

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Бетанов Зилим Вячеславович

**ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА
С НЕРЕФЛЮКСИРУЮЩИМ МЕГАУРЕТЕРОМ**

14.01.19 – детская хирургия

**Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор **Л.Б. Меновщикова**

Москва 2019 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Основы этиопатогенеза мегауретера.....	10
1.2. Классификация мегауретера.....	16
1.3. Клиника и диагностика мегауретера	18
1.4. Подходы к лечению мегауретера	23
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1. Характеристика групп пациентов	31
2.1.1. Сравнительная оценка исследуемых групп	33
2.2. Методы исследования	34
2.2.1. Клинико-лабораторные исследования	34
2.2.2. Ультразвуковое исследование почек	35
2.2.3. Ретроградная микционная цистоуретрография	37
2.2.4. Экскреторная урография	37
2.2.5. Радиоизотопная диагностика	38
2.2.6. Мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием	40
2.2.7. Диагностическая и лечебная цистоуретроскопия	42
2.2.8. Статистическая обработка	42
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ	44
3.1. Антенатальная диагностика	44
3.2. Возраст госпитализации	47
3.3. Постнатальное обследование детей	48
3.4. Эндоскопический метод лечения	52
3.5. Результаты лечения	55
3.6. Результаты статистического анализа в группах	58
3.6.1. Статистическая обработка результатов	58
3.6.2. Определение прогностического значения данных антенатального УЗИ в отношении риска развития мегауретера	60
3.6.3. Прогноз после проведения стентирования мочеточника в зависимости от исходных данных больных	62
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	80
ВЫВОДЫ	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	86

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Врождённый нерефлюксирующий мегауретер является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний, на его долю приходится 20–40 % всей урологической патологии [1, 60, 59, 61]. Основной причиной нерефлюксирующего мегауретера является обструкция на уровне уретерovesикального сегмента как органическая, так и функциональная [1, 2, 3, 15, 61], которая сопровождается инфекционными осложнениями, что на фоне часто сопровождающей этот порок дисплазии почечной ткани быстро приводит к развитию ХБП [23, 41, 43].

Анализ литературных данных чётко указывает, что чем раньше поставлен диагноз и выбрано адекватное лечение, тем вероятность осложнений ниже [53, 69, 109]. Актуальность проблемы определяется не только большой распространенностью данной патологии, тяжестью сопутствующих осложнений, но и сложностью лечебно-диагностических мероприятий, особенно у детей раннего возраста [6, 16, 39, 73, 105, 106, 133].

Известно, что основным клиническим проявлением НРМУ являются инфекционные осложнения со стороны мочевых путей [1, 2, 14, 50], но в последние десятилетия, особенно с внедрением в медицинскую практику обязательного пренатального ультразвукового исследования, уже с 16–23-й недели внутриутробного развития в 76 % случаев [14, 109, 145] наличие данной патологии у плода можно диагностировать.

В связи с этим возросло количество детей, поступающих в стационар для обследования до присоединения инфекции. Несмотря на то, что как в отечественной, так и зарубежной литературе имеются работы, посвященные проблеме антенатальной диагностики МУ [10, 14, 23, 59, 102, 116], достоверные критерии данной патологии не определены. Число детей, у которых и после рождения сохраняются расширение и нарушение функций мочеточника, растёт [15, 37, 57], поэтому необходимость поиска рациональных схем постнатального обследования стала объективной реальностью.

На сегодняшний день диагностика НРМУ включает наряду с клинико-лабораторными и инструментальными методами исследования: ультразвуковое

исследование органов мочевой системы, рентгенологические и эндоскопические методы, методы радиоизотопной диагностики, мультиспиральную компьютерную томографию [10, 43, 68, 101, 140, 151]. Все они, за исключением эхографии, являются либо инвазивными, либо несут лучевую нагрузку, поэтому всё вышеизложенное требует оптимизировать алгоритм диагностики с целью выбора адекватного метода ведения пациентов с НРМУ.

Как показывает анализ данных литературы, почти в половине случаев нерефлюксирующий мегауретер может регрессировать самостоятельно [1, 6, 12, 28, 76, 86, 92, 66, 103, 126], но остальные пациенты требуют лечения, которое должно быть направлено на восстановление уродинамики верхних мочевых путей, профилактику инфекционных осложнений и прогрессирования ХБП [2, 32, 90, 119, 153].

Лечение НРМУ сводится к консервативному и оперативному методам [15, 28, 31, 33, 34, 42, 44, 49, 53, 54, 60, 66, 67, 69, 76, 86].

Значительные достижения в изучении патогенеза, а также диагностики МУ, выявление различных форм МУ с большим преобладанием среди них нарушений уродинамики функционального характера позволили изменить имеющуюся хирургическую концепцию в лечении больных с МУ, ограничить показания к открытому хирургическому лечению и расширить объём эндохирургических вмешательств [86, 115, 121, 127, 143, 144].

В последние годы активно используются малоинвазивные методы лечения, в частности эндоскопическое бужирование и стентирование дистальных отделов мочеточников с помощью низких J-стентов [4, 38, 58, 71, 78, 80, 145]. Однако результаты применения этих методов лечения изучены ещё недостаточно, как нет и чётких рекомендаций по программе амбулаторной реабилитации детей с данной патологией.

