяемого цитокина. После промывки добавляется стрептавидин-пероксидазный комплекс. Во время третьей инкубации стрептавидин, входящий в состав стрептавидин-пероксидазного комплекса, прикреплялся к биотину биотинизированных моноклональных антител, образуя четвертый фиксированный в ячейках планшета. После промывки в ячейки добавляли хромоген – смесь тетраметилбензидина (ТМБ) и перекиси водорода. Перекись водорода образовывала активный кислород, который окрашивал ТМБ в синий цвет. Интенсивность появления окраски, прямо пропорциональная количеству цитокина, измерялась фотоабсорбционным методом микропланшетным фотометром StatFax 2010 (StatFax, США).

Все полученные данные в ходе научного исследования подвергались статистическому анализу с использованием программы Microsoft.

### **ГЛАВА 3**

## **СОЧЕТАННЫЕ ПОРОКИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ, НЕЙРОГЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ УРОДИНАМИКИ И ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ ПРИ АНОРЕКТАЛЬНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЯХ У ДЕТЕЙ**

Причины возникновения бактериально-воспалительного процесса в МВП у пациентов с АРМ многообразны. В первую очередь, это высокая распространенность сочетанных пороков МВС, частота которых варьирует от 50% до 70%. Зачастую сочетанная патология МВС, осложнившаяся присоединением ИМВП, влияет на сроки хирургического лечения АРМ, смещая приоритеты в сторону коррекции пороков МВС. В генезе ИМВП особо значимо наличие уретрального, везикального свищей и персистирующей клоаки - сообщение между прямой кишкой и мочевым трактом способствует инфицированию мочи с первых дней жизни ребенка [Andrew R. Hong, Fernanda M. 2002; Méndez-Gallart R., Rodríguez-Barca P., 2014] и обуславливает воспалительный процесс в течение длительного

времени. Своевременно наложенная кишечная стома не всегда является гарантом профилактики инфицирования мочевого тракта, поскольку возможен заброс содержимого в дистальный сегмент, дисфункция стомы, требующая выполнения очистительных клизм, что способствует контактной или лимфогенной контаминации МВС кишечной флорой. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря на фоне патологии спинного мозга, дистального отдела позвоночника, скрытого спинального дизрафизма, также создают предпосылки для возникновения и персистенции воспалительного процесса в мочевых путях. Нарушения опорожнения с развитием мегаректум на этапе бужирования промежностных или вестибулярных свищей, нарушения дефекации после завершения хирургической коррекции АРМ - создают условия для колита, кишечной инфекции, транслокации микробов в МВС и развития пиелонефрита. Реконструктивные операции неизбежно сопряжены с риском повреждения нервных структур, с последующими функциональными нарушениями мочеиспускания и дефекации. Послеоперационные стенозы, дивертикулы уретры, дистопия ткани, также создают предпосылки для уродинамических нарушений, способствуют камнеобразованию и инфицированию мочевого тракта.

Научных исследований возможностей прогнозирования ИМВП, ее диагностики и лечения, особенно скрытых, латентных форм хронического пиелонефрита, хронической болезни почек у детей с АРМ немного [Höllwarth M.E., Sorantin E., 2001; Pio L., Piatelli G., Rossi A. et al., 2014; BuyukbeseSarsu S., Parmaksiz M.E., Cabalar E. et al. 2016]. Крайне важным является детальное обследование каждого пациента на этапах лечения АРМ, слаженная работа многопрофильной команды.

### **3.1 Клинические варианты аноректальных мальформаций. Врожденные мочекишечные соустья и инфицирование мочевыделительной системы.**

Изначально, был проведен сравнительный анализ диагностики, предоперационного обследования и хирургического лечения 291 пациента с

различными формами АРМ в возрасте от 1 суток до 17 лет, из них 166 (57%) мальчиков, 124 (42.6%) девочки, один ребенок с клоакой (0.34%) имел сочетанное 46ХУ-нарушение формирования пола (дифференциальная диагностика билатеральной дисгенезии гонад с персистенцией урогенитального синуса при дефиците андрогенов, «неполной маскулинизацией»), воспитываясь в женском гражданском поле.

По результатам исследования структуры патологии было установлено преобладание «свищевых форм» АРМ, при этом у значительной части пациентов выявлены ректо-урогенитальные соустья. Суммарно, 219 пациентов (75.2%) имели свищевые формы аноректальных пороков (Табл. №4). В структуре последних преобладали вестибулярные (n=55, 18.6%), уретральные свищи (n=43, 14.7%) и врожденные персистирующие клоаки (n=21, 7.2%). Значительно реже встречались вагинальные (n=16, 5.4%) и везикальные (n=8, 2.7%) свищи. Редко встречались ректо-урогенитальные соустья в виде врожденного ректального мешка I типа (n=1, 0.34%), H-образный уроректальный свищ в составе MURCS-синдрома (n=1, 0.34%), H-образный вагинальный свищ (n=1, 0.34%). АРМ без свищей диагностированы у 71 (24.3%) пациента. Таким образом, у каждого второго пациента с АРМ (49.8%, 145 детей) имелись свищи в урогенитальный тракт, что, без сомнений, предполагало инфицирование МВС и развитие воспаления.

Действительно, проведенный анализ свидетельствовал, что различные варианты ИМВП на этапах коррекции АРМ были диагностированы у 86 пациентов (29.5%). Логично, что при свищевых формах АРМ частота инфекции была выше (n=73) 33,1%, достигая 44,8% (65) у пациентов с АРМ и ректо-урогенитальных соустьях. В ситуациях АРМ без свищей ИМВП устанавливалась реже – 18,3% (n=13). Следует подчеркнуть, что анализ не позволял судить о скрытых, латентных, вариантах воспаления в МВС, которые клинически могли быть не менее значимы.

**Структура клинико-анатомических вариантов АРМ у 291 ребенка**

| Клинико-анатомические варианты АРМ                                         | Число      |            |
|----------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
|                                                                            | n          | %          |
| <b>Свищевые формы АРМ, 219</b>                                             |            |            |
| Врожденная персистирующая клоака                                           | 21         | 7.2        |
| Вестибулярный свищ                                                         | 55         | 18.9       |
| в том числе вестибулярный свищ при нормально сформированном заднем проходе | 8          | 2.7        |
| Ректоуретральный свищ (бульбарный, простатический)                         | 43         | 14.7       |
| Промежностный свищ                                                         | 74         | 25.4       |
| в том числе промежностный свищ при нормально сформированном заднем проходе | 5          | 1.7        |
| Вагинальный свищ                                                           | 16         | 5.4        |
| Н-образный вагинальный свищ                                                | 1          | 0.3        |
| Везикальный свищ                                                           | 8          | 2.7        |
| Ректальный мешок                                                           | 1          | 0.3        |
| Н - образный уретроректальный свищ в составе MURCS синдрома                | 1          | 0.3        |
| <b>АРМ без свища, 71</b>                                                   |            |            |
| Аноректальная агенезия без свища                                           | 57         | 19.5       |
| Стеноз прямой кишки                                                        | 3          | 1.0        |
| Анальный стеноз                                                            | 6          | 2.0        |
| Удвоение прямой кишки                                                      | 3          | 1.0        |
| «Прикрытый» неперфорированный анус                                         | 2          | 0.6        |
| <b>Всего</b>                                                               | <b>291</b> | <b>100</b> |

Исследование свидетельствовало о том, что в большинстве случаев ректо-урогенитальных соустьев ИМВП осложняла наличие врожденного порока МВС или нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. В то же время, у ряда пациентов было зарегистрировано рецидивирующее течение ИМВП (как правило, хронического пиелонефрита), без наличия сочетанных пороков. К примеру, у пациента с врожденным ректальным мешком I типа и двух пациентов с уретральными свищами рецидивы ХП отмечались как до разобщения мочекишечных соустьев, так и на этапе носительства кишечной петлевой стомы. Некупируемые лейкоцитурия и бактериурия сохранялись до радикальной коррекции АРМ у 4 пациентов: двух с вагинальными свищами

(в том числе, Н-образным свищом), одного с персистирующей клоакой, одного мальчика с везикальным свищом. Анализ показал, что суммарно частота ИМВП при ректо-урогенитальных соустьях без сопутствующей патологии МВС (органической или функциональной обструкции) составила 4.8% (n=7).

Отдельного внимания требовали пациенты со сложными АРМ - врожденными персистирующими клоаками (21, 7.2%), у которых сама анатомия порока предполагала инфицирование МВС. Необходимо было учитывать вариабельность морфологических составляющих, у шести пациентов при рождении было зарегистрировано интерсексуальное строение наружных гениталий (клиторомегалия, гипоплазия половых губ), что потребовало выполнения кариотипирования (46XX – 5, 46ХУ – 1). Протяженность общего канала у 11 пациенток составила менее 3 см, у 9 - от 3 до 5 см, у одной девочки установлена клоака без общего канала. Персистенция вагинального отростка клоаки выявлена у двух пациентов. Патологию внутренних гениталий диагностировали у 10 пациенток: удвоение матки и влагалища (n=8), аплазия влагалища (n=1), элементы семенного канатика с двух сторон и гипоплазированная мужская гонада справа выявлены у одного пациента с недифференцированным НФП.

Анализ свидетельствовал, что из 21 ребенка с клоакой у четырех в первые сутки жизни была отмечена инфравезикальная обструкция с развитием двухстороннего уретерогидронефроза, обусловленная компрессией мочевого пузыря уринокольпос. Всем им потребовались экстренные хирургические процедуры, направленные на отведение мочи: эпицистостомия (3), дренирование влагалища (1), установка постоянного уретрального катетера (1). Во всех случаях на фоне указанных мероприятий размеры ЧЛС сократились до значений близких к норме. У одной пациентки с клоакой и колостомой, до выполнения радикального этапа хирургического лечения, клинические проявления гидрокольпос возникли в возрасте 5 мес., когда родители заметили нарастающее увеличение размеров живота,



натуживание при мочеиспускании, отделение мочи малыми порциями и снижение суточного диуреза. При госпитализации по результатам УЗИ установлено, что объем мочевого пузыря достиг 700 мл. ЧЛС была расширена с обеих сторон, а компрессия пузыря обусловлена гидроколюпос. После постановки уретрального катетера – размеры ЧЛС сократились, и ребенок был подготовлен к радикальной коррекции порока.

Не всегда дети с клоаками имели ИМВП, обусловленную исключительно инфравезикальной обструкцией. В этих наблюдениях, подготовка пациентов к операции разобщения клоаки занимала длительный период времени, существенно влияя на тактику. Подобную ситуацию иллюстрирует *клинический пример №1*.

#### **Клинический пример №1**

**Пациентка О. (ИБ №11427) с клоакой и рецидивирующим течением пиелонефрита на фоне правостороннего уретерогидронефроза, конкремента правой почки.**

После рождения девочки О. была диагностирована VACTER-ассоциация: атрезия пищевода с дистальным трахеопищеводным свищом, дефект межжелудочковой перегородки сердца, АРМ врожденная персистирующая клоака, агенезия лучевой кости, множественные аномалии поясничных позвонков. В первые сутки жизни по месту жительства коллеги выполнили перевязку трахеопищеводного свища, эзофагостомию, гастростомию и наложили петлевую колостому. В первую неделю жизни ребенка были отмечены многократные эпизоды ИМВП, пиелонефрита. Девочка была дополнительно обследована, установлен правосторонний уретерогидронефроз с наличием конкрементов в правой почке. В возрасте 7 месяцев госпитализирована в ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского. Учитывая наличие множественных пороков развития, тактика лечения пациента определена консилиумом, принято решение о первостепенной коррекции угрожающих жизни состояний. Выполнена цистоскопия и стентирование правой почки. При цистоскопии визуализирована мутная среда, в правое

устье по проводнику под контролем УЗИ установлен мочеточниковый катетер pic-tail 5 Ch. Мочевой пузырь дренирован катетером Фолея. После стентирования размеры полостной системы правой почки сократились. Но, несмотря на стентирование лоханки почки, курсы антибактериальной, уrolитической терапии в динамике сохранялось расширение полостной системы, непрерывно-рецидивирующее течение ХП, в связи с чем была выполнена нефростомия справа. После нефростомии состояние ребенка улучшилось, чашечно-лоханочная система в значительной степени сократилась, однако конкременты сохранялись. Проведенный курс уrolитической терапии эффекта не имел. Учитывая наличие конкрементов, выполнена процедура нефроскопии справа, визуализированы слизисто-солевые сгустки, последние эвакуированы, выполнена смена нефростомического дренажа. Параллельно проведена цистоскопия и вагиноскопия. При вагиноскопии зарегистрировано наличие во влагалище гнойного содержимого (пиокольпос), в связи с чем последнее дренировано катетером Нелатона №8. Проведен повторный курс антибактериальной терапии, с последующим курсом уросептической терапии.



Рисунок №10

**Схема врожденного порока у пациента О. Врожденная персистирующая клоака. Впадение кишки в удвоенную матку.**

Следует отметить, что, когда перед радикальным этапом хирургического лечения, для уточнения анатомии порока, выполнили дистальную колостографию - контраст заполнил удвоенное влагалище (рис. 10), кишка впадала в удвоенную матку. По сути, сформировалась анатомическая ситуация, когда к длине общего канала в 5 см добавлялась длина влагалища, и уриногидрокольпос служил своеобразным патологическим резервуаром для персистирования инфекции. В определенной степени, патологическую ситуацию поддерживала и «петлеваястома, наложенная «низко», на последнюю петлю сигмовидной кишки, не обеспечивающая должной защиты locus minoris.

На фоне проведенного лечения, адекватного дренирования правой лоханки, мочевого пузыря и влагалища было отмечено купирование воспалительного процесса в мочевыводящих путях (сохранялась лишь умеренная лейкоцитурия и эритроцитурия), что позволило обеспечить выполнение радикальной коррекции порока. Тем не менее, в общей сложности, лечение ИМВП заняло 6 мес.

### **3.2. Сочетанные пороки развития мочевыделительной системы у детей с аноректальными мальформациями. Частота и варианты развития инфекции мочевыводящих путей и нарушений уродинамики.**

По результатам исследования 291 детей с АРМ сочетанные пороки МВС оказались установлены более чем у трети пациентов (n=105, 36%), при том, что у 15 пациентов присутствовала комбинация АРМ и патологии почек в составе VACTER-ассоциации. Из 219 пациентов со свищевыми формами АРМ, 88 пациентов имели ассоциацию с пороками МВС, что составило 40%. Частота пороков МВС при АРМ без свища составила 23.6% (n=17), в то время как при ректо-урогенитальных свищах достигала 51,7 % (n=75).

Анализ свидетельствовал, что из 105 пациентов «с сочетанными пороками МВС», у 80 (76.1%) на этапах коррекции АРМ был отмечен тот или иной вариант ИМВП, преимущественно рецидивирующее течение хронического пиелонефрита.

Частота ИМВП при разных анатомических вариантах АРМ различалась (Рис. 11). Так, пациенты с везикальными, уретральными свищами, персистирующей клоакой и ректальным стенозом имели ассоциацию с пороками МВС весьма часто (в 65-87.5% наблюдений). При АРМ с вагинальными и вестибулярными свищами частота патологии МВС составила 50% и 30%, соответственно. Обращало внимание, что при редких формах АРМ (стеноз ануса, удвоение прямой кишки, врожденный ректальный мешок I типа, Н-образный вагинальный свищ) не было зарегистрировано сопутствующих пороков МВС, однако у всех этих детей отмечался тот или иной вариант хронической ИМВП.

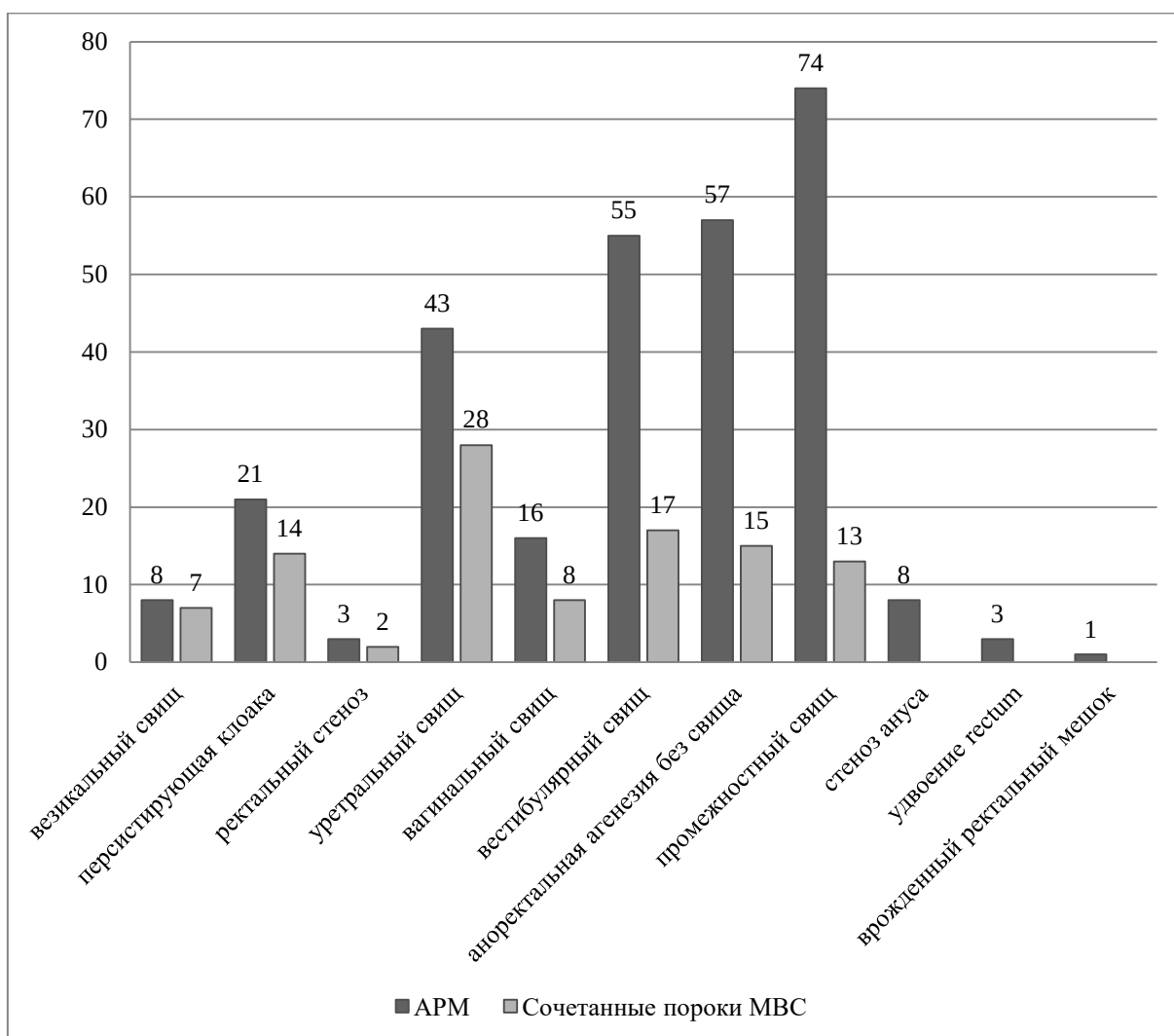


Рисунок №11

**Встречаемость сочетанных пороков мочевыделительной системы при клинко-анатомических вариантах аноректальных мальформаций**

В структуре 105 сочетанных пороков МВС (табл. №5) превалировали обструктивные уropатии (чаще регистрировался ПМР – 27.6% (n=29), гидронефроз 24.7% (n=26)) и агенезия почки 23.8% (n=25), несколько реже - дистопия почки (11.4%, n=12). Некоторые нозологии, такие как удвоение, атрезия уретры, атрезия мочеточника, экстрофия мочевого пузыря встречались в единичных наблюдениях. (Таб.№5)

Таблица №5

**Структура 105 сочетанных пороков мочевыделительной системы  
у 219 пациентов с аномалиями развития**

| Патология МВС                        | Количество пациентов |             |
|--------------------------------------|----------------------|-------------|
|                                      | п                    | %           |
| <b>ПМР</b>                           | <b>29</b>            | <b>27</b>   |
| <b>Гидронефроз</b>                   | <b>26</b>            | <b>24.7</b> |
| <b>Агенезия</b>                      | <b>25</b>            | <b>23</b>   |
| <b>Дистопия почки</b>                | <b>12</b>            | <b>11</b>   |
| Пиелэктазия                          | 11                   | 10.4        |
| Гипоплазия                           | 8                    | 7.6         |
| Аплазия                              | 1                    | 0.9         |
| Подковообразная почка                | 5                    | 4.7         |
| Галетообразная почка                 | 1                    | 0.9         |
| L – образная почки                   | 5                    | 4.7         |
| Удвоение почки                       | 8                    | 7.6         |
| Удвоение собирательной системы почки | 1                    | 0.9         |
| Мегауретер односторонний             | 5                    | 4.7         |
| Мегауретер двухсторонний             | 7                    | 6.6         |
| Атрезия мочеточника                  | 1                    | 0.9         |
| Уретероцеле                          | 3                    | 2.8         |
| Киста урахуса                        | 1                    | 0.9         |
| КЗУ                                  | 3                    | 2.8         |
| Удвоение уретры                      | 1                    | 0.9         |
| Атрезия уретры                       | 1                    | 0.9         |
| Стриктура уретры                     | 1                    | 0.9         |
| Экстрофия мочевого пузыря            | 1                    | 0.9         |
| Мультикистоз почки                   | 2                    | 1.9         |
| Мочекаменная болезнь                 | 2                    | 1.9         |
| <b>Всего</b>                         | <b>105</b>           | <b>100</b>  |

В исследовании был проведен анализ частоты встречаемости сочетанных пороков развития МВС и инфекции при различных вариантах АРМ.

*Везикальный свищ.* У 7 (87 %) из 8 пациентов с везикальным свищем диагностировали сочетанные пороки МВС, которые в большинстве случаев (n=6, 75%) были представлены обструктивными уropатиями (ПМР n=3, 37.5%, гидронефроз n=2, 25%). Аномалии качества («галетообразная», «подковообразная» почка) были отмечены у каждого четвертого пациента (n=2, 25%). Наличие сочетанного порока МВС у всех 7 пациентов осложнилось присоединением ХП (87%). У одного мальчика на фоне носительства колостомы в течение двух лет (радикально порок не скорригирован) без сочетанной патологии МВС отмечали стойкую лейкоцитурию, бактериурию и рецидивирование фолликулярного цистита, который удалось диагностировать только по результатам цистоскопии. Сочетанная патология репродуктивной системы выявили у трех мальчиков (37.5%): крипторхизм - 1 (12.5%), варианты гипоспадии – 2 (25%).

*Персистирующая клоака.* Сочетанные пороки МВС диагностированы у 14 из 21 пациенток с персистирующей клоакой, что составило 67% (Рис. 12). В структуре пороков также преобладали обструктивные уropатии - 71% (гидронефроз 35.7%, ПМР –21%) агенезия почки - 14.2 %. ИМВП отмечена у 13 девочек (62%), во всех случаях на фоне пороков МВС. Рецидивирующее течение ХП отмечено у 13 (61.9%) пациенток, у 2 (9.5%) - помимо ХП выявлен хронический цистит. Хроническая болезнь почек, как результат непрерывно рецидивирующего ХП, установлена у 4 (19%). Отметим, что в одном наблюдении клоаки порок МВС (подковообразная почка) не осложнился ИМВП.

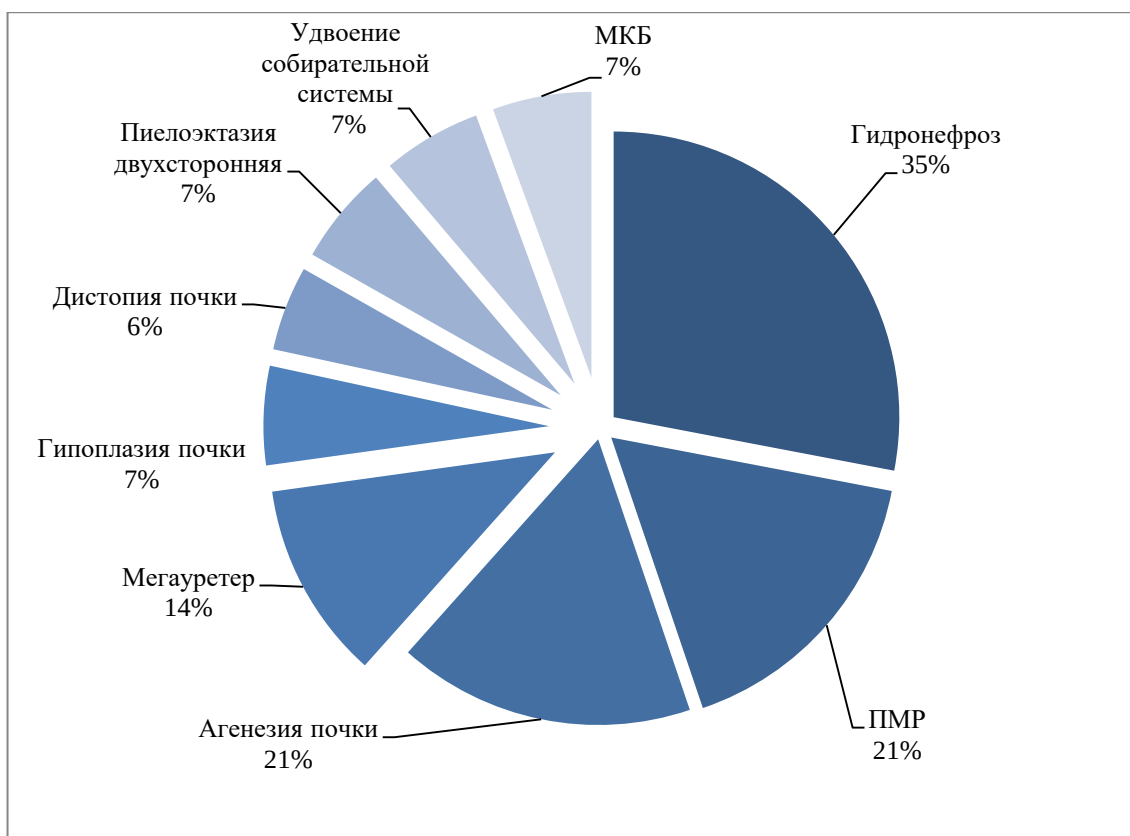


Рисунок №12

### Структура сочетанных пороков мочевыделительной системы у 14 пациентов с персистирующей клоакой

*Уретральный свищ.* Практически две трети пациентов с уретральным свищом ( $n=28$ , 65.1%) имели сочетание АРМ и патологии МВС, с явным преобладанием обструктивных уropатий в структуре пороков МВС ( $n=21$ , 49%); чаще всего диагностировали ПМР ( $n=11$ , 25.5%). Агенезия почки ( $n=8$ , 18.6%), различные варианты дистопии почки ( $n=6$ , 14%), аномалии качества и количества ( $n=6$ , 14%) встречались с меньшей частотой. Некоторые пороки МВС встречались в единичных случаях, к примеру, клапаны задней уретры диагностированы у трех (7%) пациентов. При этом, у всех этих детей был отмечен также двухсторонний гидронефроз с непрерывно рецидивирующим течением ХП, развитием ХПБ в раннем детском возрасте.

Также у двух пациентов на фоне клапанов задней уретры имело место развитие острой почечной недостаточности, что потребовало проведения заместительной почечной терапии у одного мальчика. Второму мальчику

проведена консервативная терапия почечной недостаточности, в связи с невозможностью проведения перитонеального диализа в виду наличия колостомы. ИМВП регистрирована у 26 (60.4%) пациентов из 43 пациентов. Непрерывно - рецидивирующее течение ХП было регистрирована у 25 пациентов, что составило 58.1% среди всех пациентов с уретральным свищом, и 75 % среди пациентов с уретральным свищом и сочетанными пороками МВС. Цистит выявлен у 1 ребенка (2.3%). Таким образом, именно в этой подгруппе пациентов ИМВП встречалась наиболее часто, и в большинстве наблюдений имела непрерывно-рецидивирующее течение.

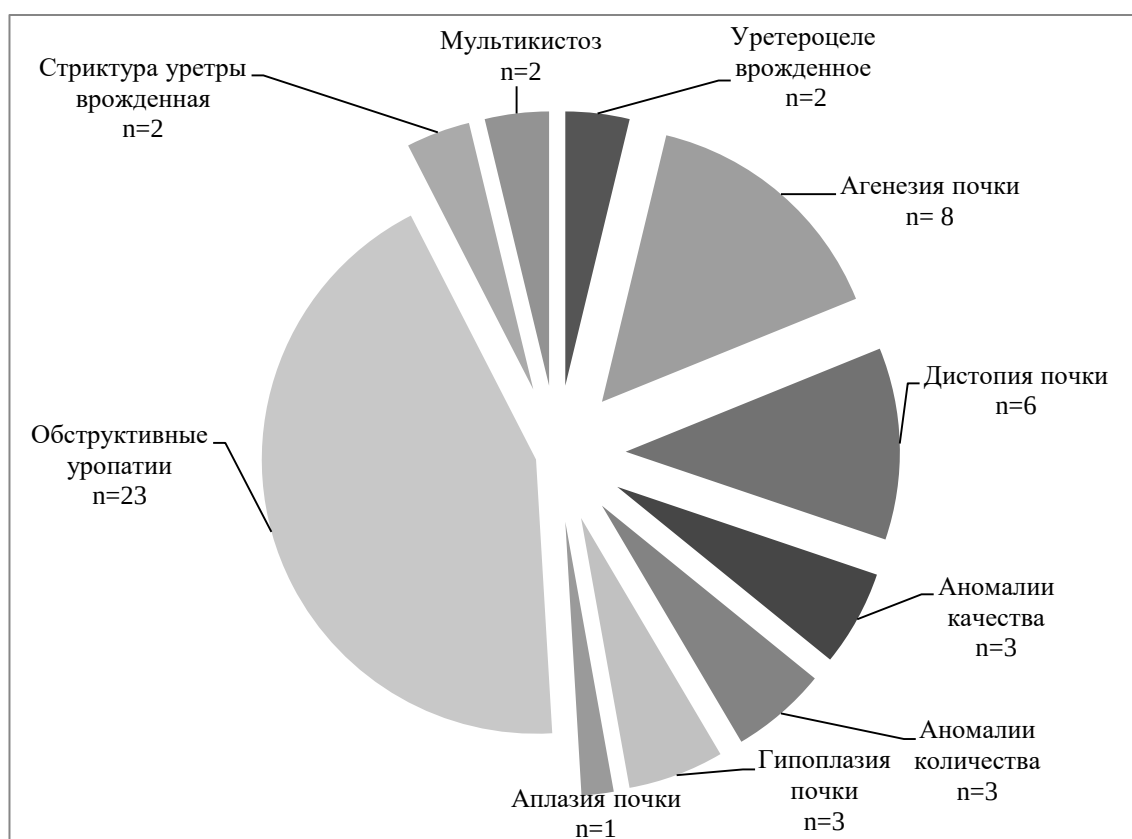


Рисунок №13

### Структура сочетанных пороков мочевыделительной системы у 28 пациентов с уретральными свищами

Сочетанная патология репродуктивной системы выявили у 14 (32.5%) мальчиков: крипторхизм (паховая эктопия, паховая ретенция) – 6, различные варианты гипоспадии – 7, удвоение мошонки – 1. Обращало на себя



внимание, что у трех мальчиков с простатическими свищами регистрировали рецидивирующие течение орхioэпидидимита на этапе носительства колостомы до выполнения радикальной коррекции порока.

*Вагинальный свищ.* При вагинальном свище сочетанные пороки МВС регистрировали у каждой второй девочки (n=8, 50%). В структуре пороков МВС с одинаковой частотой встречались агенезия почки (n=2, 12.5%), удвоение почки (n=2, 12.5%), гидронефроз (n=2, 12.5%) и обструктивный мегауретер (n=2, 12.5%). ПМР в этой группе пациентов встречался реже (6.5%, n=1). При этом, ИМВП диагностировали более, чем у трети пациентов - 43.7% (n=7), у подавляющего большинства отмечен ХП – 5, реже – некупируемая лейкоцитурия (2). Подчеркнем, что хроническая болезнь почек, тем не менее, развилась у двух девочек в раннем возрасте.

*Вестибулярный свищ.* При вестибулярном свище у 17 (30%) из 55 пациентов отмечена ассоциация с пороками развития МВС. Наиболее часто устанавливался ПМР (n=7, 12.7%), с одинаковой частотой - 7.2% встречался гидронефроз (n=4) и агенезия почки (n=4), реже - гипоплазия и дистопия почки 3.6% (n=2). ХП был выявлен у 12 человек, в каждом случае на фоне того или иного порока МВС, его частота составила 21% среди всех пациентов с вестибулярным свищом, и 70% среди детей с сочетанными пороками МВС.

*Промежностный свищ.* У каждого шестого пациента с промежностным свищом (n=13, 17.5%) выявлены сочетанные аномалии МВС. Практически с равной частотой (1.3 - 2.7%) встречались агенезия, гипоплазия, дистопия почки, гидронефроз и ПМР. В структуре пороков МВС преобладала пиелoэктазия (n=6, 8%). Частота ХП составила 10.8% (n=8), прочих вариантов ИМВП не зарегистрировано.

*АРМ без свища.* При данном варианте АРМ суммарная частота сочетанных пороков МВС составила 23.6% (n=17), при этом пациенты с анальным стенозом и удвоением прямой кишки не имели сочетанных пороков МВС. Удвоение прямой кишки выявлено у трех пациентов, у одной

девочки в составе синдрома каудальной дупликации (удвоение ануса, прямой кишки, толстой кишки, червеобразного отростка, удвоение влагалища, матки, мочевого пузыря и уретры). Сочетанные пороки МВС в этой группе пациентов отсутствовали. ХП выявлен у 1 мальчика с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря.

При безсвищевых формах АРМ, сочетанные пороки МВС чаще всего регистрировались у пациентов с ректальным стенозом (гидронефроз  $n=1$ , 33.3%, МКБ  $n=1$ , 33.3%), которые всегда осложнялись присоединением ХП, что составило 67%. Аноректальная агенезия без свища в 27% наблюдений ( $n=15$ ) сочеталась с пороками МВС, чаще с гидронефрозом ( $n=5$ , 8.9%). ПМР, обструктивный мегауретер и пиелозктазия встречались с одинаковой частотой - 3.5% ( $n=2$ ). ХП выявлен у 7 человек, у одного ребенка на фоне нейрогенной дисфункции.

Таким образом, по результатам сравнительного анализа было установлено, что частота сочетанных пороков МВС при АРМ составила 36%, при этом в группе ректо-мочевых соустьев частота повышалась до 51.7%, а при ректо-генитальных свищах – до 30-50 %. Наибольшую распространенность сочетанных пороков развития МВС регистрировали при везикальном свище (87%), персистирующей клоаке (67%), уретральном (65%) и вагинальном (50%) свищах. Суммарная частота ИМВП, осложнившей врожденный порок МВС, составила 76.1%. Очевидно, что подобные клинические соотношения определяли необходимость детального уро-нефрологического обследования каждого пациента с АРМ, его постоянного мониторинга и разработки системы прогнозирования течения ИМВП и хронической болезни почек, о чем свидетельствует и *клинический пример*.

#### **Клинический пример №2**

**Пациент Б. 4 мес. (ИБ № 11422/14).**

**Диагноз: аноректальная мальформация, уретральный (бульбарный) свищ. Носитель петлевой сигмостомы. Двухсторонний**

**уретерогидронефроз. Вторичный хронический рецидивирующий пиелонефрит. Выраженный очаговый нефросклероз с двух сторон со снижением объёма функционирующей паренхимы.**

При рождении диагностировали аноректальную мальформацию (Рис. 14). По месту жительства на третьи сутки жизни была наложена петлевая трансверзостома. После колостомии отмечено выделение мочи из дистального сегмента кишечной стомы.



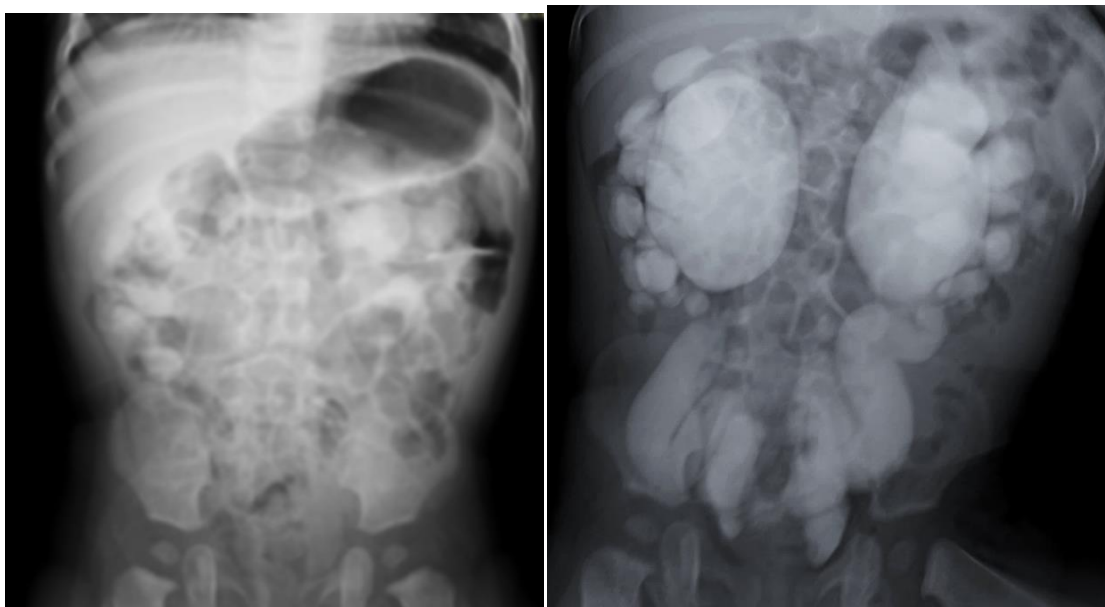
Рисунок № 14

**Внешний вид промежности пациента Б., 4 мес., с аноректальной мальформацией и уретральным свищом**

С первых дней жизни у ребенка отмечались неоднократные эпизоды задержки мочи, трудности при постановки уретрального катетера, в связи с чем был дополнительно обследован, коллегами был диагностирован «меатостеноз», потребовавший выполнения меатотомии на 7 сутки жизни. В возрасте одного месяца отмечали эпизод обострения пиелонефрита, госпитализирован в отделение реанимации по месту жительства с явлениями острой почечной недостаточности (мочевина 16.9 мл/л, креатинин 173 мл/л), уросепсиса (лейкоцитурия сплошь в поле зрения, бактериурия, метаболический ацидоз, рефрактерный к терапии). Клинико-лабораторные данные уже тогда свидетельствовали о почечной недостаточности: анемия - гемоглобин 71 г/л, гематокрит 20.8%, тромбоцитопения  $53 \times 10^{12}/л$ ), азотемия

(мочевина 19.3 мл/л, креатинин 140 мл/л) калий 4.8 ммоль/г, гипонатриемия 122 ммоль /г, декомпенсированный метаболический ацидоз ( $\text{BE}$  18.7,  $\text{HCO}_3$  8.5, имелись признаки нефрита (лейкоциты и бактерии сплошь, белок 0.63 г/л). СКФ по Шварцу 15 мл/мин/173 м<sup>3</sup>). Показатели функции почек были расценены, как пограничные, для решения вопроса о проведении заместительной почечной терапии. Учитывая отсутствие экстраренальных осложнений уремии и невозможность проведения перитонеального гемодиализа (наличие колостомы, диаметр катетера 6.5 Fr больше диаметра вен ребенка), было принято решение о проведении комплексной терапии ХБП IV ст.

После купирования явлений острой почечной недостаточности проведено комплексное обследование. По данным экскреторной урографии (Рис. №15) и компьютерной томографии отметили резкое снижение выделительной функции почек с обеих сторон. КТ - признаки инфравезикальной обструкции, кровоизлияния в правый надпочечник.



а)

б)

Рисунок №15

**Экскреторная урография пациенту Б., 4 мес.**

**Двухсторонний уретерогидронефроз со снижением функции почек.**

**а) 6 минута, б) 30 минута)**

Выполнена МЦУГ, данных за наличие пузырно-мочеточниковый рефлюкс нет. Определяется расширение задней уретры. Затёков контрастного вещества, свидетельствующих о наличии свища между мочевым пузырем и дистальным «слепым» отделом колостомы нет.

Проведена цистоуретроскопия – свищевые отверстия не выявлены. При выполнении пробы с метиленовым синим – выявлен уретральный свищ. Осмотрен нефрологом, диагноз: двухсторонний уретерогидронефроз. Дисплазия почек. Вторичный пиелонефрит, рецидивирующее течение.

После стабилизации состояния, в возрасте 4 мес. госпитализирован в НМИЦ Здоровья детей. Обследован, по данным УЗИ – отмечается выраженное двухстороннее расширение ЧЛС, установлен уретральный катетер Фолея №6, при постановке которого одномоментно выделилось около 150 мл. мутной мочи. На контрольном УЗИ, после установки постоянного уретрального катетера, размеры ЧЛС сократились. Отмечался рецидив пиелонефрита (лейкоциты сплошь в поле зрения, бактериурия - E.Coli 100000 КОЕ/ мл.), проведен курс парентеральной антибактериальной терапии с учетом чувствительности. На фоне проводимой терапии состояние улучшилось, нормализовались анализы мочи и показатели мочевины и креатинина. Выполнена заднесагиттальная аноректопластика по А.Рена. Интраоперационно подтверждено наличие ректоуретрального (бульбарного) свища. Послеоперационный период гладкий. Проведен курс профилактического бужирования.

В дальнейшем отмечались рецидивы хронического пиелонефрита 3-4 раза в год, ребенок неоднократно находился на обследовании и лечении в отделении урологии по месту жительства (г. Новокузнецк). Подтверждено наличием клапанов задней уретры, выполнено их рассечение. В возрасте одного года установлена хроническая болезнь почек I ст.

Данный клинический пример свидетельствует о наличии целого ряда предрасполагающих факторов, осложняющих патологию мочевыделительной системы: восходящее инфицирование мочевых путей, обусловленное

небольшим по диаметру ректоуретральным свищом; выделение мочи через дистальный сегмент стомы сопровождающиеся её абсорбцией в толстой кишке, с развитием гиперхлоремического ацидоза, интоксикации, что несомненно являлось усугубляющим в условиях развивающейся почечной недостаточности. Лечение такого пациента требовало работы команды специалистов, и не на всех этапах оказалось оптимальным.

### **3.3 Нейрогенные нарушения мочеиспускания, сочетанная патология спинного мозга у детей с аноректальными мальформациями. Значение в нарушении уродинамики и развития хронического пиелонефрита.**

Исходя из значения нарушений иннервации тазовых органов в функции прямой кишки и мочевого пузыря после коррекции АРМ, был проведен анализ сочетанной патологии спинного мозга, позвоночника и нейрогенных дисфункций мочевого пузыря. **Сочетанные пороки развития позвоночника** выявили у 62 (21.3%) пациентов. Самым распространенным вариантом патологии оказалась агенезия копчика, которая была диагностирована у каждого восьмого ребенка с АРМ (n=38, 13%). На втором месте по частоте была установлена гипоплазия крестца, n=24 (8.2%). Патология грудного (n=4) и поясничного (n=4) отдела позвоночника встречались значительно реже – по 1.3% (Табл. №6). Важно, что при «высоких», «супралевавторных», вариантах АРМ патология позвоночника закономерно встречалась чаще.

Различные **варианты патологии спинного мозга** выявили у 32 детей с АРМ, что составило 10.9%. Следует отметить, что, по всей вероятности, истинная частота патологии спинного мозга выше, и относительная гиподиагностика связана, главным образом, с отсутствием обязательного скрининга - МРТ позвоночника или сонографии у детей первых трёх жизни с АРМ. Об этом свидетельствуют и данные литературы. В то же время, в структуре сочетанных пороков преобладали различные варианты spina bifida (n=17, 5.8%); высокая выявляемость данной патологии была обусловлена отсутствием необходимости выполнения специальных методов

обследования. Но скрытый «спинальный дизрафизм» долгое время мог оставаться не диагностированным (Табл. №7).

Различные варианты **нейрогенной дисфункции мочевого пузыря** были установлены нами у 64 пациентов с АРМ, что составило 21.9%. У пациентов со свищами в урогенитальный тракт суммарная частота НДМП составила 30% (n=44), при промежностном свище – 9.4% (n=7) при безсвищевых формах – 18.5% (n=13).

Таблица №6

**Частота встречаемости вариантов сочетанной патологии позвоночника при различных аноректальных мальформациях**

| <b>Форма АРМ</b>                                            | <b>Сочетанные пороки позвоночника</b> |                                      |                           |                         |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|-------------------------|
|                                                             | <b>Аномалии грудных позвонков</b>     | <b>Аномалии поясничных позвонков</b> | <b>Гипоплазия крестца</b> | <b>Агенезия копчика</b> |
| Персистирующая клоака                                       | -                                     | 1                                    | 2                         | 6                       |
| Вагинальный свищ                                            | 1                                     | 1                                    | 5                         | 4                       |
| Н – образный вагинальный свищ                               | -                                     | -                                    | -                         | -                       |
| Вестибулярный свищ                                          | -                                     | -                                    | 1                         | 4                       |
| Ректоуретральный свищ                                       | 1                                     | -                                    | 3                         | 10                      |
| Везикальный свищ                                            | 1                                     | 1                                    | 1                         | 4                       |
| Н - образный уретроректальный свищ в составе MURCS синдрома | 1                                     | -                                    | -                         | -                       |
| Ректальный мешок I типа                                     | -                                     | -                                    | -                         | -                       |
| Промежностный свищ                                          | -                                     | 1                                    | 6                         | 6                       |
| Аноректальная агенезия без свища                            | -                                     | -                                    | 2                         | 2                       |
| Анальный стеноз                                             | -                                     | -                                    | 2                         |                         |
| Стеноз прямой кишки                                         | -                                     | -                                    | 2                         | 2                       |
| Удвоение прямой кишки                                       | -                                     | -                                    | -                         | -                       |
| <b>Всего</b>                                                | <b>4</b>                              | <b>4</b>                             | <b>24</b>                 | <b>38</b>               |

При этом чаще всего НДМП регистрировали у пациентов с персистирующей клоакой (n=12, 57%), везикальным (n=4, 50%), уретральным (n=18, 41%) и вагинальным свищом (n=5, 31%). При вестибулярном свище только у 9% (n=5) выявлены расстройства мочеиспускания. Примечательно, что при Н-образном вагинальном свище, уроректальным свище в составе MURCS синдрома, врожденном ректальном мешке I типа не выявили какого-либо варианта НДМП.