Всё вышеизложенное свидетельствует о том, что, несмотря на достаточное число работ, посвящённых проблеме НРМУ, остаются вопросы, касающиеся диагностики и лечения данной патологии у детей раннего возраста, что определяет необходимость дальнейших исследований.

Степень разработанности проблемы. В настоящее время в литературе достаточно широко освещены вопросы клиники, диагностики и лечения НРМУ у детей [2, 10, 28, 38, 43, 45, 49, 52, 56, 59, 61, 68, 69, 102, 116]. Вместе с тем остаются малоизученными проблемы антенатальной диагностики, особенно до 20–22 недели гестации, о чём свидетельствует ограниченное число наблюдений как отечественных [14], так и зарубежных [109, 145, 148] исследователей.

В современной литературе сведений об особенностях клинических проявлений НРМУ у детей раннего возраста недостаточно [28, 45, 49, 59, 68, 69, 116], также отсутствует единый диагностический протокол. В настоящее время проводятся лишь единичные исследования по выбору оптимального метода лечения антенатально диагностированного мегауретера. Ограничена и информация о количественном определении ряда факторов роста в моче как показателей степени обструкции верхних мочевых путей [12, 20, 21, 22, 39, 40, 73, 112]. Недостаточна информация о сравнительном анализе результатов оперативного и эндоскопического методов лечения [3, 38, 78, 80, 147].

Таким образом, вопросы диагностики и лечения НРМУ, в том числе с помощью малоинвазивных методов, у детей раннего возраста остаются не до конца изученными.

Цель исследования – улучшение результатов лечения детей раннего возраста с нерефлюксирующим мегауретером путём усовершенствования диагностических мероприятий и лечебных протоколов с использованием малоинвазивных методик.

Задачи исследования:

1. На основании анализа результатов антенатальной ультразвуковой диагностики определить основные параметры раннего выявления мегауретера
2. Оптимизировать технику бужирования и стентирования мочеточников у детей раннего возраста с помощью низких J-стентов
3. В комплексе исследований предоперационного уровня изучить характер экспрессии мочевого трансформирующего фактора роста (TGF- β) как мар-

кера нарушенного нефрогенеза и определить коррелятивную зависимость полученных результатов с данными стандартных диагностических методов.

4. С учётом полученных клинико-диагностических данных разработать протокол диагностики и обосновать показания к эндоскопическому стентированию мочеточника у детей раннего возраста с нерефлюксирующим мегауретером

Научная новизна работы. На основании данных, полученных в результате антенатального ультразвукового исследования, доказано, что диагноз МУ может быть поставлен уже на 18–21 неделе гестации.

В ходе постнатального наблюдения установлено, что показанием к обследованию детей первых двух месяцев жизни является выявленное при антенатальном обследовании расширение чашечно-лоханочной системы и мочеточников, тогда как в более старшем возрасте – наличие инфекционных осложнений.

На основе анализа результатов лечения доказано, что у детей первого года жизни эндоскопический метод бужирования и стентирования мочеточника с помощью низких J-стентов в ряде случаев может быть альтернативой хирургическому.

В ходе анализа результатов исследования установлено, что стабилизация показателей уровня мочевого TGF- β в комплексе с общепринятыми методами на фоне компенсированной уродинамики является важным маркером эффективности предложенной щадящей эндоскопической коррекции НРМУ.

Научно-практическая значимость работы. Анализ результатов проведённого исследования позволил определить основные параметры раннего (антенатального) выявления мегауретера с помощью экспертной ультразвуковой диагностики и сформировать стратегию и дифференцированную тактику дальнейшего обследования и лечения данной группы детей.

Установлено, что внутреннее стентирование мочеточника низкими J-стентами у детей раннего возраста с НРМУ является эффективным малоинвазивным методом лечения, позволяющим стабилизировать уродинамику верхних мочевых путей, купировать инфекционные осложнения и создать более благоприятные условия для функционирования почки.

В ходе работы разработана схема диагностики и лечения детей раннего возраста с НРМУ с позиции оценки состояния уродинамики нижних и верхних мочевых путей.

Методология и методы исследования. Поставленная цель достигалась с помощью сравнительного ретроспективного исследования клинических проявлений, эхографических параметров и лабораторных показателей пациентов первого года жизни с НРМУ. Исследование проведено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациентов и статистическая обработка результатов). Работа выполнена в рамках ретроспективного когортного исследования с использованием клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Разработанный протокол антенатальной диагностики мегауретера позволяет выявить его у плода и в последующем после рождения определить стратегию и дифференцированную тактику ведения пациента.

2. Применение малоинвазивного метода эндоскопического бужирования и стентирования дистальных отделов мочеточников с помощью низких J-стентов при лечении НРМУ детей раннего возраста способствует восстановлению уродинамики верхних мочевых путей, снижению числа инфекционных осложнений и предотвращает прогрессирование хронической болезни почек.

Внедрение результатов исследования. Разработанная в процессе исследования схема диагностики и лечения новорождённых и детей раннего возраста с НРМУ позволила создать алгоритм диагностики и лечения, который был внедрен в практику работы отделения хирургии новорождённых и недоношенных детей и отделения урологии ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова, отделения урологии Морозовской ДГКБ. Полученные в ходе исследования результаты, положения и выводы внедрены в учебный процесс кафедры детской хирургии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ Минздрава России им. Н.И. Пирогова.

Апробация работы. Результаты исследования были доложены на X Международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых учёных (март 2015 года, г. Москва); IV Всероссийской школе по детской урологии-андрологии «Что нового в детской урологии?» (4–6 апреля 2015 года, г. Москва); X Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (28–29 сентября 2015 года, г. Москва); I съезде детских хирургов (20–22 октября 2015 года, г. Москва), на котором работа была удостоена премии имени В.М. Державина за доклад на тему «Малоинвазивный метод лечения детей с нерефлюксирующим мегауретером». Также работа была удостоена диплома III степени Межрегиональной общественной организации детских урологов и андрологов за лучший доклад на IV съезде детских урологов и андрологов (апрель 2015 года, г. Москва).

Основные положения работы были доложены на заседании Общества детских хирургов города Москвы и Московской области (2016 год, г. Москва); на XVIII Конгрессе Российского общества урологов и Российско-Китайском форуме по урологии (8–10 ноября 2018 года, г. Екатеринбург).

Апробация диссертации состоялась на объединённой научно-практической конференции коллектива сотрудников кафедры детской хирургии педиатрического факультета, детской хирургии и эндоскопической хирургии в педиатрии, детской урологии-андрологии ФУВ, НИИ хирургии детского возраста, отдела реконструктивной и пластической детской хирургии, кафедры анестезиологии и интенсивной терапии в педиатрии ФУВ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и сотрудников отделений ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы (протокол заседания № 2 от 13 ноября 2018 года).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ в центральных медицинских журналах и сборниках научных трудов, из

них 2 – в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией.

Личный вклад. Автор самостоятельно определил цель и задачи исследования, методику, разработал программу исследования, изучил первичные учётные статистические документы. Соискатель активно участвовал в обследовании беременных, проводил оценку жалоб, а также интерпретацию и анализ результатов инструментальных и лабораторных исследований пациентов, определял выбор метода лечения с последующей оценкой его эффективности. Автор научно обосновал выводы и практические рекомендации (вклад 100 %). Диссертант принимал участие в ассистенции при выполнении оперативных вмешательств.

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.19 – детская хирургия. Результаты проведённого исследования соответствуют области исследования специальности 14.01.19 – детская хирургия, конкретно пунктам 1, 2, 3.

Объём и структура работы. Работа изложена на 103 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, который включает 61 работу отечественных авторов и 96 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 12 рисунками, 11 таблицами и 5 диаграммами.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Основы этиопатогенеза мегауретера

Аномалии развития органов мочевой системы у детей находятся на первом месте в структуре врожденных пороков органов и систем, их доля среди всех эмбрио- и фетопатий занимает более 40 %. При этом некоторыми исследователями отмечается тенденция к росту распространенности данной патологии, что, с одной стороны, ассоциировано с улучшением диагностических возможностей, использованием современных скрининговых методов, а с другой – обусловлено реальным повышением частоты заболевания из-за роста чувствительности метанефрогенной ткани вследствие ухудшения экологической обстановки [15, 37, 57, 117].

Возможность формирования пороков развития почек и мочевыводящих путей определяется воздействием неблагоприятных факторов в различные периоды внутриутробного морфогенеза. Воздействие этих факторов на организм беременной женщины в зародышевый период (с 4 по 8 неделю) может привести к агенезии почек и мочеточников, эктопии устья мочеточника, образованию дополнительного мочеточника со слепым концом или слабо развитой почкой.

В предплодный период (с 9 по 12 неделю) происходит формирование органоспецифических признаков, характерных для мочеточников (сосудистая сеть в его стенке, невратизация мочеточника). На 9–10 неделях развития наблюдается физиологическая атрезия мочеточника, а к концу 12 недели происходит реканализация на всем протяжении, и формируются складки слизистой устья мочеточника.

Воздействие различных неблагоприятных факторов в этот период может привести к формированию ретрокавального, ретроилиакального мочеточника, гетеролокальной дистопии почек и мочеточников, эктопии устья мочеточников, формированию сужений или клапанов различных отделов мочеточников, недостаточности складок слизистой у устья мочеточников, врожденному недоразвитию или отсутствию мышечного слоя, высокому отхож-

дению мочеточника от почечной лоханки. В плодный период (с 13 недели), характеризующейся тонкой дифференцировкой слизистой, мышечного слоя, адвентиции, сосудистого русла и иннервационного аппарата мочеточника, возможно формирование извилистости мочеточника, его изгибов, укорочения, удлинения, дисбаланса сократительной функции, врожденной недостаточности иннервационного аппарата и дисплазии мочеточника.

Таким образом, наиболее грубые аномалии мочеточника формируются в зародышевый и предплодный период онтогенеза.

Одной из наиболее распространённых аномалий развития мочеполовой системы является мегауретер. На его долю приходится 20–30 % всех болезней мочевыделительной системы [29, 102, 137].

Первым описание данной патологии под названием «мегауретер» представил J. Goulk в 1923 году. В научной литературе эту аномалию обозначают различными терминами: гидроуретер, дилатация, гигантский мочеточник, мегадолихоуретер, атония мочеточника, ахалазия, нейромышечная дисплазия [3, 30, 37, 64, 70, 73, 100, 105, 116, 127, 150].