Таблица №7

**Частота встречаемости вариантов сочетанной патологии  
спинного мозга при различных аноректальных мальформациях**

| Форма АРМ                                                   | Сочетанные пороки спинного мозга |                      |                                       |                       |                             |               |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------|
|                                                             | Spina bifida                     | Spina bifida occulta | Синдром фиксированного спинного мозга | Липома спинного мозга | Дивертикул дурального мешка | Сирингомиелия |
| Персистирующая клоака                                       | 1                                | -                    | 1                                     | 2                     | -                           | -             |
| Вагинальный свищ                                            | -                                | 1                    | 2                                     | -                     | -                           | 1             |
| Вестибулярный свищ                                          | 1                                | -                    | -                                     | 1                     | -                           | -             |
| Ректоуретральный свищ                                       | 4                                | 1                    | 2                                     | 2                     | -                           | -             |
| Везикальный свищ                                            | -                                | -                    | -                                     | -                     | 1                           | -             |
| Н - образный уретроректальный свищ в составе MURCS синдрома | -                                | -                    | -                                     | -                     | -                           | -             |
| Ректальный мешок I типа                                     | -                                | -                    | -                                     | -                     | -                           | -             |
| Промежностный свищ                                          | 2                                | 1                    | 1                                     | 2                     | -                           | -             |
| Аноректальная агенезия без свища                            | 4                                | -                    | 1                                     | 1                     | -                           | -             |
| Анальный стеноз                                             | 2                                | -                    | -                                     | -                     | -                           | -             |
| Стеноз прямой кишки                                         | 2                                | -                    | -                                     | -                     | -                           | -             |
| Удвоение прямой кишки                                       | 1                                | 1                    | -                                     | 1                     | 1                           | 1             |
| <b>Всего</b>                                                | <b>17</b>                        | <b>4</b>             | <b>7</b>                              | <b>7</b>              | <b>2</b>                    | <b>2</b>      |



При АРМ без свища наибольшая частота НДМП выявлена у пациентов с ректальным стенозом и удвоением прямой кишки, она была равна 33.3% (n=1) в каждой группе. При аноректальной агенезии - 12.2 % (n=7). У пациентов с анальным стенозом, функциональные нарушения не регистрировали.

При врожденной персистирующей клоаке у 12 (57.1%) детей выявили различные варианты НДМП, все они были обследованы на этапах лечения после радикальной коррекции порока. При этом у 10 девочек установлена нейрогенная дисфункция мочевого пузыря: арефлекторный мочевой пузырь n=2, гипорефлекторный тип n=10.

При вагинальном свище у 5 (31%) установлена НДМП: детрузорно-сфинктерная диссенергия (1), гипорефлекторный тип (3), гиперрефлекторный тип (1). В каждом наблюдении подтверждена сочетанная патология спинного мозга и/или дистального отдела позвоночника. Важно, что частота хронического пиелонефрита на фоне нейрогенных нарушений у этих детей составила 31%.

При везикальном свище, 4 пациентам установлен диагноз НДМП: гипорефлекторный тип – 3, гиперрефлекторный тип – 1. У одного мальчика капельное подтекание мочи впервые выявили в 4-летнем возрасте.

При уретральном свище, у 12 (27.9%) установлен диагноз НДМП, в подавляющем большинстве выявлена гиподисфункция: гипорефлекторный тип – n=17, гиперрефлекторный тип n=2.

При промежностном свище, частота НДМП была значительно ниже в сравнении с пациентами с ректо-урогенитальными соустьями, составив 9.4% (n=7): гипорефлекторный тип (6), гиперрефлекторный тип (1).

При АРМ без свища частота НДМП составила – 12.7% (n=7): гипорефлекторный тип (5) и гиперрефлекторный (2) типы. Среди пациентов с удвоением прямой кишки только в одном случае установлена НДМП по гипорефлекторному типу.

Подводя определенный итог, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря осложнилась присоединением хронического пиелонефрита у 56 пациентов из 64, что составило 87,5%, и было очень значимо. В особых клинических ситуациях хирургическая тактика в отношении АРМ была полностью подчинена протоколу коррекции уро-нефрологических проблем.

### **Клинический пример №3**

**Пациентка Э., 9 лет (ИБ № 10242).**

**Диагноз: АРМ, промежностный свищ. Спинномозговая грыжа в сочетании с липомой крестцово-копчикового отдела вертебрального канала. Фиксированный спинной мозг. Смешанная нейропатия нижних конечностей. Состояние после хирургического лечения: иссечения липомы интра - и экстравертебральной локализации, устранения фиксации спинного мозга, пластики твёрдой мозговой оболочки. Незаращение дужек  $S_I - S_{IV}$ . Рудиментарный  $S_V$ . Агенезия копчика. Нарушение функции тазовых органов. Нейрогенный гипертоничный мочевой пузырь. Сфинктеральная недостаточность. Недержание мочи императивное, стрессовое. Энурез.**

Из анамнеза - при рождении была диагностирована АРМ с промежностным свищом, а также спинномозговая грыжа в сочетании с липомой позвоночного канала крестцово-копчикового отдела. Учитывая удовлетворительное опорожнение через свищ, первым этапом выполнена коррекция нейрохирургической патологии. В возрасте 1 года выполнена операция – иссечение липомы интра - и экстравертебральной локализации, устранение фиксации спинного мозга, пластика твёрдой мозговой оболочки. После данной операции появилось недержание мочи. Ввиду наличия нейрохирургической патологии, нарушения функции тазовых органов, устранение АРМ признано нецелесообразным. В возрасте трех лет впервые выявили изменения в анализах мочи – лейкоцитурию, бактериурию, обострения пиелонефрита 5-6 раз в год. В возрасте 9 лет девочка впервые обследована в ДГКБ №9 им. Сперанского Г.Н., объективно: ягодичные

мышцы развиты удовлетворительно (Рис. 16). В должествующем месте ануса определяется анальная ямка, последняя выражена хорошо. При пальцевом раздражении определяются сокращения волокон анального сфинктера. Кпереди от анальной ямки расположено отверстие промежностного свища, последнее частично (больше по задней полуокружности) окружено волокнами анального сфинктера. Сфинктер смыкается не полностью. При пальцевом исследовании отверстие промежностного свища свободно проходимо для указательного пальца, ампула прямой кишки заполнена плотными каловыми массами. Ректальная чувствительность отсутствует. Позыв на дефекацию не чувствует. Самостоятельного стула нет. Стул посредством ручной эвакуации каловых камней 1 раз в 2 дня, мягкий и жидкий кал, газы не удерживает. Чувствительность в нижних конечностях отсутствует, не ходит, передвигается с помощью инвалидного кресла.



Рисунок №16

**Внешний вид АРМ, промежностного свища у пациентки Э., 9 лет**

Девочка самостоятельно мочится по императивному позыву по 10-25-30-50 мл., упускает мочу до 25 раз в день, лежа накапливает до 100-120 мл. Позыв непостоянный и неотчетливый, всегда императивный, во время которого

упускает мочу. В ночное время отмечается недержание мочи. В ДГКБ им. Г.Н. Сперанского (отделение нейроурологии, отделение плановой хирургии) проведено комплексное обследование - установлено наличие лейкоцитурии (лейкоциты 50-60 в поле зрения, бактериурия 7900 клеток/мкл.), в моче выделена культура *E.Coli* в количестве  $10^5$  КОЕ. По результатам УЗИ МВС - объем мочевого пузыря 100 мл., определяются признаки хронических воспалительных изменений - стенки псевдотрабекулярны, полость анэхогенна. Мочеточники не визуализируются. Размеры почек в пределах возрастной нормы, чашечно-лоханочная система не расширена. Кортико-медуллярная дифференцировка выражена хорошо. Контур полости систем огрублены. При ЦДК кровоток прослеживается до капсулы, равномерный, симметричный.

Выполнена цистография на объеме 100 мл. Мочевой пузырь шаровидной формы, контур ровный, нечеткий, шейка провисает на 1 см. от верхнего края лона, при микции на 2 см. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс не выявлен. При рентгенографии подтверждено незаращение задней дужки L<sub>v</sub> и всех тел крестцовых позвонков в виде широкой щели (Рис. 17).

Проведена неинвазивная оценка мочеиспускания. По данным урофлоуметрии регистрировался «абдоминальный тип мочеиспускания» (средняя скорость 3мл/сек, макс скорость - 5мл/сек на объеме 33мл, остаточная моча 30мл.) Цистоманометрия - на объеме 100 мл. утечка, Р: 13-17мм. РЦМ, на фоне лечения (дриптан), лежа боль в животе, без позыва 229 мл, Р макс 92мм, ТД 0,39 мм/мл. Сидя боль в животе 227 мл, Р: макс 64мм, ТД 0,21 мм/мл.

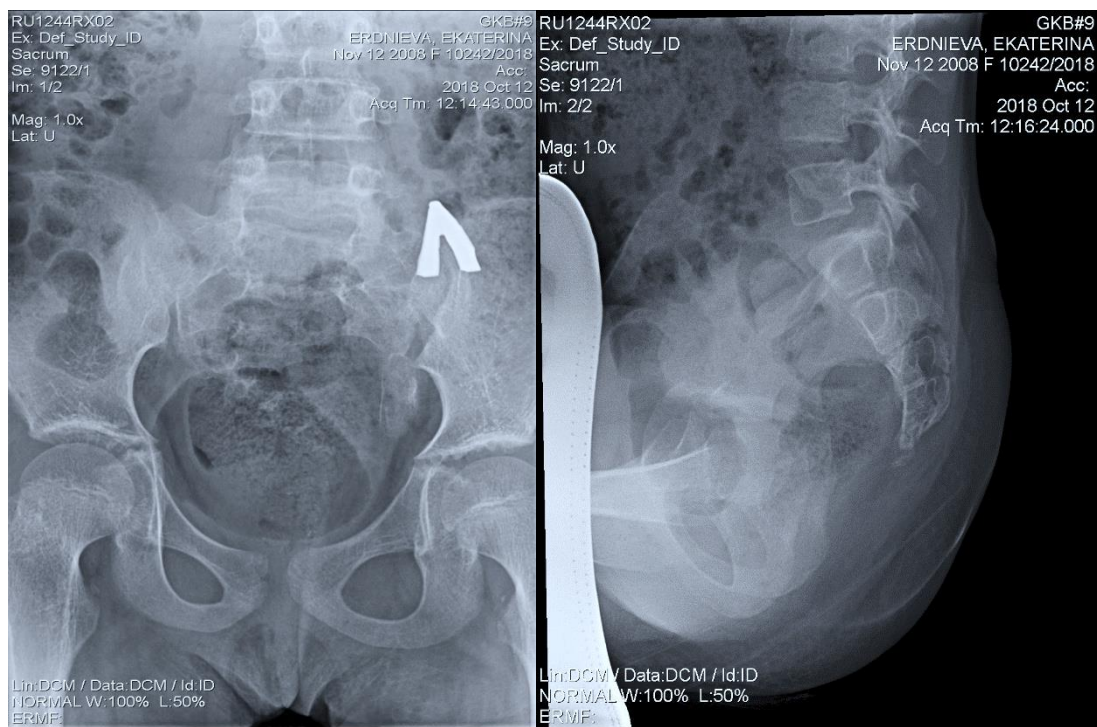


Рисунок №17

**Рентгенография крестцово- копчикового отдела позвоночника у пациентки Э., 9 лет. Незаращение задней дужки L5 и всех тел крестцовых позвонков в виде широкой щели**

При цистоскопии (Рис. №18) был свободно введен цистоскоп №12 Ch: остаточной мочи около 100мл, отмечается бактериальный запах мочи. Среда прозрачная с «хлопьями». Слизистая мочевого пузыря умеренно гиперемирована. Сосудистый рисунок не усилен. В области треугольника Льео налет слизи в небольшом количестве. Устья в пределах треугольника, края покрыты слизью. Шейка смыкается неплотно. Позыв на микцию определяется на объеме 100 мл. Уретра без особенностей.

Было проведено комплексное лечение, девочка переведена на режим периодической катетеризации мочевого пузыря каждые три часа, на фоне которой анализы мочи нормализовались. Также на фоне периодической катетеризации продолжительность «сухих» промежутков достигла до трех часов. Было принято тактическое решение об индивидуальном режиме очистительных клизм (ежедневно 1 раз в день), что привело к стойкому улучшению - на фоне клизм опорожнение стало удовлетворительным, в

перерыве между клизмами – каломазанья не отмечалось. От хирургической коррекции АРМ в данной ситуации решено было воздержаться.



Рисунок №18

**Цистоскопия пациентки Э., 9 лет с АРМ и промежностным свищом.**

**Гиперемия слизистой оболочки мочевого пузыря. Среда с «хлопьями»**

Пациентке было выполнено контрольное обследование через год. На фоне назначенного лечения за этот период времени было отмечено три эпизода лейкоцитурии, в моче периодически диагностировали бактериурию, но титр бактерий в значительной степени уменьшился (*E.Coli*  $10^2$  КОЕ). Самостоятельно мочится по позыву и напоминанию, а также выводит мочу катетером по 110-200 мл. 4-6 раз в день. По два-три эпизода ночного недержания мочи зарегистрированы 2-3 раза в неделю. Очистительные клизмы эффективны.

**3.4 Развитие инфекции мочевыделительной системы у детей с промежностными свищами, эктопией ануса и вестибулярными свищами и бужированием свищей.**

Предполагая возможное значение в развитии ИМВП этапа бужирования «низких свищей» АРМ, из 129 детей с промежностными и вестибулярными свищами до радикального этапа хирургической коррекции

аноректального порока обследовали предметно 25 пациентов (промежностный свищ  $n=11$ , вестибулярный свищ  $n=14$ ).

Все пациенты вестибулярным свищом находились на этапе бужирования, их возраст составил от нескольких суток до 2 лет. Из 11 пациентов с промежностными свищами - 5 не были оперированы, одна девочка по причине нормального опорожнения, остальные имели тяжелые сочетанные пороки ЦНС. Всем им детям ежедневно проводились очистительные клизмы. В ходе исследования обратили внимание на осложнения в виде низкой кишечной непроходимости с развитием энтероколита на четвертые сутки жизни, потребовавшее наложение кишечной стомы, у одного мальчика.

Из 18 пациентов, находившихся на бужировании, мегаректум в той или иной степени была зарегистрирована у 11, при этом у всех детей в анализах мочи отмечалось умеренная лейкоцитурия, был положительный посев на флору. У 1 мальчика на фоне некорректного бужирования (бужирование проводилось один раз неделю, стул один раз в 3-4 дня) при поступлении в клинику отмечена клиника «калового завала». Риск возникновения обструктивного энтероколита обосновал операцию наложения колостомы перед радикальным этапом промежностной реконструкции.

Таким образом, ИМВП закономерно сопровождала бужирование вестибулярных и промежностных свищей у пациентов с АРМ, а также, вполне вероятно, была обусловлена формирующейся мегаректум, запорами и транслокацией кишечной флоры в мочевые пути.

### **3.5 Развитие инфекции мочевыделительной системы у детей с аноректальными мальформациями – носителями кишечных стом.**

Следуя прежней логике исследования, на этапе носительства кишечной стомы обследовали 42 пациента с АРМ, из них до радикальной коррекции порока – 38 детей (Табл. 8). Отметим, что после радикальной коррекции АРМ были обследованы четыре ребенка, всем повторная колостомия была выполнена в связи с осложнениями и необходимостью повторных реконструктивных операций.

При проведении сравнительного анализа развития ИМВП было важно, что подавляющему большинству пациентов (n=35) были наложены петлевые стомы (сигмостома n=30, транверзостома n=4, илеостома n=1). Терминальные стомы на различном уровне наложены 5 детям (илеостома n=1, транверзостома n=1, сигмостома n=3). Раздельная сигмостомия выполнена только двум пациентам.

Таблица №8

**Структура 42 пациентов с АРМ – носителей кишечных стом**

| Вид аноректального порока    | Илеостома терминальная | Илеостома петлевая | Трансверзостома петлевая | Трансверзостома конечная | Сигмостома петлевая | Сигмостома раздельная | Сигмостома конечная |
|------------------------------|------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
| Клоака (n=7)                 |                        |                    | 1                        | 1                        | 3                   |                       | 2                   |
| Вагинальный свищ (n=3)       |                        |                    | 1                        |                          | 2                   |                       |                     |
| Вестибулярный свищ (n=7)     | 1                      |                    |                          |                          | 6                   |                       |                     |
| Везикальный свищ (n=3)       |                        |                    |                          |                          | 3                   |                       |                     |
| Уретральный свищ (n=10)      |                        |                    | 1                        |                          | 8                   |                       | 1                   |
| ВРМ I типа (n=1)             |                        | 1                  |                          |                          |                     |                       |                     |
| Промежностный свищ (n=5)     |                        |                    |                          |                          | 5                   |                       |                     |
| Аноректальная агенезия (n=4) |                        |                    |                          |                          | 3                   | 1                     |                     |
| Стеноз rectum (n=2)          |                        |                    | 1                        |                          |                     | 1                     |                     |
| Всего (n=42)                 | 1                      | 1                  | 4                        | 1                        | 30                  | 2                     | 3                   |

В ходе исследования была установлена ИМВП на этапе носительства стомы у 22 пациентов, что составило 52.3%. Среди них подавляющее большинство пациентов имели мочекишечные соустья (n=15), частота ИМВП на носительстве стомы у пациентов данной группы составила - 71%. При ректогенитальных (n=3) и промежностном (n=2) свищах ИМВП встречалась реже – в 30% и 40%, соответственно. При ректальном стенозе обострение ХП



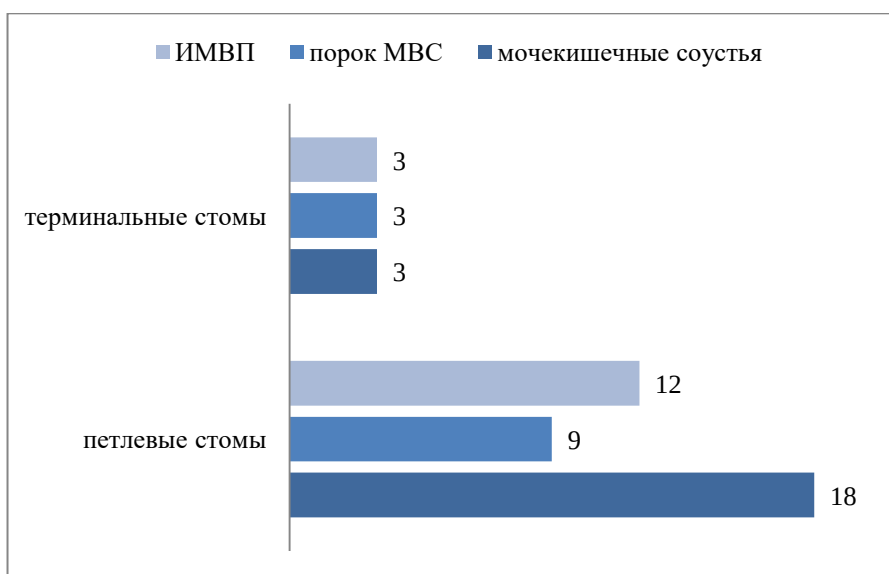
отмечено у двух пациентов, в каждом случае была выявлена сочетанная патология МВС. Примечательно, что при аноректальной агенезии ни у одного пациента вне зависимости от наличия патологии МВС не отмечали обострений ИМВП. Таким образом, общая частота ИМВП при АРМ без свища составила 25%.

В последнее время предпочтительным видом колостомии является раздельная сигмостома, которая препятствует забросу кишечного содержимого в дистальный сегмент. Анализ частоты ИМВП у наших пациентов в зависимости от вида кишечной стомы, показал, что при терминальной стоме рецидивы ИМВП были отмечены в 67% наблюдений (4 из 6), при петлевых стомах – в 48.5% (17 из 35), а при раздельных колостомах - условно, в 50% (1 из 2). Генез ИМВП представлялся многофакторным, главной причиной оставалась персистенция моче-кишечных соустьев. К примеру, петлевые кишечные стомы были наложены 35 пациентам (сигмостома n=30, транверзостома n=4, илеостома n=1), из них 17 пациентов имели ИМВП (48.5%), но среди них детей с ректо-урогенитальными соустьями оказалось подавляющее большинство – 15 (с промежностным свищом – 1, с ректальным стенозом – 1).

Сочетанные пороки МВП выявлены у 13 из 17 пациентов. У четырех пациентов не было какой-либо сочетанной патологии МВС, однако у трех отмечено непрерывно рецидивирующее течение ХП на фоне заброса кишечного содержимого в дистальный сегмент стомы (два мальчика с везикальным свищом и один с врожденным ректальным мешком I типа). В одном случае потребовалась разобщение сегментов кишечной стомы, в остальных случаях ремиссии удалось достигнуть после разобщения мочекишечного соустья (радикальная коррекция порока). Буллезный цистит и некупируемая лейкоцитурия при везикальным свище выявлены на фоне длительного носительства петлевой сигмостомы в течении двух лет.

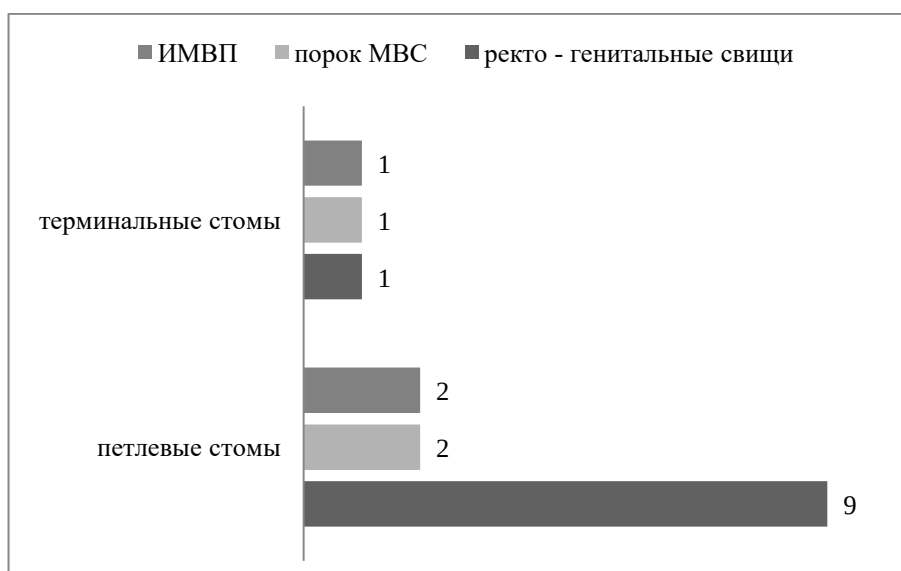
Таким образом, складывалось убеждение, что основными факторами, влияющими на частоту ИМВП служили - наличие ректо-урогенитального

соустья или/и сочетанного порока МВС. У пациентов с мочекишечными соустьями частота ИМВП составила 71.4% (n=15), при этом большинство пациентов (n=12) имели сочетанные пороки МВС, при этом не было выявлено существенной разницы в частоте ИМВП при терминальных или петлевых кишечных стомах (Рис. 19).



**Рисунок №19**

**Частота ИМВП при мочекишечных соустьях в зависимости от типа  
кишечной стомы**



**Рисунок №20**

**Частота ИМВП при ректо-генитальных соустьях  
в зависимости от типа кишечной стомы**

При ректогенитальных свищах (Рис. 20) частота ИМВП составила, условно, 30% (n=3), при этом у всех пациентов был выявлен сочетанный порок МВС, осложнившийся присоединением ХП. Персистенция моче-кишечных соустьев все-таки была определяющей, продолжая поддерживать ИМВП даже в условиях кишечного стомирования, что наглядно иллюстрирует *клинический пример*:

#### **Клинический пример №4**

**Пациент И., ИБ № 5474.**

**Диагноз: Аноректальная мальформация. Врожденный ректальный мешок I типа. Хронический рецидивирующий пиелонефрит.**

Из анамнеза известно, что аноректальный порок при рождении не был диагностирован, хотя меконий в родильном доме не отходил и отмечалось выделение «очень темной мочи» через уретру. Ребенок был выписан домой на четвертые сутки жизни. В связи с рвотой дома, на 5 сутки новорожденного госпитализировали в отделение хирургии новорожденных с клиникой низкой кишечной непроходимости. При внешнем осмотре ануса в типичном месте не было, а из уретры выделялся жидкий кал.

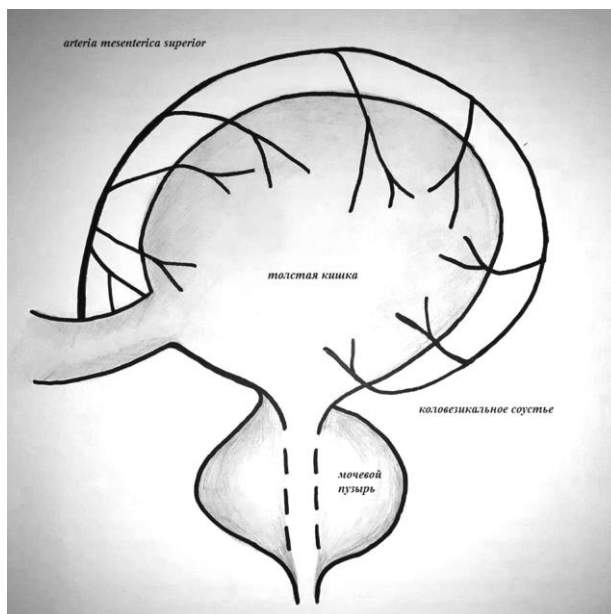


Рисунок № 21

**Схема варианта АРМ у пациента И., 5 суток.**

**Врожденный ректальный мешок I типа.**

Коллегами по экстренным показаниям была выполнена лапаротомия, двуствольная раздельная илеостомия, резекция подвздошной кишки с дивертикулом Меккеля. Интраоперационно установили (Рис. 21), что тонкая и толстая кишка имели общую брыжейку, при этом толстая кишка была представлена участком размерами 12х5 см., находящимся в левой половине брюшной полости. Она была интимно спаяна с мочевым пузырем, в это мешкообразное расширение впадала подвздошная кишка, отсутствовал червеобразный отросток. Таким образом, был установлен редкий вариант АРМ - врожденный ректальный мешок I типа.

В послеоперационном периоде, тем не менее, отмечалось непрерывно рецидивирующее течение пиелонефрита. Ребенок неоднократно обследовался - данных за наличие иной сочетанной урологической патологии установлено не было. В связи с этим причина ИМВП крылась в персистенции мочекишечного соустья, даже у условий «защитной» кишечной стомы. В возрасте одного года была выполнена радикальная брюшно-промежностная аноректопластика. После радикальной коррекции порока обострений пиелонефрита не отмечалось.

### **3.6 Значение диссекции прямой кишки в малом тазу в генезе нейрогенных дисфункций мочевого пузыря у детей с аноректальными мальформациями.**

Выполнение реконструктивных операций на прямой кишке промежностными и брюшно-промежностными доступами, в том числе лапароскопически, сопряжено с риском травматизации тазового нервного сплетения, нарушений иннервации мочевого пузыря и развитием определенной степени детрузорно-сфинктерной диссенергии. С учетом этого в работе был проведен сравнительный анализ ИМВП у детей с разными вариантами АРМ, перенесших промежностные и брюшно-промежностные аноректопластики (Табл. №9, Табл. №10). Очевидно, что методологически было сложно определить удельный вес и значение хирургического

вмешательства в генезе ИМВП, обусловленной изначально сочетанной патологией МВС или НДМП.

Таблица №9

**Структура аноректопластик, выполненных пациентам  
с вариантами аноректальных мальформаций**

|                                                         | Клоака, 21 | Вагинальный свищ, 16 | Вестибулярный свищ, 55 | Везикальный свищ, 8 | Уретральный свищ, 43 | Промежностный свищ, 74 |
|---------------------------------------------------------|------------|----------------------|------------------------|---------------------|----------------------|------------------------|
| Заднесагиттальная аноректопластика                      | 16         | 7                    | 3                      | 5                   | 22                   | 1                      |
| Брюшно-промежностная аноректопластика                   | 5          | 2                    |                        | 2                   | 10                   |                        |
| Сacro-брюшнопромежностная аноректопластика              |            |                      |                        |                     | 1                    |                        |
| Лапароскопическая брюшно-промежностная аноректопластика |            |                      |                        | 1                   | 3                    |                        |
| Переднесагиттальная аноректопластика                    |            |                      | 7                      |                     |                      | 7                      |
| Промежностная аноректопластика                          |            | 1                    | 16                     |                     | 1                    | 32                     |
| Промежностная аноректопластика по Риццолли              |            |                      |                        |                     |                      | 1                      |
| Промежностная аноректопластика по Диффенбаху            |            |                      | 5                      |                     | 1                    |                        |
| Промежностная аноректопластика по Стоуну - Бенсону      |            |                      | 6                      |                     |                      |                        |
| Фистулэктомия по А.И. Лёнюшкину                         |            |                      | 1                      |                     |                      |                        |
| Иссечение свища прямой кишки                            |            | 1                    | 4                      |                     |                      | 1                      |
| Пластика с использованием поперечно – полосатых мышц    |            | 1                    |                        |                     |                      |                        |
|                                                         |            |                      |                        |                     |                      |                        |
| Всего оперировано                                       | 21         | 12                   | 42                     | 8                   | 38                   | 41                     |
|                                                         |            |                      |                        |                     |                      |                        |
| Не оперированы на момент исследования                   |            | 4                    | 13                     |                     | 5                    | 33                     |

**Структура аноректопластик, выполненных пациентам с вариантами  
аноректальных мальформаций**

|                                                       | АРМ без свища, 57 | Стеноз rectum, 3 | Стеноз ануса, 6 | «неперфорированный» анус, 2 | Удвоение rectum, 3 | ВРМ, 1 | Н – образный вагинальный, 1 | Изолированный уроректальный свищ, 1 | Всего в табл. №9 и №10 |
|-------------------------------------------------------|-------------------|------------------|-----------------|-----------------------------|--------------------|--------|-----------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| Заднесагиттальнаяаноректопластика                     | 27                | 1                |                 |                             |                    |        |                             |                                     | 82                     |
| Брюшно-промежностнаяаноректопластика                  | 23                | 1                |                 |                             | 1                  | 1      |                             |                                     | 45                     |
| Сакро-брюшнопромежностнаяаноректопластика             |                   |                  |                 |                             |                    |        |                             |                                     | 1                      |
| Лапароскопическаябрюшно-промежностнаяаноректопластика | 2                 |                  |                 |                             |                    |        |                             |                                     | 5                      |
| Переднесагиттальнаяаноректопластика                   | 2                 |                  |                 |                             |                    |        |                             |                                     | 16                     |
| Промежностнаяаноректопластика                         |                   |                  | 6               | 2                           |                    |        |                             |                                     | 58                     |
| Промежностнаяаноректопластика по Диффенбаху           |                   |                  |                 |                             |                    |        |                             |                                     | 6                      |
|                                                       |                   |                  |                 |                             |                    |        |                             |                                     |                        |
| Всего оперировано                                     | 54                | 3                | 6               | 2                           | 3                  | 1      | 1                           |                                     | 70                     |
| <b>Всего оперировано по данным табл. №9 и №10</b>     |                   |                  |                 |                             |                    |        |                             |                                     | <b>232</b>             |
|                                                       |                   |                  |                 |                             |                    |        |                             |                                     |                        |
| Не оперированы на момент исследования                 | 3                 |                  |                 |                             |                    |        |                             | 1                                   | 4                      |
| <b>Всего не оперировано по данным табл. №9 и №10</b>  |                   |                  |                 |                             |                    |        |                             |                                     | <b>59</b>              |

Мы понимали, что течение ИМВП у таких больных после хирургической диссекции в тазу могло быть усугублено, но доказать это не представлялось корректным. В то же время, при ретроспективном и проспективном исследовании всех 291 пациентов с АРМ удалось зарегистрировать три

наблюдения пациентов, у которых совершенно очевидно нарушения мочеиспускания и ИМВП манифестировали в раннем послеоперационном периоде.

*Клинический пример* одного из них приведен ниже.

### **Клинический пример №5**

**Ребенок Т. (ИБ №13850/15)**

**Диагноз: Аноректальная мальформация с ректоуретральным свищом. Послеоперационный нейрогенный неадаптированный мочевой пузырь.**

Из анамнеза известно, что в первые сутки жизни диагностирована АРМ, из родильного дома переведен в хирургическое отделение областной больницы, установлен диагноз АРМ без свища. Выполнена рентгенография по Вангестин-Райс, расстояние до прямой кишки 3.5 см. Наложена петлевая сигмостома. В возрасте 9 мес. госпитализирован в федеральную клинику. Выполнена дистальная колостография, расстояние от атрезированного конца rectum до рентгеноконтрастной метки в проекции долженствующего места ануса составляло около 5 см, распространения контраста за пределы контура кишки не зарегистрировано.

По данным УЗИ органов МВС определялось увеличение размеров левой почки (80x35 мм.), увеличение размеров лоханки левой почки до 15 мм. чашечки не расширены. Правая почка 72x25 мм, ЧЛС не расширена. Мочеточники не расширены. Мочевой пузырь без особенностей. По результатам посева мочи на флору определяется E.Coli, осмотрен урологом, установлен диагноз «бессимптомной бактериурии», в связи, с чем проведен курс предоперационной антибактериальной терапии, по результатам контрольных анализов мочи - моча санирована.

Ребенок подготовлен к операции заднесагиттальнойаноректопластики по А.Рена. При постановке уретрального катетера Фолея№8 непосредственно перед операцией встретили препятствие в уретре, катетер Фолея удалось установить только после проведения металлического катетера. Интраоперационно было подтверждено наличие уретрального

(простатического) свища диаметром 0.1 см. с практически облитерированным просветом, он прошит и перевязан. Диссекция прямой кишки не сопровождалась техническими сложностями или проблемами, отличными от таковой в подобных клинико-анатомических ситуациях при аноректопластике по А. Рена.

На 7 послеоперационные сутки уретральный катетер был удален и обращено внимание, что мальчик самостоятельно не может помочиться. Часы консервативных мероприятий успеха не имели. Подтверждено незаращение дужки L<sub>V</sub> и всех крестцовых позвонков. По данным УЗИ МВС было зарегистрировано двухстороннее расширение ЧЛС. В связи с отсутствием самостоятельного мочеиспускания заново установлен катетер Фолея №8. На 14 сутки катетер удален, самостоятельного мочеиспускания также не было. Это обосновало постановку постоянного катетера Фолея №6, ребенок обследован в урологическом отделении, для исключения стриктуры уретры выполнена цистуретероскопия, стеноза нет, проходимость уретры не нарушена. В ходе МЦУГ на объеме мочевого пузыря 100 мл данных за наличие ПМР нет. Ребенок был выписан «на постоянном уретральном катетере».

В возрасте 11 мес. ребенок обследован в урологическом отделении (ИБ № 17734/15), каждая попытка удаления уретрального катетера сопровождалась развитием острой задержки мочи. При полном заполнении мочевого пузыря (120 мл.) самостоятельного мочеиспускания даже в виде капельного отделения мочи не получено. Принято решение об установке катетера Фолея с пережатием его на час 2-3 раза сутки. После выписки домой в течение 4 мес. мальчик находился в режиме постоянной катетеризации мочевого пузыря (с пережатием на 1 час 2-3 раза в сутки).

В возрасте 1 год 2 мес. обследован в отделении нейроурологии (ИБ №1337). Неоанус располагался в должествующем месте, был сомкнут, при пальцевом раздражении определялись слабые концентрические сокращения анального сфинктера. Моча отходила по катетеру Фолея. По результатам



экскреторной урографии функция почек оказалась своевременной и симметричной. Регистрирована пиелэктазия слева. По данным ретроградной цистометрии объём мочевого пузыря составил 57 мл, внутрипросветное давление 15 см водн. столба, тонус детрузора - 2.46, адаптация - 90%. Подтвержден нейрогенный неадаптированный мочевой пузырь. Ребенку назначена периодическая катетеризация мочевого пузыря каждые 2-3 часа стерильным катетером Нелатона №8 Ch.

В возрасте 1 год 2 мес. выполнена плановая операция деколостомии, достигнута регулярная дефекация при эпизодической необходимости очистительных клизм. Контрольное обследование в возрасте ребенка 1 год 11 мес. (ИБ №10178) свидетельствовало о том, что ребенок мочится в подгузник по 10-20 мл. «Сухие промежутки» составляют 30 минут, проводится периодическая катетеризация мочевого пузыря каждые 3 часа (порции мочи по 40-50 мл).

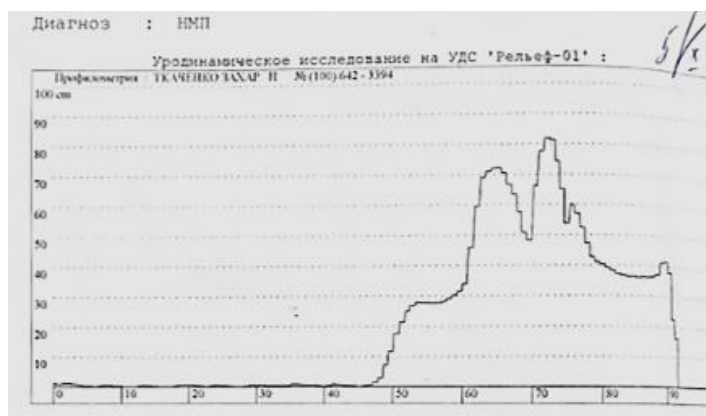
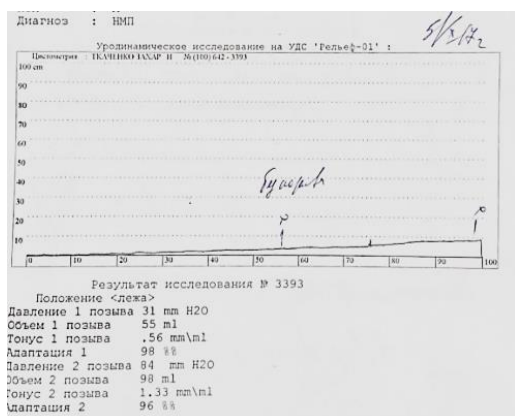


Рисунок №22

**Урофлоуметрия у пациента Т., трех лет после коррекции АРМ с ректоуретральным свищом. Низкая скорость потока мочи (4 мл.) и остаточная моча 30 мл.**

Повторное контрольное обследование в возрасте трех лет (ИБ №10597) показало определенную положительную динамику — мальчик мочился по позыву до 100 мл, выведение остаточной мочи катетером давало до 50 мл. В течение дня оставался сухим, при этом сохранялся энурез. В ходе УЗИ МВС:

оставались эхопризнаки пиелозктазии слева, паренхиматозный кровоток был не нарушен. Объем мочевого пузыря достигал 110 мл. По результатам ретроградной цистометрии объем мочевого пузыря увеличился до 98 мл. внутриспросветное давление - 8.2 см. водного столба, тонус детрузора - 1.33 мм/мл, при адаптации - 96%.

Таким образом, в ходе проведенного длительного лечения и реабилитационных мероприятий у ребенка с АРМ и ректоуретральным свищом после заднесагиттальной аноректопластики по А. Рена удалось достигнуть самостоятельного мочеиспускания, ощущения позыва, однако режим периодической катетеризации мочевого пузыря во избежание ИМВП пришлось продолжить.

### **3.7. Разобщение мочекишечных свищей, технические осложнения хирургических вмешательств, как причина нарушений уродинамики и хронического воспаления мочевыделительной системы.**

Разобщение мочекишечных свищей, в особенности персистирующей клоаки, представляет определенные технические сложности. Тесная связь прямой кишки с урогенитальным трактом, определяет возможный риск повреждения уретры и денервации мочевого пузыря. Даже деликатная диссекция не исключает последующие формирование послеоперационных стриктур и дивертикулов, и развитие уродинамических и инфекционных осложнений. На момент настоящего исследования у всех девочек с **персистирующей клоакой** был выполнен радикальный этап лечения в различных клиниках страны, возраст пациенток варьировал от 6 мес. до 17 лет. При определении хирургического приема руководствовались длиной общего канала клоаки - при длине до 3 см., была выполнена заднесагиттальная аноректовагиноуретропластика по А.Рена (n=16), при длине канала более 3 см - брюшно-промежностная аноректопластика (n=5). Анализ показал, что сохранившийся урогенитальный синус после операции был установлен у 6 девочек, у всех длина общего канала превышала 3 см. Сохранившийся урогенитальный синус во всех случаях осложнился

развитием урино/пио/гематокльпос и инфравезикальной обструкции, что потребовало катетеризации мочевого пузыря и выполнения повторных реконструктивных операций: операция ASTRA (anterior sagittal transanorectal approach) - 2, тотальной урогенитальной мобилизации - 1, разделения урогенитального синуса – 3.

Ряд патологических дистопий был обусловлен перенесенным оперативным вмешательством - послеоперационная дистопия уретры (длинная извитая уретра), обуславливающая инфравезикальную обструкцию и трудности при периодической катетеризации мочевого пузыря, была выявлена у одной пациентки (выполнена уретропластика в возрасте 8 лет); посттравматический уретро-вагинальный свищ диагностирован у двух девочек (выполнена интроитопластика), травма мочевого пузыря с развитием флегмоны таза у одного пациента потребовала ревизии и ушивания дефекта мочевого пузыря. Таким образом, разные «урологические проблемы», осложнения, выявили у 11 пациенток, что составило 52.3%

Из 43 пациентов с **уретральным свищом**, у 37 на момент исследования была выполнена радикальная коррекция порока, 22 пациента оперированы в объёме заднесагиттальной аноректопластики по А.Рена, 10 – брюшно-промежностной аноректопластикой, трое – лапароскопически-ассистированной аноректопластикой, двое – посредством промежностная аноректопластикой. Анализ свидетельствовал, что разного рода осложнения со стороны МВС были зарегистрированы у нескольких детей. Дивертикул задней уретры установлен в трех наблюдениях (двое впоследствии оперированы посредством ЗСАРП по А.Рена, один – лапароскопически-ассистированно). Рецидив уретрального свища был отмечен у двух мальчиков, оба первично оперированы промежностным доступом, в первом случае после операции отмечались рецидивы пиелонефрита, выделение газов и кала через уретру, в 9 лет выполнена ЗСАРП по А.Рена. У второго мальчика в возрасте 3 лет родители обратили внимание на выделение мочи из ануса, выполнена цистуретрография, после введения 80 мл

рентгеноконтрастного вещества законтрастирован мочевой пузырь, деформированная уретра и узкий извитой свищевой ход до 1,5 см, заканчивающийся в нижней трети прямой кишки. Выполнено разобщение свища, однако через 6 мес. выделение мочи через анус возобновилось, принято решение о консервативном ведении, установлен уретральный катетер на 1 мес., при контрольном обследовании через 6 мес., данных за функционирование свища нет. Ятрогенное повреждение задней уретры отметили у одного мальчика с АРМ.

При АРМ с **везикальным свищем** радикально оперированы 7, всем была выполнена брюшно-промежностная аноректопластика, осложнений не зарегистрировали. Формирование дивертикула уретры после аноректопластики остается важной проблемой, определяя технические задачи в ходе открытых и лапароскопических вмешательств. Значение в генезе ИМВП требует осмысления, существование дивертикула задней уретры нарушает уродинамику, способствует образованию камней и персистенции воспаления, о чем свидетельствует *клинический пример*.

#### **Клинический пример №6**

**Пациент Р., (ИБ №11230), возраст 4 года**

**Диагноз: Аноректальная мальформация с уретральным свищем. Состояние после заднесагиттальной аноректопластики по А. Рена. Дивертикул задней уретры.**

Ребенок поступил в клинику с жалобами на капельное подтекание мочи, выделение мочи с неприятным запахом, рецидивирующие инфекции МВС, запор и каломазанье. Из анамнеза известно, что при рождении была диагностирована АРМ с уретральным свищем, что определило сигмостостомию в первые сутки жизни. В возрасте 6 месяцев выполнили заднесагиттальную аноректопластику по А.Рена, деколостомию спустя 3 месяца после радикальной операции. После устранения сигмостомы появились запоры, а также - выделение мочи с неприятным запахом, капельное подтекание мочи в дневное и ночное время, дважды обострение

пиелонефрита. Неоанус и неоректум соответствовали срокам после операции (Рис. № 23).



Рисунок №23

#### **Внешний вид промежности пациента Р., после аноректопластики**

##### **А. Репа по поводу АРМ с уретральным свищом**

При УЗИ МВС: почки расположены в типичном месте, контуры четкие, ровные. Размер: правая 72 x 33 мм., левая 82x36 мм. Толщина паренхимы в среднем сегменте справа – 12 мм. слева – 13 мм. Полостные системы справа не расширены, слева лоханка 10.5 мм. Контуры полостных систем обеих почек огрублены. Паренхима эхоструктурна, дифференцирована, обычной эхогенности. В проекции малого таза (Рис. 24) по средней линии между мочевым пузырем и прямой кишкой визуализируется анэхогенное образование с ровными четкими контурами размером 17 x 15 мм., в полости которого определяется гиперэхогенное образование размером до 11 мм., дающее четкую акустическую тень.

Для детальной визуализации уретры и мочевого пузыря выполнена МЦУГ ультравистом. Данных за наличие ПМР не получено.

В связи с подозрением на наличие дивертикула уретры выполнена цистоуретроскопия, при которой чуть ниже семенного бугорка по задней

стенке уретры визуализирован вход в дивертикул (Рис. №7, стр. 55) - выполнено стентирование, в полость дивертикула заведен эндоскоп. В просвете сгусток кишечной слизи, частично удален, на токе жидкости не вымывается.