Мегауретер представляет собой увеличение диаметра и удлинение мочеточника, характеризующееся хроническим нарушением уродинамики на фоне органической или функциональной обструкции уретерovesикального сегмента, что провоцирует появление воспалительного процесса в мочевыделительном тракте и приводит к тубулоинтерстициальному повреждению почки.

По данным различных авторов, в зависимости от локализации процесса и распространённости нарушений обструктивный мегауретер может быть следствием: дисплазии терминального отдела мочеточника (ахалазия); стеноза интрамурального отдела; нейромышечной дисплазии всей стенки мочеточника; пороков мочеточниково-пузырного соустья (стеноз устья, парауретеральный дивертикул, уретроцеле).

Наиболее часто из вышеперечисленных факторов встречаются аномалии терминального отдела мочеточника и уретерovesикального сегмента. Считается,

что расширение мочеточника является следствием нарушения формирования этого органа с 4–5 месяца внутриутробного развития [3, 49, 73, 118, 156].

Нарушение пассажа мочи в период внутриутробного развития может иметь временный либо постоянный характер и возникает на функциональной или механической основе. При обструкции мочеточника наблюдается его расширение и извитость, что скорее является причиной изменения эластичных свойств мочеточниковой стенки, чем структурных приспособлений мышц мочеточника. У детей при большой потенции роста происходит гипертрофия мускулатуры над препятствием, и нижний цистоид может долго компенсировать препятствие, не изменяя собирательную систему почки. С ростом организма происходит ослабление и растяжение стенки мочеточника, ее склероз и постепенное исчезновение мышечного слоя. О несовершенстве мышечных структур в дистальном отделе широкого мочеточника свидетельствуют многочисленные работы.

Авторы обнаруживали в дистальных отделах мочеточника перерождение мышечной ткани в соединительную с последующим склерозом стенки, разрастанием коллагена и замещением мышечных слоев соединительной тканью на фоне низкой активности фибробластов, что указывает на потерю функционально-тканевой дифференцировки гладкомышечных клеток мочеточника [27, 29, 33, 35, 95, 96, 127, 153].

При обструктивном мегауретере в участках обструкции обнаружено уменьшение числа мышечных волокон, нарушение их ориентации и развитие интерстициального фиброза, который препятствует проведению биоэлектрических потенциалов и перистальтических волн. Образующийся фиброзный блок суживает просвет мочеточника и приводит к функциональной атонии, удлинению и расширению мочеточника, расстройствам уродинамики. Большинство исследователей утверждают, что степень гистологических изменений коррелирует со степенью расширения мочеточника, и не сомневаются во врожденном характере патологии, так как подобные изменения обнаружены у новорожденных и детей первого года жизни.

Ряд авторов рассматривают мегауретер как врожденное расширение мочеточника при отсутствии какого-либо механического препятствия оттоку мочи. Случаи расширения мочеточника на всем протяжении без механического препятствия объясняют атонией мочеточника в результате врожденной недостаточности его мускулатуры и соединительной ткани из-за повреждения ганглиев почечного сплетения или вследствие длительных воспалительных процессов.

Сообщалось о врожденных адинамических сегментах среднего отдела мочеточника, которые были проходимы для зонда, что подтверждало функциональную обструкцию, имеющуюся у большинства пациентов детского возраста [12, 40, 46, 101, 105, 119, 120, 133, 145, 148]. Порочно сформированные сегменты мочеточника, количественные соотношения структурных изменений определяют вид и тяжесть порока развития и являются патогенетической основой нарушений уродинамики [150].

В последнее время увеличилось число исследований, посвящённых морфофункциональным особенностям моторики мочеточника, что может объяснять причины его возможного дозревания и, в свою очередь, позволило в последние годы отказаться от ранних оперативных вмешательств и выбрать наблюдательную тактику.

Одно из таких исследований механизма возникновения мегауретера связано с изменениями морфофункциональных параметров гладкой мышечной ткани [21]. Результаты исследований последних лет позволяют констатировать существование в составе дефинитивной гладкой мускулатуры контрактильных лейомиоцитов различного уровня дифференциации.

Наряду с этим в состав гладкой мускулатуры кишечника инкорпорированы интерстициальные клетки Кахаля (ИКК), структурная организация которых и расположение в составе мышечной ткани позволяют рассматривать их в качестве важного компонента системы, отвечающей за локальную регуляцию функциональной активности гладкой мышечной ткани различных органов [16, 20, 63, 93, 136].

В последних научных работах было выявлено, что ИКК кроме желудочно-кишечного тракта располагаются в мышечном слое многих других органов – в сердце, фаллопиевых трубах, желчном пузыре, поджелудочной железе [12], а также в органах мочеполовой системы [73].

Так как на сегодняшний день не доказано полное соответствие этих клеток клеткам Кахаля желудочно-кишечного тракта, для их обозначения применяется термин «интерстициальные клетки, подобные клеткам Кахаля» (interstitial Cajal cells-like cells, сокращенно ICC-LC) (с целью упрощения обычно используется аббревиатура ИКК) [108].