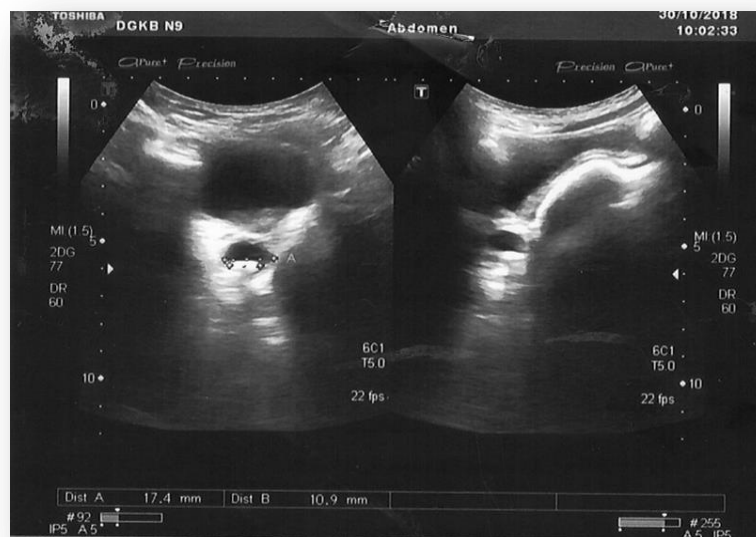


Рисунок №24

### **Сонограмма малого таза пациента Р., после аноректопластики А. Рена по поводу АРМ с уретральным свищом**

Под шейкой пузыря слева от уретры определяется дополнительное тонкостенное образование, средней степени плотности, размерами 0.9х0.9 см. предположительно дивертикул уретры (Рис. 25).



**МЦУГ пациента Р., после аноректопластики А. Рена****по поводу АРМ с уретральным свищом**

Таким образом, по результатам комплексного обследования констатировано наличие дивертикула уретры. От активной хирургической тактики решено воздержаться. Ребенок выписан, рекомендовано наблюдение уролога по месту жительства, уросептическая терапия. Госпитализирован через 8 месяцев повторно, за указанный промежуток времени обострений пиелонефрита не было, однако сохранялось капельное подтекание мочи, выделение слизи с неприятным запахом. Консилиумом решено провести оперативное вмешательство в объёме эндопластики уретры гелем. Выполнена эндоуретролитэкстракция. Эндопластика дивертикула уретры гелем ДАМ-плюс: дистальнее семенного бугорка по задней стенке уретры обнаружен вход в дивертикул диаметром 2.5–3 мм., размеры последнего до 1.5 см<sup>3</sup>. Шейка мочевого пузыря выражена, смыкается плотно. Среда в пузыре прозрачная. Эндощипцами удален конкремент с лигатурой. В стенки дивертикула в проекции «3, 6 и 9 часов» введено 4.0 мл геля ДАМ-плюс, до уменьшения размеров дивертикула. Установлен катетер Фолея №12. Послеоперационный период гладкий, без особенностей. Уретральный катетер удален через 3 суток, после чего мочеиспускание самостоятельное, безболезненное. Ребенок наблюдается – на протяжении года клиники ИВМП не было, подтекания мочи не отмечается.

Проведенный комплексный сравнительный анализ свидетельствовал, что пациенты с АРМ с момента установки диагноза основного порока развития должны столь же тщательно лечиться у уролога, наблюдаться на этапах коррекции, своевременно оценивать функцию почек. С этой целью в работе предприняли проспективное углубленное нефро-урологическое обследование пациентов с вариантами АРМ в разных точках, создание математической модели прогнозирования ХП.

**ГЛАВА 4**

## **СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С АНОРЕКТАЛЬНЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА.**

Анализ уронефрологической патологии у детей с вариантами АРМ убедительно свидетельствовал о необходимости детального исследования МВС, разработки прогностических рабочих моделей и поиска диагностических возможностей установления латентных форм воспаления МВП, хронической болезни почек на ранних стадиях.

В группе 106 пациентов с АРМ, обследованных проспективно, были практически подтверждены закономерности сравнительного анализа ретроспективного изучения 185 пациентов из разных клиник. К примеру, особенностями пациентов с персистирующими клоаками стали - длительная персистенция бактериурии и лейкоцитурии при нарушении работы мочевого пузыря у больных с сочетанной патологией спинного мозга. Большинство детей с гипорефлекторным мочевым пузырем имели значимое уменьшение размеров почек. Достаточно часто регистрировались нарушения ритма мочеиспусканий, коррелировавшие с частотой рецидивов обострений хронического пиелонефрита. Опираясь на полученные данные, поставили перед собой задачу установить точные и ранние маркеры повреждения почек и прогнозирования развития пиелонефрита у детей с АРМ, создать математическую модель прогнозирования хронического пиелонефрита у детей с АРМ. Предприняли проспективное пошаговое комплексное исследование МВС у 54 пациентов с хроническим пиелонефритом, АРМ и пороками МВП. Среди них 40 пациентов, у которых врожденные пороки МВП сочетались с АРМ (первая группа), и 14 детей – без АРМ (вторая группа).

Первая группа включала детей с различными формами АРМ, которые требовали оперативного лечения. Структура аноректальных пороков: промежностный свищ (n=5), вестибулярный свищ (n=5), уретральный свищ



(n=10), вагинальный свищ (n=3), везикальный свищ (n=3), АРМ без свища (n=6), врождённая персистирующая клоака (n=5). У двух детей аноректальные пороки были диагностированы в составе VACTERL ассоциации (уретральный свищ) и синдрома Currarino (Н-фистула, менингоцеле, гипогенезия крестца). У одного пациента выявлен ректальный стеноз. У 19 больных с АРМ хронический пиелонефрит был осложнением пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), у 8 – односторонней или двусторонней пиелэктазии, у 5 – одностороннего гидронефроза, у 8 – нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, у трёх – обструктивного мегауретера.

Хирургическое лечение выполнялось в объёме заднесагиттальной аноректосфинктеропластики по методике Alberto Pena (при АРМ с ректовагинальным, ректоуретральным, ректовезикальным свищами, персистирующей клоаке, мальформациях без свища). Всем детям первым этапом выполнено наложение кишечной стомы (как правило, отдельной сигмостомы) в периоде новорождённости. После выполнения реконструктивных операций на промежности, через 2-3 месяца выполняли деколостомию. При промежностном и вестибулярных свищах для достижения нормальной дефекации выполняли бужирование, до 3-6 месяцев. Затем выполняли переднюю промежностную аноректопластику. После аноректопластики проводилось бужирование неоануса по стандартной схеме на протяжении первого года с постепенным увеличением диаметра бужа и промежутков между бужированиями.

У большинства пациентов (n=38) на момент обследования АРМ была полностью корригирована. На этапе бужирования неоануса после реконструктивной операции находились 12 пациентов, двое обследованы на этапе сигмостомии до реконструкции аноректальной зоны. У всех пациентов второй группы (без АРМ) хронический пиелонефрит осложнил наличие порока МВС: у большинства пациентов диагностирован ПМР (n=12), в

единичных случаях установлен гидронефроз (n=1) и двухсторонний обструктивный мегауретер (n=1) .

#### **4.1 Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования детей с аноректальными мальформациями в фазу обострения хронического пиелонефрита (первая точка исследования).**

Все дети поступили в стационар в период обострения хронического пиелонефрита. Всем пациентам проведён традиционный комплекс обследования в динамике заболевания, в трёх точках исследования: до начала проведения антибактериальной терапии - **первая точка**; спустя 5—7 дней от начала лечения - **вторая точка**; а также через 1,5 месяца после лечения - **третья точка**. Стандартный комплекс обследования включал: клинические (сбор анамнеза, физикальное обследование), лабораторные (общий анализ мочи, посев мочи на флору с определением чувствительности к антибиотикам, общий анализ крови, биохимический анализ крови), рентгенологические (экскреторная урография, микционная цистоуретрография, компьютерная томография), радиоизотопные (нефросцинтиграфия динамическая и статическая), уродинамические (цистометрия, урофлоуметрия) исследования, а также УЗИ с доплерографией. Динамическая нефросцинтиграфия (с целью оценки секреторно-эвакуаторной функции почек и определением скорости клубочковой фильтрации) и статическая нефросцинтиграфия с димеркаптосукциновой кислотой (ДМСА) (с целью определения структуры паренхимы почек на предмет склеротических изменений) проводились детям старше трёх лет. Состояние пациентов при поступлении в стационар расценивалось как среднетяжёлое и тяжёлое, обусловленное, прежде всего симптомами интоксикации (показатели аксиллярной температуры тела 38,2 - 39,1° С).

В период обострения воспалительного процесса в МВП (первая точка исследования) у пациентов с АРМ и без сочетанной патологии в **общем анализе крови** регистрировали достоверное повышение количества

лейкоцитов ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Важно, что по сравнению с группой детей с изолированной уропатологией, у детей с АРМ было обнаружено повышение уровня лимфоцитов и снижение уровня сегментоядерных лейкоцитов ( $p < 0,002$ ;  $p < 0,006$  соответственно). Особенно значимым был тот факт, что в фазе обострения ХП в крови у пациентов с аноректальными пороками отмечалось снижение показателей эритроцитов и гемоглобина ( $p < 0,002$ ;  $p < 0,0007$  соответственно) по сравнению с группой контроля. По всей видимости, на этом этапе уже имело место нарушение эритропоэтической функции почек у данной категории пациентов (табл.№ 11). По результатам **биохимического анализа крови** в обеих группах достоверно значимых изменений, таких показателей как мочевины и креатинина выявлено не было. Однако среди пациентов первой группы (с АРМ) были пациенты с тяжёлыми врождёнными пороками единственной функционирующей почки.

Анализ результатов исследования **общего анализа мочи** у пациентов первой группы ( $n=40$ ) с АРМ в первой точке исследования (Табл.№ 12) показал, что лейкоцитурия выявлена у всех детей, причём у большинства из них она была средней степени (21 - 100 лейкоцитов в п/зр). У 20% детей (8) отмечена лейкоцитурия сплошь в поле зрения, что не поддавалась подсчёту. Среди пациентов без сочетанной патологии лейкоцитурия диагностирована также у всех, но у трёх детей она была минимальной (до 20 в п/зр), у 8 детей – средней степени, у трёх – количество лейкоцитов сплошь в поле зрения.

Протеинурия отмечена у всех пациентов первой группы (уровень белка колебался от 0,1 до 3,3 г/л) и второй группы (уровень белка колебался от 0,1 до 2,5 г/л) (Табл.№ 12).

Таблица № 11

**Показатели периферической крови у детей с АРМ и без сочетанной патологии  
в первой точке исследования (n=54)**

| Показатель                             | Группа контроля (n=20) |      |       | С АРМ (n=40) |      |      |               | Без сочетанной патологии (n=14) |      |      |              |               |
|----------------------------------------|------------------------|------|-------|--------------|------|------|---------------|---------------------------------|------|------|--------------|---------------|
|                                        | М                      | LQ   | UQ    | М            | LQ   | UQ   | P-level       | М                               | LQ   | UQ   | p-level      | p *-level     |
| <b>Эритроциты, х 10<sup>12</sup>/л</b> | 4,6                    | 4,4  | 4,9   | 4,10         | 3,78 | 4,76 | <b>0,002</b>  | 4,46                            | 3,89 | 4,79 | 0,12         | 0,87          |
| <b>Гемоглобин, г/л</b>                 | 127                    | 126  | 132,4 | 109          | 106  | 117  | <b>0,0007</b> | 113                             | 106  | 124  | <b>0,003</b> | 0,8           |
| <b>Лейкоциты, х 10<sup>9</sup>/л</b>   | 6,3                    | 5,7  | 6,61  | 11,8         | 10,3 | 12,9 | <b>0,0001</b> | 11,8                            | 10,5 | 12,8 | <b>0,001</b> | 0,77          |
| <b>Палочкоядерные, %</b>               | 1,9                    | 1,9  | 2,9   | 1,9          | 1,9  | 3,9  | 0,68          | 1,9                             | 1,9  | 3,9  | 0,34         | 0,84          |
| <b>Сегментоядерные, %</b>              | 56,4                   | 49,9 | 62,4  | 31,9         | 27   | 53,9 | <b>0,006</b>  | 54,9                            | 31,9 | 59,0 | 0,5          | 0,06          |
| <b>Лимфоциты, %</b>                    | 28,9                   | 25,4 | 35,9  | 51,9         | 35,4 | 63,9 | <b>0,002</b>  | 33,9                            | 27,9 | 47,9 | 0,46         | <b>0,0025</b> |
| <b>Моноциты, %</b>                     | 6,4                    | 4,4  | 7,9   | 4,9          | 2,9  | 5,9  | <b>0,05</b>   | 4,9                             | 2,9  | 5,9  | 0,22         | 0,22          |

**Примечание:** М – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; p – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы контроля; p \*-level- уровень достоверности различий к показателям группы с АРМ.

**Результаты общего анализа мочи у пациентов  
в первой точке исследования (n=54)**

| Показатели \ группы                  |                | С АРМ (n=40) |                             | Без сочетанной патологии (n=14) |                             |
|--------------------------------------|----------------|--------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
|                                      |                | Абс. число   | % от числа пациен. в группе | Абс. число                      | % от числа пациен. в группе |
| <b>Лейкоциты (ед. в поле зрения)</b> | <b>&lt; 5</b>  | -            | -                           | -                               | -                           |
|                                      | <b>6-20</b>    | -            | -                           | 3                               | 21                          |
|                                      | <b>21-100</b>  | 32           | 80                          | 8                               | 57                          |
|                                      | <b>сплошь</b>  | 8            | 20                          | 3                               | 21                          |
| <b>Белок, г/л</b>                    |                |              |                             |                                 |                             |
|                                      | <b>0,1-0,5</b> | 22           | 55                          | 3                               | 21                          |
|                                      | <b>0,6-1,0</b> | 10           | 25                          | 3                               | 21                          |
|                                      | <b>1,1—2,0</b> | 4            | 10                          | 4                               | 29                          |
|                                      | <b>&gt;2,1</b> | 4            | 10                          | 4                               | 29                          |

Посев мочи у пациентов с АРМ и без АРМ был положительным. Доминирующим патогеном у детей обеих групп являлась *Esheria coli*. Второе место в структуре возбудителей ИМВП занял *Enterococcus faecalis*. Реже из мочи пациентов выделялись *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* и другие виды микроорганизмов.

**Ультразвуковое исследование почек** выполнено также у всех пациентов. Для удобства расчетов, при наличии врождённого порока МВП каждую почку принимали за одну почечную единицу. Так, у пациентов с АРМ (n=40) изменения были диагностированы в 48 почечных единицах (двустороннее повреждение МВП у 8 пациентов). У пациентов без АРМ (n=14) изменения выявлены в 20 почечных единицах (двустороннее повреждение МВП у 6 пациентов).

Анализ результатов эхографической оценки структуры паренхимы почек у детей первой группы – с АРМ (n=48 почечных единиц) выявил, что 44 почки располагались на обычном месте. Четыре почки были дистопированы в малый таз (тазовая дистопия почек). Ровные контуры имели большинство почек. Неровные контуры обнаружены у 7 почек. У 11 почек визуализировалась повышенная эхогенность. Неоднородность паренхимы регистрировалась в одной почке за счёт её мультикистозной трансформации. Стоит отметить, что у 6 пациентов этой группы диагностирована агенезия контрлатеральной почки, у трёх – гипоплазия почки, у одного – аплазия почки. При более глубоком урологическом обследовании определено, что аплазия и гипоплазия почек была результатом длительно существующего пузырно – мочеточникового рефлюкса высокой степени. Неполное удвоение почек зарегистрировали у трёх пациентов, причём у одного из них удвоение было двусторонним. У одного ребёнка удвоение одной почки было полным.

Анализ результатов эхографической оценки структуры паренхимы почек у пациентов второй группы - без сочетанной патологии (n=20 почечных единиц) выявил, нормальное расположение (в обычном месте) всех почек. Ровные контуры имели 17 почек. Неровные контуры обнаружены у 3 почек. У 7 почек визуализировалась повышенная эхогенность. Выявлена аплазия одной почки. Неполное удвоение почки зарегистрировано у одного ребёнка. (Таб. №13)

**Ультразвуковые характеристики структурного состояния почек  
у пациентов в первой точке исследования (n=68)**

| Группы пациентов<br><br>Показатели |                     | С АРМ (n=48) |                           | Без сочетанной патологии (n=20) |                           |
|------------------------------------|---------------------|--------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|
|                                    |                     | Абс. число   | % от числа почек в группе | Абс. число                      | % от числа почек в группе |
| <b>Положение почки</b>             | <b>Обычное</b>      | 44           | 92                        | 20                              | 100                       |
|                                    | <b>дистопия</b>     | 4            | 8                         | -                               | -                         |
| <b>Удвоение почки</b>              |                     | 5            | 10                        | 1                               | 98                        |
| <b>Контуры почки</b>               | <b>Ровные</b>       | 41           | 85                        | 17                              | 85                        |
|                                    | <b>Неровные</b>     | 7            | 15                        | 3                               | 15                        |
| <b>Эхогенность паренхимы</b>       | <b>Обычная</b>      | 37           | 77                        | 13                              | 63                        |
|                                    | <b>Повышенная</b>   | 11           | 23                        | 7                               | 27                        |
|                                    | <b>Пониженная</b>   | -            | -                         | -                               | -                         |
| <b>Структура паренхимы</b>         | <b>Однородная</b>   | 47           | 98                        | 20                              | 100                       |
|                                    | <b>неоднородная</b> | 1            | 2                         | -                               | -                         |
| <b>Аплазия почки</b>               |                     | 1            | 98                        | 1                               | 98                        |
| <b>Гипоплазия почки</b>            |                     | 3            | 6                         | -                               | -                         |
| <b>Агенезия почки</b>              |                     | 6            | 12                        |                                 | -                         |

По результатам анализа размеров почек у пациентов первой группы (с АРМ) до начала лечения установлено, что большинство почек у пациентов в возрастных подгруппах до 12 месяцев и с одного года до пяти лет, а также все почки детей старше 6 лет имели показатели ширины меньше, чем аналогичные показатели у детей группы контроля, и находились в пределах межквартильного размаха. Четыре почки имели длину превышающую

верхнюю границу нормы, что обусловлено наличием неполного удвоения.  
(таб. №14)

Таблица №14

**Ультразвуковые показатели размеров почек у пациентов с АРМ  
в первой точке исследования (n=68)**

| Показатели             |           | Возраст пациентов |                           | До 12 месяцев (n=12) |                           | От 1 до 5 лет (n=22) |                           | Старше 6 лет (n=14) |                           |
|------------------------|-----------|-------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|
|                        |           | Абс. числ о       | % от числа почек в группе | Абс. числ о          | % от числа почек в группе | Абс. числ о          | % от числа почек в группе | Абс. числ о         | % от числа почек в группе |
| Ширина почки (мм)      | Норма     | 4                 | 8                         | 1                    | 2                         | -                    | -                         | -                   | -                         |
|                        | Увеличена | -                 | -                         | -                    | -                         | -                    | -                         | -                   | -                         |
|                        | Уменьшена | 8                 | 16                        | 21                   | 44                        | 14                   | 29                        | 14                  | 29                        |
| Длина почки (мм)       | Норма     | 7                 | 15                        | 5                    | 10                        | 9                    | 17                        | 9                   | 17                        |
|                        | Увеличена | 2                 | 4                         | 2                    | 4                         | -                    | -                         | -                   | -                         |
|                        | Уменьшена | 3                 | 6                         | 15                   | 31                        | 5                    | 19                        | 5                   | 19                        |
| Толщина паренхимы (мм) | Норма     | 3                 | 6                         | -                    | -                         | -                    | -                         | -                   | -                         |
|                        | Увеличена | -                 | -                         | -                    | -                         | -                    | -                         | -                   | -                         |
|                        | Уменьшена | 9                 | 18                        | 22                   | 46                        | 14                   | 29                        | 14                  | 29                        |



Таблица №15

**Ультразвуковые сравнительные характеристики размеров почек у пациентов  
с АРМ в первой точке исследования (n=48)**

| Возраст<br>пациентов<br>Показатели | До 12 месяцев (n=12) |          |          |          |      | От 1 до 5 лет (n=22) |          |          |      |      | Старше 6 лет (n=14) |          |          |          |      |
|------------------------------------|----------------------|----------|----------|----------|------|----------------------|----------|----------|------|------|---------------------|----------|----------|----------|------|
|                                    | Норма                | М        | LQ       | UQ       | P    | Норма                | М        | LQ       | UQ   | P    | Норма               | М        | LQ       | UQ       | P    |
| Ширина<br>почки (мм)               | 31,5±2,9             | 23,<br>9 | 22       | 31       | 0,03 | 42,9±2,<br>39        | 30,<br>9 | 25,<br>9 | 35,9 | 0,05 | 48,9±1,<br>59       | 36,<br>0 | 31,<br>9 | 41,<br>9 | 0,03 |
| Длина<br>почки (мм)                | 53,4±3,9<br>6        | 56,<br>9 | 50,<br>9 | 62       | 0,14 | 78,0±4,<br>9         | 70,<br>9 | 62       | 80,9 | 0,04 | 94,5±5,<br>9        | 88,<br>9 | 72       | 97,<br>1 | 0,19 |
| Толщина<br>паренхимы (мм)          | 12,9±1,9             | 7,9      | 6,9      | 11,<br>6 | 0,03 | 17,9±1,<br>99        | 10,<br>9 | 8,9      | 11,9 | 0,05 | 22,1±1,<br>24       | 10,<br>9 | 9,9      | 14,<br>1 | 0,01 |

**Примечание:** М – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; p – критерий достоверности различий по отношению к показателям нормы.

Анализ размеров почек у пациентов второй группы (без АРМ) до начала лечения (первая точка исследования) показал, что подавляющее количество почек у пациентов в возрастных подгруппах до 12 месяцев и от одного года до пяти лет, а также все почки детей старше 6 лет также имели показатели ширины меньше, чем аналогичные показатели у детей группы контроля и находились в пределах межквартильного размаха. Длина пяти почек в возрастной подгруппе до одного года была нормальной. В возрасте от одного года до пяти лет три почки имели нормальную длину, пять почек были уменьшенными. Длина одной почки превышала возрастную норму, что объясняется наличием удвоения. В возрастной подгруппе больных старше шести лет показатели длины одной почки в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы были меньше. Длина одной почки находилась в пределах нормы. Толщина почек всех пациентов второй группы (без АРМ) до лечения была меньше нормы. (Таб. №16,17)

**Ультразвуковые показатели размеров почек у пациентов  
без сочетанной патологии в первой точке исследования (n=20)**

| Показатели \ Возраст пациентов |           | До 12 месяцев (n=6) |                           | От 1 до 5 лет (n=8) |                           | Старше 6 лет (n= 6) |                           |
|--------------------------------|-----------|---------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|
|                                |           | Абс. число          | % от числа почек в группе | Абс. число          | % от числа почек в группе | Абс. число          | % от числа почек в группе |
| Ширина почки (мм)              | Норма     | 3                   | 15                        | 3                   | 10                        | -                   | -                         |
|                                | Увеличена | -                   | -                         | -                   | -                         | -                   | -                         |
|                                | Уменьшена | 3                   | 15                        | 5                   | 25                        | 6                   | 30                        |
| Длина почки (мм)               | Норма     | 5                   | 25                        | 2                   | 20                        | 5                   | 25                        |
|                                | Увеличена | -                   | -                         | 1                   | 5                         | -                   | -                         |
|                                | Уменьшена | -                   | -                         | 5                   | 25                        | 1                   | 5                         |
| Толщина паренхимы (мм)         | Норма     | -                   | -                         | -                   | -                         | -                   | -                         |
|                                | Увеличена | -                   | -                         | -                   | -                         | -                   | -                         |
|                                | Уменьшена | 6                   | 30                        | 8                   | 40                        | 6                   | 30                        |

**Ультразвуковые сравнительные характеристики размеров почек у пациентов  
без сочетанной патологии в первой точке исследования (n=20)**

| Возраст<br>пациентов<br><br>Показатели | До 12 месяцев (n=6) |          |          |          |      | От 1 до 5 лет (n=8) |          |          |          |      | Старше 6 лет (n=6) |          |          |          |      |
|----------------------------------------|---------------------|----------|----------|----------|------|---------------------|----------|----------|----------|------|--------------------|----------|----------|----------|------|
|                                        | Норма               | М        | LQ       | UQ       | p    | норма               | М        | LQ       | UQ       | p    | Норма              | М        | LQ       | UQ       | p    |
| Ширина<br>почки (мм)                   | 31,5±2,9            | 25,<br>8 | 24,<br>8 | 28,<br>9 | 0,03 | 42,9±2,<br>39       | 31,<br>1 | 27,<br>8 | 34,<br>1 | 0,02 | 48,9±1,<br>59      | 33,<br>3 | 30,<br>8 | 32,<br>4 | 0,05 |
| Длина<br>почки (мм)                    | 53,4±3,9<br>6       | 58,<br>7 | 54,<br>3 | 59,<br>3 | 0,07 | 78,0±4,<br>9        | 72,<br>8 | 62,<br>8 | 78,<br>3 | 0,08 | 94,5±5,<br>9       | 81,<br>9 | 73,<br>5 | 91,<br>7 | 0,03 |
| Толщина<br>паренхимы<br>(мм)           | 12,9±1,9            | 9,2      | 9,1      | 9,8      | 0,04 | 17,9±1,<br>99       | 11,<br>1 | 8,9      | 12,<br>5 | 0,03 | 22,1±1,<br>24      | 11,<br>7 | 12,<br>1 | 13,<br>1 | 0,02 |

Примечание: М – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; p – критерий достоверности различий по отношению к показателям нормы.

При проведении межгруппового сравнительного анализа показателей ультразвукового метода исследования в период обострения ХП получили, что во всех возрастных категориях детей размеры ширины и толщины почечной паренхимы были достоверно меньше нормальных показателей, но не различались между собой ( $p > 0,05$ ) (Табл. №18).

Таблица №18

**Ультразвуковые сравнительные характеристики размеров почек  
у пациентов в первой точке исследования (n=68)**

| <div>Группы<br/>пациентов</div> <div>Показатели</div> | С АРМ<br>(n=48)      |      |      | Без сочетанной<br>патологии<br>(n=20) |      |      |      |
|-------------------------------------------------------|----------------------|------|------|---------------------------------------|------|------|------|
|                                                       | До 12 месяцев (n=18) |      |      |                                       |      |      |      |
|                                                       | М                    | LQ   | UQ   | М                                     | LQ   | UQ   | P    |
| Ширина почки (мм)                                     | 23,9                 | 22   | 31   | 25,8                                  | 24,8 | 28,9 | 0,75 |
| Длина почки (мм)                                      | 56,9                 | 50,9 | 62   | 58,7                                  | 54,3 | 59,3 | 0,91 |
| Толщина паренхимы (мм)                                | 7,9                  | 6,9  | 11,6 | 9,2                                   | 9,1  | 9,8  | 0,91 |
| С 1 года до 5 лет (n=30)                              |                      |      |      |                                       |      |      |      |
| Ширина почки (мм)                                     | 30,4                 | 25,9 | 35,9 | 31,1                                  | 27,8 | 34,1 | 0,27 |
| Длина почки (мм)                                      | 70,9                 | 62,9 | 80,9 | 72,8                                  | 62,8 | 78,3 | 0,3  |
| Толщина паренхимы (мм)                                | 10,9                 | 8,9  | 11,9 | 11,1                                  | 8,9  | 12,5 | 0,86 |
| Старше 6 лет (n=20)                                   |                      |      |      |                                       |      |      |      |
| Ширина почки (мм)                                     | 34,9                 | 31,9 | 41,9 | 33,3                                  | 30,8 | 32,4 | 0,49 |
| Длина почки (мм)                                      | 89,9                 | 70,9 | 96,9 | 81,9                                  | 73,5 | 91,7 | 0,91 |
| Толщина паренхимы (мм)                                | 11,2                 | 9,9  | 13,9 | 11,7                                  | 12,1 | 13,1 | 0,39 |

Примечание: М – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; р – критерий достоверности

По всей видимости, длительный период открытых протоков Беллини на полюсах почек при повышенном гидростатическом давлении и интратрениальном рефлюксе на фоне длительно существующей обструктивной

уропатии привел к грубым и необратимым изменениям в почках у детей обеих групп. Кроме того, у всех пациентов первой и второй групп на УЗИ выявлено расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) различной степени. Однако верифицировать причину пиелозктазии (ПМР, обструктивный мегауретер, гидронефроз, изолированная пиелозктазия) при данном методе не представлялось возможным, что требовало дальнейшего обследования.

Помимо регистрации размеров и структурного состояния почек особое внимание уделяли исследованию мочевого пузыря. Учёт уровня остаточной мочи после микции (более 10% от объёма мочевого пузыря) считали важным диагностическим критерием дисфункции мочевого пузыря и пузырно-мочеточникового рефлюкса. Для уточнения варианта дисфункции мочевого пузыря в план обследования входило проведение урофлоуметрии и цистометрии с профилометрией уретры для определения её замыкательной функции. Так, у двух пациентов с АРМ диагностирована нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП) по гиперрефлекторному типу, у трёх – по гипорефлекторному типу. Гипорефлекторная форма НДМП выявлена у двух детей со скрытым дефектом дужек позвоночника (*spina bifida occulta*). У двух пациентов установлен арефлекторный мочевой пузырь. Стоит отметить, что арефлекторный мочевой пузырь диагностирован при сочетании аноректальных мальформаций и спинномозговой грыжи (менингоцеле). Причём в одном случае данный вариант НДМП установлен при синдроме Currarino (Н-фистула, менингоцеле, гипогенезия крестца) и требовал постоянной катетеризации мочевого пузыря. У одного ребёнка выявлена детрузорно-сфинктерная диссенергия. Особенно важным был тот факт, что у пациентов второй группы (без АРМ) какой либо патологии мочевого пузыря не было выявлено.

По всей вероятности, такая гетерогенная группа детей с различными вариантами НДМП среди пациентов с АРМ свидетельствовала о нарушенной

закладке тканей не только аноректальной зоны, но и органов малого таза с последующим изменением нормальной функции нижних отделов МВП.

Стоит отметить, что даже при отсутствии врождённых обструктивных уropатий данные варианты патологии мочевого пузыря могли способствовать формированию вторичного пузырно-мочеточникового рефлюкса и длительно поддерживать воспалительный процесс в МВП с последующим развитием ХБП. А наличие свищевых коммуникаций между прямой кишкой и МВП лишь усугубляло течение ИМВП и обуславливало переход острой фазы воспаления в латентное течение локального хронического воспаления. Причём диагностика острого пиелонефрита в настоящее время не вызывает трудностей, а установление латентного течения хронического пиелонефрита остаётся проблематичным.

Для оценки почечного кровотока традиционное УЗИ почек дополнялось доплерометрическим исследованием почечных сосудов с оценкой паренхиматозного, подкапсульного кровотока и регистрацией индекса периферического сопротивления (табл. 14). Исходно в первой группе детей в подавляющем большинстве почек ( $n=36$ ), независимо от возраста и вида урологической патологии регистрировалось снижение паренхиматозного кровотока, причём с отсутствием подкапсульного кровотока в 11 почках (23%). Повышение индекса периферического сопротивления сосудов отмечалось в 27 почках (56%). Следует отметить, что отсутствие подкапсульного кровотока прежде всего регистрировалось в гипоплазированных почках ( $n=3$ ) на фоне рефлюкса, а также при высоких степенях рефлюкса и сочетании ретроградного заброса мочи различной степени и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря по гиперрефлекторному типу. Важно, что НДМП регистрировалась только у пациентов с АРМ. Выраженные нарушения почечного кровотока в этой группе, по всей видимости, были обусловлены не только непосредственно обструктивным урологическим компонентом, но и рядом факторов, предрасполагающих к хронизации воспалительного процесса в МВП и

прогрессированию тканевой гипоксии. Так, наличие патологических свищей в МВП, обширные реконструктивные операции, проводимые детям с АРМ, приводят к анатомо-физиологическим изменениям в малом тазу, нарушению колодинамики, повышению проницаемости кишечной стенки, что способствует транслокации микрофлоры в МВП и латентному течению локального хронического воспаления. Это неизбежно ведёт к необратимому повреждению паренхимы и нарушению почечной гемодинамики с последующим снижением функциональных возможностей почек. При анализе доплерографических показателей у пациентов второй группы (без АРМ), установили снижение паренхиматозного кровотока в 50% почек, среди них отмечено отсутствие подкапсульного кровотока в 3 почках. Повышение индекса периферического сопротивления было выявлено в четырёх почках. При проведении сравнительного межгруппового анализа результатов доплерометрии сосудов почек установлено преобладание изменений кровотока и его более выраженный характер у пациентов первой группы (с АРМ) (Табл. №19).

Таблица №19

**Результаты доплерометрии сосудов почек у пациентов с АРМ  
и без сочетанной патологии в первой точке исследования (n=68)**

| <div>Почки</div> <div>Показатели</div> | С АРМ<br>(n=48)   |                                    | Без сочетанной<br>патологии<br>(n=20) |                                    |
|----------------------------------------|-------------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
|                                        | Абс.<br>числ<br>о | % от<br>числа<br>почек в<br>группе | Абс.<br>число                         | % от<br>числа<br>почек в<br>группе |
| Гемодинамика не нарушена               | 12                | 25                                 | 11                                    | 55                                 |
| Снижение паренхиматозного<br>кровотока | 36                | 75                                 | 9                                     | 45                                 |
| Отсутствие подкапсульного<br>кровотока | 11                | 23                                 | 3                                     | 15                                 |
| Повышение индекса<br>резистентности    | 27                | 56                                 | 4                                     | 20                                 |



Можно предположить, что нарушение почечной гемодинамики было результатом не только непосредственно врождённой аномалии МВП, но и сочетанной с ней патологии, а именно аноректальных пороков. Стоит подчеркнуть, что в период обострения ХП (первая точка исследования) обследование проводилось только в объёме лабораторного исследования и неинвазивных инструментальных методов (УЗИ почек до и после микции, доплерометрия сосудов почек, урофлоуметрия). Только в период стихания воспалительного процесса в МВП на фоне проводимой терапии (вторая точка исследования) было возможным выполнение микционной цистоуретрографии, экскреторной урографии, динамической и статической нефросцинтиграфии.

Всем пациентам обеих групп с первых суток госпитализации была назначена антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия (в большинстве случаев - цефалоспорины III генерации). Инфузионная терапия проводилась с целью дезинтоксикации. Помимо этого, имела место посиндромная и иммуномодулирующая терапия.

У детей первой и второй групп при наличии косвенных признаков ПМР (более 10% остаточной мочи после микции по данным сонографии и двухпиковая кривая на урофлоуметрии), а также при НДМП был установлен постоянный уретральный катетер. К концу 5-7 суток, после купирования клинических симптомов острого пиелонефрита при НДМП по гиперрефлекторному типу назначался курс препарата дриптан в возрастных дозировках (при достижении ребёнком пятилетнего возраста), или сочетание препаратов элькар и пикамилон (дети в возрастной категории до пяти лет), электрофорез с атропином на область мочевого пузыря. При гипорефлекторном мочевом пузыре ребёнка переводили на режим периодической катетеризации мочевого пузыря. Проводили курс электрофореза с прозерином на область мочевого пузыря.

#### **4.2 Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования детей с аноректальными мальформациями в фазу стихания обострения хронического пиелонефрита (вторая точка исследования).**

Сравнительный анализ свидетельствовал, что на 5-7 сутки проведенная антибактериальная терапия в обеих группах привела к значительному улучшению (вторая точка исследования), купированию воспалительных симптомов заболевания.

В период стихания обострения воспалительного процесса в МВП (вторая точка исследования) у пациентов с АРМ и без сочетанной патологии в общем анализе крови регистрировали снижение количества лейкоцитов до показателей нормы (Табл. №20). Важно, что по сравнению с группой детей с изолированной уропатологией, у детей с АРМ сохранялось повышение уровня лимфоцитов и снижение уровня сегментоядерных лейкоцитов ( $p < 0,004$ ;  $p < 0,005$  соответственно). Также, как и в первой точке исследования во второй точке у пациентов с АРМ было выявлено снижение показателей эритроцитов и гемоглобина ( $p < 0,004$ ;  $p < 0,04$  соответственно) по сравнению с группой контроля. Вероятно, отмечалось стойкое нарушение эритропоэтической функции почек, несмотря на купирование воспалительного процесса в МВП. (Таб. №20)

Таблица №20

**Показатели периферической крови у детей с АРМ и без сочетанной патологии во второй точке исследования**

| Показатель                     | Группа контроля<br>(n=20) |      |       | Первая группа<br>(с АРМ) (n=40) |      |      |             | Без сочетанной патологии (n=14) |      |      |             |           |
|--------------------------------|---------------------------|------|-------|---------------------------------|------|------|-------------|---------------------------------|------|------|-------------|-----------|
|                                | М                         | LQ   | UQ    | М                               | LQ   | UQ   | p-<br>level | М                               | LQ   | UQ   | p-<br>level | p *-level |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | 4,6                       | 4,4  | 4,9   | 4,4                             | 4,45 | 4,8  | 0,004       | 4,4                             | 4,47 | 4,86 | 0,22        | 1,0       |
| Гемоглобин, г/л                | 127                       | 126  | 132,4 | 125,4                           | 120  | 131  | 0,04        | 121,9                           | 118  | 128  | 0,08        | 0,59      |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$     | 6,3                       | 5,7  | 6,61  | 6,24                            | 5,2  | 7,4  | 0,47        | 6,5                             | 5,6  | 7,7  | 0,43        | 0,8       |
| Палочкоядерные, %              | 1,9                       | 1,9  | 2,9   | 1,9                             | 0,9  | 3,4  | 0,77        | 1,9                             | 1,9  | 3,9  | 0,57        | 0,77      |
| Сегментоядерные, %             | 56,4                      | 49,9 | 62,4  | 48,9                            | 27,4 | 51,4 | 0,005       | 49,9                            | 41,9 | 51,9 | 0,07        | 0,59      |
| Лимфоциты, %                   | 28,9                      | 25,4 | 35,9  | 51,9                            | 34,4 | 64,4 | 0,004       | 41,9                            | 34,9 | 61,6 | 0,09        | 0,43      |
| Моноциты, %                    | 6,4                       | 4,4  | 7,9   | 3,9                             | 3,9  | 6,4  | 0,04        | 4,4                             | 3,9  | 6,44 | 0,12        | 0,83      |

Примечание: М – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; р – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы контроля; р \*-level- уровень достоверности различий по отношению к показателям группы детей с АРМ.

По результатам биохимического анализа крови в обеих группах (вторая точка исследования) также изменений показателей мочевины и креатинина зарегистрировано не было. Однако стоит отметить, что большинство пациентов, особенно в первой группе (с АРМ) имели тяжёлые врождённые аномалии развития единственной почки с нарушением её функции. Сравнительный анализ результатов исследования общего анализа мочи у пациентов обеих групп показал, что на фоне проводимого лечения уровень лейкоцитов снизился до нормальных значений. Уровень белка в моче уменьшился у всех детей, но сохранялся высоким относительно нормы (Табл. №21).

Таблица №21

**Результаты общего анализа мочи у пациентов во второй точке исследования (n=54)**

| Группы                                  |         | Первая группа<br>(С АРМ)<br>(n=40) |                                    | Вторая группа (без<br>АРМ)<br>(n=14) |                                    |
|-----------------------------------------|---------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
|                                         |         | Абс.<br>число                      | % от<br>числа<br>детей в<br>группе | Абс.<br>число                        | % от<br>числа<br>детей в<br>группе |
| Показатели                              |         |                                    |                                    |                                      |                                    |
| Лейкоциты<br><br>(ед. в поле<br>зрения) | < 5     | 40                                 | 100                                | 14                                   | 100                                |
|                                         | 6-20    | -                                  | -                                  | -                                    | -                                  |
|                                         | 21-100  | -                                  | -                                  | -                                    | -                                  |
|                                         | сплошь  | -                                  | -                                  | -                                    | -                                  |
| Белок, г/л                              |         |                                    |                                    |                                      |                                    |
|                                         | 0,1-0,5 | 32                                 | 80                                 | 12                                   | 86                                 |
|                                         | 0,6-1,0 | 8                                  | 20                                 | 2                                    | 14                                 |
|                                         | 1,1—2,0 | -                                  | -                                  | -                                    | -                                  |
|                                         | >2,1    | -                                  | -                                  | -                                    | -                                  |

Купирование воспалительного процесса в МВП дало возможность выполнить микционную цистоурографию для диагностики ПМР, а также инфравезикальной обструкции у мальчиков (клапаны задней уретры). Среди пациентов первой группы (с АРМ) ПМР был диагностирован в 29 почек. II степень рефлюкса установлена в две почки, III степень – в 11 почек, IV степень – в 10 почек, V степень – в 6 почек. Клапаны задней уретры (второго типа) диагностированы у двух мальчиков с V степенью рефлюкса в сочетании аноректальной мальформацией с уретральным и везикальным свищом. Среди пациентов второй группы (без АРМ) ПМР был диагностирован в 17 почек. II степень рефлюкса установлена в одну почку, III степень – в 9 почек, IV степень – в 5 почек, V степень – в две почки. Секреторно-эвакуаторную функцию почек (Табл. №22) оценивали по данным экскреторной урографии и динамической нефросцинтиграфии (у детей старше трёх лет).

Таблица №22

**Результаты секреторно-эвакуаторной функции почек у пациентов с АРМ и без сочетанной патологии во второй точке исследования (n=68)**

| Почки<br>Показатели              | С АРМ (n=48) |                           | Без сочетанной патологии (n=20) |                           |
|----------------------------------|--------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|
|                                  | Абс. число   | % от числа почек 2 группы | Абс. число                      | % от числа почек 2 группы |
| Секреторная функция не нарушена  | 44           | 95                        | 19                              | 95                        |
| Секреторная функция снижена      | 4            | 6                         | 1                               | 5                         |
| Эвакуаторная функция не нарушена | 16           | 33                        | 8                               | 40                        |
| Эвакуаторная функция замедлена   | 32           | 67                        | 12                              | 60                        |

Во второй точке исследования нарушение секреторной функции почки в виде снижения диагностировано в двух почках у пациентов первой группы (с АРМ), что составило 6%. Также среди пациентов первой группы в 32 выявлено снижение эвакуаторной функции, что составило 67%. У пациентов второй группы (без АРМ) снижение секреторной функции выявлено в одной почке, снижение эвакуаторной функции – в 12 почках (60%).

Экскреторная урография также позволила выявить причину пиелозктазии при отсутствии ПМР. Так, среди пациентов с АРМ у 5 диагностирован односторонний гидронефроз, у трёх – односторонний обструктивный мегауретер. Причём пиелозктазия (по данным сонографии и экскреторной урографии) у детей с АРМ (n=8 почек) была не результатом обструктивных уropатий, а носила идиопатический характер, либо развивалась на фоне нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (так называемая функциональная обструкция, когда сам мочевой пузырь является обструктивным компонентом). Среди пациентов без АРМ у одного ребёнка диагностирован односторонний гидронефроз, у одного – двусторонний обструктивный мегауретер. Статическая нефросцинтиграфия с димеркаптосукциновой кислотой (ДМСА) (с целью определения структуры почечной паренхимы на предмет наличия склеротических изменений) проводилась детям старше трёх лет. Это было связано с необходимостью анестезиологического пособия при проведении данных методов исследования. У детей с АРМ (48 почек) в каждой четвёртой почке регистрировались признаки рубцевания (n=12).

Необходимо отметить, что патологические изменения паренхимы (первая группа) в большинстве случаев были диагностированы при комбинации высокой степени рефлюкса (IV-V) и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Кроме того, установлено, что именно у этой категории пациентов имели место такие осложнения после реконструктивных операций в аноректальной зоне, как энкопрез (n=6) и копростаз (n=4). Причём стоит заметить, что данные осложнения выявлены после операций по поводу АРМ

с уретральными и везикальными свищами. По всей видимости, исходно существующие свищевые коммуникации в МВП, а также последующая их контаминация условно-патогенной и патогенной микрофлорой (энкопрез) и транслокация патогенов через кишечную стенку (копростаз) способствовали поддержанию латентного течения ХП. Вероятно, в результате постоянно существующего бессимптомного воспалительного процесса в МВП происходило необратимое повреждение почечной паренхимы с исходом в ХБП. Однако, несмотря на грубые структурные изменения, показатели функциональной способности почек по результатам биохимического анализа крови (мочевина, креатинин) оставались в пределах нормы. У детей без АРМ (20 почек) рубцы обнаружили лишь в паренхиме четырёх почек (25%). Полученные результаты согласуются с литературными данными [78]. Однако нельзя не принять во внимание, что почечные рубцы диагностируются лишь через 6-12 месяцев после острой фазы воспаления и только у трети всех пациентов. В литературе данный факт объясняется локализацией воспалительного процесса в мозговом веществе почки, либо ложноотрицательными результатами данного метода. Учитывая эти результаты невозможно однозначно судить о наличии и степени вовлечения паренхимы почек в процесс рубцевания.

После завершения комплексного обследования и купирования острого воспаления в МВП принималось решение об объёме хирургической коррекции урологического порока. Пациентам обеих групп с II-V степенями ПМР выполнена эндоскопическая коррекция. Первичная эндоскопическая коррекция ПМР произведена на устьях 23 (67%) мочеточников, повторно – на устьях 8 (22%) мочеточников, после двукратной коррекции – на устьях 4(11%) мочеточников. У двух мальчиков из первой группы при первичном обследовании были выявлены клапаны задней уретры, выполнено их рассечение.

Антирефлюксные операции были выполнены на 8 мочеточниках с ПМР IV-V степени. Первично (без предшествующего эндоскопического этапа)

хирургическое лечение выполнено на двух (21%) мочеточниках. Реимплантация трёх (38%) мочеточников проводилась после однократной эндоскопической коррекции, двух мочеточников (34%) - после двукратной, одного мочеточника – после трёхкратной (7%). Антирефлюксные операции выполнялась по методике Козна и Лидбеттера-Политано. Антирефлюксные операции были выполнены на 8 мочеточниках с установленной IV-V степенью. Без предварительного эндоскопического этапа хирургическое лечение выполнено на двух (21%) мочеточниках. Реимплантация трёх (38%) мочеточников проводилась после однократной эндоскопической коррекции, двух мочеточников (34%) - после двукратной, одного мочеточника – после трёхкратной (7%). Антирефлюксные операции выполнялась по методике Козна и Лидбеттера-Политано. По методике Козна открытым доступом реимплантированы шесть мочеточников (80%). Дренирование мочеточников и установка уретрального катетера проводилось всем пациентам в обязательном порядке в завершении операции. Антирефлюксная операция по методике Лидбеттера-Политано выполнена на двух мочеточниках (20%).