Говоря о ИКК мочевыделительного тракта, важно отметить работу Metzger et al., которые обнаружили, что CD117+ (c-kit) – позитивные клетки располагаются на всем протяжении мочевых путей свиньи от почечной лоханки до уретры, хотя их максимальное количество сосредоточено в области лоханочно-мочеточникового соединения [139]. ИКК выявляются в основном вдоль мышечных пучков и вен мышечной оболочки и адвентиции, но отдельные клетки находятся между эпителиоцитами [128]. Наблюдаемое повсеместное распределение ИКК в мочевыделительном тракте указывает на то, что эти клетки, возможно, могут быть рассмотрены в качестве пейсмейкеров [87, 99, 105, 112].

Solari и соавт. было показано уменьшение количества ИКК в области лоханочно-мочеточникового соединения у пациентов с обструкцией в данной области [150]. При анализе количества ИКК у детей с обструкцией мочеточника по сравнению со здоровыми детьми у первых было выявлено достоверное снижение числа изучаемых клеток [112]. Сейчас интересы учёных направлены на изучение созревания ИКК у плода и особенностей их восстановления после лечения обструкции при мегауретере.

Не так давно исследователями было показано, что запоздалое сегментарное развитие мышц дистального сегмента мочеточника и формирование мегауретера может быть обусловлено влиянием трансформирующего фактора роста (TGF) [133]. Этот цитокин способствует гипоплазии гладкомышечных клеток стенки мочеточника, вследствие торможения их дифференцировки, усиливает

выработку коллагена I, II, III типов, оказывает провоспалительное действие, что ведет к образованию обструкции мочеточника функционального типа [126].

Возникновение обструкции мочевого тракта дополнительно усиливает выработку TGF, в результате чего формируется порочный круг. Постепенное исчезновение TGF и параллельное восстановление мышечной пролиферации (благодаря довольно большому количеству юных форм лейомиоцитов, способных к делению и обеспечивающих восстановление мышечного слоя и формирование стенки мочеточника), по-видимому, является основой самостоятельного разрешения обструктивного мегауретера [148].

Исследование иммуногенетических факторов доказало связь формирования мегауретера с наличием HLA-B8, HLA-A2B17 и HLA-A3B13 комплекса гистосовместимости. Присутствие этих антигенов в фенотипе повышает вероятность развития патологии в 2,1–8,5 раза [56].

Существенное повышение уровня циркулирующего IL-6, TNF- α и CTNFR1 в группе детей с обструктивными мегауретерами говорит о возможном начале развития поражения почечной паренхимы уже в раннем возрасте. Повышенные уровни этих цитокинов в плазме крови позволяют выдвинуть предположение о том, что они играют определенную роль в сохранении хронического воспаления и, следовательно, приводят к прогрессированию поражения почек. Известно, что TNF- α вызывает высвобождение свободных радикалов и литических ферментов и активирует эндотелий сосудов, тем самым усиливая воспалительную реакцию и повреждение ткани почки [35].

Повышение уровня IL-8 было зарегистрировано в моче детей с пиелонефритом, и, возможно, это играет важную роль в инициации повреждения почек и рубцевания их паренхимы [35].

Таким образом, знания об этиопатогенезе мегауретера у детей постоянно совершенствуются, и дальнейшая разработка данного вопроса представляется нам весьма актуальной, поскольку она открывает новые возможности в диагностике, выборе лечебной тактики и прогнозировании исхода данного заболевания.

1.2. Классификация мегауретера

Многие урологи понимают под мегауретером не только порок развития дистального отдела мочеточника, но и любое его расширение, в связи с этим единой классификации мегауретера не существует.

С целью построения классификации МУ большинство исследователей пытались определить нормальные размеры мочеточника.

Так, Cussen исследовал мочеточники плодов на сроке гестации более 20 недель и детей до 12 лет и установил средний размер мочеточника плода на 30 неделе беременности, для детей первого года жизни, а также в возрасте 3, 6 и 12 лет. В среднем размеры мочеточника составляли 5–6 мм, поэтому верхним пределом нормы диаметра мочеточника стали принимать 7 мм [85].

В то же время Hellstrom et al. опубликовали статью, в которой были обследованы 194 ребёнка в возрасте от 0 до 16 лет. Они также пришли к выводу, что патологичным считается мочеточник, диаметр которого превышает 7 мм [100].

Позднее на съезде Британской ассоциации урологов-педиатров (БАУП), посвящённом вопросам диагностики и лечения МУ, на основании данных проведённых исследований учёные пришли к выводу, что размер мочеточника в 7 мм, начиная с 30 недели беременности, является показанием к пристальному наблюдению за ребёнком уже постнатально [72, 75, 81].

В 1978 году W. Hendren и R. Pfister предложили классификацию, которая основывалась на степени дилатации мочеточника в сравнении с анатомической нормой [153]. Авторы выделили 3 степени расширения: I – расширен только мочеточник, II – умеренное расширение мочеточника и ЧЛС, III – значительное расширение мочеточника и ЧЛС, которое сопровождается гипоплазией почечной паренхимы. Данная классификация основывалась на описательном морфологическом подходе и не рассматривала функциональное состояние паренхимы почки. Схожую классификацию в 1983 году предложил D. Veurton [72].