Гидронефроз у 6 пациентов устранён путём оперативного вмешательства в объёме уретеропиелопластики по Хайнсу-Андерсену.

Односторонний обструктивный мегауретер, диагностированный у трёх детей первой группы (с АРМ) и двусторонний у одного ребёнка второй группы (без АРМ) ликвидирован путём реимплантации мочеточников по Козну.

#### **4.3 Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования детей с аноректальными мальформациями в фазу ремиссии хронического пиелонефрита (третья точка исследования).**

Спустя 1.5 месяца после проведённого лечения (третья точка исследования) всем детям провели контроль лабораторных показателей крови и мочи. Следует отметить, что за этот период в группе детей без АРМ обострений пиелонефрита не было. Однако у двух пациентов с АРМ, которым была выполнена эндоскопическая коррекция рефлюкса III степени с



обеих сторон, имело место одно - и двукратное обострение пиелонефрита. Это потребовало проведения повторного курса антибактериальной терапии с последующим переходом на постоянную уроантисептическую терапию препаратами нитрофуранового ряда. На фоне лечения признаки острого воспаления МВП купировались на 3 и 5-е сутки. Важно, что именно эти пациенты находились на этапе раздельной сигмостомии по поводу АРМ с ректоуретральными свищами. По всей видимости, в данных случаях имел место заброс кишечного содержимого в отводящий отдел стомы, что неизбежно способствовало развитию ИМВП. Помимо этого, можно было также предположить неудовлетворительный результат эндоскопической коррекции и продолжающийся патологический заброс мочи в почки. Учитывая атаки пиелонефрита, этим пациентам была выполнена катетеризация мочевого пузыря постоянным уретральным катетером. На момент поступления признаков обострения ХП не было. В период ремиссии ХП (третья точка исследования) у пациентов с АРМ и без сочетанной патологии в общем анализе крови регистрировали нормальные показатели лейкоцитов (Табл. №23). Также, как и в первой и второй точках исследования в третьей точке у пациентов с аноректальными мальформациями было выявлено снижение показателей эритроцитов и гемоглобина ( $p < 0,07$ ;  $p < 0,01$  соответственно) по сравнению с группой контроля. Важно, что на данном этапе и во второй группе, несмотря на ликвидацию обструктивных уропатий, регистрировалось достоверное снижение данных показателей ( $p < 0,02$ ;  $p < 0,01$  соответственно). По всей видимости, отмечалось стойкое нарушение эритропоэтической функции почек, несмотря на устранение обструкции, и воспалительного процесса в МВП. По результатам биохимического анализа крови в период ремиссии ХП в обеих группах показатели мочевины и креатинина оставались в пределах референсных значений. Однако необходимо заметить, что у части пациентов с АРМ и без сочетанной патологии на фоне аномалии МВП во второй точке исследования диагностированы выраженные структурные изменения паренхимы почек.

Таблица №23

**Показатели периферической крови у детей с АРМ и без сочетанной патологии  
в третьей точке исследования (n=54)**

| Показатель                   | Группа контроля<br>(n=20) |      |       | С АРМ<br>(n=40) |      |      |             | Без сочетанной патологии<br>(n=14) |      |      |             |           |
|------------------------------|---------------------------|------|-------|-----------------|------|------|-------------|------------------------------------|------|------|-------------|-----------|
|                              | М                         | LQ   | UQ    | М               | LQ   | UQ   | p-<br>level | М                                  | LQ   | UQ   | p-<br>level | p *-level |
| Эритроциты, х<br>$10^{12}/л$ | 4,6                       | 4,4  | 4,9   | 4,5             | 4,05 | 4,9  | 0,07        | 4,48                               | 4,24 | 4,7  | 0,02        | 0,77      |
| Гемоглобин, г/л              | 127                       | 126  | 132,4 | 120             | 114  | 129  | 0,01        | 123                                | 109  | 130  | 0,01        | 0,66      |
| Лейкоциты, х $10^9/л$        | 6,3                       | 5,7  | 6,61  | 6,03            | 4,85 | 7,4  | 0,84        | 6,34                               | 5,5  | 7,7  | 0,6         | 0,63      |
| Палочкоядерные, %            | 1,9                       | 1,9  | 2,9   | 2,0             | 1,0  | 3,0  | 0,4         | 2,0                                | 2,0  | 4,0  | 0,53        | 0,28      |
| Сегментоядерные,<br>%        | 56,4                      | 49,9 | 62,4  | 44              | 33   | 51,5 | 0,04        | 52,5                               | 44   | 63   | 0,38        | 0,03      |
| Лимфоциты, %                 | 28,9                      | 25,4 | 35,9  | 44,0            | 35,0 | 57,5 | 0,002       | 33,5                               | 27,0 | 47,0 | 0,23        | 0,01      |
| Моноциты, %                  | 6,4                       | 4,4  | 7,9   | 4,5             | 3,5  | 6,5  | 0,08        | 4,5                                | 4,0  | 9,0  | 0,65        | 0,03      |

Таблица №24

**УЗИ пациентов с АРМ в динамике заболевания (n=48)**

| Показатели \ Динамика заболевания | 1 точка исследования |      |      |      | 3 точка исследования |      |      |      |      |
|-----------------------------------|----------------------|------|------|------|----------------------|------|------|------|------|
|                                   | Норма                | М    | LQ   | UQ   | М                    | LQ   | UQ   | P    | p*   |
| До 12 месяцев (n=12)              |                      |      |      |      |                      |      |      |      |      |
| Ширина почки (мм)                 | 31,5±2,9             | 23,9 | 22   | 31   | 29,1                 | 22,9 | 31,7 | 0,04 | 0,5  |
| Длина почки (мм)                  | 53,4±3,96            | 56,9 | 50,9 | 62   | 65,7                 | 48,7 | 72,9 | 0,31 | 0,5  |
| Толщина паренхимы (мм)            | 12,9±1,9             | 7,9  | 6,9  | 11,6 | 8,8                  | 8,3  | 10,8 | 0,04 | 0,89 |
| От 1 до 5 лет (n=22)              |                      |      |      |      |                      |      |      |      |      |
| Ширина почки (мм)                 | 42,9±2,39            | 30,4 | 25,9 | 35,9 | 28,1                 | 22,6 | 32,8 | 0,03 | 0,04 |
| Длина почки (мм)                  | 78,0±4,9             | 70,9 | 62,9 | 80,9 | 69,4                 | 64,9 | 75,6 | 0,04 | 1,2  |
| Толщина паренхимы (мм)            | 17,9±1,99            | 10,9 | 8,9  | 11,9 | 11                   | 10,3 | 10,8 | 0,03 | 0,7  |
| Старше 6 лет (n=14)               |                      |      |      |      |                      |      |      |      |      |
| Ширина почки (мм)                 | 48,9±1,59            | 34,9 | 31,9 | 41,9 | 31,8                 | 21,9 | 37,5 | 0,03 | 0,61 |
| Длина почки (мм)                  | 94,5±5,9             | 89,8 | 70,9 | 96,9 | 75,1                 | 64,7 | 88,7 | 0,05 | 0,2  |
| Толщина паренхимы (мм)            | 22,1±1,24            | 11,2 | 9,9  | 13,9 | 11                   | 10,2 | 11,7 | 0,04 | 0,62 |

Анализ результатов исследования общего анализа мочи у пациентов обеих групп показал, что на фоне проведённого лечения уровень лейкоцитов был в пределах нормы. Протеинурия (до 0,5 г/л) отмечалась у пяти пациентов первой группы (с АРМ). Примечательно, что у этих детей имела место либо агенезия контрлатеральной почки и порок развития единственно функционирующей почки, либо аплазия почки в результате врождённой обструктивной уропатии.

УЗИ почек и МВП у пациентов первой группы (с АРМ) через 1,5 месяца после лечения показало, что ширина и толщина почечной паренхимы у пациентов в возрасте до одного года сохранялись уменьшенными даже в условиях корригированной обструктивной уропатии (Табл. №24). Длина почек находилась в пределах нормы. У детей в возрастной группе от одного года до пяти лет и в группе старше шести лет ширина, длина почек и толщина почечной паренхимы оставались уменьшенными по сравнению с показателями нормы (Табл. №24).

Причём, необходимо отметить, что ширина почек после ликвидации урологического порока в группе детей от одного года до пяти лет была достоверно меньше ширины почек до лечения ( $p < 0,04$ ).

Полученные результаты, по всей видимости, свидетельствовали об исходном выраженном и необратимом повреждении почечной паренхимы у детей с АРМ. Кроме того, учитывая риск рецидива пузырно-мочеточникового рефлюкса после эндоскопической коррекции, не исключено, что выявленные изменения в почках связаны с гидродинамическим ударом на фоне сохраняющейся данной уропатии.

УЗИ почек и МВП у пациентов второй группы (без АРМ) через 1,5 месяца после лечения показало, что размеры почек в возрасте до одного года возвращались к нормальным.

Длина почек оставалась в пределах нормы. Причём, по отношению к показателям ширины почки и толщины паренхимы в первой точке исследования, значения соответствующих параметров во второй точке были достоверно выше ( $p < 0,03$ ;  $p < 0,04$  соответственно). Эти данные, по всей вероятности, свидетельствовали о наличии компенсаторных возможностей почек пациентов младшей возрастной группы. Однако это не позволило нам с полной уверенностью судить об отсутствии структурного повреждения почечной паренхимы. Кроме того, при сравнении с соответствующими показателями размеров почек первой группы в данной возрастной категории получили, что у детей с АРМ даже при кратковременном нарушенном пассаже мочи уже имело место значительное повреждение структуры паренхимы. По всей видимости, у пациентов с корригированной АРМ, наряду с урологическим компонентом, определяющим степень повреждения почек, большое значение играли исходно существующие патологические свищевые коммуникации между прямой кишкой и МВП. Вероятно, изменения в паренхиме почек начали развиваться в период непрерывно рецидивирующей ИМВП на фоне аноректального и урологического пороков развития, приведшие к необратимому процессу склерозирования.

У детей в возрастной категории от одного года до пяти лет ширина почек и толщина почечной паренхимы сохранялись уменьшенными по сравнению с показателями нормы и достоверно не отличались от исходных параметров первой точки (Табл. №25). У пациентов в возрасте старше шести лет размеры почек были достоверно меньше показателей нормы и не отличались от исходных значений первой точки.

**УЗИ пациентов без сочетанной патологии в динамике заболевания**  
**(n=20)**

| Показатели \ Динамика заболевания | 1 точка исследования |      |      |      | 3 точка исследования |      |      |      |       |
|-----------------------------------|----------------------|------|------|------|----------------------|------|------|------|-------|
|                                   | Норма                | М    | LQ   | UQ   | М                    | LQ   | UQ   | P    | p*    |
| До 12 месяцев (n=6)               |                      |      |      |      |                      |      |      |      |       |
| Ширина почки (мм)                 | 31,5±2,9             | 25,8 | 24,8 | 28,9 | 27,9                 | 25,1 | 31,5 | 0,22 | 0,03  |
| Длина почки (мм)                  | 53,4±3,96            | 58,7 | 54,3 | 59,3 | 67,5                 | 57,0 | 77,0 | 0,31 | 0,06  |
| Толщина паренхимы (мм)            | 12,9±1,9             | 9,2  | 9,1  | 9,8  | 10,8                 | 9,5  | 12,6 | 0,14 | 0,04  |
| От 1 до 5 лет (n=8)               |                      |      |      |      |                      |      |      |      |       |
| Ширина почки (мм)                 | 42,9±2,39            | 31,1 | 27,8 | 34,1 | 31,0                 | 29,0 | 32,2 | 0,03 | 0,3   |
| Длина почки (мм)                  | 78,0±4,9             | 72,8 | 62,8 | 78,3 | 78,0                 | 74,0 | 82,0 | 0,31 | 0,001 |
| Толщина паренхимы (мм)            | 17,9±1,99            | 11,1 | 8,9  | 12,5 | 10,9                 | 9,9  | 11,9 | 0,03 | 0,12  |
| Старше 6 лет(n=6)                 |                      |      |      |      |                      |      |      |      |       |
| Ширина почки (мм)                 | 48,9±1,59            | 33,3 | 30,8 | 32,4 | 36,1                 | 31,2 | 37,9 | 0,03 | 0,85  |
| Длина почки (мм)                  | 94,5±5,9             | 81,9 | 73,5 | 91,7 | 84,5                 | 74,5 | 91,3 | 0,04 | 0,71  |
| Толщина паренхимы (мм)            | 22,1±1,24            | 11,7 | 12,1 | 13,1 | 11,3                 | 10,8 | 12,1 | 0,03 | 0,85  |

Примечание: М – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль;

p – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы контроля;

p \*- level- уровень достоверности различий по отношению к показателям первой точки исследования.

Стоит подчеркнуть, что уменьшение длины почек в третьей точке у пациентов без сочетанной патологии в возрасте старше шести лет и у всех пациентов с АРМ в возрасте старше одного года, косвенно указывало на грубые изменения почек в условиях открытых протоков Беллини, которые обуславливали формирование интратрениального рефлюкса, и, тем самым развитие склеротического процесса. Видимо, полученные данные указывали на выраженное повреждение почек в условиях длительного нарушенного пассажа мочи на фоне пороков МВП. Также не исключено, что столь выраженные структурные изменения почек связаны именно с неликвидированным ПМР после эндоскопической коррекции. В данной ситуации дальнейшее прогрессирование почечного повреждения связано не только с сохраняющимся гидродинамическим ударом, но и с латентным течением локального воспаления в МВП. О рецидиве рефлюкса или другой патологии после реимплантации мочеточников не приходится говорить в связи с достаточно высокой эффективностью данных методик (приближается к 100%).

Таким образом, проведённый анализ результатов УЗИ почек у детей первой и второй групп в динамике заболевания показал, что, несмотря на проведённое комплексное лечение, патологические изменения почечной паренхимы сохранялись и были наиболее выраженными, и вероятно необратимыми у пациентов с АРМ.

При анализе результатов доплерометрии сосудов почек в динамике течения пиелонефрита (Табл. №26) получили, что у пациентов с АРМ в почках сохранялся сниженный паренхиматозный кровоток. Причём ещё в двух почках, с исходно нормальной гемодинамикой, также отмечалось ухудшение кровотока. Возможно, это было связано либо с уже имеющимися необратимыми изменениями в почках, либо с продолжающимся повреждением паренхимы на фоне рецидивирующего рефлюкса. Отсутствие подкапсульного кровотока регистрировалось в 12 почках, несмотря на проведённое комплексное лечение.

**Допплерометрия сосудов почек у пациентов с АРМ  
и без сочетанной патологии в динамике заболевания (n=68)**

| Почки                               | 1 точка исследования |                           | 3 точка исследования |                           | 1 точка исследования            |                           | 3 точка исследования |                           |
|-------------------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|
|                                     | с АРМ (n=48)         |                           |                      |                           | без сочетанной патологии (n=20) |                           |                      |                           |
|                                     | Абс. число           | % от числа почек в группе | Абс. число           | % от числа почек в группе | Абс. число                      | % от числа почек в группе | Абс. число           | % от числа почек в группе |
| Показатели                          |                      |                           |                      |                           |                                 |                           |                      |                           |
| Гемодинамика не нарушена            | 12                   | 25                        | 10                   | 21                        | 11                              | 55                        | 13                   | 65                        |
| Снижение паренхиматозного кровотока | 36                   | 75                        | 38                   | 79                        | 9                               | 45                        | 7                    | 35                        |
| Отсутствие подкапсульного кровотока | 11                   | 23                        | 12                   | 25                        | 3                               | 15                        | 3                    | 15                        |
| Повышение индекса резистентности    | 27                   | 56                        | 25                   | 52                        | 4                               | 20                        | 4                    | 20                        |

Таким образом, у детей с АРМ в целом, исходно диагностированные гемодинамически значимые нарушения сохранялись независимо от успешности проводимой терапии. У пациентов без сочетанной патологии отметили, что количество почек со сниженным паренхиматозным



кровотоком уменьшилось за счёт нормализации гемодинамики в двух почках (у детей до одного года). Вероятно, это связано с высокими компенсаторными возможностями сосудистого компонента, либо с полным восстановлением уродинамики. Однако исходные изменения в виде отсутствия подкапсульного кровотока и повышения индекса резистентности в почках сохранялись. Возможно, это было обусловлено длительно существующей локальной тканевой гипоксией на фоне обструктивных уropатий. Вероятно, имело место сохранение нарушенной гемодинамики в условиях безуспешной коррекции порока МВП.

Через 6 месяцев планировалось проведение комплексного обследования (микционная цистоуретрография, экскреторная урография, динамическая и статическая нефросцинтиграфия) для оценки результатов хирургического лечения, функциональных способностей почек и решения вопроса о последующем ведении данной категории пациентов.

Таким образом, сравнительный анализ результатов комплексного клиничко – урологического обследования пациентов первой и второй группы выявил корреляцию между возрастом пациентов, продолжительностью существования порока МВС, наличия ассоциированной патологии и частотой структурно - функциональных изменений почек.

Однако верифицировать латентную форму течения хронического пиелонефрита, установить раннее формирование патологических изменений в паренхиме почек, ранние изменения микроциркуляции в паренхиме, уровень и степень повреждения почек с помощью стандартного комплекса исследований не представлялось возможным. Это побудило нас к дальнейшему поиску методов ранней диагностики повреждения почечной паренхимы у детей на фоне АРМ, с опорой на математическое моделирование.

#### **4.4 Математическое моделирование прогнозирования хронического пиелонефрита у детей с аномалиями мочевыводящих путей.**

С целью прогнозирования рисков развития хронической инфекции МВП, прогрессирующего снижения почечной функции у детей с различными АРМ в зависимости от хирургической коррекции, сочетанной патологии, в работе была предпринята разработка математической модели. В основу исследования были положены данные: проспективного углубленного анализа МВС у 106 детей с АРМ проспективного пошагового комплексного исследования МВС у 54 пациентов с хроническим пиелонефритом, АРМ и пороками МВП.

Достижение поставленной цели требовало решения следующих задач:

1. Провести анализ исходного массива данных и определить набор независимых переменных для создания математической прогностической модели с использованием метода бинарной логистической регрессии и метода нейронных сетей.
2. Присвоить выбранным независимым параметрам класс, в зависимости от их возможной изменчивости и связи с переменной «результат».
3. Построить математическую модель, оценивающую вероятность развития хронического пиелонефрита с помощью методов бинарной логистической регрессии и многослойных искусственных нейронных сетей (МИНС).
4. На основании полученных данных, определить группу риска по формированию хронической инфекции мочевыводительных путей, разработать рекомендации для дальнейшего динамического наблюдения.

Технологии математического моделирования предполагали рассмотрение «нелинейного, неоднородного массива данных», когда каждому пациенту с АРМ соответствовал 21 «несвязанный параметр»: возраст, наличие хронического пиелонефрита в анамнезе, вид АРМ, наличие запоров, наличие сочетанной патологии позвоночника и спинного мозга, наличие сочетанной патологии МВС, НДМП, ряд ультразвуковых параметров (толщина

паренхимы в среднем сегменте, возрастной дефицит размера почки, размеры собирательной системы), лабораторные данные общего и бактериологического анализа мочи, биохимические показатели крови. Каждому параметру массива был присвоен определенный класс (стр. 61). Учитывая величину и неоднородность массива, невозможность исключить скрытые взаимосвязи между параметрами, первичная оценка данных была проведена с использованием метода логистической регрессии (Табл. №27).

**Таблица №27**

**Конечные значения коэффициентов, соответствующих каждому параметру при АРМ.**

| Коэффициент | Величина, которой он соответствует | Значение |
|-------------|------------------------------------|----------|
| b0          | Свободный коэффициент              | 1439,94  |
| b1          | Вариант АРМ                        | 187,16   |
| b2          | ХП в анамнезе                      | -279,93  |
| b3          | МВС                                | - 196,58 |
| b4          | Позвоночник                        | 302,29   |
| b5          | Спинной мозг                       | 345,91   |
| b6          | Нейрогенная дисфункция             | 674,21   |
| b7          | Возбудитель                        | -41,98   |
| b8          | Степень бактериурии                | -11,01   |
| b9          | Лейкоцитурия                       | -50, 03  |
| b10         | Толщина паренхимы                  | -401,45  |
| b11         | Возрастной дефицит размера         | -698,63  |
| b12         | Собирательная система              | 61,34    |
| b13         | Остаточная моча в %                | 185,9    |
| b14         | Креатинин                          | 191, 64  |
| b15         | Мочевина                           | 9, 06    |
| b16         | Вариант операции                   | 201,1    |
| b17         | Запор                              | -59,3    |

Как следует из таблицы №27, наибольший вес имели следующие коэффициенты: b1, b2, b3, b14, b5, b6, b10, b11, b13, b14, b16 (вариант АРМ, ХП в анамнезе, врожденный порок МВС, патология позвоночника, спинного мозга, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, толщина паренхимы почки, возрастной дефицит ее размера, наличие остаточной мочи, уровень креатинина и вид операции). Выделение основных коэффициентов с пониманием их «весовой характеристики», и как следствие, сокращение исходного массива данных, дало возможность осуществить второй этап моделирования (стр. 63) - построение математической модели на основе многослойной нейронной сети.

На втором этапе исследования была сформирована новая Модель, построенная на основе многослойных нейронных сетей для преобразованного массива, включала «11 переменных», содержа один скрытый слой из 9 нейронов. Входными данными стали:

- вариант АРМ
- Наличие хронического пиелонефрита в анамнезе
- Сочетанная патология МВС
- Сочетанная патология позвоночника
- Сочетанная патология спинного мозга
- Тип нейрогенной дисфункции и симптомы нижних мочевыделительных путей (энурез, дневное недержание мочи)
- Толщина паренхимы почки
- Возрастной дефицит размера почки
- Остаточная моча в процентом отношении от среднеэффективного возрастного объема мочевого пузыря
- Уровень креатинина
- Вид операции – коррекции АРМ
- В качестве параметров, характеризующих значение переменной «результат», было принято решение использовать параметры: ХП в анамнезе

(и функционально связанные с ним значения общего и бактериологического анализов мочи) и возрастной дефицит размера почки.

Изначально была проведена подготовка данных для обучения нейронной сети (Рис. №26):

Рисунок №26

### Подготовка данных для обучения нейронной сети

```
In [44]: x_data = patients.drop(columns=['дефицит размера', 'хн', 'запор', 'нет операции', 'крн'])
y_data1 = patients['дефицит размера']
y_data2 = patients['хн']
```

Возьмем 85% данных для обучения и 15% для тестирования

```
In [45]: from sklearn.model_selection import train_test_split

x_train, x_test, y_train, y_test = train_test_split(x_data, y_data1, test_size=7,
                                                    #random_state=15,
                                                    shuffle=True)

print("number of test samples :", x_test.shape[0])
print("number of training samples:", x_train.shape[0])

number of test samples : 7
number of training samples: 50
```

Затем последовало «построение дерева решений: Decisiontreemodel», импорт необходимых методов, поиск наилучшей глубины дерева (Рис. №27).

Рисунок №27

### Поиск наилучшей глубины дерева

```
In [47]: N_cross_val_folds = 3
parameters = [{'max_depth': [a for a in range(3,15)]]
Grid = GridSearchCV(DecisionTreeClassifier(criterion="entropy"), parameters, scoring='jaccard', cv= N_cross_val_folds)
Grid.fit(x_data, y_data1)
```

```
Out[47]: GridSearchCV(cv=3, estimator=DecisionTreeClassifier(criterion='entropy'),
                    param_grid=[{'max_depth': [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,
                    14]}],
                    scoring='jaccard')
```

```
In [48]: BestDtree=Grid.best_estimator_
BestDtree
```

```
Out[48]: DecisionTreeClassifier(criterion='entropy', max_depth=7)
```

```
In [49]: Grid.scorer_
```

```
Out[49]: make_scorer(jaccard_score, average=binary)
```

```
In [50]: BestDtree.get_params()
```

```
Out[50]: {'ccp_alpha': 0.0,
          'class_weight': None,
          'criterion': 'entropy',
          'max_depth': 7,
          'max_features': None,
          'max_leaf_nodes': None,
          'min_impurity_decrease': 0.0,
          'min_impurity_split': None,
          'min_samples_leaf': 1,
          'min_samples_split': 2,
          'min_weight_fraction_leaf': 0.0,
          'presort': 'deprecated',
          'random_state': None,
          'splitter': 'best'}
```

```
In [51]: BestDtree.score(x_test, y_test)
```

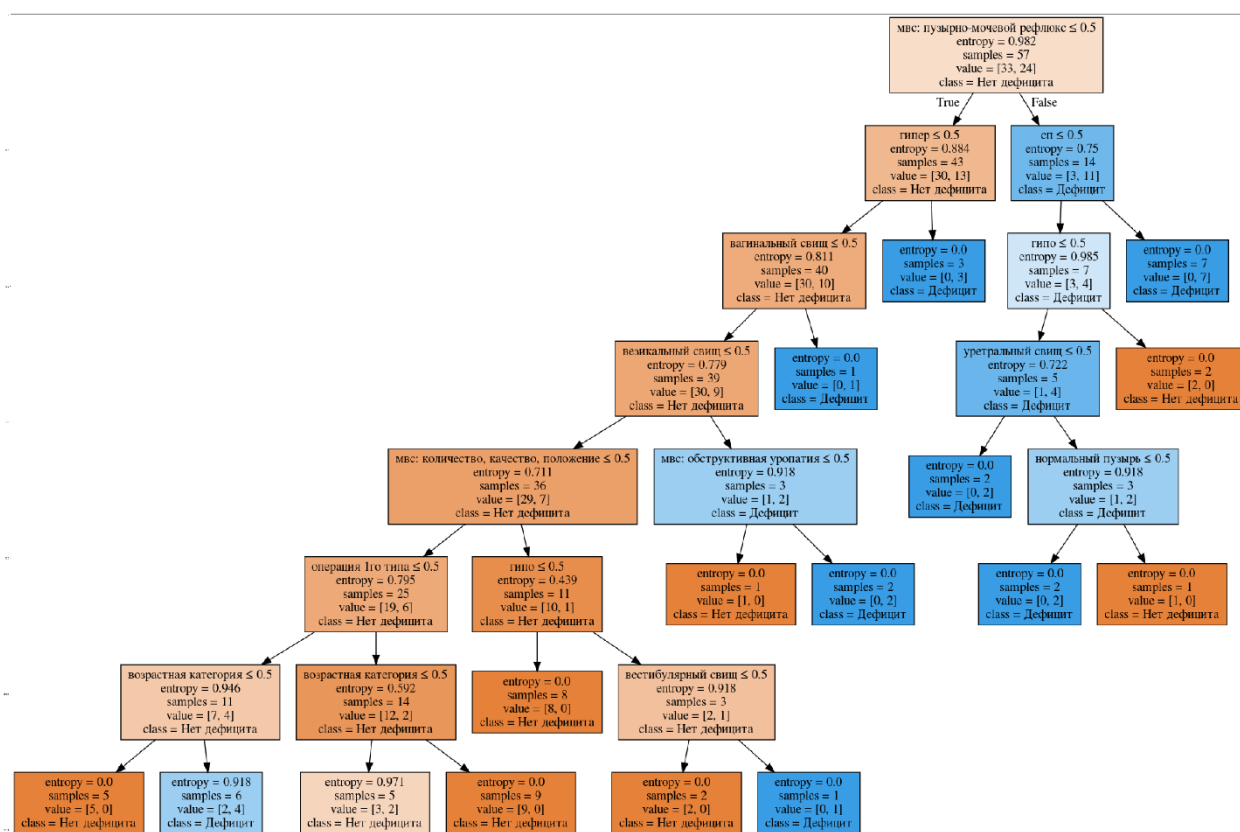
```
Out[51]: 1.0
```

```
In [52]: y_test_hat = BestDtree.predict(x_test)
```

Подтверждено, что минимальная ошибка достигалась при глубине 5, создана специальная матрица ошибок, а далее машина генерировала необходимое решение (Рис. №28).

Рисунок №28

### Решение нейронной сети по прогнозированию хронического пиелонефрита у пациентов с АРМ



При обучении нейронной сети на преобразованном массиве модель верно распознавала 84,76% случаев (чувствительность сети составляла 0,81; специфичность – 0,88). В итоге клиническая интерпретация полученного нейронной сетью решения, клиническая оценка «дерева решений», позволили сделать 4 основных вывода:

*Вывод первый:* нейронная сеть заданных параметров свидетельствовала, что сочетание параметров: АРМ типа: «Клоака или уретральный свищ», нейрогенная дисфункция типа: «Гипорефлекторный мочевой пузырь», операция типа: «Заднесагиттальная аноректопластика по А. Рена»

- не имели математически значимых высоких рисков по формированию почечной недостаточности (максимальный риск составил 31%).

Значение параметра «Хронический пиелонефрит в анамнезе» и связанных с ним параметров «Бактериурия» и «Лейкоцитурия» минимально влияли на значение переменной «Результат». В то же время, значимыми факторами, повышающими риски формирования хронического поражения почек, в рамках параметра - Сочетанная патология МВС стало наличие «Уретерогидронефроза» – доказанное повышение риска на 7%.

*Вывод второй:* нейронная сеть заданных параметров свидетельствовала, что сочетание параметров: нейрогенная дисфункция типа: «Гиперрефлекторный мочевой пузырь», АРМ типа «Промежностный/Вагинальный/Везикальный свищ» - имеют высокий риск снижения функции почки (от 66% до 97%).

В дополнение у всех детей данной группы отмечались запоры. Факторами, повышающими риски, стала также - сочетанная патология МВС: «Уретерогидронефроз» – до 11%.

*Вывод третий:* нейронная сеть заданных параметров свидетельствовала, что сочетание параметров: сочетанная патология МВС типа «Пузырно-мочеточниковый рефлюкс», АРМ типа «Вестибулярный свищ» - имели очень высокий риск по формированию почечной недостаточности - 91%.

Сочетание параметров: сочетанная патология МВС типа «Пузырно-мочеточниковый рефлюкс», АРМ типа «Промежностный/Вагинальный/Везикальный свищ» - имеют высокий риск по формированию почечной недостаточности - 69% - 86%.

При этом, фактором, повышающим риски, стала - операция типа: «Передняя сагиттальная аноректопластика» – на 7-13,5%.

*Вывод четвертый:* нейронная сеть заданных параметров свидетельствовала, что сочетание параметров: операция типа «Брюшно-промежностная аноректопластика»,

АРМ типа «Уретральный свищ», нейрогенная дисфункция типа: «Недержание мочи» - имели очень высокий риск по формированию почечной недостаточности - 96%.

В результате полученных данных, в подтверждение ранее представленного клинического анализа 106 пациентов, стало понятно, что необходима детальная оценка группы детей с гипорефлекторным мочевым пузырём, с точки зрения важности нефропротекции при данном виде нейрогенной дисфункции. По результатам оценки – установить сроки наблюдения, необходимый и достаточный набор обследований для своевременной диагностики снижения почечной функции. Всем детям с ранее установленным гиперрефлекторным мочевым пузырем, оперированным по поводу промежностного/вагинального/везикального свища, можно рекомендовать проходить регулярное комплексное урологическое обследование для динамической оценки функции почки.

Самое главное, что пациенты с установленным пузырно-мочеточниковым рефлюксом и АРМ составили группу высокого риска по формированию хронического пиелонефрита с прогрессирующим снижением функции почки. Равно как дети, оперированные брюшно-промежностным доступом, требовали детальной оценки функции нижних мочевых путей, влияния на функцию почек. Данный этап исследования предопределил поиск методов диагностики латентных форм хронического воспаления почек у детей с АРМ.



## **ГЛАВА 5**

### **БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЯХ У ДЕТЕЙ С АНОРЕКТАЛЬНЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ**

#### **5.1 Биомаркёры воспалительного процесса в мочевыводящих путях у детей с аноректальными мальформациями в динамике течения хронического пиелонефрита.**

В условиях сочетанной патологии, АРМ и пороков МВС, существует ряд факторов, предрасполагающих к переходу острого воспалительного процесса в хронический. Диагностика острого пиелонефрита в настоящее время не вызывает трудностей. Однако установление латентного течения хронического воспаления в МВП, практически не имеющего клинических проявлений, проблематична. Исходили из потребности в чувствительных и высокоспецифичных скрининговых методах диагностики хронического пиелонефрита (ХП) у детей с АРМ. Научные исследования показывают, что определение уровней различных цитокинов, как основных регуляторов межклеточного взаимодействия и развития воспалительного процесса, в сыворотке крови и моче помогают не только диагностировать наличие острого воспалительного процесса в МВП [210], но и позволяют прогнозировать риск развития нефросклероза у данной категории пациентов [119]. В настоящее время общепризнанным является определение основных провоспалительных (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов [10]. Ведущая роль в формировании клеточного инфильтрата в почечной паренхиме при воспалении принадлежит моноцитарному хемоаттрактантному протеину-1 (MCP-1). Кроме того, показано, что среди других цитокинов MCP-1 является биомаркёром раннего формирования тубулоинтерстициального фиброза у пациентов с нормальной функцией почек. Основываясь на данных ряда исследований, исследование уровня мочевой экскреции MCP-1 может быть использовано для оценки фиброгенеза в интерстиции почки как при травматическом поражении почек, так и при

хроническом гломерулонефрите. Васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF) участвует в механизмах регуляции ангиогенеза и восстановлении кровотока в почечной паренхиме, где синтезируется подоцитами в ответ на усиление образования ангиотензина II [164]. VEGF способствует поддержанию перитубулярного кровотока, осуществляя свой вазодилатирующий эффект за счёт активации эндотелиальной NO-синтазы [123]. Выявление VEGF в моче ещё до появления альбумина при обследовании группы пациентов с артериальной гипертензией и поражением почек, а также информативность определения VEGF в моче как предиктора прогрессирования повреждения почек по мнению ряда исследователей [41, 58] позволяет оценивать данный цитокин в качестве перспективного раннего маркера гипоксически-ишемического повреждения почечной паренхимы.

В тоже время сведения об анализе цитокинов в сыворотке крови и моче после проведения курса антибактериальной терапии и достижения очевидного клинического выздоровления пациента неоднозначны [221]. Вышесказанное предопределило попытку создания оптимального набора молекулярных маркеров для диагностики и мониторинга ХП у пациентов с АРМ. Разработка скрининговых, чувствительных и специфичных методов выявления воспалительных изменений почек у детей с аноректальной патологией позволило бы уточнить регламент диспансеризации таких пациентов.

Обследовали 54 ребенка с ХП: 40 пациентов, у которых врожденные пороки МВП сочетались с АРМ (первая группа), и 14 детей — без АРМ (вторая группа). АРМ были представлены уретральными (n=11), промежностными (n=5), вестибулярными (n=6), вагинальными (n=3), везикальными свищами (n=3), мальформациями без свища (n=6), врожденной персистирующей клоакой (n=5), ректальный стеноз выявлен у одного ребенка. У 19 больных с АРМ ХП был осложнением ПМР, у 5 — одностороннего гидронефроза, у 8 — нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, у трёх — обструктивного мегауретера. Хирургическая коррекция

АРМ заключалась в заднесагиттальной аноректосфинктеропластике по методике Alberto Pena и передней промежностной аноректопластике.

Во второй группе (без АРМ) у 12 пациентов воспалительный процесс развивался на фоне ПМР, у одного — на фоне гидронефроза и у одного – на фоне двустороннего обструктивного мегауретера.

Всем детям помимо стандартного комплекса обследования (стр. 113) было проведено исследование показателей воспалительного процесса и повреждения паренхимы почек в моче и сыворотке крови в динамике заболевания: до начала антибактериальной терапии (первая точка исследования), через 5—7 дней от начала курса лечения (вторая точка исследования) и через 1,5 месяцев после лечения (третья точка исследования). Исходя из того, что ведущая роль в инициации тубулоинтерстициального повреждения принадлежит сосудистым и тканевым изменениям в рамках воспалительного процесса, посчитали целесообразным исследовать в сыворотке крови и моче содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , IL-1RA, P, MCP-1), противовоспалительных цитокинов (IL-10) и проангиогенных факторов (VEGF). Дополнительно в сыворотке крови исследовали уровни маркера активации воспалительного процесса — высокочувствительного С-реактивного белка (CRP). Для оценки результатов исследования уровней биологических маркеров воспаления и повреждения почек у детей в динамике хронического пиелонефрита определили содержание указанных факторов в сыворотке крови и моче у детей, не имеющих патологии МВП (группа контроля). Полученные данные были приняты за норму (Табл. №28, 29).

**Анализ показателей активности воспалительного процесса в сыворотке крови у детей с АРМ в первой точке исследования (n=40)**

| Показатель           | Группа контроля(n=20) |      |      | 1-я точка (n=40) |      |       |        |
|----------------------|-----------------------|------|------|------------------|------|-------|--------|
|                      | М                     | LQ   | UQ   | М                | LQ   | UQ    | Р      |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл | 3,5                   | 2,3  | 5,5  | 0,9              | 0,9  | 1,1   | 0,01   |
| IL-6, пг/мл          | 1,6                   | 1,17 | 2,57 | 1,5              | 0,4  | 3,6   | 0,5    |
| IL- 8, пг/мл         | 8,2                   | 4,2  | 15,9 | 11,7             | 9,8  | 19,05 | 0,75   |
| IL -10, пг/мл        | 3,63                  | 2,7  | 6,1  | 9,9              | 8,1  | 13,8  | 0,01   |
| TNF $\alpha$ , пг/мл | 2,8                   | 2,0  | 6,1  | 1,7              | 1,1  | 2,2   | 0,002  |
| IL-IRA, пг/мл        | 311                   | 268  | 544  | 362              | 270  | 536   | 0,28   |
| CRP, мг/л            | 1,14                  | 0,84 | 1,6  | 9,5              | 5,34 | 11,6  | 0,002  |
| Р, мг/л              | 0,03                  | 0,01 | 0,05 | 0,03             | 0,02 | 0,03  | 0,29   |
| МСР-1, пг/мл         | 156,1                 | 114  | 171  | 176              | 164  | 365   | 0,005  |
| VEGF, пг/мл          | 31,1                  | 18,7 | 42,8 | 209              | 168  | 453   | 0,0001 |

Примечание: М – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль;  
 р – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы контроля.

**Анализ показателей активности воспалительного процесса в сыворотке крови у детей без сочетанной патологии в первой точке исследования (n=14)**

| Показатель           | Группа контроля(n=20) |      |      | 1-я точка (n=14) |      |      |       |
|----------------------|-----------------------|------|------|------------------|------|------|-------|
|                      | М                     | LQ   | UQ   | М                | LQ   | UQ   | Р     |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл | 3,5                   | 2,3  | 5,5  | 0,6              | 0,1  | 1,7  | 0,005 |
| IL-6, пг/мл          | 1,6                   | 1,17 | 2,57 | 0,4              | 0,4  | 2,3  | 0,44  |
| IL- 8, пг/мл         | 8,2                   | 4,2  | 15,9 | 6,24             | 3,5  | 12,5 | 0,11  |
| IL -10, пг/мл        | 3,63                  | 2,7  | 6,1  | 14,0             | 10,7 | 16,4 | 0,009 |
| TNF $\alpha$ , пг/мл | 2,8                   | 2,0  | 6,1  | 1,2              | 0,7  | 1,9  | 0,005 |
| IL-IRA, пг/мл        | 311                   | 268  | 544  | 320              | 230  | 396  | 0,96  |
| CRP, мг/л            | 1,14                  | 0,84 | 1,6  | 1,44             | 0,4  | 4,6  | 0,02  |
| Р, мг/л              | 0,03                  | 0,01 | 0,05 | 0,02             | 0,01 | 0,03 | 0,15  |
| MCP-1, пг/мл         | 156,1                 | 114  | 171  | 217              | 171  | 258  | 0,002 |
| VEGF, пг/мл          | 31,1                  | 18,7 | 42,8 | 192              | 70   | 302  | 0,001 |

Примечание: М – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; р – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы контроля.

**5.2 Биомаркёры воспалительного процесса в мочевыводящих путях у детей с аноректальными мальформациями в фазу обострения хронического пиелонефрита (первая точка исследования).**

Анализ результатов исследования значений биоиндикаторов воспаления и повреждения почек в МВП показал, что у детей с АРМ и без таковых в период обострения ХП (первая точка исследования) отмечалось снижение показателей IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  в сыворотке крови относительно аналогичных значений в группе контроля (Табл. №28, 29). В моче регистрировали достоверное повышение у детей с АРМ концентрации IL-8 (p<0,05). Известно, что IL-8, кроме мощного провоспалительного эффекта,

обладает противовоспалительным действием, проявляющимся локальной стимуляцией секреции антагониста рецептора IL-1 (IL-1RA). Это, на наш взгляд, объясняло высокий по отношению к таковому в группе контроля, уровень IL-1RA в моче и нормальную его концентрацию в сыворотке крови у всех детей. Содержание цитокина IL-10 в сыворотке крови было значительно увеличено у детей с АРМ и без сочетанной патологии ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,009$  соответственно). В моче уровень данного фактора был также повышен у пациентов обеих группы по сравнению с нормой (Табл. №30, 31).

Таблица №30

**Анализ показателей активности воспалительного процесса  
в моче у детей с АРМ в первой точке исследования (n=40)**

| Показатель           | Группа<br>контроля(n=20) |     |      | 1-я точка (n=40) |     |       |       |
|----------------------|--------------------------|-----|------|------------------|-----|-------|-------|
|                      | М                        | LQ  | UQ   | М                | LQ  | UQ    | Р     |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл | 3,6                      | 1,2 | 7,3  | 2,0              | 1,5 | 2,6   | 0,05  |
| IL-6, пг/мл          | 2,3                      | 1,4 | 3,2  | 2,2              | 0,8 | 4,8   | 1,0   |
| IL- 8, пг/мл         | 5,9                      | 4,8 | 9,1  | 4,7              | 0,8 | 339,9 | 0,47  |
| IL -10, пг/мл        | 6,6                      | 5,5 | 9,7  | 141              | 130 | 163   | 0,003 |
| TNF $\alpha$ , пг/мл | 2,2                      | 1,3 | 3,3  | 0,8              | 0,2 | 1,2   | 0,01  |
| IL-1RA, пг/мл        | 1149                     | 990 | 1255 | 1159             | 589 | 4109  | 0,003 |
| CRP, мг/л            | 0,5                      | 0,2 | 1,01 | 0,1              | 0,1 | 0,1   | 0,04  |
| Р, мг/л              | 0,4                      | 0,1 | 0,54 | 0,34             | 0,2 | 0,8   | 0,1   |
| MCP-1, пг/мл         | 123                      | 106 | 153  | 265              | 196 | 397   | 0,001 |
| VEGF, пг/мл          | 167                      | 141 | 235  | 242              | 194 | 373   | 0,002 |

Примечание: М – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль;  
р – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы контроля.

**Анализ показателей активности воспалительного процесса  
в моче у детей без сочетанной патологии в первой точке исследования  
(n=14)**

| Показатель           | Группа<br>контроля(n=20) |     |      | 1-я точка (n=14) |      |      |       |
|----------------------|--------------------------|-----|------|------------------|------|------|-------|
|                      | М                        | LQ  | UQ   | М                | LQ   | UQ   | Р     |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл | 3,6                      | 1,2 | 7,3  | 1,64             | 1,3  | 2,0  | 0,009 |
| IL-6, пг/мл          | 2,3                      | 1,4 | 3,2  | 2,2              | 1,0  | 7,7  | 0,95  |
| IL- 8, пг/мл         | 5,9                      | 4,8 | 9,1  | 15,0             | 4,0  | 25,4 | 0,05  |
| IL -10, пг/мл        | 6,6                      | 5,5 | 9,7  | 124              | 112  | 134  | 0,007 |
| TNF $\alpha$ , пг/мл | 2,2                      | 1,3 | 3,3  | 0,44             | 0,2  | 0,5  | 0,005 |
| IL-IRA, пг/мл        | 1149                     | 990 | 1255 | 232<br>6         | 1189 | 3560 | 0,005 |
| CRP, мг/л            | 0,5                      | 0,2 | 1,01 | 0,1              | 0,1  | 0,1  | 0,14  |
| Р, мг/л              | 0,4                      | 0,1 | 0,54 | 0,7              | 0,1  | 1,4  | 0,2   |
| MCP-1, пг/мл         | 123                      | 106 | 153  | 204              | 149  | 271  | 0,001 |
| VEGF, пг/мл          | 167                      | 141 | 235  | 227              | 91   | 257  | 0,68  |

Примечание: М – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль;  
р – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы  
контроля.

Блокируя главный комплекс гистосовместимости II класса активированных моноцитов/макрофагов, IL-10 угнетает секрецию IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , что и объясняло их низкие уровни в исследуемых средах. Повышение уровня IL-10 в крови и моче в период обострения заболевания (первая точка) может свидетельствовать о реализации механизма «уклонения» инфекционных агентов от нативного иммунного ответа, опосредованного, в первую очередь, различными видами фагоцитов. Кроме того, IL-10, угнетая секрецию провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, IL-8, может быть причиной формирования хронического воспалительного процесса. Так, у пациентов второй группы с ХП без АРМ в этой точке

определялся нормальный уровень указанных цитокинов в моче и сыворотке крови. Отсутствие высоких уровней провоспалительных цитокинов в первой точке отличается от ряда исследований, где был показан повышенный уровень мочевой экскреции IL-1 $\beta$ , IL-6 и ИЛ-8 у детей с острой инфекцией мочевыводящих путей. Причинами несовпадения с данными литературы, по всей видимости, являются: значительная лейкоцитурия у всех пациентов исследуемых групп и бактериурия, что приводило к выраженному увеличению протеолитической активности в образцах мочи. Лейкоциты являются источником целого ряда протеолитических ферменты, таких как эластаза, протеиназа 3, и катепсин G, способных к расщеплению практически любых белков, в том числе цитокинов. Бактерии, находящиеся в моче, так же могут также влиять на концентрацию цитокинов, выделяя протеолитические ферменты и способствуя непосредственной прямой адгезии цитокинов на их поверхности.

Зарегистрировано достоверное повышение сывороточной концентрации такого провоспалительного цитокина как MCP-1 у пациентов обеих групп ( $p < 0,005$ ;  $p < 0,002$  соответственно). Кроме того, также отмечено увеличение содержание его и в моче у детей с АРМ и без сочетанной патологии ( $p < 0,001$ ). Повышение мочевой концентрации MCP-1 в период обострения пиелонефрита, вероятно, было связано с уже имеющимся на этом этапе повреждением большинства нефронов и нарастанием количества белка в ультрафильтрате, обладающего нефротоксическим действием. Именно белок, активируя ядерный фактор тубулоэпителиальных клеток, способствует их повреждению и освобождению MCP-1 через апикальную мембрану в просвет канальцев. Изучая изменение содержания белков острой фазы воспаления, получили достоверное повышение значений CRP в сыворотке крови у детей с АРМ и без таковых ( $p < 0,02$ ;  $p < 0,002$  соответственно) и нормальный его уровень в моче.



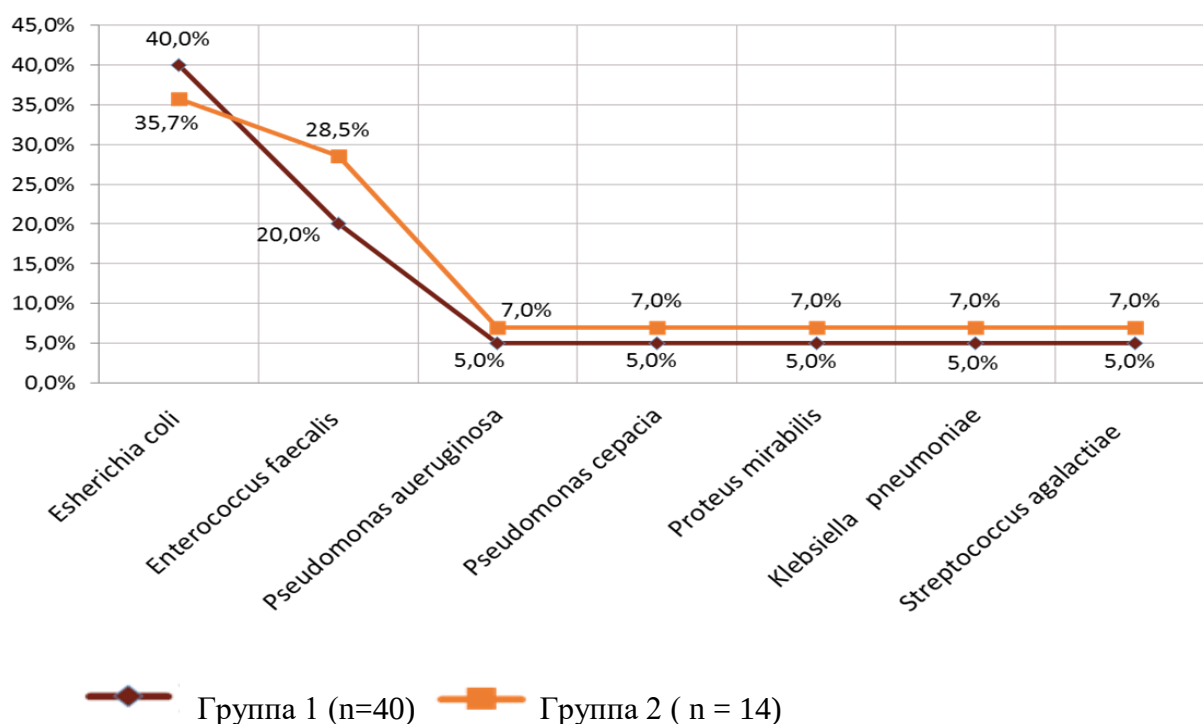
Кроме того, появление данного хемокина в моче возможно посредством диффузии через мембрану эпителиальных клеток канальцев при его высокой концентрации внутри клетки. Увеличенные уровни MCP-1 в крови и моче свидетельствовали о высоком его уровне в экстрацеллюлярном пространстве, и, соответственно, ранних этапах процесса образования моноцитарно-макрофагальных инфильтратов. Сходные изменения были относительно проангиогенного цитокина VEGF. Установлено значительное повышение его концентрации в сыворотке крови у детей с АРМ и без сочетанной патологии ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Необходимо отметить, что в обеих группах преобладали пациенты с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. По всей видимости, в условиях ретроградного тока мочи и повышения гидродинамического давления в МВП, развивалась локальная тканевая гипоксия в паренхиме почек с последующей усиленной выработкой VEGF и ремоделированием кровотока. Однако в моче уровень данного фактора был повышен только у пациентов с АРМ ( $p < 0,002$ ). Вероятно, увеличение содержания в моче VEGF происходило в связи с выраженной констрикцией преимущественно эфферентных артериол в ответ на действие ангиотензина II в условиях ретроградного тока мочи и повышенного гидродинамического давления в МВП. Кроме того, нельзя не учитывать факторы, предрасполагающие к хронизации воспалительного процесса в почках, а значит к прогрессированию гипоксии и нарушению кровотока в паренхиме у пациентов с пороками аноректальной области. Таким образом, установленные изменения содержания биомаркеров воспаления в сыворотке крови и моче в период обострения пиелонефрита носили более выраженный характер в группе детей с АРМ. Вероятно, данная сочетанная патология предрасполагает к поддержанию воспалительного процесса в МВП. Причём, при корригированной АРМ особое значение среди факторов, способствующих хронизации воспаления, по всей видимости, принадлежит изменению анатомии аномально развитых тканей малого таза.

### 5.3 Биомаркёры воспалительного процесса в мочевыводящих путях у детей с аноректальными мальформациями в период стихания обострения хронического пиелонефрита (вторая точка исследования).

Все дети с первого дня обострения хронического пиелонефрита получали комплексное лечение, основным компонентом которого была антибактериальная терапия. Коррекция антибактериальной терапии проводилась на 3-и сутки в соответствии с чувствительностью возбудителя (Рис. №29). Стоит отметить, что наиболее часто у детей с данной патологией выделяли *Escherichia coli* (32—42,6%); второе место среди возбудителей пиелонефрита занял *Enterococcus faecalis* (17,1—19%).

Рисунок №29

Динамика возбудителей ИМВП у детей с АРМ



При нарушении уродинамики в нижних отделах (пузырно-мочеточниковый рефлюкс) возрастала частота идентификации грамотрицательной микрофлоры (*Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*). Наибольшую чувствительность возбудители имели к цефалоспорином III—IV генераций, карбапенемам и фторхинолонам.

При анализе результатов исследования уровней провоспалительных цитокинов через 5—7 дней после начала курса лечения (вторая точка исследования) у всех детей было отмечено снижение показателей IL-1 $\beta$ , IL-8 и TNF $\alpha$  относительно нормальных значений в сыворотке крови (табл. 32, 33), причем уровни IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и IL-1RA в данной биологической жидкости не отличались от показателей в период обострения.

Таблица №32

**Сравнительный анализ показателей активности  
воспалительного процесса в сыворотке крови у детей с АРМ  
в динамике течения ХП (n=40)**

| Показатель           | Группа<br>контроля(n=20) |      |      | 1-я точка (n=40) |      |           |        | 2-я точка(n=40) |      |      |            |       |
|----------------------|--------------------------|------|------|------------------|------|-----------|--------|-----------------|------|------|------------|-------|
|                      | М                        | LQ   | UQ   | М                | LQ   | UQ        | Р      | М               | LQ   | UQ   | Р          | р *   |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл | 3,5                      | 2,3  | 5,5  | 0,9              | 0,9  | 1,1       | 0,01   | 1,9             | 0,94 | 1,04 | 0,002      | 0,09  |
| IL-6, пг/мл          | 1,6                      | 1,17 | 2,57 | 1,5              | 0,4  | 3,6       | 0,5    | 2,66            | 0,49 | 3,9  | 0,75       | 0,47  |
| IL- 8, пг/мл         | 8,2                      | 4,2  | 15,9 | 11,7             | 9,8  | 19,0<br>5 | 0,75   | 6,34            | 5,03 | 11,3 | 0,05       | 0,007 |
| IL -10, пг/мл        | 3,63                     | 2,7  | 6,1  | 9,9              | 8,1  | 13,8      | 0,01   | 1,7             | 1,4  | 4,4  | 0,04       | 0,002 |
| TNF $\alpha$ , пг/мл | 2,8                      | 2,0  | 6,1  | 1,7              | 1,1  | 2,2       | 0,002  | 2,1             | 1,0  | 2,9  | 0,002      | 0,9   |
| IL-IRA, пг/мл        | 311                      | 268  | 544  | 362              | 270  | 536       | 0,28   | 351             | 207  | 673  | 0,75       | 0,75  |
| CRP, мг/л            | 1,14                     | 0,84 | 1,6  | 9,5              | 5,34 | 11,6      | 0,002  | 3,8             | 1,8  | 9,9  | 0,004      | 0,07  |
| Р, мг/л              | 0,03                     | 0,01 | 0,05 | 0,03             | 0,02 | 0,03      | 0,29   | 0,02            | 0,01 | 0,03 | 0,13       | 0,62  |
| МСР-1, пг/мл         | 156,1                    | 114  | 171  | 176              | 164  | 365       | 0,005  | 289             | 217  | 335  | 0,000<br>1 | 0,6   |
| VEGF, пг/мл          | 31,1                     | 18,7 | 42,8 | 209              | 168  | 453       | 0,0001 | 271             | 209  | 522  | 0,000<br>1 | 0,55  |

Примечание: М – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; р – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы контроля; р\* – критерий достоверности различий по отношению к показателям 1 точки.

**Сравнительный анализ показателей активности воспалительного процесса в сыворотке крови у детей без сочетанной патологии в динамике течения ХП (n=14)**

| Показатель           | Группа контроля(n=20) |      |      | 1-я точка (n=14) |      |      |       | 2-я точка(n=14) |      |      |       |       |
|----------------------|-----------------------|------|------|------------------|------|------|-------|-----------------|------|------|-------|-------|
|                      | М                     | LQ   | UQ   | М                | LQ   | UQ   | Р     | М               | LQ   | UQ   | Р     | р *   |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл | 3,5                   | 2,3  | 5,5  | 0,6              | 0,1  | 1,7  | 0,005 | 0,8             | 0,3  | 1,5  | 0,005 | 0,36  |
| IL-6, пг/мл          | 1,6                   | 1,17 | 2,57 | 0,4              | 0,4  | 2,3  | 0,44  | 0,5             | 0,4  | 1,9  | 0,31  | 0,91  |
| IL- 8, пг/мл         | 8,2                   | 4,2  | 15,9 | 6,24             | 3,5  | 12,5 | 0,11  | 3,45            | 1,1  | 5,5  | 0,007 | 0,007 |
| IL -10, пг/мл        | 3,63                  | 2,7  | 6,1  | 14,0             | 10,7 | 16,4 | 0,009 | 9,78            | 7,3  | 11,4 | 0,02  | 0,03  |
| TNF $\alpha$ , пг/мл | 2,8                   | 2,0  | 6,1  | 1,2              | 0,7  | 1,9  | 0,005 | 0,5             | 0,4  | 2,4  | 0,04  | 0,96  |
| IL-1RA, пг/мл        | 311                   | 268  | 544  | 320              | 230  | 396  | 0,96  | 194             | 164  | 233  | 0,009 | 0,03  |
| CRP, мг/л            | 1,14                  | 0,84 | 1,6  | 1,44             | 0,4  | 4,6  | 0,02  | 4,5             | 2,3  | 7,8  | 0,005 | 1,13  |
| Р, мг/л              | 0,03                  | 0,01 | 0,05 | 0,02             | 0,01 | 0,03 | 0,15  | 0,01            | 0,01 | 0,02 | 0,13  | 0,06  |
| MCP-1, пг/мл         | 156,1                 | 114  | 171  | 217              | 171  | 258  | 0,002 | 177,1           | 163  | 198  | 0,04  | 0,22  |
| VEGF, пг/мл          | 31,1                  | 18,7 | 42,8 | 192              | 70   | 302  | 0,001 | 210             | 183  | 282  | 0,001 | 0,2   |

Примечание: М – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; р – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы контроля; р\* – критерий достоверности различий по отношению к показателям 1 точки.

Содержание IL-8 в сыворотке крови у всех детей в период стихания воспалительного процесса было ниже, чем в период обострения (Табл. №32, 33). Через 5-7 дней от начала проведения антибактериальной терапии, несмотря на значительное клиническое улучшение и нормализацию анализов мочи наблюдаемых в обеих группах, мы зафиксировали значительное повышение концентрации всех провоспалительных цитокинов мочи только у пациентов с АРМ. В моче у детей этой группы зарегистрировано значимое увеличение концентраций IL-1 $\beta$  ( $p < 0,007$ ), IL-6 ( $p < 0,02$ ), IL-8 ( $p < 0,03$ ) по

отношению к показателям группы контроля (Табл. №34). Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, в которых было отмечено повышение концентрации в моче IL-6 и IL-8 у детей с ПМР, которые были госпитализированы с острым пиелонефритом спустя 72 часа и 3-5 дней от начала антибактериальной терапии. Следует отметить достоверное повышение содержания IL-1 $\beta$  ( $p < 0,007$ ), IL-6 ( $p < 0,02$ ) по сравнению со значениями этих факторов в моче в период обострения пиелонефрита (табл. 28). У пациентов без АРМ в моче был повышен только уровень IL-6 ( $p < 0,03$ ). В этой группе отмечено существенное снижение в моче уровня IL-1 $\beta$ , IL-8 через 12-48 часов после начала антибактериальной терапии, предполагая купирование воспалительного процесса. Эти факты подчеркивают важность нарушения уродинамики, препятствующей разрешению пиелонефрита.

Таблица №34

**Сравнительный анализ показателей активности воспалительного процесса в моче у детей с АРМ в динамике течения ХП (n=40)**

| Показатель           | Группа контроля(n=20) |     |      | 1-я точка (n=40) |     |       |       | 2-я точка(n=40) |      |       |        |       |
|----------------------|-----------------------|-----|------|------------------|-----|-------|-------|-----------------|------|-------|--------|-------|
|                      | М                     | LQ  | UQ   | М                | LQ  | UQ    | Р     | М               | LQ   | UQ    | Р      | p *   |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл | 3,6                   | 1,2 | 7,3  | 2,0              | 1,5 | 2,6   | 0,05  | 102,5           | 32,3 | 109,8 | 0,007  | 0,007 |
| IL-6, пг/мл          | 2,3                   | 1,4 | 3,3  | 2,2              | 0,8 | 4,8   | 1,0   | 339             | 1,1  | 463,2 | 0,02   | 0,02  |
| IL- 8, пг/мл         | 5,9                   | 4,8 | 9,1  | 4,7              | 0,8 | 339,9 | 0,47  | 293             | 2,0  | 346,5 | 0,03   | 0,09  |
| IL -10, пг/мл        | 6,6                   | 5,5 | 9,7  | 141              | 130 | 163   | 0,003 | 6,4             | 11,8 | 17,2  | 0,01   | 0,002 |
| TNF $\alpha$ , пг/мл | 2,2                   | 1,3 | 3,3  | 0,8              | 0,2 | 1,2   | 0,01  | 0,7             | 0,4  | 1,8   | 0,1    | 0,44  |
| IL-1RA, пг/мл        | 1149                  | 990 | 1255 | 1159             | 589 | 4109  | 0,003 | 3635            | 1237 | 4589  | 0,004  | 0,1   |
| CRP, мг/л            | 0,5                   | 0,2 | 1,01 | 0,1              | 0,1 | 0,1   | 0,04  | 0,1             | 0,04 | 0,1   | 0,06   | 0,55  |
| Р, мг/л              | 0,4                   | 0,2 | 0,54 | 0,34             | 0,2 | 0,8   | 0,1   | 0,64            | 0,24 | 1,4   | 0,09   | 0,2   |
| МСР-1, пг/мл         | 123                   | 106 | 153  | 265              | 196 | 397   | 0,001 | 221             | 174  | 1352  | 0,0003 | 0,62  |
| VEGF, пг/мл          | 167                   | 141 | 235  | 242              | 194 | 373   | 0,002 | 432             | 235  | 616   | 0,0005 | 0,008 |

**Сравнительный анализ показателей активности воспалительного  
процесса в моче у детей без сочетанной патологии в динамике течения  
ХП (n=14)**

| Показатель           | Группа<br>контроля(n=20) |     |      | 1-я точка (n=14) |      |      |       | 2-я точка(n=14) |      |          |       |       |
|----------------------|--------------------------|-----|------|------------------|------|------|-------|-----------------|------|----------|-------|-------|
|                      | М                        | LQ  | UQ   | М                | LQ   | UQ   | P     | М               | LQ   | UQ       | P     | p *   |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл | 3,6                      | 1,2 | 7,3  | 1,64             | 1,3  | 2,0  | 0,009 | 1,2             | 0,9  | 1,4      | 0,03  | 0,51  |
| IL-6, пг/мл          | 2,3                      | 1,4 | 3,2  | 2,2              | 1,0  | 7,7  | 0,95  | 15              | 0,7  | 35       | 0,03  | 0,06  |
| IL- 8, пг/мл         | 5,9                      | 4,8 | 9,1  | 15,0             | 4,0  | 25,4 | 0,05  | 77,6            | 0,7  | 148      | 0,07  | 0,17  |
| IL -10, пг/мл        | 6,6                      | 5,5 | 9,7  | 124              | 112  | 134  | 0,007 | 14,5            | 12,2 | 15,6     | 0,007 | 0,005 |
| TNF $\alpha$ , пг/мл | 2,2                      | 1,3 | 3,3  | 0,44             | 0,2  | 0,5  | 0,005 | 1,0             | 0,4  | 1,3      | 0,006 | 0,02  |
| IL-1RA, пг/мл        | 1149                     | 990 | 1255 | 2326             | 1189 | 3560 | 0,005 | 277<br>9        | 1964 | 452<br>8 | 0,005 | 0,38  |
| CRP, мг/л            | 0,5                      | 0,1 | 1,01 | 01               | 0,1  | 0,1  | 0,14  | 0,06            | 0,04 | 0,1      | 0,09  | 0,38  |
| P, мг/л              | 0,4                      | 0,1 | 0,54 | 0,7              | 0,1  | 1,4  | 0,2   | 0,5             | 0,1  | 0,9      | 0,3   | 0,72  |
| MCP-1, пг/мл         | 123                      | 106 | 153  | 204              | 149  | 271  | 0,001 | 644             | 263  | 265<br>6 | 0,001 | 0,006 |
| VEGF, пг/мл          | 167                      | 141 | 235  | 227              | 91   | 257  | 0,68  | 328             | 271  | 476      | 0,001 | 0,006 |

Примечание к таб. №34,35: М – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; p – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы контроля; p\* – критерий достоверности различий по отношению к показателям 1 точки.

Несмотря на нормальную концентрацию IL-1RA в сыворотке крови, в моче значения IL-1RA у всех детей оставались выше, чем в группе контроля (Табл. №34, 35). После начатой терапии у пациентов с АРМ содержание цитокина IL-10 в сыворотке крови пришло к норме, тогда как у пациентов без АРМ его уровень достоверно снизился ( $p < 0,02$ ), но остался выше ( $p < 0,03$ ), чем в период обострения пиелонефрита. В моче у всех детей было отмечено значительное снижение его количества относительно значений в период

обострения воспаления, но при этом его уровень был выше, чем в группе контроля. Тот факт, что у пациентов с АРМ, уровень ИЛ-10 был не таким высоким, как до лечения, частично объясняло увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в моче детей, находившихся на антибактериальной терапии.

Концентрация CRP в сыворотке крови была выше, чем в норме, но не отличалась от уровня в период обострения. Установили достоверное повышение сывороточной концентрации MCP-1 у пациентов с АРМ и без сочетанной патологии ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,04$  соответственно), а также мочевого уровня MCP-1 ( $p < 0,0003$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Причём следует отметить, что, несмотря на стихание воспалительного процесса в МВП уровни данного фактора не отличались от его уровней в период обострения, как в сыворотке крови, так и в моче (1-я точка исследования). Достоверное повышение содержания MCP-1 в биологических жидкостях могло свидетельствовать о наличии моноцитарно-макрофагальных инфильтратов и латентном хроническом воспалительном процессе в МВП, несмотря на проводимую терапию. Также, возможно это было связано с накоплением хемокина в интерстиции и его аутокринным механизмом действия, который заключался в способности моноцитов и макрофагов экспрессировать на себе большую часть рецепторов (chemokine receptors – CCR1) к данному фактору, а более чем половина макрофагов, в свою очередь, синтезирует MCP-1. Накопление воспалительных инфильтратов в непосредственной близости к перитубулярным сосудам, по всей видимости, способствовало значительному нарушению кровоснабжения стенки канальцев с последующей её атрофией и появлению в ней дефектов. Вероятно, данный механизм повреждения также обуславливал наличие MCP-1 в моче. Сходные изменения были относительно VEGF. Установлено значительное повышение его концентрации в сыворотке крови у детей с АРМ и без сочетанной патологии относительно группы контроля ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Причём

сывороточная концентрация данного цитокина у всех детей достоверно не отличалась от таковой в период обострения ХП (первая точка исследования). Аналогичные изменения были со стороны мочевого уровня проангиогенного фактора у пациентов обеих групп. Данные изменения, вероятно, свидетельствовали о ремоделировании паренхиматозного кровотока в условиях повышенного гидродинамического давления в МВП на фоне рефлюкса.

Таким образом, несмотря на адекватно проводимую терапию, уровни биологических маркеров сыворотки крови и мочи оставались повышенными, что свидетельствовало о продолжающемся воспалительном процессе в мочевыводящих путях. В связи с сохраняющимся риском повреждения почек у этих детей, потребовалось их дальнейшее динамическое наблюдение.

#### **5.4 Биомаркёры воспалительного процесса в мочевыводящих путях у детей с аноректальными мальформациями в период ремиссии хронического пиелонефрита (третья точка исследования)**

Спустя 1,5 месяца после лечения, купирования симптомов воспаления и нормализации лабораторных анализов мы повторно исследовали цитокиновые профили в различных группах. Через 1,5 месяцев после проведенного лечения при отсутствии клинической картины пиелонефрита по стандартным клинико-лабораторным показателям у всех детей обеих групп зарегистрировано снижение показателей провоспалительных цитокинов относительно нормальных значений в сыворотке крови (табл. 30, 31). При этом уровни этих факторов в данной биологической жидкости либо не отличались от показателей в период обострения и стихания процесса, либо были меньше таковых. Важно, что, несмотря на значимое снижение уровней маркеров в период ремиссии пиелонефрита, значения некоторых провоспалительных факторов в сыворотке крови оставались достоверно высокими у всех пациентов. В моче у детей с АРМ, напротив, было зарегистрировано достоверное увеличение концентраций IL-1 $\beta$  ( $p < 0,007$ ), IL-6 ( $p < 0,003$ ), IL-8 ( $p < 0,003$ ), TNF $\alpha$  ( $p < 0,003$ ) по сравнению с данными группы



контроля. Кроме того, необходимо отметить достоверное повышение содержания IL-1 $\beta$  ( $p < 0,003$ ), IL-6 ( $p < 0,003$ ), IL-8 ( $p < 0,003$ ) и TNF $\alpha$  ( $p < 0,002$ ) относительно значений этих факторов в моче в период обострения пиелонефрита (Табл. №36). При сравнении данных показателей с изменениями в моче в период стихания пиелонефрита выявлено значительное повышение концентраций IL-8 ( $p < 0,01$ ) и TNF $\alpha$  ( $p < 0,003$ ).

**Сравнительный анализ показателей активности воспалительного процесса в сыворотке крови  
у детей с АРМ в динамике течения хронического пиелонефрита (n=40)**

| Показатель           | Группа<br>контроля<br>(n=20) |      |      | 1-я точка<br>(n=40) |      |                   |                    | 2-я точка<br>(n=40) |      |      |                    |       | 3-я точка<br>(n=40) |      |      |                     |        |        |
|----------------------|------------------------------|------|------|---------------------|------|-------------------|--------------------|---------------------|------|------|--------------------|-------|---------------------|------|------|---------------------|--------|--------|
|                      | М                            | LQ   | UQ   | М                   | LQ   | UQ                | p                  | М                   | LQ   | UQ   | P                  | p *   | М                   | LQ   | UQ   | P                   | p *    | p **   |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл | 3,5                          | 2,3  | 5,5  | 0,9                 | 0,9  | 1,1               | 0,01               | 1,9                 | 0,94 | 1,04 | 0,002              | 0,09  | 0,9                 | 0,9  | 0,9  | 0,002               | 0,04   | 0,62   |
| IL-6, пг/мл          | 1,85                         | 1,17 | 2,57 | 1,5                 | 0,4  | 3,6               | 0,5                | 2,66                | 0,49 | 3,9  | 0,75               | 0,47  | 0,9                 | 0,6  | 1,0  | 0,01                | 0,05   | 0,01   |
| IL- 8, пг/мл         | 8,2                          | 4,2  | 15,9 | 11,7                | 9,8  | 19,0 <sub>5</sub> | 0,75               | 6,34                | 5,03 | 11,3 | 0,05               | 0,007 | 4,3                 | 3,3  | 5,02 | 0,0004              | 0,0002 | 0,05   |
| IL -10, пг/мл        | 3,63                         | 2,7  | 6,1  | 9,9                 | 8,1  | 13,8              | 0,01               | 1,7                 | 1,4  | 4,4  | 0,04               | 0,002 | 1,4                 | 1,0  | 2,01 | 0,006               | 0,002  | 0,007  |
| TNF $\alpha$ , пг/мл | 2,8                          | 2,0  | 6,1  | 1,7                 | 1,1  | 2,2               | 0,002              | 2,1                 | 1,0  | 2,9  | 0,002              | 0,9   | 2,10                | 1,9  | 2,50 | 0, 1                | 0,1    | 0,6    |
| IL-1RA, пг/мл        | 311                          | 269  | 544  | 362                 | 270  | 536               | 0,28               | 351                 | 207  | 673  | 0,75               | 0,75  | 2836                | 394  | 6519 | 0,02                | 0,02   | 0,02   |
| CRP, мг/л            | 1,14                         | 0,84 | 1,6  | 9,5                 | 5,34 | 11,6              | 0,002              | 3,8                 | 1,8  | 9,9  | 0,004              | 0,07  | 3,2                 | 2,3  | 4,6  | 0,0000 <sub>9</sub> | 0,05   | 0,14   |
| P, мг/л              | 0,03                         | 0,01 | 0,05 | 0,03                | 0,02 | 0,03              | 0,29               | 0,02                | 0,01 | 0,03 | 0,13               | 0,62  | 0,05                | 0,02 | 0,08 | 0,86                | 0,82   | 0,6    |
| MCP-1, пг/мл         | 156, <sub>1</sub>            | 114  | 171  | 176                 | 164  | 365               | 0,005              | 289                 | 217  | 335  | 0,000 <sub>1</sub> | 0,6   | 174                 | 153  | 180  | 0,01                | 0,01   | 0,0003 |
| VEGF, пг/мл          | 31,1                         | 18,7 | 42,8 | 209                 | 168  | 453               | 0,000 <sub>1</sub> | 271                 | 209  | 522  | 0,000 <sub>1</sub> | 0,55  | 156                 | 122  | 322  | 0,0001              | 0,05   | 0,01   |

Таблица №37

**Сравнительный анализ показателей активности воспалительного процесса в сыворотке крови  
у детей без сочетанной патологии в динамике течения хронического пиелонефрита (n=14)**

| Показатель       | Группа<br>контроля<br>(n=20) |      |      | 1-я точк<br>(n=14) |      |      |       | 2-я точк<br>(n=14) |      |      |       |       | 3-я точка<br>(n=14) |      |      |       |       |       |
|------------------|------------------------------|------|------|--------------------|------|------|-------|--------------------|------|------|-------|-------|---------------------|------|------|-------|-------|-------|
|                  | М                            | LQ   | UQ   | М                  | LQ   | UQ   | р     | М                  | LQ   | UQ   | Р     | р *   | М                   | LQ   | UQ   | Р     | р *   | р **  |
| IL-1β, пг/мл     | 3,5                          | 2,3  | 5,5  | 0,6                | 0,1  | 1,7  | 0,005 | 0,8                | 0,3  | 1,5  | 0,005 | 0,36  | 0,5                 | 0,3  | 0,9  | 0,005 | 0,21  | 0,12  |
| IL-6, пг/мл      | 1,6                          | 1,17 | 2,57 | 0,4                | 0,4  | 2,3  | 0,44  | 0,5                | 0,4  | 1,9  | 0,31  | 0,91  | 0,4                 | 0,2  | 0,4  | 0,005 | 0,06  | 0,12  |
| IL- 8, пг/мл     | 8,2                          | 4,2  | 15,9 | 6,24               | 3,5  | 12,5 | 0,11  | 3,45               | 1,1  | 5,5  | 0,007 | 0,007 | 3,2                 | 2,0  | 3,6  | 0,005 | 0,04  | 0,77  |
| IL -10, пг/мл    | 3,63                         | 2,7  | 6,1  | 14,0               | 10,7 | 16,4 | 0,009 | 9,78               | 7,3  | 11,4 | 0,02  | 0,03  | 3,7                 | 3,1  | 4,4  | 0,2   | 0,005 | 0,005 |
| TNFα, пг/мл      | 2,8                          | 2,0  | 6,1  | 1,2                | 0,7  | 1,9  | 0,005 | 0,5                | 0,4  | 2,4  | 0,04  | 0,96  | 0,7                 | 0,3  | 1,1  | 0,005 | 0,07  | 0,09  |
| IL-1RA,<br>пг/мл | 311                          | 268  | 544  | 320                | 230  | 396  | 0,96  | 194                | 164  | 233  | 0,009 | 0,03  | 92,9                | 15,0 | 6340 | 0,96  | 0,64  | 0,5   |
| CRP, мг/л        | 1,14                         | 0,84 | 1,6  | 1,44               | 0,4  | 4,6  | 0,02  | 4,5                | 2,3  | 7,8  | 0,005 | 1,13  | 3,88                | 1,8  | 9,79 | 0,004 | 0,2   | 0,64  |
| Р, мг/л          | 0,03                         | 0,01 | 0,05 | 0,02               | 0,01 | 0,03 | 0,15  | 0,01               | 0,01 | 0,02 | 0,13  | 0,06  | 0,01                | 0,01 | 0,01 | 0,005 | 0,01  | 0,04  |
| МСР-1,<br>пг/мл  | 156,<br>1                    | 114  | 171  | 217                | 171  | 258  | 0,002 | 177,<br>1          | 163  | 198  | 0,04  | 0,22  | 161                 | 144  | 176  | 0,5   | 0,006 | 0,04  |
| VEGF,<br>пг/мл   | 31,1                         | 18,7 | 42,8 | 192                | 70   | 302  | 0,001 | 210                | 183  | 282  | 0,001 | 0,2   | 135                 | 108  | 205  | 0,001 | 0,3   | 0,01  |

Примечание к табл. 36 и 37: М – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; р – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы контроля; р\* – критерий достоверности различий по отношению к показателям 1 точки; р\*\* – критерий достоверности различий по отношению к показателям 2 точки

Стоит отметить, что уже после стихания воспалительного процесса порок развития МВП у преобладающего большинства пациентов обеих групп был устранён. Однако, через 1,5 месяца после обострения пиелонефрита, несмотря на поведённую антибактериальную терапию и хирургическую коррекцию порока МВП изменения цитокинового профиля крови и мочи носили воспалительный характер. Это, по-видимому, было связано с локальным накоплением высокого уровня провоспалительных цитокинов и указывало на латентную форму хронического пиелонефрита и продолжающееся повреждение почечной паренхимы, несмотря на проведённое лечение. Это, безусловно, требовало коррекции комплексной терапии пиелонефрита у рассматриваемой группы детей.

У пациентов без АРМ было отмечено только повышение уровня IL-8 в моче по сравнению с нормой и показателями маркера в период обострения ( $p < 0,005$ ). Содержание TNF $\alpha$  в моче в период ремиссии было значительно выше, чем в период обострения и стихания воспалительного процесса (Табл. №39). Именно в период ремиссии, помимо мощного провоспалительного эффекта, проявляется противовоспалительный эффект IL-6, обусловленный стимуляцией секреции IL-1RA. Этим, на наш взгляд, объяснялся достоверно высокий уровень IL-1RA у пациентов с АРМ в сыворотке крови относительно такового в группе контроля ( $p < 0,02$ ), его значений в период обострения ( $p < 0,02$ ) и стихания пиелонефрита ( $p < 0,02$ ). Аналогичные изменения концентраций данного маркера наблюдались в моче (Табл. №38). Помимо этого, у детей с АРМ в моче уровень IL-6 был достоверно выше ( $p < 0,005$ ), чем в моче у детей без сочетанной патологии.

**Сравнительный анализ показателей активности воспалительного процесса в моче  
у детей с АРМ в динамике течения хронического пиелонефрита (n=40)**

| Показатель           | Группа<br>контроля<br>(n=20) |     |      | 1-я точка<br>(n=40) |     |       |       | 2-я точка<br>(n=40) |      |           |        |       | 3-я точка<br>(n=40) |           |           |        |        |       |
|----------------------|------------------------------|-----|------|---------------------|-----|-------|-------|---------------------|------|-----------|--------|-------|---------------------|-----------|-----------|--------|--------|-------|
|                      | M                            | LQ  | UQ   | M                   | LQ  | UQ    | P     | M                   | LQ   | UQ        | P      | p *   | M                   | LQ        | UQ        | P      | p *    | p **  |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл | 3,6                          | 1,2 | 7,3  | 2,0                 | 1,5 | 2,6   | 0,05  | 102,<br>5           | 32,3 | 109,<br>8 | 0,007  | 0,007 | 32,6                | 15,5      | 8,6       | 0,007  | 0,003  | 0,04  |
| IL-6, пг/мл          | 2,3                          | 1,4 | 3,3  | 2,2                 | 0,8 | 4,8   | 1,0   | 339                 | 1,1  | 463,<br>2 | 0,02   | 0,02  | 51,1                | 23,6      | 124,<br>7 | 0,003  | 0,003  | 0,1   |
| IL- 8, пг/мл         | 5,9                          | 4,8 | 9,1  | 4,7                 | 0,8 | 339,9 | 0,47  | 293                 | 2,0  | 346,<br>5 | 0,03   | 0,09  | 388,<br>5           | 361,<br>3 | 401,<br>5 | 0,003  | 0,003  | 0,01  |
| IL -10, пг/мл        | 6,6                          | 5,5 | 9,7  | 141                 | 130 | 163   | 0,003 | 6,4                 | 11,8 | 17,2      | 0,01   | 0,002 | 141                 | 132       | 164       | 0,24   | 0,002  | 0,04  |
| TNF $\alpha$ , пг/мл | 2,2                          | 1,3 | 3,3  | 0,8                 | 0,2 | 1,2   | 0,01  | 0,7                 | 0,4  | 1,8       | 0,1    | 0,44  | 91,4                | 52        | 267,<br>6 | 0,003  | 0,003  | 0,003 |
| IL-1RA,<br>пг/мл     | 1149                         | 990 | 1255 | 1159                | 589 | 4109  | 0,003 | 363<br>5            | 1237 | 4589      | 0,004  | 0,1   | 885<br>0            | 856<br>7  | 9209      | 0,003  | 0,003  | 0,003 |
| CRP, мг/л            | 0,5                          | 0,2 | 1,01 | 0,1                 | 0,1 | 0,1   | 0,04  | 0,1                 | 0,04 | 0,1       | 0,06   | 0,55  | 0,34                | 0,04      | 1,2       | 0,55   | 0,02   | 0,04  |
| P, мг/л              | 0,4                          | 0,2 | 0,54 | 0,34                | 0,2 | 0,8   | 0,1   | 0,64                | 0,24 | 1,4       | 0,09   | 0,2   | 1,93                | 0,1       | 0,90      | 0,16   | 0,38   | 0,86  |
| MCP-1,<br>пг/мл      | 123                          | 106 | 153  | 265                 | 196 | 397   | 0,001 | 221                 | 174  | 1352      | 0,0003 | 0,62  | 417                 | 351       | 508       | 0,0001 | 0,004  | 1,0   |
| VEGF,<br>пг/мл       | 167                          | 141 | 235  | 242                 | 194 | 373   | 0,002 | 433                 | 235  | 616       | 0,0005 | 0,008 | 732                 | 590       | 781       | 0,0001 | 0,0001 | 0,01  |

Таблица №39

**Сравнительный анализ показателей активности воспалительного процесса в моче  
у детей без сочетанной патологии в динамике течения хронического пиелонефрита (n=14)**

| Показатель           | Группа<br>контроля(n=20) |     |      | 1-я точка<br>(n=14) |      |      |       | 2-я точка<br>(n=14) |      |      |       |       | 3-я точка<br>(n=14) |           |           |       |       |       |
|----------------------|--------------------------|-----|------|---------------------|------|------|-------|---------------------|------|------|-------|-------|---------------------|-----------|-----------|-------|-------|-------|
|                      | М                        | LQ  | UQ   | М                   | LQ   | UQ   | Р     | М                   | LQ   | UQ   | Р     | р *   | М                   | LQ        | UQ        | Р     | р *   | р **  |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл | 3,6                      | 1,2 | 7,3  | 1,64                | 1,3  | 2,0  | 0,009 | 1,2                 | 0,9  | 1,4  | 0,03  | 0,51  | 4,6                 | 3,1       | 6,1       | 0,39  | 0,005 | 0,14  |
| IL-6, пг/мл          | 2,3                      | 1,4 | 3,2  | 2,2                 | 1,0  | 7,7  | 0,95  | 15                  | 0,7  | 35   | 0,03  | 0,06  | 4,3                 | 4,2       | 5,1       | 0,24  | 0,14  | 0,08  |
| IL- 8, пг/мл         | 5,9                      | 4,8 | 9,1  | 15,0                | 4,0  | 25,4 | 0,05  | 77,6                | 0,7  | 148  | 0,07  | 0,17  | 276                 | 200,<br>1 | 317,<br>3 | 0,005 | 0,005 | 0,06  |
| IL -10, пг/мл        | 6,6                      | 5,5 | 9,7  | 124                 | 112  | 134  | 0,007 | 14,5                | 12,2 | 15,6 | 0,007 | 0,005 | 9,7                 | 7,3       | 11,4      | 0,17  | 0,005 | 0,01  |
| TNF $\alpha$ , пг/мл | 2,2                      | 1,3 | 3,3  | 0,44                | 0,2  | 0,5  | 0,005 | 1,0                 | 0,4  | 1,3  | 0,006 | 0,02  | 52,7                | 42,4      | 89        | 0,005 | 0,005 | 0,005 |
| IL-IRA,<br>пг/мл     | 1149                     | 990 | 1255 | 2326                | 1189 | 3560 | 0,005 | 277<br>9            | 1964 | 4528 | 0,005 | 0,38  | 6,83                | 2,4       | 7202      | 0,96  | 0,72  | 0,64  |
| CRP, мг/л            | 0,5                      | 0,1 | 1,01 | 0,1                 | 0,1  | 0,1  | 0,14  | 0,06                | 0,04 | 0,1  | 0,09  | 0,38  | 0,04                | 0,03      | 0,05      | 0,01  | 0,005 | 0,03  |
| Р, мг/л              | 0,4                      | 0,1 | 0,54 | 0,7                 | 0,1  | 1,4  | 0,2   | 0,5                 | 0,1  | 0,9  | 0,3   | 0,72  | 1,05                | 0,5       | 1,2       | 0,02  | 0,02  | 0,09  |
| MCP-1,<br>пг/мл      | 123                      | 106 | 153  | 204                 | 149  | 271  | 0,001 | 644                 | 263  | 2658 | 0,001 | 0,006 | 366                 | 330       | 390       | 0,001 | 0,03  | 0,03  |
| VEGF,<br>пг/мл       | 167                      | 141 | 235  | 227                 | 91   | 257  | 0,68  | 328                 | 271  | 476  | 0,001 | 0,006 | 311                 | 217       | 385       | 0,005 | 0,01  | 0,03  |

**Примечание:** М – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; р – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы контроля; р\* – р\*\*–критерии достоверности различий к показателям 1 и 2 точек

Через 1,5 месяца после проведенной терапии у всех пациентов количество противовоспалительного цитокина IL-10 в сыворотке крови было достоверно ниже показателей нормы, а также значений в период обострения и стихания воспалительного процесса. В моче было отмечено уменьшение содержания данного маркера до нормы.

Показатели CRP у детей с сочетанной патологией в сыворотке крови сохранялись более высокими ( $p < 0,00009$ ), чем в группе контроля, но были достоверно ниже, чем в период обострения пиелонефрита ( $p < 0,05$ ). В моче концентрация этого фактора не отличалась от показателей нормы, его уровней в моче в период обострения и стихания пиелонефрита.

Установлено, что концентрация MCP-1 в сыворотке крови у пациентов с АРМ была достоверно выше показателей нормы ( $p < 0,01$ ) и ниже содержания данного хемокина в период обострения и стихания воспалительного процесса в МВП ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,0003$  соответственно). У детей без сочетанной патологии сывороточная концентрация MCP-1 не отличалась от показателей группы контроля, но была достоверно выше, чем в первой и второй точках исследования ( $p < 0,006$ ;  $p < 0,04$  соответственно).

Уровень MCP-1 в моче у пациентов с АРМ был значительно выше, чем в группе контроля и в первой точке исследования ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,004$  соответственно), и не отличался от показателей второй точки исследования.

У детей без сочетанной патологии мочевого уровня этого цитокина был выше, чем в контрольной группе и первой точке исследования ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,03$  соответственно), и достоверно ниже значений второй точки исследования ( $p < 0,03$ ). Высокие концентрации различных провоспалительных цитокинов в интерстиции, по всей видимости, приводили к повышенной активации макрофагов и тубулярных клеток, в результате чего происходил усиленный синтез MCP-1, поддерживающий процесс воспаления и фиброгенеза за счёт активации фибробластов и трансформации эпителиальных клеток. Помимо этого, активация макрофагов осуществлялась также и под действием хемокина, что представляло собой некий «замкнутый

круг», закономерно приводящий к прогрессирующему течению воспалительного процесса и выраженному повреждению почечной паренхимы.

Увеличение содержания MCP-1 в исследуемых биологических жидкостях свидетельствовало о латентном хроническом воспалительном процессе в МВП и прогрессирующем повреждении паренхимы почек даже на фоне устранённой обструктивной уropатии. Сходные изменения были относительно VEGF. Установлено значительное повышение его концентрации в сыворотке крови у детей с АРМ и без сочетанной патологии при сопоставлении с группой контроля ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Причём у пациентов с АРМ сывороточная концентрация данного цитокина была достоверно ниже, чем в период обострения и стихания ХП ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  соответственно). У детей без АРМ уровень этого фактора не отличался от показателей в период обострения, но был достоверно ниже, чем в период стихания воспаления ( $p < 0,01$ ). Аналогичные изменения были со стороны мочевого уровня проангиогенного фактора у пациентов обеих групп. Мочевая концентрация VEGF у пациентов с АРМ была наибольшей по сравнению с группой контроля, первой и второй точками исследования ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ;  $p < 0,01$  соответственно). У пациентов без сочетанной патологии содержание VEGF значительно превысило нормальные значения и показатели первой точки исследования, но несколько уменьшилось относительно второй точки исследования (табл. 32, 33). Повышенный уровень VEGF в моче, по всей видимости, является следствием ремоделирования кровотока почечной паренхимы и свидетельствует о начальных этапах развития нефросклероза, что согласуется с литературными данными [122].

Наши данные согласуются с работой, которая показала, значительное снижение уровня ИЛ-1 в моче у пациентов с ПМР и наличием острого пиелонефрита спустя две недели от начала антибактериальной терапии, и, напротив у пациентов с аноректальными мальформациями мы обнаружили



повышение в моче ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1 и VEGF, что свидетельствует о наличие постоянного воспалительного процесса в МВП [210].

Кроме того, выявленные изменения биомаркеров воспаления в сыворотке крови и моче в период ремиссии пиелонефрита у детей с АРМ указывали на выраженные и стойкие изменения почечной паренхимы, несмотря на проведенное лечение. Эти результаты подтверждают наше предположение о том, что у пациентов с АРМ существует ряд предрасполагающих факторов, таких как: наличие патологических свищевых коммуникаций между прямой кишкой и мочевыводящими путями, обширные реконструктивные операции, проводимые данной категории больных, анатомо-физиологические изменения в малом тазу, нарушение колодинамики и повышение проницаемости кишечной стенки, транслокация микрофлоры, способствующих трансформации острого локального воспалительного процесса в хронический и латентному его течению в МВП.

В качестве примера диагностики активности воспалительного процесса в МВП и повреждения почек с помощью определения мочевых и сывороточных концентраций про-, противовоспалительных и проангиогенных цитокинов у детей с АРМ и врожденным пороком МВС приводим *клинический пример*.

#### **Клинический пример №7**

**Больная Т., 5 лет (ИБ №5205)**

**Диагноз: Аноректальная мальформация, вестибулярный свищ. Состояние после хирургического лечения (промежностная аноректопластика от 10.12.2010). Правосторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс IV степени. Состояние после эндоскопической коррекции рефлюкса справа препаратом ДАМ+ (2013 год). Вторичный хронический пиелонефрит в стадии обострения.**

Больная Т., 5 лет находилась на обследовании и лечении в детском урологическом отделении с 17.05.14 по 4.06.14 с диагнозом: АРМ с вестибулярным свищом. Состояние после промежностной аноректопластики. Врождённый порок развития мочевыводящих путей. Правосторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс IV степени. Состояние после эндоскопической коррекции рефлюкса справа препаратом ДАМ+ (2013 год). Вторичный хронический пиелонефрит в стадии обострения.

Анамнез заболевания. В период новорождённости диагностирована АРМ с вестибулярным свищом. До 6 месяцев проводили бужирование. В возрасте 6 месяцев выполнили операцию в объёме переднесаггитальной аноректопластики. Послеоперационный период без осложнений. Бужирование неоануса в течение первого года после операции без особенностей. В пять лет в течение 6 месяцев отмечалось двукратное повышение температуры до фебрильных цифр, сопровождающееся болью в поясничной области справа и воспалительными изменениями в анализах мочи (30-40 лейкоцитов в поле зрения). По данным сонографии изменений со стороны МВП не выявлено. На фоне самостоятельно проводимой антибактериальной терапии состояние девочки улучшалось. 20.05.14 ребёнок поступил с фебрильной температурой и воспалительными изменениями в моче на обследовании в детское урологическое отделение.

В общем анализе крови повышение уровня лейкоцитов до  $12,3 \times 10^9/\text{л}$  со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные повышены до 10). В общем анализе мочи лейкоциты до 60 в поле зрения, протеинурия 0,6 г/л.