Наиболее часто в практической работе и научных разработках использовалась классификация М. Smith с соавторами и Джавад-Заде с соавторами (1983 г.). По международной классификации, предложенной М. Smith с соавторами и принятой в 1977 году, в зависимости от особенностей нарушения уродинамики в расширенном мочеточнике выделяют мегауретер: рефлюксирующий, обструктивный, нерефлюксирующий, необструктивный. В этих группах мегауретер в свою очередь разделяется на первичный и вторичный.

Эти подходы к классификации получили дальнейшее развитие, когда выделялись 4 категории мегауретера: обструктивный нерефлюксирующий, необструктивный рефлюксирующий, необструктивный нерефлюксирующий и обструктивный рефлюксирующий. Каждая из этих категорий, как и предыдущей классификации, подразделяется на первичный и вторичный мегауретер [62, 111, 125, 129].

М.Д. Джавад-Заде, основываясь на данных рентгентелескопии и уретероанометрии, а также учитывая этиологические факторы, применительно к взрослым пациентам подразделяет мегауретер на 4 стадии.

1 стадия – функция почки и сократительная способность мочеточника нормальны. Возможна легкая гиперкинезия, незначительное расширение мочеточника в дистальном отделе.

2 стадия – умеренное снижение функции почки, повышение базового давления, гиперкинезия, увеличение диаметра мочеточника до 1,5 см, определяются антиперистальтические сокращения мочеточника.

3 стадия – функция почки значительно снижена, базовое давление в мочеточнике может быть как повышенным, так и сниженным, наблюдается снижение моторной активности мочеточника по всем параметрам, асинхронность сокращений, рентгенологически мочеточник значительно удлиннен с петлеобразными изгибами, резко расширен, достигает 2 см и более в диаметре.

4 стадия характеризуется тяжелыми морфологическими и функциональными нарушениями, функция почки резко снижена или полностью отсутствует. При двустороннем процессе в 3 и 4 стадии развивается хроническая почечная недостаточность.

По Н.А. Лопаткину различают три стадии нейромышечной дисплазии мочеточника: при первой, компенсированной, ахалазии, обнаруживают расширение нижнего или среднего цистоида; при второй – регистрируют расширение всего мочеточника на протяжении, редкие и слабые сокращения, давление в верхних мочевых путях повышено; при третьей, уретерогидронефрозе, не обнаруживают сокращений мочеточника [36].

Для выработки тактики лечения с практической точки зрения более удобной представляется модификация В.В. Ростовской [53], согласно которой ОМУ может быть органическим и функциональным (пузырнозависимый, мочеточниковый, сочетанный варианты). В соответствии с данной модификацией дилатация верхних мочевых путей может быть вызвана истинной обструкцией – анатомическим стенозом дистального отдела мочеточника или функциональной обструкцией – наличием афункционального терминального отдела мочеточника или нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря.

1.3. Клиника и диагностика мегауретера

Диагностика мегауретера, как и любого патологического состояния, основывается на данных анамнеза, клинической картины и результатах дополнительных методов исследования.

Клиническое течение МУ можно разделить на 2 периода – без инфекции и с инфекцией мочевых путей. Без инфицирования мочевых путей МУ протекает бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями. Показанием для госпитализации в стационар и проведения специального обследования у 77–82 % детей является острый пиелонефрит на фоне нарушения уродинамики – полном или неполном блоке оттока мочи из почек или забросе инфицированной мочи из мочевого пузыря в почку при ПМР [45, 65, 98, 106, 125].

На 2-м месте среди причин для госпитализации или комплексного амбулаторного обследования детей с МУ в настоящее время выступают данные пренатальной УЗ-диагностики [10, 22, 32, 65, 79, 120]. Именно благодаря

техническому прогрессу и появлению пренатальной УЗ-диагностики урологических аномалий с последующим их постнатальным контролем стало возможным выявление мегауретера.

Такой диагностический подход позволяет предотвратить клинические проявления заболевания, начать лечение до присоединения инфекционных осложнений, а также улучшить прогноз течения заболевания. На сегодняшний день, на фоне улучшения антенатальной диагностики МУ, актуальной становится проблема разработки постнатального диагностического протокола, основанного на сопоставлении объективных современных клинических и лабораторных данных [14, 32, 77, 104, 131].

Антенатальная диагностика врожденного обструктивного мегауретера представляется одним из наиболее перспективных направлений, поскольку доказано, что чем раньше произведена коррекция порока, тем лучше отдаленные результаты и прогноз пациентов.

Частота врожденных обструктивных уropатий, выявляемых в антенатальном периоде, составляет 26–28 %, при этом относительно развития мегауретера актуально выявление не только самой патологии, но и состояний, предшествующих его развитию – пиелэктазии и уретерэктазии. Они являются начальной стадией формирования исследуемой патологии, однако в некоторых случаях могут носить и транзиторный характер в виде физиологической дилатации. В связи с этим возникает необходимость дифференциальной диагностики характера обструктивных нарушений в прилоханочном и мочеточнико-пузырном сегменте у плода [32, 93, 95, 114, 137].

Дифференциальная диагностика причин обструктивных уropатий у плода позволяет обосновать тактику дальнейшего обследования в постнатальном периоде, способствует ранней диагностике и своевременному хирургическому лечению обструктивных уropатий органического генеза [28, 37, 94, 102, 155].