По данным ультразвукового исследования зарегистрировано уменьшение длины (72 мм), ширины (28 мм) правой почки и толщины паренхимы (12,3 мм), лоханка правой почки расширена до 17 мм.

Начата антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия в возрастной дозировке, инфузионная и симптоматическая терапия.

Исследование биомаркёров воспаления МВП и повреждения почечной паренхимы в сыворотке крови до начала лечения у ребёнка показало, что

достоверно повышено было содержание IL-8 (19 пк/мл), IL-10 (15,4 пг/мл), IL1RA (655,9 пг/мл), MCP-1 (176,6 пг/мл) и VEGF (169 пг/мл). Также увеличена концентрация CRP до 15,1 мг/л. В моче зарегистрировано повышение уровней IL-10 (112,8 пг/мл) и MCP-1 (200 пг/мл).

Изменения биомаркёров сыворотки крови и мочи подтверждали воспалительный характер изменений по данным общего анализа крови и мочи.

После стихания обострения пиелонефрита (на 5 сутки) на фоне проводимой терапии выполнена микционная цистоуретрография. Диагностирован правосторонний ПМР IV степени (Рис. №30).

Рисунок №30

**Микционная цистоуретрограмма больной Т. с АРМ,  
пузырно-мочеточниковый рефлюкс IV степени справа (до лечения)**



При доплерометрии сосудов почек справа отмечалось снижение паренхиматозного кровотока. С помощью динамической нефросцинтиграфии выявлено значительное снижение секреторной функции правой почки (Рис. №31). В повторном общем анализе крови (на 6 сутки после терапии) отмечено уменьшение уровня лейкоцитов до  $9,3 \times 10^9/\text{л}$  со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные повышены до 6). В общем анализе мочи лейкоциты до 10 в поле зрения, протеинурия 0,1 г/л. На 6 сутки проводимой терапии выполнено повторное исследование биомаркёров воспаления МВП и повреждения почечной паренхимы. В сыворотке крови установили достоверно увеличение содержания МСР-1 (245,3 пг/мл) и VEGF (209,7 пг/мл). Несколько снизилась, но оставалась повышенной концентрация CRP (10,1 мг/л). В моче зарегистрировано повышение уровней IL-1 $\beta$  (106,3 пг/мл), IL-6 (15,7 пг/мл), IL-8 (291,2 пк/мл), IL-10 (10,5 пг/мл), МСР-1 (701 пг/мл) и VEGF (617,4 пг/мл).

Рисунок №31

### Динамическая нефросцинтиграмма пациентки Т. с АРМ, снижение секреторной функции правой почки до лечения (красная линия);



Таким образом, несмотря на стихание обострения пиелонефрита и улучшенные показатели общего анализа крови и мочи, уровни биомаркёров

воспаления в аналогичных биологических жидкостях были достоверно увеличены. Необходимо отметить также тот факт, что содержание большинства маркёров в исследуемых средах во второй точке было значительно выше, чем в первой точке. Зарегистрированные изменения биоиндикаторов воспаления указывают на продолжающееся повреждение паренхимы почек. По всей видимости, в условиях сохраняющегося ретроградного тока мочи и повышенного гидродинамического давления в МВП, развивается локальная тканевая гипоксия в паренхиме почек с последующей усиленной выработкой VEGF и ремоделированием кровотока. В свою очередь гипоксия является важнейшим элементом в поддержании латентного воспалительного процесса в МВП.

На 7 сутки после антибактериальной терапии выполнено оперативное вмешательство в объёме эндоскопической коррекции рефлюкса справа биостабильным препаратом ДАМ+. При цистоскопии – зияющее правое устье, значительно латерализовано.

За 1,5 месяца после операции и курса антибактериальной терапии обострений пиелонефрита не было. В общем анализе крови и мочи без патологических изменений. Зарегистрировано сохраняющееся уменьшение ультразвуковых показателей длины (72,2 мм), ширины (37,9 мм) правой почки и толщины паренхимы (11 мм). Необходимо отметить, что сниженные показатели толщины почечной паренхимы, ширины и длины почки по данным ультразвукового метода исследования сопровождались уменьшением почечного кровотока при доплерометрии сосудов почек.

Исследование биомаркёров воспаления и повреждения почечной паренхимы в сыворотке крови показало сохраняющиеся повышенные уровни МСР-1 (218,9 пг/мл) и VEGF (123,5 пг/мл). Снизилась, по отношению к показателям первой и второй точки, но оставалась повышенной концентрация CRP (3,4 мг/л). В моче зарегистрировано повышение уровней IL-6 (5,1 пг/мл), IL-8 (411пк/мл), IL-10 (17,1 пг/мл), МСР-1 (409,7 пг/мл) и VEGF (256 пг/мл). Необходимо отметить, что содержание некоторых

маркёров было достоверно выше, чем в период обострения и стихания воспалительного процесса в МВП. По всей видимости, локальное накопление высокого уровня провоспалительных цитокинов указывало на латентную форму хронического пиелонефрита и продолжающееся повреждение почечной паренхимы, несмотря на проведённое лечение. Это, безусловно, требовало коррекции комплексной терапии пиелонефрита у рассматриваемой группы детей. Следует отметить, что, несмотря на устранённый ПМР, выявленные патологические сдвиги уровней биомаркёров повреждения почек в моче определили постановку данного ребёнка на диспансерный учёт и дальнейшее мониторингирование структурно-функционального состояния почек.

#### **5.5. Сравнительный анализ показателей биомаркёров воспалительного процесса в мочевыводящих путях у пациентов с аноректальными мальформациями и без сочетанной патологии в динамике течения хронического пиелонефрита.**

Проведён сравнительный межгрупповой анализ сывороточных и мочевых показателей биомаркёров воспаления у пациентов с АРМ и без сочетанной патологии в динамике течения ХП. Необходимо отметить, что в **период обострения** ХП (первая точка исследования) достоверно значимых различий относительно про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов обеих групп выявлено не было (табл.34).

Однако, изучая изменение содержания белков острой фазы воспаления, получили достоверное повышение значений CRP в сыворотке крови у детей с АРМ и без таковых ( $p < 0,02$ ;  $p < 0,002$  соответственно). Причём у детей с АРМ показатели CRP в сыворотке крови были достоверно выше ( $p < 0,02$ ), чем у детей с изолированными пороками МВП (табл. 34). По всей видимости, CRP способствует началу острого воспаления, но в то же время, снижает интенсивность и развитие процесса за счет торможения активности поздней фазы системы комплемента (C5-C9).

Анализ изменения содержания проангиогенного цитокина показал значительное повышение концентрации VEGF в сыворотке крови у детей с АРМ и без сочетанной патологии ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Причём у детей с аноректальными пороками в фазу обострения воспаления уровень данного цитокина был достоверно выше, чем в группе с изолированными аномалиями МВП ( $p < 0,02$ ). Сходные изменения VEGF регистрировались в моче (Табл. №40). Мочевой уровень цитокина был повышен у пациентов обеих групп, однако наиболее высокие значения регистрировались у детей с АРМ ( $p < 0,02$ ).

Установленные закономерности изменения VEGF, вероятно, свидетельствовали о нарастающей тканевой гипоксии и ремоделировании паренхиматозного кровотока в условиях повышенного гидродинамического давления в МВП на фоне врождённых обструктивных уropатий.

**В период стихания** воспалительного процесса в МВП (вторая точка исследования) содержание IL-8 в сыворотке крови у всех детей обеих групп было ниже, чем в период обострения (табл. 26, 27). При этом концентрация данного цитокина в группе детей с АРМ значительно превышала таковую в группе детей без сочетанной патологии ( $p < 0,03$ ), что указывало на продолжающееся воспаление в МВП.

Таблица №40

**Сравнительный анализ показателей активности воспалительного процесса  
в сыворотке крови у детей в динамике течения хронического пиелонефрита (n=54)**

| Показатель           | 1 точка (n=54) |      |       |                          |      |      |      | 2-я точка (n=54) |      |      |                          |      |      |       | 3-я точка (n=54) |      |      |                          |      |      |       |
|----------------------|----------------|------|-------|--------------------------|------|------|------|------------------|------|------|--------------------------|------|------|-------|------------------|------|------|--------------------------|------|------|-------|
|                      | С АРМ          |      |       | Без сочетанной патологии |      |      |      | С АРМ            |      |      | Без сочетанной патологии |      |      |       | С АРМ            |      |      | Без сочетанной патологии |      |      |       |
|                      | М              | LQ   | UQ    | М                        | LQ   | UQ   | P    | М                | LQ   | UQ   | М                        | LQ   | UQ   | P     | М                | LQ   | UQ   | М                        | LQ   | UQ   | P     |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл | 0,9            | 0,9  | 1,1   | 0,6                      | 0,1  | 1,7  | 0,21 | 1,9              | 0,94 | 1,04 | 0,8                      | 0,3  | 1,5  | 0,23  | 0,9              | 0,9  | 0,9  | 0,5                      | 0,3  | 0,9  | 0,02  |
| IL-6, пг/мл          | 1,5            | 0,4  | 3,6   | 0,4                      | 0,4  | 2,3  | 0,39 | 2,66             | 0,49 | 3,9  | 0,5                      | 0,4  | 1,9  | 0,24  | 0,9              | 0,6  | 1,0  | 0,4                      | 0,2  | 0,4  | 0,008 |
| IL- 8, пг/мл         | 11,7           | 9,8  | 19,05 | 6,24                     | 3,5  | 12,5 | 0,25 | 6,34             | 5,03 | 11,3 | 3,45                     | 1,1  | 5,5  | 0,03  | 4,3              | 3,3  | 5,02 | 3,0                      | 2,0  | 3,6  | 0,04  |
| IL -10, пг/мл        | 9,9            | 8,1  | 13,8  | 7,3                      | 10,7 | 16,4 | 0,09 | 1,4              | 1,4  | 4,4  | 9,78                     | 7,3  | 11,4 | 0,005 | 1,4              | 1,0  | 2,01 | 3,7                      | 3,1  | 4,4  | 0,005 |
| TNF $\alpha$ , пг/мл | 1,7            | 1,1  | 2,2   | 1,2                      | 0,7  | 1,9  | 0,2  | 2,1              | 1,0  | 2,9  | 0,5                      | 0,4  | 2,4  | 0,4   | 2,10             | 1,9  | 2,50 | 0,7                      | 0,3  | 1,1  | 0,005 |
| IL-IRA,<br>пг/мл     | 362            | 270  | 536   | 320                      | 230  | 396  | 0,2  | 351              | 207  | 673  | 194                      | 164  | 233  | 0,07  | 2836             | 394  | 6519 | 92,9                     | 15,0 | 6340 | 0,24  |
| CRP, мг/л            | 9,5            | 5,34 | 11,6  | 1,44                     | 0,4  | 4,6  | 0,02 | 3,8              | 1,8  | 9,9  | 4,5                      | 2,3  | 7,8  | 0,64  | 3,2              | 2,3  | 4,6  | 3,88                     | 1,8  | 9,79 | 0,6   |
| P, мг/л              | 0,03           | 0,02 | 0,03  | 0,02                     | 0,01 | 0,03 | 0,9  | 0,02             | 0,01 | 0,03 | 0,01                     | 0,01 | 0,02 | 0,72  | 0,05             | 0,02 | 0,08 | 0,01                     | 0,01 | 0,01 | 0,005 |
| MCP-1,<br>пг/мл      | 176            | 164  | 365   | 217                      | 171  | 258  | 0,19 | 289              | 217  | 335  | 177,1                    | 163  | 198  | 0,01  | 174              | 153  | 180  | 161                      | 144  | 176  | 0,09  |
| VEGF,<br>пг/мл       | 209            | 168  | 453   | 192                      | 70   | 301  | 0,02 | 271              | 209  | 522  | 210                      | 183  | 282  | 0,18  | 156              | 122  | 322  | 135                      | 108  | 205  | 0,17  |



Таблица №41

**Сравнительный анализ показателей активности воспалительного процесса в моче (n=54)**

| Показатель           | 1 точка (n=54) |     |       |                          |      |      |      | 2-я точка(n=54) |      |       |                          |      |      |       | 3-я точка (n=54) |       |       |                          |       |       |       |
|----------------------|----------------|-----|-------|--------------------------|------|------|------|-----------------|------|-------|--------------------------|------|------|-------|------------------|-------|-------|--------------------------|-------|-------|-------|
|                      | С АРМ          |     |       | Без сочетанной патологии |      |      |      | С АРМ           |      |       | Без сочетанной патологии |      |      |       | С АРМ            |       |       | Без сочетанной патологии |       |       |       |
|                      | М              | LQ  | UQ    | М                        | LQ   | UQ   | Р    | М               | LQ   | UQ    | М                        | LQ   | UQ   | Р     | М                | LQ    | UQ    | М                        | LQ    | UQ    | Р     |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл | 2,0            | 1,5 | 2,6   | 1,64                     | 1,3  | 2,0  | 0,14 | 102,5           | 32,3 | 109,8 | 1,2                      | 0,9  | 1,4  | 0,007 | 32,6             | 15,5  | 8,6   | 4,6                      | 3,1   | 6,1   | 0,01  |
| IL-6, пг/мл          | 2,2            | 0,8 | 4,8   | 2,2                      | 1,0  | 7,7  | 0,96 | 339             | 1,1  | 463,2 | 15                       | 0,7  | 35   | 0,09  | 51,1             | 23,6  | 124,7 | 4,3                      | 4,2   | 5,1   | 0,009 |
| IL- 8, пг/мл         | 4,7            | 0,8 | 339,9 | 15,0                     | 4,0  | 25,4 | 0,72 | 293             | 2,0  | 346,5 | 77,6                     | 0,7  | 148  | 0,96  | 388,5            | 361,3 | 401,5 | 276                      | 200,1 | 317,3 | 0,005 |
| IL -10, пг/мл        | 141            | 130 | 163   | 124                      | 112  | 134  | 0,2  | 6,4             | 11,8 | 17,2  | 14,5                     | 12,2 | 15,6 | 0,39  | 141              | 132   | 164   | 9,7                      | 7,3   | 11,4  | 0,2   |
| TNF $\alpha$ , пг/мл | 0,8            | 0,2 | 1,1   | 0,44                     | 0,2  | 0,5  | 0,09 | 0,7             | 0,4  | 1,8   | 1,0                      | 0,4  | 1,3  | 0,72  | 91,4             | 52    | 267,6 | 52,7                     | 42,4  | 89    | 0,07  |
| IL-IRA, пг/мл        | 1159           | 589 | 4109  | 2326                     | 1189 | 3560 | 0,33 | 3635            | 1237 | 4589  | 2779                     | 1964 | 4528 | 0,79  | 8850             | 8567  | 9209  | 6,83                     | 2,4   | 7202  | 0,005 |
| CRP, мг/л            | 0,1            | 0,1 | 0,1   | 0,1                      | 0,1  | 0,1  | 0,1  | 0,1             | 0,04 | 0,1   | 0,06                     | 0,04 | 0,1  | 0,48  | 0,34             | 0,04  | 1,2   | 0,04                     | 0,03  | 0,05  | 0,01  |
| Р, мг/л              | 0,34           | 0,2 | 0,8   | 0,7                      | 0,1  | 1,4  | 0,47 | 0,64            | 0,24 | 1,4   | 0,5                      | 0,1  | 0,9  | 0,26  | 1,93             | 0,1   | 0,90  | 1,05                     | 0,5   | 1,2   | 0,39  |
| МСР-1, пг/мл         | 265            | 196 | 397   | 204                      | 149  | 271  | 0,18 | 221             | 174  | 1352  | 644                      | 263  | 2658 | 0,1   | 417              | 351   | 508   | 366                      | 330   | 390   | 0,02  |
| VEGF, пг/мл          | 242            | 194 | 373   | 227                      | 91   | 257  | 0,01 | 433             | 235  | 616   | 328                      | 272  | 476  | 0,6   | 732              | 590   | 781   | 311                      | 217   | 385   | 0,01  |

Примечание:М – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; р – критерий достоверности различий

Интересен тот факт, что после начатой терапии у пациентов с АРМ содержание цитокина IL-10 в сыворотке крови пришло к нормальным показателям (табл. 26). У пациентов без сочетанной патологии его уровень достоверно снизился ( $p < 0,02$ ), но был значительно выше, чем в первой группе ( $p < 0,005$ ) (табл. 35).

Установлено достоверное повышение сывороточной концентрации МСР-1 у пациентов с АРМ и без сочетанной патологии относительно группы контроля ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,04$  соответственно). Однако, содержание данного хемокина в сыворотке крови у детей первой группы было значительно выше, чем у детей во второй группе ( $p < 0,01$ ). По всей видимости, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, сохраняющийся нарушенный пассаж мочи на фоне врождённых пороков МВП, а также изменённая коллоидинамика способствовали поддержанию ХП.

Кроме того, МСР-1, активируя тубулярные клетки, обеспечивает трансдифференцировку их в миофибробласты стимулирует синтез ими провоспалительных и просклеротических компонентов. Так доказано, что определение в сыворотке крови и моче МСР-1 и тканевых факторов роста позволяет судить о развитии или прогрессировании нефросклероза /

**В период ремиссии ХП** (третья точка исследования) наиболее значимыми изменения были относительно мочевых цитокинов. Следует отметить, что в моче концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 в этот период у детей с АРМ были достоверно выше относительно показателей данных факторов у детей без сочетанной патологии (Рис. №32). Кроме того, у детей с АРМ в моче уровень IL-1RA был достоверно выше ( $p < 0,005$ ), чем в моче у детей без АП.

Анализ изменения содержания МСР-1 в моче у пациентов с АРМ и без сочетанной патологии показал, что в обеих группах уровень хемокина значительно превышал таковой в группе контроля и первой точке исследования, и не отличался от показателей второй точки исследования. При этом показатели данного провоспалительного цитокина у детей первой группы были достоверно выше, чем во второй ( $p < 0,02$ ) (рис. 2). Вероятно,

повышенная проницаемость кишечной стенки с последующей транслокацией микрофлоры способствовали поддержанию воспалительного процесса в МВП. Данный факт свидетельствовал о латентном течении хронического пиелонефрита и продолжающемся повреждении почек.

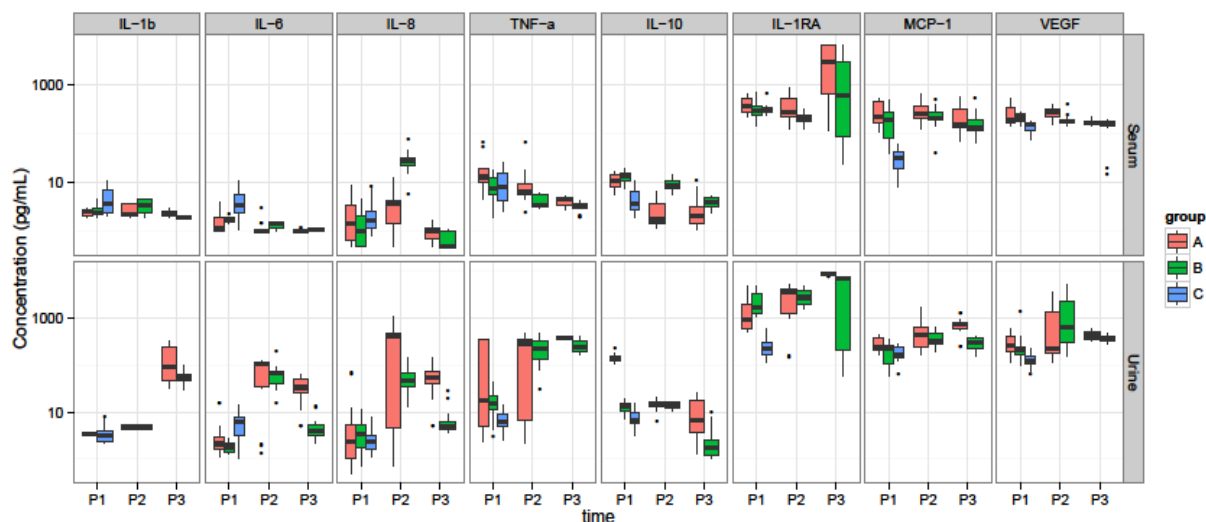
Мочевая концентрация VEGF у пациентов с АРМ была наибольшей по сравнению с группой контроля, первой и второй точками исследования ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ;  $p < 0,01$  соответственно). Аналогичные изменения были со стороны мочевого уровня проангиогенного фактора у пациентов второй группы. Однако показатели этого биомаркера у детей с АРМ были достоверно выше, чем у детей с изолированной патологией МВП (табл. 35). Вероятно, несмотря на устранённые врождённые пороки МВП и проведённую антибактериальную терапию у пациентов первой группы уже имелись грубые нарушения почечной гемодинамики.

Таким образом, результаты исследования показали высокую диагностическую эффективность выявления воспалительных изменений в мочевыводящих путях методом исследования уровней цитокинов в крови и моче.

Даже при отсутствии изменений стандартных клинико-лабораторных показателей, свидетельствовавших о пиелонефрите, отмечались сдвиги чувствительных маркеров воспаления — про- и противовоспалительных цитокинов, подтверждавших хроническое течение воспаления в почках. Наибольшие изменения содержания цитокинов выявлены в моче, что позволяет оценить тяжесть и характер течения заболевания при помощи неинвазивных методов диагностики.

Так, у пациентов с АРМ в сочетании с пороками развития МВП, имеющими хронический пиелонефрит в стадии обострения определялись высокие концентрации цитокинов мочи (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, MCP-1 и VEGF)

**Сравнительный анализ основных показателей активности  
воспалительного процесса в сыворотке крови и моче у детей в динамике  
течения хронического пиелонефрита (n=54)**

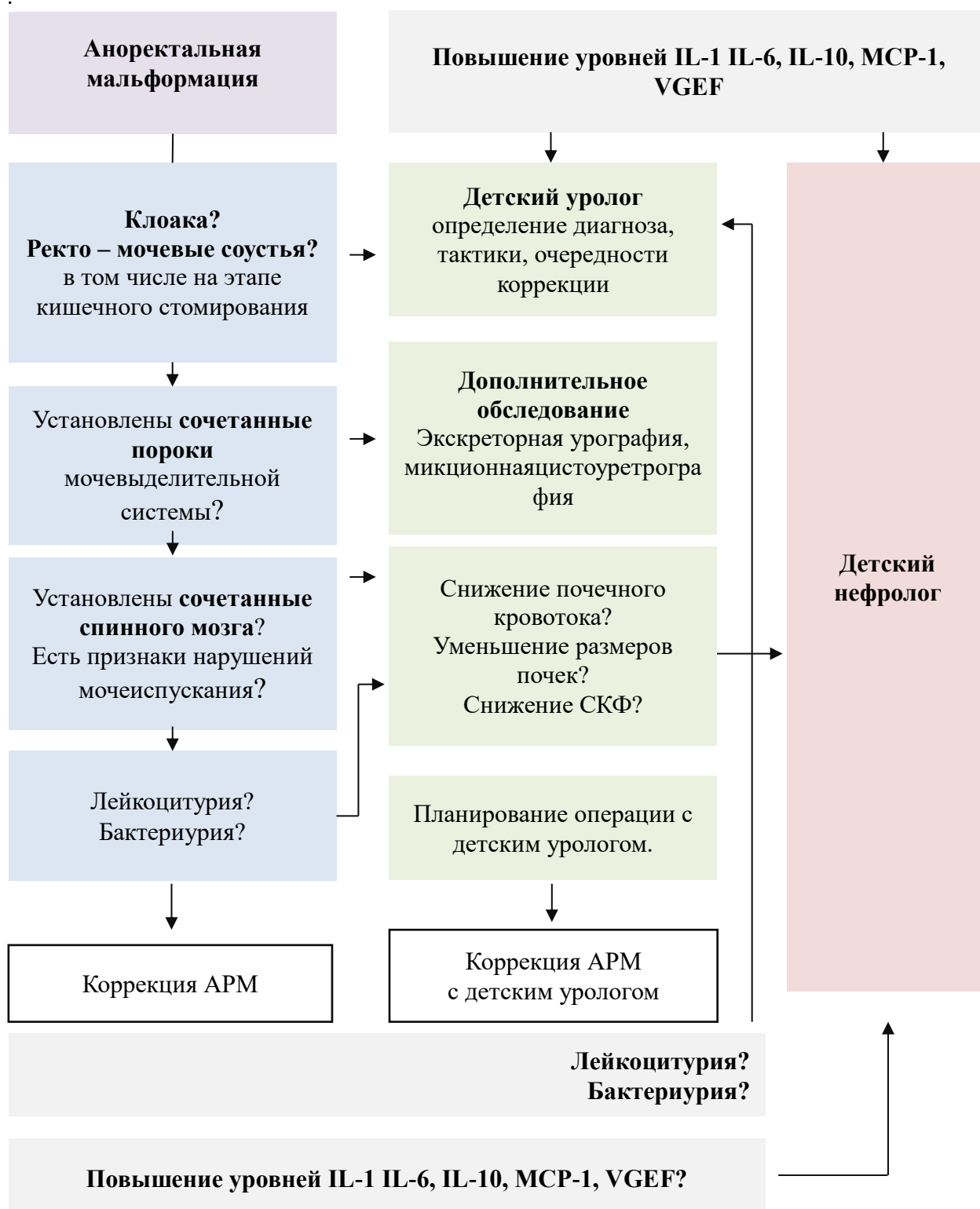


даже спустя 1.5 месяца после проведения антибактериальной терапии, когда полностью отсутствуют клинические проявления воспаления в МВП.

Основываясь на этом заключении, можно прийти к выводу, что персистенция латентного воспалительного процесса в МВП повышает риск развития тубулоинтестинциального фиброза у данной категории больных [NaglerE.V., WilliamsG., HodsonE.M., CraigJ.C., 2011]. Мониторинг цитокинов, представляет собой новый подход к оценке активности воспалительного процесса в МВП и персонализированной стратегии лечения пациентов с сочетанием урологической патологии и АРМ.

С учетом проведенных исследований был создан алгоритм диагностики и выбора тактики лечения АРМ с учетом рисков развития ИМВП и хронической болезни почек (Рис. №33), в котором принципиальными позициями стали: консультация и непосредственное участие детского уролога в лечении пациентов с АРМ в случае установления клоаки, любых ректо-мочевых соустьев, в том числе на этапе кишечного стомирования; в ситуациях установления сочетанных пороков МВС, пороков спинного мозга с нарушением мочеиспусканий, диагностике лейкоцитурии или бактериурии.

**Алгоритм диагностики и выбора тактики лечения АРМ  
с учетом рисков развития ИМВП и хронической болезни почек**



В алгоритме предусмотрено углубленное обследование и трактовка полученных данных детским урологом, который в клинических ситуациях регистрации уменьшения размеров почек, снижения почечного кровотока и снижения СКФ в обязательном порядке включает в команду лечения пациента с АРМ детского нефролога. Также предусмотрено участие детского уролога в предоперационном планировании и операции при отдельных АРМ.

Равно как при послеоперационном наблюдении, эпизоды ИМВП, лейкоцитурия или бактериурия должны стать основанием для консультации уролога. В результате нашей работы было обосновано значение молекулярной диагностики в раннем установлении ИМВП, поражения почек, в том числе латентных. Ввиду этого в алгоритм размещен шаг принятия решения о консультации нефролога как при установлении повышения маркеров в послеоперационном периоде, так и до хирургических действий, и на любом из этих этапов.

Применение методов молекулярной диагностики открывает большие перспективы в фундаментальной и практической медицине. Важным шагом на пути к повышению точности ранней диагностики, выбору тактики лечения и профилактике повреждения почек у пациентов с АРМ является поиск оптимальных комбинаций биомаркеров, полно отображающих патофизиологические процессы в почке на разных стадиях хирургической коррекции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мировое сообщество детских хирургов, колопроктологов, довело до высшего уровня методологию диагностики, выбора тактики и хирургического лечения АРМ [1,42,47,187], но по объективным причинам достичь хороших анатомо-функциональных результатов хирургии АРМ удастся не у всех детей [60,65,81]. Такой же актуальной проблемой остается развитие на этапах лечения у многих пациентов инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) [169], причин которой множество. Сочетанные пороки развития регистрируются у 50 - 70% пациентов с АРМ, обосновывая детальное обследование каждого ребенка [102,167]. У ряда пациентов АРМ причины функциональных нарушений дефекации и мочеиспускания, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря кроются в сопутствующей патологии спинного мозга [133], скрытый спинальный дизрафизм при АРМ встречаются в 50-80%. Недостаточно сведений о закономерностях хронического воспаления МВС у тех детей с АРМ, которым наложена кишечная стома, имеется определенной степени ее дисфункция, требуются регулярные очистительные клизмы [170,179]. В этих условиях повышается контаминация кишечной флорой через лимфатическую систему МВС, ИМВП отмечается 30-64% пациентов с колостомой [157]. Особого внимания ученых и практиков требует латентное течение инфекции МВП у детей с АРМ, угрожаемое неконтролируемым отсроченным во времени возникновением нефросклероза или почечной недостаточности [14,215], изучение возможности использования в диагностике латентного пиелонефрита молекулярных маркеров воспаления [31].

Цель исследования состояла в научном обосновании выбора лечебно-диагностической тактики при патологии мочевыделительной системы у детей с аноректальными мальформациями на основе молекулярной диагностики хронического пиелонефрита и математического моделирования.

Развитие инфекции МВС у пациентов с АРМ – частая ситуация в силу определенных причин: контаминации кишечной флорой при свищевых формах мальформации, анатомической или функциональной обструкции мочевых путей, сочетанных пороков МВС и спинальных аномалий (пороков развития дистального отдела позвоночника и спинного мозга), уродинамических нарушений в результате послеоперационных морфофункциональных изменений нижних мочевых путей; лимфогенного инфицирования кишечной флорой, нарушений колодинамики (колюстаза, запоров, недержания кала). ИМВП, а также латентные и субклинические формы воспалительного процесса, обуславливают прогрессирующее поражение почек у пациентов с АРМ.

В работе проведен анализ диагностики и лечения 291 пациента с АРМ. Ретроспективный анализ лечения 185 пациентов с различными клиническими вариантами АРМ включал оценку значения сочетанных пороков МВС, мочекишечных соустьев, нейрогенных нарушений мочеиспускания, сочетанной патологии спинного мозга, той или иной лечебной, хирургической тактики.

Проспективный анализ, углубленное изучение структурно-функционального состояния мочевыделительной системы, проведен у 106 пациентов. Обследование включало лабораторную и инструментальную диагностику (ультразвук с доплерографией, радиоизотопные, рентгеноурологические и уродинамические исследования). Особое внимание уделили диагностике сопутствующих спинальных аномалий, как предикторов возможных функциональных нарушений. На основании этого разработана оригинальная методика математического моделирования прогнозирования развития хронического пиелонефрита при АРМ у детей.

Молекулярная диагностика, определение биомаркеров воспаления в крови и моче у пациентов с АРМ было проведено с целью оценки патофизиологических закономерностей воспалительного процесса в мочевых путях. Всего были обследованы 54 ребенка с хроническим пиелонефритом:



40 - в сочетании с АРМ и 14 - с пиелонефритом без АРМ. Группу контроля составили 20 практически здоровых детей с «малой хирургической патологией» (паховая, пупочная грыжа). Определение уровня биологических маркеров проводили трижды, в группе контроля уровень биомаркёров определялся однократно. Исследовали: провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), растворимый рецептор интерлейкина-1 (IL-1RA), прокальцитонин, моноцитарный хемоаттрактантный протеин (MCP-1); противовоспалительные цитокины (IL-10); проангиогенный фактор (VEGF). Дополнительно - маркер активации воспалительного процесса - высокочувствительный С-реактивный белок (CRP).

По результатам исследования структуры патологии было установлено преобладание «свищевых форм» АРМ, при этом у значительной части пациентов выявлены ректо-урогенитальные соустья. Суммарно, 219 пациентов (75.2%) имели свищевые формы аноректальных пороков. В структуре последних превалировали вестибулярные (n=55, 18.6%), уретральные свищи (n=43, 14.7%) и врожденные персистирующие клоаки (n=21, 7.2%). Значительно реже встречались вагинальные (n=16, 5.4%) и везикальные (n=8, 2.7%) свищи. Редко встречались ректо-урогенитальные соустья в виде врожденного ректального мешка I типа (n=1, 0.34%), Н-образный уроректальный свищ в составе MURCS-синдрома (n=1, 0.34%), Н-образный вагинальный свищ (n=1, 0.34%). АРМ без свищей диагностированы у 71 (24.3%) пациента. Таким образом, у каждого второго пациента с АРМ (49.8%, 145 детей) имелись свищи в уrogenитальный тракт, что, без сомнений, предполагало инфицирование МВС и развитие воспаления.

Действительно, проведенный анализ свидетельствовал, что различные варианты ИМВП на этапах коррекции АРМ были диагностированы у 86 пациентов (29.5%). Логично, что при свищевых формах АРМ частота инфекции была выше (n=73) 33,1%, достигая 44,8% (65) у пациентов с АРМ и ректо-урогенитальных соустьях. В ситуациях АРМ без свищей ИМВП

устанавливалась реже – 18,3% (n=13). Следует подчеркнуть, что анализ не позволял судить о скрытых, латентных, вариантах воспаления в МВС, которые клинически могли быть не менее значимы.

Отдельного внимания требовали пациенты со сложными АРМ - врожденными персистирующими клоаками (21, 7.2%), у которых сама анатомия порока предполагала инфицирование МВС. Анализ свидетельствовал, что из 21 ребенка с клоакой у четырех в первые сутки жизни была отмечена инфравезикальная обструкция с развитием двухстороннего уретерогидронефроза, обусловленная компрессией мочевого пузыря уринокольпос. Всем им потребовались экстренные хирургические процедуры, направленные на отведение мочи: эпицистостомия (3), дренирование влагалища (1), постоянного уретрального катетера (1).

По результатам исследования 291 детей с АРМ сочетанные пороки МВС оказались установлены более чем у трети пациентов (n=105, 36%), при том, что у 15 пациентов присутствовала комбинация АРМ и патологии почек в составе VACTER-ассоциации. Из 219 пациентов со свищевыми формами АРМ, 88 пациентов имели ассоциацию с пороками МВС, что составило 40%. Частота пороков МВС при АРМ без свища составила 23.6% (n=17), в то время как при ректо-урогенитальных свищах достигала 51,7 % (n=75). Анализ свидетельствовал, что из 105 пациентов «с сочетанными пороками МВС», у 80 (76.1%) на этапах коррекции АРМ был отмечен тот или иной вариант ИМВП, преимущественно рецидивирующее течение хронического пиелонефрита. Частота ИМВП при разных анатомических вариантах АРМ различалась: пациенты с везикальными, уретральными свищами, персистирующей клоакой и ректальным стенозом имели ассоциацию с пороками МВС весьма часто (в 65-87.5% наблюдений). При АРМ с вагинальными и вестибулярными свищами частота патологии МВС составила 50% и 30%, соответственно.

В структуре 105 сочетанных пороков МВС преобладали обструктивные уропатии (чаще регистрировался ПМР – 27.6% (n=29),

гидронефроз 24.7% (n=26)) и агенезия почки 23.8% (n=25), несколько реже - дистопия почки (11.4%, n=12). Некоторые нозологии, такие как удвоение, атрезия уретры, атрезия мочеточника, экстрофия мочевого пузыря встречались в единичных наблюдениях.

По результатам сравнительного анализа было установлено, что частота сочетанных пороков МВС в группе ректо-мочевых соустьев повышалась до 51.7%, а при ректо-генитальных свищах – до 30-50 %. Наибольшую распространенность сочетанных пороков развития МВС регистрировали при везикальном свище (87%), персистирующей клоаке (67%), уретральном (65%) и вагинальном (50%) свищах. Суммарная частота ИМВП, осложнившей врожденный порок МВС, составила 76.1%. Очевидно, что подобные клинические соотношения определяли необходимость детального уронефрологического обследования каждого пациента с АРМ, его постоянного мониторинга и разработки системы прогнозирования течения ИМВП и хронической болезни почек.

Исходя из значения нарушений иннервации тазовых органов в функции прямой кишки и мочевого пузыря после коррекции АРМ, был проведен анализ сочетанной патологии спинного мозга, позвоночника и нейрогенных дисфункций мочевого пузыря. Сочетанные пороки развития позвоночника выявили у 62 (21.3%) пациентов. Самым распространенным вариантом патологии оказалась агенезия копчика, которая была диагностирована у каждого восьмого ребенка с АРМ (n=38, 13%),. На втором месте по частоте была установлена гипоплазия крестца, n=24 (8.2%). Патология грудного (n=4) и поясничного (n=4) отдела позвоночника встречались значительно реже – по 1.3%. Важно, что при «высоких», «супралевакторных», вариантах АРМ патология позвоночника закономерно встречалась чаще. Различные варианты патологии спинного мозга выявили у 32 детей с АРМ, что составило 10.9%. По всей вероятности, истинная частота патологии спинного мозга выше, и относительная гиподиагностика связана, главным образом, с

отсутствием обязательного скрининга - МРТ позвоночника или сонографии у детей первых трёх жизни с АРМ.

Различные варианты нарушений мочеиспускания были установлены у 64 пациентов с АРМ, что составило 21.9%. У пациентов со свищами в урогенитальный тракт суммарная частота нарушений мочеиспускания составила 30 % (n=44), при промежностном свище – 9.4% (n=7) при безсвищевых формах – 18.5% (n=13). При этом чаще всего дисфункцию нижних мочевых путей регистрировали у пациентов с персистирующей клоакой (n=12, 57%), везикальным (n=4, 50%), уретральным (n=18, 41%) и вагинальным свищом (n=5, 31%). При вестибулярном свище только у 9% (n=5) выявлены расстройства мочеиспускания. При клоаке у 12 (57.1%) детей выявили различные нарушения мочеиспускания, все они были обследованы на этапах лечения после радикальной коррекции порока. При этом у 10 девочек установлена нейрогенная дисфункция мочевого пузыря: арефлекторный мочевой пузырь n=2, гипорефлекторный тип n=8. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря осложнилась присоединением хронического пиелонефрита у 56 пациентов из 64, что составило 87,5%, и было очень значимо. В особых клинических ситуациях хирургическая тактика в отношении АРМ была полностью подчинена протоколу коррекции уро-нефрологических проблем.

Предполагая возможное значение в развитии ИМВП этапа бужирования «низких свищей» АРМ, из 129 детей с промежностными и вестибулярными свищами до радикального этапа хирургической коррекции аноректального порока обследовали предметно 25 пациентов (промежностный свищ n=11, вестибулярный свищ n=14). Из 18 пациентов находившихся на бужировании, мегаректум в той или иной степени была зарегистрирована у 11, при этом у всех детей в анализах мочи отмечалось умеренная лейкоцитурия, был положительный посев на флору. Таким образом, ИМВП закономерно сопровождала бужирование вестибулярных и промежностных свищей у пациентов с АРМ, а также, вполне вероятно, была обусловлена

формирующейся мегаректум, запорами и транслокацией кишечной флоры в мочевые пути.

Следуя прежней логике исследования, на этапе носительства кишечной стомы обследовали 42 пациента с АРМ, из них до радикальной коррекции порока – 38 детей. Большинству пациентов ( $n=35$ ) были наложены петлевые стомы (сигмостома  $n=30$ , транверзостома  $n=4$ , илеостома  $n=1$ ). ИМВП на этапе носительства стомы была установлена у 22 пациентов (52.3%). Среди них подавляющее большинство пациентов имели мочекишечные соустья ( $n=15$ ), частота ИМВП на носительстве стомы у пациентов данной группы составила - 71%. При ректогенитальных ( $n=3$ ) и промежностном ( $n=2$ ) свищах ИМВП встречалась реже – в 30% и 40%, соответственно. Анализ частоты ИМВП у наших пациентов в зависимости от вида кишечной стомы, показал, что при терминальной стоме рецидивы ИМВП были отмечены в 67% наблюдений (4 из 6), при петлевых стомах – в 48.5% (17 из 35), а при отдельных колостомах - условно, в 50% (1 из 2). Генез ИМВП представлялся многофакторным, главной причиной оставалась персистенция моче-кишечных соустьев.

Выполнение реконструктивных операций на прямой кишке промежностными и брюшно-промежностными доступами, в том числе лапароскопически, сопряжено с риском травматизации тазового нервного сплетения, нарушений иннервации мочевого пузыря и развитием детрузорно-сфинктерной диссенергии. Был проведен сравнительный анализ ИМВП у детей с разными вариантами АРМ, перенесших промежностные и брюшно-промежностные аноректопластики. Очевидно, что методологически было сложно определить удельный вес и значение хирургического вмешательства в генезе ИМВП, обусловленной изначально сочетанной патологией МВС или нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Мы понимали, что течение ИМВП у таких больных после хирургической диссекции в тазу могло быть усугублено, но доказать это не представлялось корректным. В то же время, при ретроспективном и проспективном исследовании всех пациентов с АРМ

удалось регистрировать три наблюдения пациентов, у которых совершенно очевидно нарушения мочеиспускания и ИМВП манифестировали в раннем послеоперационном периоде.

Разобщение мочекишечных свищей, в особенности персистирующей клоаки, представляет определенные технические сложности. Тесная связь прямой кишки с урогенитальным трактом, определяет возможный риск повреждения уретры и денервации мочевого пузыря. Сохранившийся урогенитальный синус после операции был установлен у 6 девочек с клоаками, у всех длина общего канала превышала 3 см. Сохранившийся урогенитальный синус во всех случаях осложнился развитием урино/пио/гематокльпос и инфравезикальной обструкцией, что потребовало катетеризации мочевого пузыря и выполнения повторных реконструктивных операций: операция ASTRA (anterior sagittal transanorectal approach) - 2, тотальной урогенитальной мобилизации - 1, разделения урогенитального синуса – 3. Из 43 пациентов с уретральным свищом, у 37 на момент исследования была выполнена радикальная коррекция порока, 22 пациента оперированы в объёме заднесагиттальной аноректопластики по А.Рена, 10 – брюшно-промежностной аноректопластикой, трое – лапароскопически-ассистированной аноректопластикой, двое – посредством промежностная аноректопластикой. Анализ свидетельствовал, что разного рода осложнения со стороны МВС были зарегистрированы у нескольких детей. Дивертикул задней уретры установлен в трех наблюдениях.

Проведенный комплексный сравнительный анализ свидетельствовал, что пациенты с АРМ с момента установки диагноза основного порока развития должны столь же тщательно лечиться у уролога, наблюдаться на этапах коррекции, своевременно оценивать функцию почек. С этой целью в работе предприняли проспективное углубленное нефро-урологическое обследование пациентов с вариантами АРМ в разных точках, создание математической модели прогнозирования ХП.

В группе 106 пациентов с АРМ, обследованных проспективно, были практически подтверждены закономерности сравнительного анализа ретроспективного изучения 185 пациентов из разных клиник. К примеру, особенностями пациентов с персистирующими клоаками стали - длительная персистенция бактериурии и лейкоцитурии при нарушении работы мочевого пузыря у больных с сочетанной патологией спинного мозга. Большинство детей с гипорефлекторным мочевым пузырем имели значимое уменьшение размеров почек. Достаточно часто регистрировались нарушения ритма мочеиспусканий, коррелировавшие с частотой рецидивов обострений хронического пиелонефрита. Опираясь на полученные данные, поставили перед собой задачу установить точные и ранние маркеры повреждения почек и прогнозирования развития пиелонефрита у детей с АРМ, создать математическую модель прогнозирования хронического пиелонефрита у детей с АРМ. Предприняли проспективное пошаговое комплексное исследование МВС у 54 пациентов с хроническим пиелонефритом, АРМ и пороками МВП. Среди них 40 пациентов, у которых врожденные пороки МВП сочетались с АРМ (первая группа), и 14 детей – без АРМ (вторая группа). Стоит отметить, что у преобладающего большинства пациентов (38) на момент обследования АРМ была полностью корригирована. На этапе бужирования неоануса после реконструктивной операции находились 12 пациентов, двое обследованы на этапе сигмостомии до реконструкции аноректальной зоны. Во второй группе (без АРМ) у 12 пациентов воспалительный процесс развивался на фоне ПМР, у одного — на фоне гидронефроза и у одного – на фоне двустороннего обструктивного мегауретера.

В период обострения воспалительного процесса в МВП (первая точка исследования) у пациентов с АРМ и без сочетанной патологии в общем анализе крови регистрировали достоверное повышение количества лейкоцитов ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Важно, что по сравнению с группой детей с изолированной уропатологией, у детей с АРМ было

обнаружено повышение уровня лимфоцитов и снижение уровня сегментоядерных лейкоцитов ( $p < 0,002$ ;  $p < 0,006$  соответственно). Анализ результатов исследования общего анализа мочи у пациентов первой группы ( $n=40$ ) с АРМ в первой точке исследования показал, что лейкоцитурия выявлена у всех детей, причём у большинства из них она была средней степени (от 21 до 100 лейкоцитов в поле зрения). У 20% детей (8) количество лейкоцитов не поддавалось подсчёту (сплошь). Среди пациентов без сочетанной патологии лейкоцитурия диагностирована также у всех, но у трёх она была минимальной степени (до 20 лейкоцитов в поле зрения). Посев мочи у пациентов с АРМ и без АРМ был положительным. Доминирующим патогеном у детей обеих групп являлась *Escherichia coli*. Второе место в структуре возбудителей ИМВП занял *Enterococcus faecalis*. Реже из мочи пациентов выделялись *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* и другие виды микроорганизмов.

Анализ исходных размеров почек у пациентов с АРМ до начала лечения показал, что подавляющее количество почек у пациентов в возрастных подгруппах до 12 месяцев и с одного года до пяти лет, а также все почки детей старше 6 лет имели показатели ширины меньше, чем аналогичные показатели у детей группы контроля, и находились в пределах межквартильного размаха. По всей видимости, длительный период открытых протоков Беллини на полюсах почек при повышенном гидростатическом давлении и интратаренальном рефлюксе на фоне длительно существующей обструктивной уropатии привел к грубым и необратимым изменениям в почках у детей обеих групп. Кроме того, у всех пациентов первой и второй групп на УЗИ выявлено расширение ЧЛС различной степени. Однако верифицировать причину пиелoэктазии (ПМР, обструктивный мегауретер, гидронефроз, изолированная пиелoэктазия) при УЗИ не представлялось возможным, требуя дальнейшего обследования.

Для оценки почечного кровотока УЗИ почек дополнялось доплерометрическим исследованием почечных сосудов с оценкой



паренхиматозного, подкапсульного кровотока и регистрацией индекса периферического сопротивления. Исходно в первой группе детей в подавляющем большинстве почек ( $n=36$ ), независимо от возраста и вида урологической патологии, регистрировалось снижение паренхиматозного кровотока, причём с отсутствием подкапсульного кровотока в 11 почках (23%). Повышение индекса периферического сопротивления сосудов отмечалось в 27 почках (56%). При оценке паренхиматозного, подкапсульного кровотока в почках, индекса резистентности на почечных артериях у пациентов второй группы получили, что исходно в половине почек регистрировалось снижение паренхиматозного кровотока, причём с отсутствием подкапсульного кровотока в трёх почках. Повышение индекса периферического сопротивления было выявлено в четырёх почках.

При проведении сравнительного межгруппового анализа результатов доплерометрии сосудов почек установлено, что у детей первой группы изменения кровотока встречались чаще и имели более выраженный характер, чем во второй группе. Вероятно, нарушение почечной гемодинамики было результатом не только непосредственно врождённой аномалии МВП, но и сочетанными АРМ.

Сравнительный анализ свидетельствовал, что на 5-7 сутки проведённая антибактериальная терапия в обеих группах привела к значительному улучшению (вторая точка исследования), купированию клинических признаков и симптомов заболевания. В период стихания обострения воспалительного процесса в МВП (вторая точка исследования) у пациентов с АРМ и без сочетанной патологии в общем анализе крови регистрировали снижение количества лейкоцитов до показателей нормы. Важно, что по сравнению с группой детей с изолированной уропатологией, у детей с АРМ сохранялось повышение уровня лимфоцитов и снижение уровня сегментоядерных лейкоцитов ( $p<0,004$ ;  $p<0,005$  соответственно). Сравнительный анализ результатов исследования общего анализа мочи у пациентов обеих групп показал, что на фоне проводимого лечения уровень

лейкоцитов снизился до нормальных значений. Уровень белка в моче уменьшился у всех детей, но сохранялся высоким относительно нормы.

Купирование воспалительного процесса в МВП дало возможность выполнить микционную цистоурографию для диагностики не только ПМР, но и его степени, а также инфравезикальной обструкции у мальчиков (клапаны задней уретры). Среди пациентов первой группы (с АРМ) ПМР был диагностирован в 29 почек. II степень рефлюкса установлена в две почки, III степень – в 11 почек, IV степень – в 10 почек, V степень – в 6 почек. Клапаны задней уретры диагностированы у двух детей с V степенью рефлюкса (второго типа). Среди пациентов второй группы (без АРМ) ПМР был диагностирован в 17 почек. II степень рефлюкса установлена в одну почку, III степень – в 9 почек, IV степень – в 5 почек, V степень – в две почки.

Среди пациентов с АРМ во второй точке исследования секреторная функция была снижена в двух почках (6%). Снижение эвакуаторной функции у детей данной группы диагностировано в 32 почках (67%). Во второй группе снижение секреторной функции выявлено в одной почке, снижение эвакуаторной функции – в 12 почках (60%). Экскреторная урография также позволила выявить причину пиелозктазии при отсутствии ПМР. Так, среди пациентов с АРМ у 5 диагностирован односторонний гидронефроз, у трёх – односторонний обструктивный мегауретер. Причём пиелозктазия (по данным сонографии и экскреторной урографии) у детей с АРМ (n=8 почек) была не результатом обструктивных уропатий, а носила идиопатический характер.

После завершения комплексного обследования и купирования острого воспаления в МВП принималось решение об объёме хирургической коррекции урологического порока. После ликвидации обострения пиелонефрита у пациентов обеих групп со II-V степенями рефлюкса была выполнена эндоскопическая коррекция. Первично эндоскопическая коррекция выполнена на устьях 23 мочеточников (67%), повторно – на устьях 8 мочеточников (22%), после двукратной коррекции – на устьях 4

мочеточников – (11%). У двух пациентов (мальчики) при первичном обследовании были диагностированы клапаны задней уретры (из первой группы) с последующим их рассечением.

Антирефлюксные операции были выполнены на 5 мочеточниках IV степени и на трёх мочеточниках V степени. Первично (без предварительного эндоскопического этапа) операция выполнялась на двух мочеточниках (21%). Реимплантация трёх мочеточников проводилась после однократной эндоскопической коррекции (38%), двух мочеточников - после двукратной (34%), одного мочеточника – после трёхкратной (7%). Антирефлюксные операции выполнялись по внутривульварной методике Козна и комбинированной методике по Лидбеттеру-Политано. 6 мочеточников реимплантированы по методике Козна открытым доступом (80%). По завершении операции мочеточники дренировались мочеточниковыми катетерами. В мочевой пузырь устанавливался уретральный катетер. Антирефлюксная операция по методике Лидбеттера-Политано выполнена на двух мочеточниках (20%). Гидронефроз у 6 пациентов устранён путём оперативного вмешательства в объёме уретеропиелопластики по Хайнсу-Андерсену. Односторонний обструктивный мегауретер, диагностированный у трёх детей первой группы и двусторонний у одного ребёнка второй группы ликвидирован путём реимплантации мочеточников по Козну.

Спустя 1.5 месяца после проведённого лечения (третья точка исследования) всем детям провели контроль лабораторных показателей крови и мочи. Следует отметить, что за этот период в группе детей без АРМ обострений пиелонефрита не было. Однако у двух пациентов с АРМ, которым была выполнена эндоскопическая коррекция рефлюкса III степени с обеих сторон, имело место одно - и двукратное обострение пиелонефрита. Также, как и в первой и второй точках исследования в третьей точке у пациентов с АРМ было выявлено снижение показателей эритроцитов и гемоглобина ( $p < 0,07$ ;  $p < 0,01$  соответственно) по сравнению с группой контроля. Важно, что на данном этапе и во второй группе, несмотря на ликвидацию обструктивных

уропатий, регистрировалось достоверное снижение данных показателей ( $p < 0,02$ ;  $p < 0,01$  соответственно). По всей видимости, отмечалось стойкое нарушение эритропоэтической функции почек, несмотря на устранение обструкции и воспалительного процесса в МВП. Протеинурия (до 0,5 г/л) отмечалась у пяти пациентов первой группы (с АРМ). Однако следует подчеркнуть, что у этих детей имела место либо агенезия контрлатеральной почки и порок развития единственно функционирующей почки, либо аплазия почки в результате врождённой обструктивной уропатии. УЗИ почек и МВП у пациентов первой группы (с АРМ) через 1,5 месяца после лечения показало, что ширина и толщина почечной паренхимы у пациентов в возрасте до одного года сохранялись уменьшенными даже в условиях скорректированной обструктивной уропатии. Причём, необходимо отметить, что ширина почек после ликвидации урологического порока в группе детей от одного года до пяти лет была достоверно меньше ширины почек до лечения ( $p < 0,04$ ). Полученные результаты, по всей видимости, свидетельствовали об исходном выраженном и необратимом повреждении почечной паренхимы у детей с АРМ. Кроме того, учитывая риск рецидива пузырно-мочеточникового рефлюкса после эндоскопической коррекции, не исключено, что выявленные изменения в почках связаны с гидродинамическим ударом на фоне сохраняющейся данной уропатии. УЗИ почек и МВП у пациентов второй группы (без АРМ) через 1,5 месяца после лечения показало, что размеры почек в возрасте до одного года возвращались к нормальным. По всей видимости, у пациентов с скорректированной АРМ, наряду с урологическим компонентом, определяющим степень повреждения почек, большое значение играли исходно существующие патологические свищевые коммуникации между прямой кишкой и МВП. Вероятно, изменения в паренхиме почек начали развиваться в период непрерывно рецидивирующей ИМВП на фоне аноректального и урологического пороков развития, приведшие к необратимому процессу склерозирования.

При анализе результатов доплерометрии сосудов почек в динамике течения пиелонефрита получили, что у пациентов с АРМ в почках сохранялся сниженный паренхиматозный кровоток. Причём ещё в двух почках, с исходно нормальной гемодинамикой, также отмечалось ухудшение кровотока. Возможно, это было связано либо с уже имеющимися необратимыми изменениями в почках, либо с продолжающимся повреждением паренхимы на фоне рецидивирующего рефлюкса. Отсутствие подкапсульного кровотока регистрировалось в 12 почках, несмотря на проведённое комплексное лечение. Таким образом, у детей с АРМ в целом, исходно диагностированные гемодинамически значимые нарушения сохранялись независимо от успешности проводимой терапии.

Таким образом, анализ результатов проведённого традиционного обследования пациентов обеих групп позволил установить чёткую взаимосвязь между возрастом пациентов, длительностью существования урологического порока, наличия сопутствующей патологии и частотой выявляемых структурных и функциональных изменений почек.

Однако определить латентную форму течения хронического пиелонефрита, начало формирования патологических изменений в почках, ранние изменения микроциркуляции в паренхиме, уровень и степень повреждения почек с помощью стандартного комплекса исследований не представлялось возможным. Это побудило нас к дальнейшему поиску методов ранней диагностики повреждения почечной паренхимы у детей на фоне АРМ, с опорой на математическое моделирование.

С целью прогнозирования рисков развития хронической инфекции МВП, прогрессирующего снижения почечной функции у детей с различными АРМ в зависимости от хирургической коррекции, сочетанной патологии, в работе была предпринята разработка математической модели. В основу исследования были положены данные: проспективного углубленного анализа МВС у 106 детей с АРМ, проспективного пошагового комплексного

исследования МВС у 54 пациентов с хроническим пиелонефритом, АРМ и пороками МВП.

Технологии математического моделирования предполагали рассмотрение «нелинейного, неоднородного массива данных», когда каждому пациенту с АРМ соответствовал 21 «несвязанный параметр»: возраст, наличие хронического пиелонефрита в анамнезе, вид АРМ, наличие запоров, наличие сочетанной патологии позвоночника и спинного мозга, наличие сочетанной патологии МВС, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, ряд ультразвуковых параметров (толщина паренхимы в среднем сегменте, возрастной дефицит размера почки, размеры собирательной системы), лабораторные данные общего и бактериологического анализа мочи, биохимические показатели крови. Каждому параметру массива был присвоен определенный класс. Учитывая величину и неоднородность массива, невозможность исключить скрытые взаимосвязи между параметрами, первичная оценка данных была проведена с использованием метода логистической регрессии.

На втором этапе исследования была сформирована новая Модель, построенная на основе многослойных нейронных сетей для преобразованного массива, включала «11 переменных», содержа один скрытый слой из 9 нейронов. При обучении нейронной сети на преобразованном массиве модель верно распознавала 84,76% случаев (чувствительность сети составляла 0,81; специфичность – 0,88). В итоге клиническая интерпретация полученного нейронной сетью решения, клиническая оценка «дерева решений», позволили сделать 4 основных вывода:

*Вывод первый:* нейронная сеть заданных параметров свидетельствовала, что сочетание параметров: АРМ типа: «Клоака или уретральный свищ», Нейрогенная дисфункция типа: «Гипорефлекторный мочевой пузырь», Операция типа: «Заднесагиттальная аноректопластика по А. Репе» - не имели математически значимых высоких рисков по формированию почечной

недостаточности (максимальный риск составил 31%). Значение параметра «Хронический пиелонефрит в анамнезе» и связанных с ним параметров «Бактериурия» и «Лейкоцитурия» минимально влияли на значение переменной «Результат».

В то же время, значимыми факторами, повышающими риски формирования хронического поражения почек, в рамках параметра - Сочетанная патология МВС стало наличие «Уретерогидронефроза» – доказанное повышение риска на 7%.

*Вывод второй:* нейронная сеть заданных параметров свидетельствовала, что сочетание параметров: Нейрогенная дисфункция типа: «Гиперрефлекторный мочевой пузырь», АРМ типа «Промежностный/Вагинальный/Везикальный свищ» - имеют высокий риск снижения функции почки (от 66% до 97%) В дополнение у всех детей данной группы отмечались запоры. Факторами, повышающими риски, стала также - сочетанная патология МВС: «Уретерогидронефроз» – до 11%.

*Вывод третий:* нейронная сеть заданных параметров свидетельствовала, что сочетание параметров: Сочетанная патология МВС типа «Пузырно-мочеточниковый рефлюкс», АРМ типа «Вестибулярный свищ» - имели очень высокий риск по формированию почечной недостаточности - 91%. Сочетание параметров: Сочетанная патология МВС типа «Пузырно-мочеточниковый рефлюкс», АРМ типа «Промежностный/Вагинальный/Везикальный свищ» - имеют высокий риск по формированию почечной недостаточности - 69% - 86%. При этом, фактором, повышающим риски, стала Операция типа: «Передняя сагиттальная аноректопластика» – на 7-13,5%.

*Вывод четвертый:* нейронная сеть заданных параметров свидетельствовала, что сочетание параметров: Операция типа «Брюшно-промежностная аноректопластика», АРМ типа «Уретральный свищ», Нейрогенная дисфункция типа: «Недержание мочи» - имели очень высокий риск по формированию почечной недостаточности - 96%.

В результате полученных данных, в подтверждение ранее представленного клинического анализа 106 пациентов, стало понятно, что необходима детальная оценка группы детей с гипорефлекторным мочевым пузырём, с точки зрения важности нефропротекции при данном виде нейрогенной дисфункции. По результатам оценки – установить сроки наблюдения, необходимый и достаточный набор обследований для своевременной диагностики снижения почечной функции. Всем детям с ранее установленным гиперрефлекторным мочевым пузырем, оперированным по поводу промежностного/вагинального/везикального свища, можно рекомендовать проходить регулярное комплексное урологическое обследование для динамической оценки функции почки. Самое главное, что пациенты с установленным пузырно-мочеточниковым рефлюксом и АРМ составили группу высокого риска по формированию хронического пиелонефрита с прогрессивным снижением функции почки. Равно как дети, оперированные брюшно-промежностным доступом, требовали детальной оценки функции нижних мочевых путей, влияния на функцию почек. Данный этап исследования предопределил поиск методов диагностики латентных форм хронического воспаления почек у детей с АРМ. Определение уровней различных цитокинов, как основных регуляторов межклеточного взаимодействия и развития воспалительного процесса, в сыворотке крови и моче помогают не только диагностировать наличие острого воспалительного процесса в МВП, но и позволяют прогнозировать риск развития нефросклероза у данной категории пациентов [119,221]. Перспективным признано определение основных провоспалительных (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов [10]. Обследовали 54 ребенка с ХП: 40 пациентов, у которых врожденные пороки МВП сочетались с АРМ (первая группа), и 14 детей — без АРМ (вторая группа). АРМ были представлены уретральными (n=11), промежностными (n=5), вестибулярными (n=6), вагинальными (n=3), везикальными свищами (n=3), без свища (n=6), врождённой персистирующей клоакой (n=5), ректальный



стеноз (1). У 19 больных с АРМ ХП был осложнением ПМР, у 5 — одностороннего гидронефроза, у 8 — нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, у трёх — обструктивного мегауретера. Хирургическая коррекция АРМ заключалась в заднесагиттальной аноректосфинктеропластике по методике Alberto Pena и передней промежностной аноректопластике.

Во второй группе (без АРМ) у 12 пациентов воспалительный процесс развивался на фоне ПМР, у одного — на фоне гидронефроза и у одного — на фоне двустороннего обструктивного мегауретера.

Анализ результатов исследования значений биоиндикаторов воспаления и повреждения почек в МВП показал, что у детей с АРМ и без таковых в период обострения ХП (первая точка исследования) отмечалось снижение показателей IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  в сыворотке крови относительно аналогичных значений в группе контроля. В моче регистрировали достоверное повышение у детей с АРМ концентрации IL-8 ( $p < 0,05$ ). Известно, что IL-8, кроме мощного провоспалительного эффекта, обладает противовоспалительным действием, проявляющимся локальной стимуляцией секреции антагониста рецептора IL-1 (IL-1RA). Это, на наш взгляд, объясняло высокий по отношению к таковому в группе контроля, уровень IL-1RA в моче и нормальную его концентрацию в сыворотке крови у всех детей. Содержание цитокина IL-10 в сыворотке крови было значительно увеличено у детей с АРМ и без сочетанной патологии ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,009$  соответственно). В моче уровень данного фактора был также повышен у пациентов обеих группы по сравнению с нормой. Отсутствие высоких уровней провоспалительных цитокинов в первой точке отличалось от ряда исследований, где был показан повышенный уровень мочевого экскреции IL-1 $\beta$ , IL-6 и ИЛ-8 у детей с острой инфекцией мочевыводящих путей [164]. Причинами, по всей видимости, являются: значительная лейкоцитурия у всех пациентов исследуемых групп и бактериурия, что приводило к выраженному увеличению протеолитической активности в образцах мочи.

Зарегистрировано достоверное повышение сывороточной концентрации такого провоспалительного цитокина как MCP-1 у пациентов обеих групп ( $p < 0,005$ ;  $p < 0,002$  соответственно). Кроме того также отмечено увеличение содержания его и в моче у детей с АРМ и без сочетанной патологии ( $p < 0,001$ ). Повышение мочевой концентрации MCP-1 в период обострения пиелонефрита, вероятно, было связано с уже имеющимся на этом этапе повреждением большинства нефронов и нарастанием количества белка в ультраfiltrате, обладающего нефротоксическим действием.

Сходные изменения были относительно проангиогенного цитокина VEGF. Установлено значительное повышение его концентрации в сыворотке крови у детей с АРМ и без сочетанной патологии ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Необходимо отметить, что в обеих группах преобладали пациенты с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. По всей видимости, в условиях ретроградного тока мочи и повышения гидродинамического давления в МВП, развивалась локальная тканевая гипоксия в паренхиме почек с последующей усиленной выработкой VEGF и ремоделированием кровотока. Однако в моче уровень данного фактора был повышен только у пациентов с АРМ ( $p < 0,002$ ).

При анализе результатов исследования уровней провоспалительных цитокинов через 5—7 дней после начала курса лечения (вторая точка исследования) у всех детей было отмечено снижение показателей IL-1 $\beta$ , IL-8 и TNF $\alpha$  относительно нормальных значений в сыворотке крови (табл. 26, 27), причем уровни IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и IL-1RA в данной биологической жидкости не отличались от показателей в период обострения. В моче у детей этой группы зарегистрировано значимое увеличение концентраций IL-1 $\beta$  ( $p < 0,007$ ), IL-6 ( $p < 0,02$ ), IL-8 ( $p < 0,03$ ) по отношению к показателям группы контроля. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, в которых было отмечено повышение концентрации в моче IL-6 и IL-8 у детей с ПМР, которые были госпитализированы с острым пиелонефритом спустя 72 часа и 3-5 дней от начала антибактериальной терапии. Следует отметить

достоверное повышение содержания IL-1 $\beta$  ( $p < 0,007$ ), IL-6 ( $p < 0,02$ ) по сравнению со значениями этих факторов в моче в период обострения пиелонефрита. Концентрация CRP в сыворотке крови была выше, чем в норме, но не отличалась от уровня в период обострения. Установили достоверное повышение сывороточной концентрации MCP-1 у пациентов с АРМ и без сочетанной патологии ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,04$  соответственно), а также мочевого концентрации ( $p < 0,0003$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Таким образом, несмотря на адекватно проводимую терапию, уровни биологических маркеров сыворотки крови и мочи оставались повышенными, что свидетельствовало о продолжающемся воспалительном процессе в мочевыводящих путях. В связи с сохраняющимся риском повреждения почек у этих детей, потребовалось их дальнейшее динамическое наблюдение. Через 1,5 месяцев после проведенного лечения при отсутствии клинической картины пиелонефрита по стандартным клинико-лабораторным показателям у всех детей обеих групп зарегистрировано снижение показателей провоспалительных цитокинов относительно нормальных значений в сыворотке крови. При этом уровни этих факторов в данной биологической жидкости либо не отличались от показателей в период обострения и стихания процесса, либо были меньше таковых. Важно, что, несмотря на значимое снижение уровней маркеров в период ремиссии пиелонефрита, значения некоторых провоспалительных факторов в сыворотке крови оставались достоверно высокими у всех пациентов. В моче у детей с АРМ, напротив, было зарегистрировано достоверное увеличение концентраций IL-1 $\beta$  ( $p < 0,007$ ), IL-6 ( $p < 0,003$ ), IL-8 ( $p < 0,003$ ), TNF $\alpha$  ( $p < 0,003$ ) по сравнению с данными группы контроля. Кроме того, необходимо отметить достоверное повышение содержания IL-1 $\beta$  ( $p < 0,003$ ), IL-6 ( $p < 0,003$ ), IL-8 ( $p < 0,003$ ) и TNF $\alpha$  ( $p < 0,002$ ) относительно значений этих факторов в моче в период обострения пиелонефрита. При сравнении данных показателей с изменениями в моче в период стихания пиелонефрита выявлено значительное повышение концентраций IL-8 ( $p < 0,01$ ) и TNF $\alpha$  ( $p < 0,003$ ).

У пациентов без АРМ было отмечено только повышение уровня IL-8 в моче по сравнению с нормой и показателями маркера в период обострения ( $p < 0,005$ ). Содержание TNF $\alpha$  в моче в период ремиссии было значительно выше, чем в период обострения и стихания воспалительного процесса (Табл. №39). Именно в период ремиссии, помимо мощного провоспалительного эффекта, проявляется противовоспалительный эффект IL-6, обусловленный стимуляцией секреции IL-1RA. Этим, на наш взгляд, объяснялся достоверно высокий уровень IL-1RA у пациентов с АРМ в сыворотке крови относительно такового в группе контроля ( $p < 0,02$ ), его значений в период обострения ( $p < 0,02$ ) и стихания пиелонефрита ( $p < 0,02$ ). Аналогичные изменения концентраций данного маркера наблюдались в моче (Табл. №38). Помимо этого, у детей с АРМ в моче уровень IL-6 был достоверно выше ( $p < 0,005$ ), чем в моче у детей без сочетанной патологии. Уровень MCP-1 в моче у пациентов с АРМ был значительно выше, чем в группе контроля и в первой точке исследования ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,004$  соответственно), и не отличался от показателей второй точки исследования. У детей без сочетанной патологии мочевого уровень этого цитокина был выше, чем в контрольной группе и первой точке исследования ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,03$  соответственно), и достоверно ниже значений второй точки исследования ( $p < 0,03$ ). Увеличение содержания MCP-1 в исследуемых биологических жидкостях свидетельствовало о латентном хроническом воспалительном процессе в МВП и прогрессирующем повреждении паренхимы почек даже на фоне устранённой обструктивной уropатии. Сходные изменения были относительно VEGF. Установлено значительное повышение его концентрации в сыворотке крови у детей с АРМ и без сочетанной патологии при сопоставлении с группой контроля ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Причём у пациентов с АРМ сывороточная концентрация данного цитокина была достоверно ниже, чем в период обострения и стихания ХП ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  соответственно). У детей без АРМ уровень этого фактора не отличался от показателей в период обострения, но был достоверно ниже, чем в период стихания воспаления

( $p < 0,01$ ). Аналогичные изменения были со стороны мочевого уровня проангиогенного фактора у пациентов обеих групп. Мочевая концентрация VEGF у пациентов с АРМ была наибольшей по сравнению с группой контроля, первой и второй точками исследования ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ;  $p < 0,01$  соответственно). У пациентов без сочетанной патологии содержание VEGF значительно превысило нормальные значения и показатели первой точки исследования, но несколько уменьшилось относительно второй точки исследования. Повышенный уровень VEGF в моче, по всей видимости, является следствием ремоделирования кровотока почечной паренхимы и свидетельствует о начальных этапах развития нефросклероза, что согласуется с литературными данными [122]. Кроме того, выявленные изменения биомаркеров воспаления в сыворотке крови и моче в период ремиссии пиелонефрита у детей с АРМ указывали на выраженные и стойкие изменения почечной паренхимы, несмотря на проведенное лечение. Эти результаты подтверждают наше предположение о том, что у пациентов с АРМ существует ряд предрасполагающих факторов, таких как: наличие патологических свищевых коммуникаций между прямой кишкой и мочевыводящими путями, обширные реконструктивные операции, проводимые данной категории больных, анатомо-физиологические изменения в малом тазу, нарушение колодинамики и повышение проницаемости кишечной стенки, транслокация микрофлоры, способствующих трансформации острого локального воспалительного процесса в хронический и латентному его течению в МВП.

Проведён сравнительный межгрупповой анализ сывороточных и мочевых показателей биомаркёров воспаления у пациентов с АРМ и без сочетанной патологии в динамике течения ХП. Необходимо отметить, что в период обострения ХП (первая точка исследования) достоверно значимых различий относительно про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов обеих групп выявлено не было.

Однако, изучая изменение содержания белков острой фазы воспаления, получили достоверное повышение значений CRP в сыворотке крови у детей с АРМ и без таковых ( $p < 0,02$ ;  $p < 0,002$  соответственно). Причём у детей с АРМ показатели СРБ в сыворотке крови были достоверно выше ( $p < 0,02$ ), чем у детей с изолированными пороками МВП. По всей видимости, СРБ способствует началу острого воспаления, но в то же время, снижает интенсивность и развитие процесса за счет торможения активности поздней фазы системы комплемента (C5-C9).

Анализ изменения содержания проангиогенного цитокина показал значительное повышение концентрации VEGF в сыворотке крови у детей с АРМ и без сочетанной патологии ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Причём у детей с аноректальными пороками в фазу обострения воспаления уровень данного цитокина был достоверно выше, чем в группе с изолированными аномалиями МВП ( $p < 0,02$ ). Сходные изменения VEGF регистрировались в моче (Табл. №40). Мочевой уровень цитокина был повышен у пациентов обеих групп, однако наиболее высокие значения регистрировались у детей с АРМ ( $p < 0,02$ ).

Установленные закономерности изменения VEGF, вероятно, свидетельствовали о нарастающей тканевой гипоксии и ремоделировании паренхиматозного кровотока в условиях повышенного гидродинамического давления в МВП на фоне врождённых обструктивных уродий.

В период стихания воспалительного процесса в МВП (вторая точка исследования) содержание IL-8 в сыворотке крови у всех детей обеих групп было ниже, чем в период обострения. При этом концентрация данного цитокина в группе детей с АРМ значительно превышала таковую в группе детей без сочетанной патологии ( $p < 0,03$ ), что указывало на продолжающееся воспаление в МВП.

В период ремиссии ХП (третья точка исследования) наиболее значимыми изменения были относительно мочевых цитокинов. Следует отметить, что в моче концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 в этот период у детей с АРМ были

достоверно выше относительно показателей данных факторов у детей без сочетанной патологии (Рис. №32). Кроме того, у детей с АРМ в моче уровень IL-1RA был достоверно выше ( $p < 0,005$ ), чем в моче у детей без АП.

Мочевая концентрация VEGF у пациентов с АРМ была наибольшей по сравнению с группой контроля, первой и второй точками исследования ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ;  $p < 0,01$  соответственно). Аналогичные изменения были со стороны мочевого уровня проангиогенного фактора у пациентов второй группы. Однако показатели этого биомаркера у детей с АРМ были достоверно выше, чем у детей с изолированной патологией МВП. Вероятно, несмотря на устранённые врождённые пороки МВП и проведённую антибактериальную терапию у пациентов первой группы уже имелись грубые нарушения почечной гемодинамики. Таким образом, результаты исследования показали высокую диагностическую эффективность выявления воспалительных изменений в мочевыводящих путях методом исследования уровней цитокинов в крови и моче. Даже при отсутствии изменений стандартных клинико-лабораторных показателей, свидетельствовавших о пиелонефрите, отмечались сдвиги чувствительных маркеров воспаления — про- и противовоспалительных цитокинов, подтверждавших хроническое течение воспаления в почках. Наибольшие изменения содержания цитокинов выявлены в моче, что позволяет оценить тяжесть и характер течения заболевания при помощи неинвазивных методов диагностики. Так, у пациентов с АРМ в сочетании с пороками развития МВП, имеющими хронический пиелонефрит в стадии обострения определялись высокие концентрации цитокинов мочи (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, MCP-1 и VEGF) даже спустя 1,5 месяца после проведения антибактериальной терапии, когда полностью отсутствуют клинические проявления воспаления в МВП. Основываясь на этом заключении, можно прийти к выводу, что персистенция латентного воспалительного процесса в МВП повышает риск развития тубулоинтестинциального фиброза у данной категории больных. Мониторинг цитокинов, представляет собой новый подход к оценке активности

воспалительного процесса в МВП и персонализированной стратегии лечения пациентов с сочетанием урологической патологии и АРМ.

Таким образом, проведенное исследование позволило всесторонне изучить ИМВП у детей с АРМ, определить значимые факторы риска пиелонефрита, обосновать математическую модель прогнозирования пиелонефрита у детей с АРМ, впервые оценить возможность ранней молекулярной диагностики латентных форм пиелонефрита и хронической болезни почек у детей с АРМ.



## ВЫВОДЫ

1. У детей с АРМ частота сочетанных пороков МВС достигала 36%, при этом у 76% из них на этапах коррекции АРМ регистрировали вариант инфекции МВП. Всего различные варианты инфекции МВП были диагностированы в 29.5% наблюдений.
2. У каждого второго пациента с АРМ имелись свищи в урогенитальный тракт. При свищевых формах АРМ частота инфекции МВП составила 33,1%, достигая 44,8% при ректо-урогенитальных соустьях и клоаках. Среди пациентов с кишечными стомами и АРМ наиболее часто (71%) ИМВП регистрировали у детей с ректо-мочевыми соустьями.
3. Сочетанные пороки развития позвоночника и спинного мозга выявили у 21.3% пациентов, примерно с такой же частотой - варианты нарушений мочеиспускания (21.9%). У пациентов со свищами в урогенитальный тракт частота нарушений мочеиспускания составила 30 %, причем нейрогенный мочевой пузырь сопровождался ИМВП в 87,5% наблюдений.
4. Созданная на основе комплексного клинико-урологического обследования математическая модель прогнозирования развития ИМВП и нарушения функции почек на этапах коррекции АРМ доказала ведущее значение ряда факторов: сочетанного уретерогидронефроза, гиперрефлекторного мочевого пузыря при промежностном/вагинальном/везикальном свищах, сочетания пузырно-мочеточникового рефлюкса с вестибулярным свищом или с промежностным/вагинальным/везикальным свищами, а также брюшно-промежностной аноректопластики при уретральных свищах.
5. При АРМ в период обострения хронического пиелонефрита отмечали снижение IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  в крови, достоверное повышение сывороточной концентрации MCP-1 и VEGF, при достоверном повышении только IL-8 ( $p<0,05$ ) в моче. В динамике лечения

регистрировали снижение показателей IL-1 $\beta$ , IL-8 и TNF $\alpha$  в крови, но в моче - значимое увеличение концентраций IL-1 $\beta$  ( $p < 0,007$ ), IL-6 ( $p < 0,02$ ) и IL-8 ( $p < 0,03$ ). В период ремиссии ИМПВ также наиболее значимыми оказались изменения мочевых цитокинов - концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 были достоверно выше, равно как IL-1RA ( $p < 0,005$ ). Таким образом, при АРМ в сочетании с пороками развития МВП, определялись высокие концентрации цитокинов мочи (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, MCP-1 и VEGF) даже спустя 1.5 месяца после проведения антибактериальной терапии, при отсутствии клинических проявлений.

6. Созданный на основе клинико-лабораторного исследования и математического моделирования алгоритм позволил учесть наиболее значимые шаги хирурга, детского уролога и детского нефролога в комплексе диагностики и выбора тактики лечения АРМ с учетом рисков развития ИМВП и хронической болезни почек. Обоснован комплекс молекулярной диагностики латентных форм ИМВП на этапах коррекции АРМ у детей.

### **Практические рекомендации.**

1. При установлении диагноза АРМ с наличием кишечно-мочевых соустьев, клоаки, в обязательном порядке необходима консультация детского уролога с проведением комплекса специальной диагностики.
2. Детям с АРМ на этапе подготовки к операции требуется обязательное проведение диагностических мер для исключения: сочетанных пороков развития МВС, спинного мозга и позвоночника, нарушений мочеиспускания, лейкоцитурии и бактериурии. При подтверждении любого из перечисленных фактов тактика лечения определяется совместно с детским урологом.
3. Регистрация детским урологом у пациентов с АРМ снижения почечного кровотока, уменьшения размеров почек, снижения СКФ обосновывает необходимость обязательной консультации детского нефролога, проведение нефропротективной терапии, диспансеризации.
4. Анализ уровней цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , MCP-1, VEGF, IL-8 и CRP в моче достоверно свидетельствуя об ИВМП, в том числе латентной форме, следует использовать на всех этапах лечения детей с АРМ во избежание хронической болезни почек.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверин В.И. Аноректальные мальформации у детей (федеральные клинические рекомендации) / В.И. Аверин, А.Л. Ионов, С.А. Караваева и др. // Детская хирургия. – 2015. – Т. 19. – № 4. – С. 29-35.
2. Аксельров, М. А. Аноректальные мальформации. Подход к хирургическому лечению в Тюменской области и республике Беларусь. / Аксельров М. А., Аверин В. И., Дегтярев Ю. Г., Никифоров А. Н., Связян В. В., Сергиенко Т. В., и др.//Медицинская наука и образование Урала - 2017 - №4 С.76-80.
3. Алиев, М.М. Двухмоментная анопластика у детей с аноректальной мальформацией / М.М. Алиев // Вестник экстренной медицины. – 2009. – № 3. – С. 34-36.
4. Аминев, А.М. Руководство по колопроктологии / А.М. Аминев// Куйбышев. – Кн. изд-во.– 2007. – С. 270.
5. Булатова, А.В. Показатели местного воспаления при пиелонефрите у детей: Автореф. дис. канд. мед. наук / А.В. Булатова. – Казань. – 2010. – С. 19.
6. Винокурова Н.В. Медико - социальная адаптация детей с аноректальными пороками развития/ Винокурова Н.В., Цап Н.А., Трубицина И.А., Кошурников О.Ю.// Колопроктология – 2006 - №4(18) – С.38-40
7. Вялкова А.А. Хроническая болезнь почек в педиатрической нефрологии (Региональные аспекты) // Материалы Международной школы и научно-практической конференции по детской нефрологии «Актуальные проблемы детской нефрологии». – Оренбург. – 2010. – С. 63-75.
8. Вялкова, А.А., Инфекции мочевой системы у детей в XXI веке / Вялкова А.А., Грищенко В.А., Зыкова Л.С., Гордиенко Л.М.// Оренбургский медицинский вестник – 2016 – Том IV - №2(14) с 49 – 56

9. Вялкова, А.А. Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения / Вялкова А.А., Грищенко В.А. // Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2017 - №62 (1) С.99-102
10. Глыбочко П.В., Морозов Д.А., Свистунов А.А., Морозова О.Л. Новые возможности диагностики и прогнозирования течения хронического обструктивного пиелонефрита у детей / П.В. Глыбочко, Д.А. Морозов, А.А. Свистунов, О.Л. Морозова // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8. – № 3. – С. 64-67.
11. Гусев, Е.Ю. Методология изучения системного воспаления / Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко, В.А. Черешнев и др. // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т.7. – №1. – С. 15-23.
12. Дегтярёв, Ю.Г. Врождённые аноректальные аномалии: диагностика и лечение / Ю.Г Дегтярёв // Оригинальные научные публикации. – Минск. – 2014. – С. 53-59.
13. Дегтярев, Ю. Г., Лечение ректроуретральных свищей./ Дегтярев Ю. Г., Аверин В. И., Никифоров А. Н., Варда Я. Ф., Новицкая С. К., Коростылев О. Ю.,и др //Хирургия. Восточная Европа – 2015 - №3(15) С.51-60.
14. Захарова, И.Н. Роль антимикробных пептидов в защите от инфекций мочевых путей/ И. Н. Захарова, И. М. Османов, А. Н. Касьянова, и др.// Медицинский совет. – 2019 - №2 – С.143-150
- 15.Зоркин, С.Н. Нужна ли антибиотикопрофилактика детям с пузырно-почечниковым рефлюксом? Современный взгляд на большую проблему/ С.Н.Зоркин , Ф.О. Туров , А.П. Фисенко, А.Т. Галузинская// Педиатрия им. Г.Н. Сперанского – 2020 – Т.99 - №5 – С.265-271
- 16.Еропкин, П.В. Хирургическое лечение параколомических грыж и пролапсов / Еропкин П.В., Царьков П.В., Калашников В.Н. и др.// Хирургия - 2000 - № 1 - С. 15–18.
17. Железникова, Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций / Г.Ф. Железникова // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8. – №1. – С.10-17.

18. Иванов, В.В. Колостомия как первый этап хирургической коррекции пороков развития аноректальной области у новорожденных /Иванов В.В., Аксельров М.А.,Аксельров В.М.,Белькович С.В.,Кострыгин С.В. Толкачев Р.А.,Хохлов И.А.,Связян В.В.//Детская хирургия – 2007 - №2 – С.6-8
19. Ионов, А.Л. Структура послеоперационных осложнений у детей с пороками развития толстой кишки и аноректальной области / А.Л. Ионов, О.В. Щербакова, В.А. Лука и др. // Детская больница. – М. –2010. – № 2. – С. 19-27.
20. Ионов, А.Л. Приобретенные стенозы ануса и прямой кишки у детей / А.Л. Ионов, С.П. Макаров, Е.С. Андреев, Я.П. Сулавко // Детская больница. – М. – 2011. – № 1. – С. 11-16.
21. Ионов, А.Л., Кишечные стомы в детской колопроктологии /Ионов А.Л., Щербакова О.В. Лука В.А., Сулавко Я.П.//Детская больница – 2011 - №41(46) стр.3-11
22. Ионов, А. Л., Преимущества лапароскопически - ассистированной аноректопластики перед операцией с низведением кишки из лапаротомного доступа у детей саноректальными мальформациями / Ионов А. Л., Соколов С. В., Щербакова О. В., Мызин А. В., Герасимова Н. В., Сулавко Я. П., Пичугина М. В., Лука В. А., Костомарова Т. Д.//Вестник хирургической гастроэнтерологии – 2019 - №4 С.57-67
23. Ионов, А.Л., Послеоперационные осложнения в колоректальной хирургии у детей/ Ионов А.Л., Щербакова О.В./ Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии – 2013 – Том 3 - №4 – С.50 - 58
24. Исаков, Ю.Ф. Оперативная хирургия с топографической анатомией детского возраста / Ю.Ф. Исаков, Ю.М. Лопухин // М.: Медицина. – 2008. – С. 386.
25. Каримов, У.Ш. Послеоперационные нарушения функции кишечника и возможности их коррекции у детей при аноректальных аномалиях /

- Каримов У.Ш., Лёнюшкин А.И.// Вопросы современной педиатрии – 2007 – Т.16 - №4 С.48-50
- 26.** Козлов, Ю.А. Научный обзор. VACTERL-ассоциация врожденных пороков развития. Взгляд хирурга. / Козлов Ю.А., Ковальков К.А., Чубко Д.М., Барадиева П.Ж., Тимофеев А.Д., Звонков Д. А., Ус Г.П., Кузнецова Н.Н.//Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии – 2016 Том VII - №3 – С.95-101
- 27.** Лавренчук, О.В. Определение уровней про- и противовоспалительных цитокинов, как маркёров хронизации при пиелонефрите у детей / О.В. Лавренчук, В.Е. Дриянская, И.В. Багдасарова // Материалы Международной школы и научно-практической конференции по детской нефрологии «Актуальные проблемы детской нефрологии». – Оренбург. – 2010. – С. 306.
- 28.** Левин, М.Д. Метод рентгенологического исследования аноректальной зоны / М.Д.Левин, З.Коршун, Г. Мендельсон // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 12. – С. 15-21.
- 29.** Ленюшкин А.И. Детская колопроктология: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1990. – 352 с.
- 30.** Малова, М.А. Совершенствование пренатальной диагностики на региональном уровне: начало пути / М.А. Малова, О.И. Гусева //Медицинский альманах. – 2014. – № 5 (35). – С. 54-56.
- 31.** Маргиева, Т.В. Рекомендации по диагностике и лечению инфекции мочевыводящих путей у детей / Т.В. Маргиева, О.В. Комарова, Т.В. Вашурина и др. // Педиатрическая фармакология. – 2016. – № 13(1). –С. 17-21.
- 32.** Михайлова, Е.В. Кишечные стомы./ Михайлова, Е.В. Петров В.П., Переходов С.Н.// М.: Наука, 2006. – 120 с.
- 33.** Мокрушина, О.Г. Ранняя одномоментная радикальная коррекция аноректальных пороков / О.Г. Мокрушина, Н.Ф. Щапов, К.В. Ватолин //

- Актуальные вопросы акушерства и гинекологии, неонатологии и неонатальной хирургии. – 2013. – Т. 3. – № 4. – С. 8-14; 34-42.
- 34.** Мокрушина, О.Г. Радикальная коррекция персистирующей клоаки методом тотальной урогенитальной мобилизации у девочки 3 месяцев / Мокрушина О.Г., Щапов Н.Ф., Меновщикова Л.Б., Ватолин К.В., Гуревич А.И., Левитская М.В. и др. // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии – 2013 – Том 3 - №4 – С.106-111
- 35.** Мокрушина, О.Г. Болезни кишечника у детей / О.Г.Мокрушина, А.Ю.Разумовский и др. Москва: Медпрактика М - 2018 – Том 2 – С. 496
- 36.** Морозов, Д.А. Механизмы формирования и прогрессирования нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом /Д.А. Морозов, О.Л. Морозова, Н.Б. Захарова, Д.Ю. Лаконова// Детская хирургия. – 2013. – № 1. – С. 36-40.
- 37.** Морозов, Д.А. Молекулярные маркёры хронического пиелонефрита у детей с аноректальными мальформациями / Д.А. Морозов, О.Л. Морозова, И.А. Будник и др. // Педиатрия. Ж. имени Г.Н. Сперанского. – 2016. – №5. – С. 34-40.
- 38.** Морозов, Д.А. Ранняя диагностика нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом /Д.А. Морозов, О.Л. Морозова, Н.Б. Захарова, Д.Ю.Лаконова// Урология. – 2012. – № 6. – С. 78-83.
- 39.** Морозов, Д.А. Хронический пиелонефрит у детей с аноректальными мальформациями: первый опыт молекулярной диагностики / Д.А. Морозов, О.Л. Морозова, Е.А. Окулов и др. // Детская хирургия. – 2013. – № 5. – С. 23-29.
- 40.** Морозов, Д.А.Российский консенсус по хирургическому лечению детей с аноректальными пороками. Первые шаги / Д.А. Морозов, Е.А. Окулов, Е.С. Пименова. – 2013. – Т. 3. – № 4. – С. 8-14.
- 41.** Нанчикеева, М.Л. Ранняя стадия поражения почек у больных гипертонической болезнью: клиническое значение, принципы профилактики: автореф. дис.



42. докт. мед. наук. / М.Л. Нанчикеева. – М. – 2010. – С. 44.
43. Новожилов, В.А. Концепция диагностики и хирургического лечения сочетанных аноректальных аномалий у детей раннего возраста. Дисс. докт. мед. наук. Иркутск, 2001.
44. Новожилов, В.А. Коррекция персистирующей клоаки у детей: опыт и анализ результатов лечения / Новожилов В.А., Степанова Н.М., Козлов Ю.А., Распутин А.А., Милукова Л.П., Петров Е.М., Петров Ю.М.//Медицинский альманах – 2019 - №5-6 (61) – С.50-53
45. Новожилов, В.А. Энтеро- и колостомия в лечении пороков развития и заболеваний желудочно - кишечного тракта у новорожденных и детей раннего грудного возраста / Новожилов В.А., Козлов Ю.А., Кашицына А.А., Подкаменев А.В., Краснов П.А., Кононенко М.И.//Сибирский медицинский журнал – 2010 - №3 С.112-114
46. Отамурадов, Ф.А., Персистирующая клоака у девочек. Проблемы диагностики и лечения / Эргашев Ф.А., Эргашев Н.Ш.// Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии – 2016 – Том 6 - №4 С.37-42
47. Пекарева, Н.А. Патогенетическое значение динамики цитокинов при хроническом обструктивном пиелонефрите у детей / Н.А. Пекарева, А.В. Чупрова, С.А. Лоскутова и др. // Педиатрия. – 2008. – Т. 87. – № 3. – С. 23-27.
48. Поддубный, И.В. Гидроэхоколонография как альтернатива ирригографии при оценке толстой кишки у детей с аноректальными мальформациями / М.Ю. Яницкая, И.В. Поддубный, М.Ю. Вальков, О.А. Харьковская, В.Г. Сапожников// Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание – 2018 - №5 – С.9-18
49. Попков, В.М. Мочевые биомаркёры при остром пиелонефрите / В.М. Попков, А.Б. Долгов, Н.Б. Захарова и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9. – №1. – С. 110-115.

50. Поварнин О.Я. Хирургическое лечение аноректальных аномалий у девочек Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2002.
51. Приворотский, В.Ф. Хронические функциональные запоры у детей: от понимания проблемы к адекватному лечению /Приворотский В.П., Луппова Н.Е.// Вопросы современной педиатрии – 2010 – Том 9, №6, С.69 - 77
52. Серебренникова, С.Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе /С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 8. – С. 5-8.
53. Серова, Г.А. Интерлейкины при инфекции мочевой системы у детей раннего возраста / Г.А. Серова, С.С. Паунова, А.Г. Кучеренко и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5. – № 1. – С. 530.
54. Смирнов, А.В. Экспрессия микро РНК-21 в моче у пациентов с нефропатиями / А.В.Смирнов, М.И.Зарайский и соавт. // Нефрология. – 2014. – Т. 18. – № 6. – С. 4.
55. Смирнов, А.Н. Кишечные стомы у детей: сопутствующие проблемы и пути решения / Смирнов А.Н., Дронов А.Ф., Холостова В.В., Маннанов А.Г., Ермоленко Е.Ю.// Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии – 2013, Том 3 - №4 – С.71-82
56. Тараканов, В. А. Современные подходы к обследованию, лечению и реабилитации детей с различными формами аноректальных аномалий / В. А. Тараканов, И. В. Нестерова, А. Е. Стрюковский // Детская хирургия. – 2009. – № 1. – С. 19-21.
57. Тараканов, В.А. Тактика лечения детей с аноректальными мальформациями и патологией мочевыделительной системы/ Тараканов В.А., Терещенко О.А., Стрюковский А.Е. //Национальное здоровье – 2016 - №3-4 – С.86
58. Троян, В.В. Аноректальные пороки у детей /В.В. Троян, А.В. Заполянский, Э.М. Колесников // Учебно-методическое пособие. Аноректальные пороки у детей. – Минск. – БелМАПО. – 2009. – С. 71.