Соответственно, одной из основных задач перинатальной медицины на сегодняшний день является необходимость разработки высокоинформатив-

ных программ по диагностике уже в антенатальном периоде признаков аномалий развития мочевыделительной системы, дающих возможность предопределить исход выявляемой патологии, тем самым уменьшив риск рождения детей с неблагоприятным прогнозом [14, 22, 32].

Достаточно перспективным в данном плане является ультразвуковое исследование. Использование метода ультразвуковой диагностики мочевыделительной системы у плода позволяет в 76 % случаев диагностировать наличие патологии уже с 16–23 недели внутриутробного развития, а начиная с 24 недели развития – во всех случаях [11, 74, 149].

После рождения ребёнка возможности выявления МУ и оценки его тяжести значительно возрастают, поскольку становится доступным применение широкого арсенала различных диагностических методик.

Так же, как и у плода, у уже родившихся детей диагностическое обследование начинают с проведения УЗИ. Постановка диагноза МУ основана на наличии характерных акустических признаков: выявлении эхографической картины резко дилатированного юкставезикального отдела мочеточника с суженным интрамуральным и подслизистыми сегментами [34, 36, 51, 71].

Важным при выполнении УЗИ-исследования является не только определение степени дилатации чашечно-лоханочной системы и диаметра мочеточника, но и толщины паренхимы почки с оценкой ренокортикального индекса [11, 34].

Ещё одним методом оценки состояния внутренних органов, позволяющим поднять на новый качественный уровень диагностику МУ, является фармакоэхография. Фармакоэхография – изучение уродинамики с помощью диуретиков под контролем УЗИ, используемое для дифференциальной диагностики обструктивных уропатий на уровне пиелoureтерального и пузырно-мочеточникового сегментов. Метод уже достаточно давно применяется при обследовании детей старшего возраста, в настоящее время его стали использовать и при обследовании новорождённых [6, 52, 127].

Весьма важным в диагностике патологии мочеточников у новорожденных детей является использование доплерографии. Методика даёт возможность детально охарактеризовать кровоток в отдельных участках сосудистого русла, тем самым открывая новые возможности в исследовании ренальной гемодинамики [10].

Объективными критериями почечного кровотока считаются характеристики сосудистого тонуса, наиболее популярными среди которых являются индекс резистентности и пульсативный индекс [11, 32, 53, 151].

При наличии обструкции наблюдается существенное увеличение сосудистого сопротивления на всех уровнях почечной артерии, что говорит об усилении склеротических процессов в почке. В частности, ИР обычно фиксируется около 0,7; когда он достигает значений 0,8–0,9, это свидетельствует о напряжении компенсаторных механизмов и является признаком органических причин формирования МУ. Данный индекс может применяться и в послеоперационном периоде для контроля за восстановлением гемодинамики в почке [11, 10, 31, 109].

Допплеровское исследование также используется для оценки мочеточникового выброса и динамики прохождения болюса мочи по мочеточнику, что даёт возможность более подробно изучить его функциональную полноценность [11, 22].

Развитие ультразвуковой диагностики позволяет разработать комплекс критериев дифференциальной диагностики органической и функциональной природы МУ: повышение эхогенности паренхимы; толщина паренхимы 5 мм и менее; контрлатеральная гипертрофия; повышение индекса резистентности на различных уровнях; диаметр мочеточника 7 мм и более; неперистальтирующий мочеточник. Сумма этих критериев позволяет диагностировать обструктивные и необструктивные уропатии на разных уровнях [7, 11, 28, 30, 52].

Одними из ключевых исследований в диагностике МУ считаются КТ-диагностика и экскреторная урография, которые позволяют оценить как

строение почек и мочеточников, так и концентрационную и выделительную функцию почек [88, 90, 123, 124].

Радиоизотопные исследования выполняются всем детям для определения функционального состояния почек и их резервов, а также с целью разграничения органических и функциональных форм МУ [43, 59].

Основным показанием для проведения микционной цистографии следует считать подозрение на пузырно-мочеточниковый рефлюкс [61]. При этом следует помнить, что для цистографии необходимо использовать объём контрастного вещества, близкий к физиологической ёмкости мочевого пузыря. При использовании меньших объёмов ПМР может не выявиться, а при использовании максимальных объёмов и при наличии рефлюкса, как правило, наступает обострение пиелонефрита.

Исходя из всего вышеизложенного, можно сделать вывод, что антенатальный ультразвуковой скрининг мочевыделительной системы способен внести существенный вклад в оптимизацию диагностики, что скажется на своевременной коррекции патологии и, соответственно, на улучшении результатов лечения. Всем детям с подозрением на наличие порока развития мочеточника показано проведение ультразвукового исследования с доплерографией в динамике.

Для подтверждения и уточнения диагноза необходимо проведение других диагностических мероприятий: экскреторной урографии, КТ-диагностики, микционной цистографии, гистологических и лабораторных исследований. Обследование должно проводиться с участием неонатолога, акушера-гинеколога и детского уролога, что позволит выработать единую тактику дальнейшего ведения больного, обеспечивающую преимущество в лечении и раннюю выявляемость и, соответственно, коррекцию порока. Отбор больных для консервативного или хирургического лечения должен проводиться тщательнейшим образом, основываясь на целом ряде специальных методов исследования, перечисленных ранее.