59. Уразаева, Л.И. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы / Л.И. Уразаева, А.Н. Максудова // Практическая медицина. – 2014. – № 4. – С. 125-130.
60. Федоров, А.К. Обоснование тактики и оценка эффективности повторных операций при пороках развития толстой кишки и аноректальной области у детей: автореферат / А.К. Федоров. – Москва. – 2013. – С. 26.
61. Фоменко, О.Ю. Роль электромиографии в диагностике анальной инконтиненции: автореф. канд. мед. наук / Фоменко О. Ю. – М. – 2007. – С. 28.
62. Хромова, О.Н. Методы диагностики повреждений и оценка результатов хирургического лечения недостаточности анального жома у детей: автореф. дис. . канд. мед. наук/ О.Н. Хромова. – М. – 2009. – С. 19.
63. Шамсиев, А.М. Хирургическое лечение аноректальных пороков у детей /Шамсиев А.М., Саидов М.С., Атакулов Д.О., Юсупов Ш.Т. Шамсиев Ж.А., Суванкулов У.Т.// Вестник хирургии им. И.И. Грекова – 2011 – Том 170 - №2 – С.40-43
64. Шевчук, Д.В. Связь между нейрогенным мочевым пузырем и запорами у детей / Шевчук Д.В., Русак П.С., Белей Р.П.,Хохлов А.И.// Медицинская наука и образование Урала – 2016- №2 – С. 159 - 163
65. Щапов, Н.Ф. Диагностика и лечение низких форм аноректальных пороков у новорождённых / Н.Ф. Щапов // Детская хирургия. – 2014. – № 2. – С. 34-38.
66. Щапов, Н.Ф. Результаты ранней одномоментной кадикальной коррекции низких форм атрезии ануса / Щапов Н.Ф., Мокрушина О.Г., К.В. Ватолин, Гуревич А.И., Левитская М.В., Шумихин В.С., Кошко О.В.// Вопросы практической педиатрии – 2014 - №3 С.8-14
67. Щапов, Н.Ф. Реабилитация детей раннего возраста после коррекции аноректальных пороков / Щапов Н.Ф., Мокрушина О.Г., К.В. Гуревич А.И., Джаватхонова А.И., Левитская М.В., Шумихин В.С.// Детская хирургия – 2014 - №4 С.16-19.

68. Юсупов, Ф.Ч. Отдалённые результаты хирургического лечения аноректальных пороков у детей: автореф. канд. мед. наук / Ф.Ч. Юсупов. – Самарканд. – 2014. – Стр. 26.
69. Яцык, С.П. Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков / С.П. Яцык, Т.Б. Сенцова, Д.К. Фомин, С.М. Шарков // ООО «Медицинское информационное агентство». – М. –2007. – С. 176.
70. Alam S. et al. Acquired posterior urethral diverticulum following surgery for anorectal malformations./ Alam S, Lawal TA, Peña A, Sheldon C, Levitt MA// J Pediatr Surg - 2011 - №46 –P.1231–1235
71. Amanollahi, O. One-stage vs. three-stage repair in anorectal malformation with rectovestibular fistula /O. Amanollahi, S. Ketabchian // Afr J Paediatr Surg. – 2016. –№ 13(1). – P. 20-25.
72. Ambite, I. The Genetics of Urinary Tract Infections and the Innate Defense of the Kidney and Urinary tract / I. Ambite, G. Rydstrom , A.L. Schwaderer , D.S. Hains // J Pediatr Genet. – 2016. – № 5(1). – P. 25-32.
73. Ammenti A. et al. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up./ Ammenti A, Cataldi L., Chimenz R., et al. //Acta Paediatr – 2012 - № 10 - P.451–457.
74. Anderson, R.C. et al, The likelihood of recurrence of congenital malformations/ Anderson R.C., Reed S.C. / The Journal-lancet, 1954 - № 74 (5), P. 175-6 .
75. Ashkraft KW. Pediatric Surgery/ Ashkraft K.W., Holder T.M., editors. Pediatric Surgery. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 199
76. Andrew R. Hong et al. Urologic injuries associated with repair of anorectal malformations in male patients/Andrew R. Hong, FernandaM., Pena A., Chaves L., Rodriguez G// J. Ped Surg. – 2002 - №37 – P.339-344
77. Azab, S. The combination of urinary IL - 6 and renal biometry as useful diagnostic tools to differentiate acute pyelonephritis from lower urinary tract infection / S. Azab, M. Zakaria , M. Raafat, H. Seief // Int Braz J Urol. –2016. – Vol. 42. – № 4. – P. 810-816.

- 78.** Belinan AB. et al. Urinary tract abnormalities associated with imperforate anus. / Belinan AB, King LR.//J Urol - 1972 - №108 – P. 823–824
- 79.** Bischoff A. et all. Hydrocolpos in cloacal malformations/ Bischoff, A., Levitt, M. A., Breech, L., Loudon, E., & Peña, A.//. Journal of Pediatric Surgery – 2010 - №45(6)-P.1241–1245
- 80.** Bischoff, A. et al. Anorectal malformation without fistula: a defect with unique characteristics/ Bischoff, A., Frischer, J., Dickie, B.H. //. Pediatr Surg. – 2014 - № 30 – P.763–766
- 81.** Bischoff, A. End stage renal disease and kidney transplant in patients with anorectal malformation: is there an alternative route? /A. Bischoff , W. DeFoor , B. VanderBrink et al. // Pediatr Surg Int. – 2015. – Vol. 31. –№ 8. – P.725-728.
- 82.** Bracale, U. Single-access laparoscopic rectal resection versus the multiport technique: a retrospective study with cost analysis / U. Bracale, P. Melillo , F. Lazzara et al. // Surg Innov. – 2015. – Vol.22. – № 1. – P.46-53.
- 83.** Bowen, S.E. Interplay between vesicoureteric reflux and kidney infection in the development of reflux nephropathy in mice /S.E. Bowen , C.L. Watt , I.J. Murawski et al. // Dis Model Mech. – 2013. – Vol. 6. – № 4. – 934-941.
- 84.** Brenner BM et al. The hyperfiltration theory: A paradigm shift in nephrology/ Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS// Kidney Int. –1996 - №49 – P.1774–1183
- 85.** Blumenthal I. Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children./ Blumenthal I.// J.Postgrad Med - 2006 - №82 P.31–35.
- 86.** Boemers TM et al. The effect of posterior sagittal anorectoplasty and its variants on lower urinary tract function in children with anorectal malformations./ Boemers TM, Bax KM, Rövekamp MH, van Gool JD.// J Urol – 1995 -№153- P.191-3.
- 87.** Boemers TM et al. The effect of posterior sagittal anorectoplasty and its variants on lower urinary tract function in children with anorectal

- malformations. / Boemers TM, Bax KM, Rövekamp MH, van Gool JD. //J Urol. 19951 - №53- P.191-193.
- 88.** Boemers T.M. et al. Urologic problems in anorectal malformations. part1: urodynamic findings and significance of sacral anomalies./ Boemers TM, Beek FJ, van Gool JD, de Jong TP, Bax KM//J Pediatr Surg - 1996 - №31(3) P.407–410
- 89.** Boemers T.M. et al. Urologic problems in anorectal malformations. 2. Functional urologic sequelae./ Boemers T.M., de Jong T.P.V.M., van Gool J.D., Bax K.M.A.// J Pediatr Surg – 1996 -№31 – P.634–637
- 90.** Boemers T.M. et al. Guidelines for urological screening and initial management of lower urinary tract dysfunction in children with anorectal malformations — the ARGUS protocol./ Boemers T.M.L, Beek F.J.A., Bax N.M.A.// BJU – 1999 - №83 – P. 662–671
- 91.** Borg H. et al. Impact of spinal cord malformation on bladder function in children with anorectal malformations./ Borg H, Holmdahl G, Olsson I, et al.// J Pediatr Surg – 2009 - №44 – P.1778-85.
- 92.** Buyukbese Sarsu, S. A Very Rare Cause of Anal Atresia: Currarino Syndrome / S. Buyukbese Sarsu, M.E. Parmaksiz, E. Cabalar et al. // J Clin Med Res. – 2016. – Vol.8. – № 5. – P. 420-423.
- 93.** Braga LH et al. Long-term renal function and continence status in patients with cloacal malformation./ Braga LH, Lorenzo AJ, Dave S, Del-Valle MH, Khoury AE, Pippi-Salle JL.// Can Urol Assoc J. 2007 - №1(4) – P.371–376
- 94.** Brian A. et al. Epididymitis in Patients with Anorectal Malformations: A Cause for Urologic Concern./Brian A.V., Sivan B., Levitt M., Peña A., Sheldon A.C., Alam S.//Int. braz j urol. – 2014 - №.40(5), P.676-682.
- 95.** Cretolle, C. Anorectal malformations / C. Cretolle, V. Rousseau , H. Lottmann et al. //Arch Pediatr. – 2013. – Vol. l. – P. 19-27.
- 96.** Crétolle. C. Le syndrome de Currarino : forme syndromique de malformation anorectale. Aspects cliniques, génétiques et thérapeutiques./ Crétolle. C //Colon Rectum. - 2015 - № 9 – P. 155–164

97. Cordell, H.J.UK VUR Study Group. Whole-genome linkage and association scan in primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux /H.J.Cordell, R. Darlay, P. Charoen // J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 21. – № 1. – P.113-123
98. Cunningham, B.K. Analysis of renal anomalies in VACTERL association / B.K. Cunningham, A. Khromykh, A.F. Martinez et al. // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. –2014. – Vol. 100. – № 10. – P. 801-805.
99. Currarino G. Diverticulum of posterior urethra developing postoperatively from stump of congenital rectourethral fistula./ Currarino G.// AJR – 1969 - №106 P.211–215
100. Chou, S.T. Exploring the effect and mechanism of Hibiscus sabdariffa on urinary tract infection and experimental renal inflammation / S.T. Chou, H.Y. Lo., C.C. Li et al. // J. Ethnopharmacol. – 2016. – Vol. 194. – P. 617-625.
101. Chung, C.H. Effects of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  on Podocyte Expression of Monocyte Chemoattractant Protein-1 and in Diabetic Nephropathy / C.H. Chung, J. Fan, E.Y. Lee et al. // Nephron Extra. – 2015. – Vol. 5. – № 1. –P. 1-18.
102. Chung, A. MicroRNAs in renal fibrosis / A. Chung, H.Y. Lan // Frontiers in Physiology. – 2015. – Vol. 6. – № 50.
103. De Blaauw I et al. First results of a European multi-center registry of patients with anorectal malformations / de Blaauw I, Wijers CH, Schmiedeke E, Holland-Cunz S, Gamba P, Marcelis CL et al.// J Pediatr Surg. 2013 - № 48(12) – P.2530–2535
104. DeFoor W. et al., Chronic Kidney Disease Stage Progression in Patients Undergoing Repair of Persistent Cloaca/ DeFoor W. R., Bischoff A., Reddy P, VanderBrink B.// J. of Urology – 2015 - Vol. 194 – P.190-194
105. Dworschak, G.C. De novo 13q deletions in two patients with mild anorectal malformations as part of VATER/VACTERL and VATER/VACTERL-like association and analysis of EFNB2 in patients with anorectal malformations /Dworschak G.C., Draaken M., Marcelis C. et al. //Am J Med Genet A. –2013. –Vol. 161. – № 12. – P. 3035-3041.

- 106.** Dworschak G.C. et al. Epidemiologic analysis of families with isolated anorectal malformations suggests high prevalence of autosomal dominant inheritance/ Dworschak, G.C., Zwink, N., Schmiedeke, E., Mortazawi, K., Maerzheuser, S., Reinshagen, K., Leonhardt, J., Gómez, B., Volk, P., Rissmann, A., Jenetzky, E., & Reutter, H.M. // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2017 №12 (1) P. 180 - 89
- 107.** Eltomey MA. et al Posteroperative pelvic MRI of anorectal malformations. / Eltomey MA, Donnelly LF, Emery KH //AJR - 2008 - №191 – P.1469–1476
- 108.** Endo M. et al. Analysis of 1,992 patients with anorectal malformations over the past two decades in Japan. Steering Committee of Japanese Study Group of Anorectal Anomalies/ Endo M.Hayashi A, Ishihara M, Maie M, Nagasaki A, Nishi T, Saeki M //J Pediatr Surg. 1999 - №34(3) – P. 435 - 41.
- 109.** Falcone R.A. Jr, Increased heritability of certain types of anorectal malformations./ Falcone R.A. Jr, Levitt M.A, Pena A., Bates M.// J Pediatr Surg. - 2007 - №42(1) – P.124-127.
- 110.** Faria, D.J. Effect of folic acid in a modified experimental model of anorectal malformations adriamycin-induced in rats / D.J. Faria, J. Si mões Mde, L.C. Teixeira et al. // Acta Cir Bras. – 2016. – Vol. 31. –№ 1. – P. 22-27.
- 111.** Fanjul M. et al .Characteristics of the anorectal atresia without fistula. Based on 12 cases/ Fanjul M, Molina E.// Cir Pediatr. – 2009 - №22 – P. 45–48
- 112.** Fillion, M.L. Vesicoureteric reflux and reflux nephropathy: from mouse models to childhood disease /M.L.Fillion, C.L. Watt , I.R. Gupta //Pediatr Nephrol. – 2014. – Vol. 29. – № 4. – P.757-766.
- 113.** Frischer. J., Dickie. B.H. //J. Pediatr Surg. – 2014 - № 30 – P.763–766
- 114.** Fernando M.A. et al. The long-term management and outcomes of cloacal anomalies./ Fernando M.A., Creighton S.M., Wood D.//Journal of the International Pediatric Nephrology Association – 2015 - № 30 (5) - P. 759-765.
- 115.** Ganesan, I. Urological anomalies and chronic kidney disease in children with anorectal malformations /Ganesan I., Rajah S.//Pediatr Nephrol. –2012. – Vol. – 27. – № 7. – P.1125-1130.



116. Ghorbanpoor M. Fecal Incontinence after Posterior Sagittal Anorectoplasty for Anorectal Malformation: A Single-Center Study // *Scientifica* – 2018 - №1 – P.1-4
117. Gupta, A. Pathology of cloaca anomalies with case correlation / A. Gupta, A. Bischoff // *Semin. Pediatr. Surg.*– 2016. – Vol. 25. – № 2. –P.66-70.
118. Güns.C. MURCS association and rectovestibular fistula: case report of a patient treated with one-stage posterior sagittal anorectoplasty and sigmoid loop vaginoplasty / Güns.C, Daglar Z, Alparslan O, Mir E.// *J Pediatr Surg.* 2003 - №38(2) – P.262 – 264
119. Gokce, I. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in patients with vesicoureteral reflux and renal parenchymal scar / I. Gokce, H. Alpay, N. Biyikli et al. // *Pediatr Nephrol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 905-912.
120. Gokce, I. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in patients with vesicoureteral reflux and renal parenchymal scar / I. Gokce, H. Aipay, G. Unluguzel et al. // *Pediatr Nephrol.* – 2009. – Vol.35. – № 6 . – P.296-303.
121. Goossens, W.J. Urological anomalies in anorectal malformations in The Netherlands: effects of screening all patients on long-term outcome / W.J. Goossens, I. de Blaauw, M.H. Wijnen et al. // *Pediatr Surg Int.* – 2011 Vol. 27. – № 10. –P. 1091-1097.
122. Gorczyca, D. Serum and urinary MIP-1 $\alpha$  and IP-10 levels in children with urinary tract infections / D. Gorczyca, D. Augustyniak, B. Basiewicz-Worsztynowicz, W. Karnas-Kalemba // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2014. –Vol. 23. – № 6. – P. 933-938.
123. Grenda, R. Urinary excretion of endothelin-1 (ET-1), transforming growth factor- beta1 (TGF- beta1) and vascular endothelial growth factor (VEGF165) in paediatric chronic kidney diseases: results of the ESCAPE trial / R. Grenda, E. Wühl, M. Litwin // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22. – № 12. – P. 3487-3494.
124. Gu, J.W. Vascular endothelial growth factor receptor inhibitor enhances dietary salt-induced hypertension in Sprague-Dawley rats / J.W. Gu, R.D.

- Manning, E. Jr., Young, et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2009. – Vol. 297. – № 1. – P. 142-148.
- 125.** Hagraş I.M. et al. Loop versus Divided Colostomy in Patients with High and Intermediate Anorectal Malformations: Randomized Controlled Study./ Hagraş I.M., Mansour M.A., Shalaby M.M., Elattar A., & Abdalla A.// *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* - 2019 - № 77 – P. 4675-4680.
  - 126.** Hamrick M. et al. Rectal atresia and stenosis: unique anorectal malformations./ Hamrick M, Eradi B, Bischoff A, Loudon E, Peña A, Levitt M.// *J Pediatr Surg.* – 2012 - № 47(6) – P. 1280-1284.
  - 127.** Hu, Z. Biliverdin Reductase A (BVRA) Mediates Macrophage Expression of Interleukin-10 in Injured Kidney /Z.Hu, G. Pei, P. Wang et al.// *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16. – № 9. – P. 22621-22635.
  - 128.** Hunziker, M. Prevalence and predictors of renal functional abnormalities of high grade vesicoureteral reflux / M. Hunziker, E. Colhoun , P. Puri // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 190. – № 4. – P. 1490-1494.
  - 129.** Hu, Z. Biliverdin Reductase A (BVRA) Mediates Macrophage Expression of Interleukin-10 in Injured Kidney /Z.Hu, G. Pei, P. Wang et al.// *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16. – № 9. – P. 22621-22635.
  - 130.** Hussein, A. Functional polymorphisms in transforming growth factor-beta-1 (TGFBeta-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) genes modify risk of renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection / A. Hussein, E. Askar, M. Elsaied, F. Schaefer // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – № 3. – P. 779-785.
  - 131.** Hendren W.H. Cloaca, the most severe degree of imperforate anus. Hendren W.H.// *Annals of surgery* - 1998. № 228 (3) - P. 331-346.
  - 132.** Hofmeester, M.J. Perioperative Nutritional Management in Congenital Perineal and Vestibular Fistulas: A Systematic Review / M.J. Hofmeester, J.M. Draaisma, H.P. Versteegh et al. // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2015. – Vol. 25. – № 5. – P. 389-396.

133. Hockstra W.J. et al. Urogenital tract abnormalities associated with congenital anorectal malformations./ Hockstra WJ, Scholtmeijer RJ, Molenaar JC, et al.// J Urol - 1983 - №130 – P.92–96
134. Holschneider A. et al. Preliminary report on the International Conference for the Development of Standards for the Treatment of Anorectal Malformations / Holschneider A, Hutson J, Pen˜a A, et al.// J Pediatr Surg 2005 - № 40 - P1521–1526.
135. Hong AR et al. Urologic injuries associated with repair of anorectal malformation in male patients./ Hong AR, Acuna MF, Pena A, Chaves L, Rodriguez G.// J Pediatr Surg - 2002 - №37(3) P.339–344
136. Höllwarth M.E., et al. Urinary Problems Associated with Imperforate Anus./ Höllwarth M.E., Sorantin E.// In: Fötter R. (eds) Pediatric Uroradiology. Medical Radiology (Diagnostic Imaging). Springer, Berlin, Heidelberg, 2001 – P.103-110
137. Houben CH. et al. Descriptive epidemiology of anorectal malformations in Chinese population/ Houben CH, Chan KW, Pang KYK, Feng X, Mou JWC, Tam YH // J Neonat Surg – 2017 – 6 – P.77-88
138. Ishimaru T. Rectal Prolapse After Laparoscopically Assisted Anorectoplasty for Anorectal Malformations / Ishimaru T., Hosokawa T., Kawashima H., Hayashi K., Takayama S., Omata K., Sanmoto Y., Gohara T. // J. Laparoendosc Adv Surg Tech A. – 2020 - №30 (12) – P.1277 - 1281
139. Jung S.M. et al. Experience with laparoscopic-assisted anorectal pull-through in 25 males with anorectal malformation and rectourethral or rectovesical fistulae: postoperative complications and functional results./ Jung S.M., Lee S.K., Seo J.M. // J. Pediatr Surg - 2013, №48(3) P.591–596.
140. Kakizaki H., et al. Preexisting neurogenic voiding dysfunction in children with imperforate anus: problems in management. / Kakizaki H., Nonomura K., Asano Y. et al. //J Urol. – 1994 - №151 – P.1041–1044

141. Kawate , T. Hystochemical analysis of renal dysplasia with ureteral atresia / T. Kawate, R. Kamura, T. Uchida et al. // Acta. Hystochem. Cytochem. – 2009. – Vol.42. – № 3. – P. 65-71.
142. Krstic Z.D. et al. Surgical treatment of cloacal anomalies./ Krstic Z.D., Lukac M., Lukac R., Smoljanic Z., Vukadinovic V., Varinac D. // J. Ped Surg Int. – 2001 - № 17 (4) - P. 329-333.
143. Kumar S. et al. Distal urinary obstruction / Kumar S., Fisk N.M. // Clin. Perinatol - 2003. № 30(3). P. 507–519.
144. Kjölvmak, C. Distinguishing asymptomatic bacteriuria from urinary tract infection in the elderly - the use of urine levels of heparin-binding protein and interleukin-6 /C. Kjölvmak, E. Tschernij, J. Öberg et al. // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 85. – № 2. – P. 243-248.
145. Konda, R. Urinary excretion of vascular endothelial growth factor is increased in children with reflux / R. Konda, H. Sato, K. Sakai et al. // Nephron. Clin. Pract. – 2004. –Vol. 98. – №3. – P.73-78.
146. Kuijper, C.F.:Anterior or posterior sagittal anorectoplasty without colostomy for low-type anorectal malformation: how to get a better outcome? / C.F. Kuijper, D.C. Aronson // J. Pediatr. Surg. – 2010. – Vol. 45. – № 7. – P. 1505-1508.
147. Krzemień, G. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infections to age 2 / G. Krzemień, M. Roszkowska-Blaim, I. Kostro //Med. Sci. Monit. – 2004. – Vol. 10. – № 11. – P. 593-597.
148. Kuijper, C.F.:Anterior or posterior sagittal anorectoplasty without colostomy for low-type anorectal malformation: how to get a better outcome? / C.F. Kuijper, D.C. Aronson // J. Pediatr. Surg. – 2010. – Vol. 45. – № 7. – P. 1505-1508.
149. Kuwabara, T. Urinary neutrophil gelatinaseassociated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons / T. Kuwabara, K. Mori, M. Mukoyama et al. // Kidney Int. – 2009. – Vol. 75. – P. 285–294

150. Lautz, T.B. VACTERL associations in children undergoing surgery for esophageal atresia and anorectal malformations: Implications for pediatric surgeons / T.B. Lautz, A. Mandelia, J. Radhakrishnan // J. Pediatr. Surg. – 2015. – Vol. 50. – № 8. – P. 1245-1250.
151. Levitt MA. Anorectal malformations/ Levitt MA. Pena A.//Orphanet Orphanet J Rare Dis.- 2007 - №26 (2) – P. 33-46
152. Levitt MA et al. /Anorectal malformations. (Chap 53) Levitt MA, Peña A In: Ziegler MM, Azizkhan RG, von Allmen D, Weber TR (eds) //Operative Pediatric Surgery. New York, McGraw-Hill EducationMedical, 2nd edn, 2014, - P 669-93
153. Livingston, J. C. et al. Persistent Cloaca. / Livingston, J. C., Elicevik, M., Breech, L., Crombleholme, T. M., Peña, A., & Levitt, M. A. //Journal of Ultrasound in Medicine – 2012, №31(3) – P.403–407.
154. Liao, P.F. Comparison of procalcitonin and different guidelines for first febrile urinary tract infection in children by imaging / P.F. Liao, M.S. Ku , J.D. Tsai et al. // Pediatr. Nephrol. – 2014. – Vol. 29. – № 9. – P. 1567-1574.
155. LeClaire MD et al. Surgical outcomes of total urogenital mobilisation for cloacal repair./ LeClaire MD, Gundetti M, Kiely EM, Wilcox DT// J Urol - 2007 - №177 - P.1492–1495
156. López PJ, et al. Urethral diverticulum after laparoscopically-assisted anorectal pull-through (LAARP) for anorectal malformation: is resection of the diverticulum always necessary? / López PJ, Guelfand M, Angel L, Paulos A, Cadena Y., Escala J.M., Letelier N., Zubieta R. //Arch Esp Urol – 2010 - № 63(4) P.297–301
157. Miyake, Y. Kidney structure and function in dilating vesicoureteral reflux patients with anorectal malformation/ Miyake Y., Koga H., Lane G.J.// World Journal of Pediatric Surgery - 2020 - №3 – P.1-4
158. Mullassery, D. et al. Loop colostomies are safe in anorectal malformations./ Mullassery, D., Iacona, R., Cross, K.M., Blackburn, S.C., Kiely, E.M., Eaton, S., Curry, J.I., & Coppi, P.D.// J. Ped Surg – 2018 - № 53 (11) – P. 2170-2173 .

159. Marcelis C. et al. Chromosomal anomalies in the etiology of anorectal malformations: A review./ Marcelis C., de Blaauw I., Brunner H.// Am J Med Genet Part A. 2011 - №9999 – P.1 – 13
160. Matsumaru, D. Systematic stereoscopic analyses for cloacal development: The origin of anorectal malformations / D. Matsumaru, A. Murashima, J. Fukushima et al. // Sci. Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 13943
161. Mateen Khan et al. Functional Outcome of Anorectal Malformations and Associated Anomalies in Era of Krickenbeck Classification / Mateen Khan, Muhammad & Qazi, saqib hamid & Faruque, Ahmad.// J. of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. 2016 - №26 - P. 204-207.
162. Mahyar, A. Are serum procalcitonin and interleukin-1 beta suitable markers for diagnosis of acute pyelonephritis in children? A. Mahyar, P. Ayazi, R. Ahmadi et al. // Prague. Med. Rep. – 2014. – Vol. 115. – №. 1-2. – P. 16-23.
163. Mahyar, A. Serum interleukin -8 is not a reliable marker for prediction of vesicoureteral reflux in children with febrile urinary tract infection / A. Mahyar, P. Ayazi, M.H. Yarigarravesh et al. // Int. Braz. J. Urol. – 2015. – Vol. 41– № 6. – P. 1160-1166.
164. Mahyar, A. Serum levels of interleukin-6 and interleukin-8 as diagnostic markers of acute pyelonephritis in children / A. Mahyar, P. Ayazi, M.R. Maleki et al. // Korean. J. Pediatr. – 2013. – Vol. 56. –№. 5. –P.218-223.
165. Małkiewicz, A. The GA genotype of the -1154 G/A (rs1570360) vascular endothelial growth factor (VEGF) is protective against hypertension-related chronic kidney disease incidence / A. Małkiewicz, B. Słomiński, M. Skrzypkowska et al. // J.Mol. Cell. Biochem. – 2016. – Vol. 418. –№ 1-2. – P. 159-165.
166. Masajtis-Zagajewska, A. Utility of copeptin and standard inflammatory markers in the diagnostics of upper and lower urinary tract infections / A. Masajtis-Zagajewska, I. Kurnatowska, M. Wajdlich, M. Nowicki // BMC Urol. – 2015. – Vol. 15. – P. 67.

167. McLorie G.A. et al. The genitourinary system in patients with imperforate anus. / McLorie GA, Sheldon CA, Fleisher M, et al. // J Pediatr Surg – 1987 - №22 – P.1100–1104.
168. Merwe E.V. Anorectal malformations, associated congenital anomalies and their investigation in a South African setting. / Merwe E.V., Cox S.S., Numanoglu. A. Pediatric Surgery International. 2017 - №33 – P.875-882.
169. Méndez-Gallart et al. Urinary retention in an infant caused by a posterior urethral diverticulum lithiasis following surgery for anorectal malformation./ Méndez-Gallart R., Rodríguez-Barca P., Estévez-Martínez E., García-Palacios, M., & Bautista-Casasnovas A.// Urolithiasis – 2014 - №42(2) –P.183–185
170. Mittal A. et al. Associated Anomalies with Anorectal Malformation (ARM) / Mittal, A., Airon, R.K., Magu, S., Rattan, K.N., & Ratan, S.K.//Indian Journal of Pediatrics - 2004 - №71 – P. 509-514
171. Mirshemirani, A. et al. Urogenital Tract Abnormalities Associated with Congenital Anorectal Malformations/ Mirshemirani, A., Ghorobi, J., Roozroukh, M., Sadeghiyan, S., & Kouranloo, J//Iranian Journal of Pediatrics - 2008 - №18(2) – P.78 – 83
172. Mickelson J.J. et al. The posterior urethra in anorectal malformations./ Mickelson J.J., MacNeily A.E., Blair G.K.// J Pediatr Surg - 2007, №42 P.585–587
173. Morao S. et al. MURCS association and anorectal malformation: Case report of a female newborn/ Morao S, Fernando C. , Daniel V., Alves F., Alves R., Pascoal J. // J.Ped Sur. 2017 - №18 – P.19-23
174. Morozov, D. Urinary cytokines as markers of latent inflammation in children with chronic pyelonephritis and anorectal malformations / D. Morozov, O. Morozova, I. Budnik et al. //Journal of Pediatric Urology. – 2016. – Vol. 12. – № 3. – P. 153.e1-153.
175. Munn R. et al. Urologic abnormalities found with imperforate anus/ Munn R, Schillinger JF.//J. Urol - 1983 - №21 – P.260-264.

176. Nagdeve, N.G. Neonatal posterior sagittal anorectoplasty for a subset of males with high anorectal malformations / N.G. Nagdeve, P.D. Bhingare, H.R. Naik // J. Indian. Assoc. Pediatr. Surg. – 2011. – Vol. 16. – № 4. – P.126-128.
177. Narasimharao KL et al. Vesicoureteric refl ux in neonates with anorectalanomalies./ Narasimharao KL, Prasad GR, Mukhopadhyay B,Katariya S, Mitra SK, Pathak IC.// Br J Urol. - 1983 - №55(3) - P.268–270
178. Nastos, C. Unusual Case of Urethrorectal Fistula in Adolescence in a Patient with a History of Congenital Anorectal Malformation / C. Nastos, I. Sotirova, A. Papatsoris et al. //J. Endourol. Case Rep. – 2016. – Vol. 2. –№ 1. P. 24-26.
179. Nickavar, A. Clinical Course and Effective Factors of Primary Vesicoureteral Reflux / A. Nickavar, N. Hajizadeh, A. Lahouti Harahdashti // Acta Med. Iran. – 2015. – Vol. 53. – № 6. P. 376-379.
180. Nour S. et al. Colostomy complications in infants and children / Nour S., Beck J., Stringer M.D. // Ann.Roy. Coll. Surg. Engl. - 1996. - Vol. 78 - №6 - P. 526–530.
181. Oh C. Analysis of Associated Anomalies in Anorectal Malformation: Major and Minor Anomalies/ Oh C., Youn J.K., Han J.W., Yang H.B., Kim H.Y., Jung S.E. // J Korean Med Sci – 2020 - №35 (14) – 98 - 102
182. Odibo A.O. et al. Late prenatal ultrasound features of hydrometrocolpos secondary to cloacal anomaly: case reports and review of the literature. / Odibo AO, Turner GW, Borgida AF, Rodis JF, Campbell WA//Ultrasound Obstet Gynecol - 1997 - №9 – P.419–421.
183. Orellana P. et al. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring and vesicoureteral reflux. Results of a coordinated research project./ Orellana P, Baquedano P, Rangarajan C, et al. // Pediatr Nephrol - 2004 -№19 P.1122–1126
184. Parmaksız, G. Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1, and L-FABP / G. Parmaksız, A. Noyan, H. Dursun et al. // Pediatr. Nephrol. – 2016. – Vol. 31. – № 1. – P. 97-1 03.



- 185.** Patwardhan N. et al. Colostomy for Anorectal Anomalies: High Incidence of Complications / Patwardhan N., Kiely E. MDrake., D.P., Spitz L., Pierro A.// J Pediatr Surg - 2001 - №36 –P.795-798.
- 186.** Pena A, Hong AR: Anorectal malformations—The State of the Art. Colon and Rectal Surgery 2:1-19, 1999
- 187.** Peña A. et al. Surgical management of cloacal malformations./ Peña A, Levitt M.// J.Semin Neonatol – 2003 - № 8(3) – P.249–257
- 188.** Peña A. et al. Urologic Problems in Anorectal Malformations/ Peña A., Bischoff A.//Chapterfrom book Surgical Treatment of Colorectal Problems in Children – 2016 – P.371 - 396)
- 189.** Peters C.A. et al. Summary of the AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children./ Peters CA, Skoog SJ, Arant BS, et al. // J Urol - 2010 - №184 – P.1134–44.
- 190.** Pinsky L. The syndromology of anorectal malformation (atresia,stenosis, ectopia)/ Pinsky L. //J. Med Genet. 1978 - №1 – P.461–74.
- 191.** Pio, L. Urological outcome in patients with Currarino syndrome / L. Pio, G. Piatelli, A. Rossi et al. // J. Pediatr. Surg. – 2014. – Vol. 49. –№. 11. P.1643-1646.
- 192.** Podberesky D .J. et al. MRI of acquired posterior urethral diverticulum following surgery for anorectal malformations./ Podberesky DJ, Weaver NC, Anton CG, Lawal T, Hamrick MC, Alam S, Peña A, Levitt MA //Pediatr Radiol - 2011 - №41 – P.1139–1145
- 193.** Prichard, D.O. High-resolution Rectoanal Manometry for Identifying Defecatory Disorders and Rectal Structural Abnormalities in Women / D.O. Prichard, T. Lee, G. Parthasarathy et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. №16 – P.1542-3565
- 194.** Puchner P.J. et al. Urologic problems associated with imperforate anus./ Puchner P.J, Santulli T.V., Lattimer J.K // J.Urology – 1976 - № 6(2) – P.205–208

195. Ralph DJ. et al. The management of the neuropathic bladder in adolescents with imperforate anus. / Ralph DJ, Woodhouse CR, Ransley PG.//J Urol. 1992 - №148(2) – P. 366- 368
196. Rich M.A. et al. Spectrum of genitourinary malformations in patients with imperforate anus./ Rich M.A., Brock W.A., Pena A.// Pediatr Surg Int. - 1988 - №3 – P.110-113
197. Rickwood AM. et al. Primary vesicoureteric refl ux in neonates with imperforate anus/ Rickwood AM, Spitz L.// Arch Dis Child, 1980 - № 55(2) – P.149–150
198. Rintala Risto J. Congenital Anorectal Malformations: Anything New? / Rintala Risto J.//Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2009 - №48 – P.79-82
199. Rink, R.C. et al. (2005), Upper and lower urinary tract outcome after surgical repair of cloacal malformations: a three-decade experience./ Rink R.C., Herndon C.A., Cain M.P., Kaefer M., Dussinger A.M., King S.J. and Casale, A.J.// BJU International – 2005 - №96 – P.131-134.
200. . Underlying genetic factors of the VATER/VACTERL association with special emphasis on the "Renal" phenotype / H. Reutter, A.C. Hilger, F. Hildebrandt, M. Ludwig // Pediatr. Nephrol. – 2016. – Vol. 31. – № 11. P. 2025-2033.
201. Rodell, C.B. Local immunotherapy via delivery of interleukin-10 and transforming growth factor  $\beta$  antagonist for treatment of chronic kidney disease /C.B.Rodell , R. Rai, S. Faubel et al. // J. Control Release. – 2015. – Vol. 206. – P. 131-139.
202. Rodhe, N. Cytokines in urine in elderly subjects with acute cystitis and asymptomatic bacteriuria / N. Rodhe, S. Lfgren, J. Strindhall et al. // Scand. J. Prim. Health. Care. – 2009. –Vol. 27. – № 2. – P.74-79.
203. Rodríguez, L.M. Do serum C-reactive protein and interleukin-6 predict kidney scarring after urinary tract infection? / L.M. Rodríguez, B. Robles, J.M. Marugán et al. // Indian. J. Pediatr. – 2013. – Vol. 80. – №. 12. – P. 1002-1006.

- 204.** Sangoi, M.B. Urinary inflammatory cytokines as indicators of kidney damage in type 2 diabetic patients / M.B. Sangoi, J.A. de Carvalho, E. Tatsch et al. // Clin. Chim. Acta. – 2016. – Vol. 460. – P. 178-183.
- 205.** Sabharwal, N. New possibility for providing protection against urinary tract infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* by non-adjuvanted flagellin 'b' induced immunity / N. Sabharwal, S. Chhibber, K. Harjai // Immunol. Lett. – 2014. – Vol. 162. – №. 2 Pt B. – P. 229-238.
- 206.** Samuk, I. Anorectal malformation with rectobladder neck fistula: A distinct and challenging malformation / I. Samuk , A. Bischoff, J. Hall et al. // J. Pediatr. Surg. – 2016. – Vol. 51. – № 10. – P. 1592-1596.
- 207.** Sanchez S. et all. Vesicoureteral refl ux and febrile urinary tract infections in anorectal malformations: a retrospectivereview./ Sanchez S, Ricca R, Joyner B, Waldhausen JH// J. Pediatr Surg, 2014 - № 49(1) –P. 91–94.
- 208.** Santulli TV. et al. Imperforate anus: a survey of the members of the surgical section of the American Academy of Pediatrics./ Santulli TV, Schullinger JN, Kiesewetter WB,et al.// J Pediatr Surg – 1972 - №6 – P.484–487.
- 209.** Scott JE. The anatomy of the pelvic autonomic nervous system in cases of high imperforate anus./ Scott JE.//Surgery – 1959- №45 P.1013-1028
- 210.** Solanki, S. Crossed fused renal ectopia: Challenges in diagnosis and management / S. Solanki, V. Bhatnagar, A.K. Gupta, R. Kumar // J. Indian. Assoc. Pediatr. Surg. – 2013. – Vol. 18. – № 1. – P.7-10.
- 211.** Sheu, J.N. Urine interleukin-1beta in children with acute pyelonephritis and renal scarring / J.N. Sheu, M.C. Chen, S.L. Cheng // Nephrology (Carlton). – 2007. – № 12. – P. 487-493.
- 212.** Stephens FD et all. Classifcation, identifcation, and assessment of surgical treatment of anorectal anomalies/ Stephens F.D, Durham-Smith E// Pediatr Surg Int. – 1986 - №1- P.200 – 205.
- 213.** Stephens FD et al. Anorectal malformations in children. / Stephens FD, Smith DE. //Chicago: Yearbook Publishers Inc – 1971 - P. 133

214. Stephens FD. et al. Anorectal malformations in children/ Stephens FD, Smith ED, Paoul NW// Birth defects original article series. 1988 - №24 (4) – P. 1-604.
215. Stephens FD et all. Classification, identification, and assessment of surgical treatment of anorectal anomalies/ Stephens F.D, Durham-Smith E// Pediatr Surg Int. – 1986 - №1- P.200 – 205.
216. Stein R. al. Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines./ Stein R., Dogan H. S., Hoebeke P., Kocvaraet R al. // J.European urology - 2015 - № 67 P.546–558.
217. Straub, J. Vesico-ureteral reflux: Diagnosis and treatment recommendations / J. Straub, M. Apfelbeck, A. Karl et al. // VesicoUrologe A. –2016. – Vol. 55. – № 1. – P. 27-34.
218. Schaale, K. Strain- and host species-specific inflammasome activation, IL-1 $\beta$  release, and cell death in macrophages infected with uropathogenic Escherichia coli / K. Schaale, K.M. Peters, A.M. Murthy et al. // Mucosal. Immunol. – 2016. – Vol. 9. – №. 1. – P.124-136.
219. Shimada K. et all. Management of vesicoureteral reflux in patients with imperforate anus/Shimada K, Matsui T, Hosokawa S, Arima M, MoriY, Ikoma F// Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi – 1988 - №79(8) –P.1379–1384
220. Symington, J.W. ATG16L1 deficiency in macrophages drives clearance of uropathogenic E. coli in an IL-1 $\beta$ -dependent manner / J.W. Symington, C. Wang, J. Twentyman et al. // Mucosal. Immunol. – 2015. – Vol. 8. – № 6. – P. 1388-1399.
221. Tank ES et al. Urinary tract complications of anorectal surgery./Tank ES, Erns CB, Woolson ST et al (1972) // Am J Surg 1972 - №123 –P.118–122
222. Tramma, D. Interleukin-6 and interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring / D. Tramma, M. Hatzistylianou, G. Gerasimou, V. Lafazanis // Pediatr. Nephrol. – 2012. – Vol. 27. – P. 1525-1530

223. Tsalkidou, E.A. Lipopolysaccharide-binding protein: a potential marker of febrile urinary tract infection in childhood /E.A. Tsalkidou, E. Roilides, S. Gardikis et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 2013. – Vol. 28. – № 7. – P. 1091-1097.
224. Uchida H. et al. Residual fistula after laparoscopically assisted anorectoplasty: is it a rare problem? / Uchida H, Iwanaka T, Kitano Y, Kudou S, Ishimaru T, Yotsumoto K, Gotoh C, Yoshida M // *J Pediatr Surg*, 2009, №44(1) P.278–281.
225. Van den Hondel, D. Patients with anorectal malformation and upper limb anomalies: genetic evaluation is warranted / D. van den Hondel, C.H. Wijers, Y. van Bever et al. // *Eur J Pediatr.* – 2016. – Vol. 175. – № 4. – P.489-497.
226. Vaze, D. Novel association of VACTERL, neural tube defect and crossed renal ectopia: sonic hedgehog signaling: a point of coherence? / D. Vaze, S. Mahalik, K.L. // *Rao. Congenit. Anom (Kyoto).* – 2012. – Vol. 52. – № 4. – P. 211-215.
227. Vermes, G. Maternal factors in the origin of isolated anorectal malformations - a population-based case-control study /G. Vermes, D. László, Á. Mátrai et al. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* –2016. –Vol. 29. – № 14. – P. 2316-2321.
228. Versteegh, H.P. Effects of reconstructive surgery on bladder function in patients with anorectal malformations / H.P. Versteegh, K.P. Wolffenbuttel, C.E. Sloots et al. // *J. Urol.* – 2014. – Vol. 192. – № 6. – P. 1789-1793.
229. Vinnicombe S.J. et al. Posterior urethral diverticula: a complication of surgery for high anorectal malformations. / Vinnicombe SJ, Good CD, Hall CM // *Pediatr Radiol* - 1996 - №26 – P.120–126
230. Warne S.A. et al. Renal outcome in patients with cloaca. / Warne SA, Wilcox DT, Ledermann S.E, et al. // *J Urol* – 2002 - №167 – P.2548-51
231. Warne S.A. et al. Understanding cloacal anomalies. / Warne S.A., Hiorns M.P., Curry J. et al. // *Arch Dis Child.* - 2011 - № 96 – P.1072 -77
232. Westland R. et al. Renal injury in children with a solitary functioning kidney – The KIMONO study/ Westland R, Schreuder MF, Bökenkamp A,

- Spreeuwenberg MD, van Wijk JA//Nephrol Dial Transplant - 2011 - №26 – P.1533–41.
- 233.** Wheeler, D. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials / D. Wheeler, D. Vimalachandra, E. M. Hodson et al. // Archives of Disease in Childhood. – 2003. – Vol. 88. –№ 8. – P. 688-694.
- 234.** Westland R. et al. Risk factors for renal injury in children with a solitary functioning kidney/ Westland R, Kurvers RA, van Wijk JA, Schreuder MF.// Pediatrics. - 2013 - №131 – P. 478–85.
- 235.** Wiener E.S. et al. Urologic abnormalities associated with imperforate anus./ Wiener E S, Kieseewetter W B.// J Pediatr Surg. – 1973№8 – P.151-157
- 236.** Williams DI et al. Urological complications of imperforate anus./ Williams DI, Grant J. //Br J Urol – 1969 - № 41- P.660-665
- 237.** Wood, M.W. Autocrine effects of interleukin-6 mediate acute-phase proinflammatory and tissue-reparative transcriptional responses of canine bladder mucosa / M.W. Wood, E.B. Breitschwerdt, J.L. Gookin // Infect. Immun. – 2011. – Vol. 79. – № 2. – P. 708-715.
- 238.** Yamaguchi, K. Developmental processes and ectodermal contribution to the anal canal in mice / K. Yamaguchi, J. Kiyokawa, K. Akita // Ann. Anat. – 2008. – Vol.190. – № 2. – P. 119-128.
- 239.** Yavuz, S. Interleukin-18, CRP and procalcitonin levels in vesicoureteral reflux and reflux nephropathy / S. Yavuz, A. Anarat, A.K. Bayazit // Ren. Fail. – 2013. – Vol. 35. – № 10. – P.1319-1322.
- 240.** Yo, T. An Adult Case of Transperineal Repair of Congenital Rectourethral Fistula Using Gracilis Muscle Flap Interposition / T. Yo, A. Kanematsu, T. Hanasaki et al. //Hinyokika Kiyo. – 2015. – Vol. 61. –№ 7. – P. 289-292.
- 241.** Yifieyeh AC et al. Anorectal malformation in a teenager in Ghana / Yifieyeh AC, Ameyaw E, Duduyemi BM, Amoah M, NimakooB //Postgrad Med J Ghana 2014 – №2 – P.67-77

- 242.** Yuan, A. Chemokine receptor Cxcr4 contributes to kidney fibrosis via multiple effectors / A. Yuan, Y. Lee, U. Choi et al. // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* –2015. – Vol. 308. – № 5. – P. 459-472.
- 243.** Zarkesh, M. Diagnostic value of IL-6, CRP, WBC, and absolute neutrophil count to predict serious bacterial infection in febrile infants / M. Zarkesh, F. Sedaghat, A. Heidarzadeh et al. // *Acta. Med. Iran.* – 2015. – Vol. 53. – № 7. – P. 408-411.
- 244.** Załęska-Ponganis, J. Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children on the basis of various recommendations / J. Załęska-Ponganis, T. Jackowska // *Dev. Period. Med.* –2014. – Vol.18. – № 4. – P. 464-469.
- 245.** Zieg, J. Vesicoureteric reflux in children: many questions still unanswered / J. Zieg // *Cas. Lek. Cesk.* – 2016. – Vol.155. – № 3. – P. 31-34.