1.4. Подходы к лечению мегауретера

Следует отметить, что данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о том, что до настоящего времени вопросы лечения этого тяжелого заболевания полностью не разрешены и остаются во многом дискуссионными. В каких случаях стоит прибегнуть к малоинвазивной методике лечения, где нужна хирургическая коррекция порока, а в каком случае следует принять выжидательную тактику – все эти вопросы крайне актуальны и требуют специального подхода.

По данным различных авторов, динамическое наблюдение показывает, что большая часть детей с расширенными мочеточниками не нуждаются в лечении, а дилатация мочеточника исчезает у них самостоятельно с ростом ребёнка. Признаки обструкции могут нарастать или сохраняться лишь у 10–20 % первично обследованных детей [9, 22, 23, 34, 43, 49, 72, 85, 95, 110, 130].

В серии наблюдений за пациентами Great Ormond Street Hospital в 1994 году было показано, что в подавляющем большинстве случаев проводилось консервативное лечение МУ. В работе Liu и соавт. указывается, что у 34 % детей с выявленным антенатально МУ в течение 3 лет произошло его само разрешение, у 49 % больных мочеточник оставался стабильно расширенным, и только 17 % потребовалось проведение реимплантации [120].

Данный тип лечения основан на феномене постепенного само разрешения первичного МУ, о котором уже упоминалось ранее. Уменьшение дилатации МУ можно объяснить запоздалым развитием («дозреванием») дистального сегмента мочеточника, который после рождения окончательно формируется между 2 и 2,5 годами жизни ребёнка [23, 34, 43, 49, 66, 69, 92, 103, 132, 142, 154].

Динамическое наблюдение показывает, что частота спонтанного разрешения антенатально выявленного МУ у детей первых 48 месяцев жизни может достигать 80 % [66, 76, 86, 92, 141, 147].

F. Cozzi et al. в течение 8 лет наблюдали за группой из 26 пациентов с первичным МУ, которым диагноз в 80 % случаев был поставлен антенатально.

Исследователи установили, что консервативная тактика лечения этой группы была эффективна у 76 % больных – произошла полная или частичная регрессия дилатации мочеточника при сохранении стабильной функции почки. Авторы пришли к выводу, что большинство асимптомных случаев заболевания первичного МУ в детстве разрешаются спонтанно и не нуждаются в хирургической коррекции [84].

Е. Oliveira и соавт. рассказали о своём опыте антенатального выявления первичного НРМУ. Под наблюдением в течение 5 лет было 8 детей с первичным МУ, которым проводилась консервативная терапия. По данным диуретической ренографии, почечная функция оставалась стабильной на протяжении всего периода наблюдения. У всех детей произошло уменьшение диаметра мочеточника. Авторы разделяют мнение, что консервативное ведение благоприятно для первичного МУ, выявленного у новорождённых с бессимптомным течением, и часто ведёт к самопроизвольной регрессии в отдалённом периоде [133].

Однако существует и противоположное мнение. Так, S.A. Peters и соавт. (1989) считают, что обследование должно проводиться антенатально для того, чтобы оперировать всех детей с врождённым МУ в первые месяцы жизни, поскольку это предотвращает повреждение паренхимы почек и развитие инфекционных осложнений. Ранняя оперативная коррекция порока, по мнению авторов, может привести к хорошему результату и снизить степень поражения почек.

Исследователи сообщили о 89 % пациентов в возрасте до 8 месяцев, у которых отмечалось выздоровление после хирургического лечения заболевания [137]. Стоит отметить, что полной противоположностью этой работы была публикация Keating и соавт., вышедшая в том же 1989 году. В ней говорилось об успешно проведённом консервативном лечении у 87 % больных [114].

J. Sheuetal (1998) описал лечение 22 пациентов с первичным НРМУ, 86 % из них были прооперированы: 13 % подверглись операции сразу, остальные 73 % вначале получали консервативную терапию, но в последующем всё же отправились на оперативное лечение вследствие прогрессирующего снижения функции почки и присоединения инфекции [145].

А. Ottolenghi и соавт. приводят данные о результатах проведённого раннего хирургического лечения детей первого года жизни, в соответствии с которыми полного излечения удалось добиться в 90 % случаев. При последующем длительном наблюдении у 6 % больных из числа ранее неизлеченных отмечалась либо стабилизация почечной функции, либо её улучшение в результате повторных оперативных вмешательств. По мнению этих авторов, положительные результаты несколько омрачаются необходимостью выполнения повторных операций небольшому числу больных [135].

Все методы хирургической коррекции МУ сводятся к двум основным подходам: реконструктивно-пластическое оперативное вмешательство с ликвидацией патологической зоны и созданием антирефлюксной защиты и паллиативное оперативное вмешательство, направленное на отведение мочи. Показанием к оперативному лечению МУ является прогрессирование дилатации мочеточника, рецидивирующее течение хронического пиелонефрита, а главное, появление первых признаков снижения функции почки [29, 33, 59, 86, 92, 116, 122, 142, 155].

Анализ хирургического лечения больных, по данным различных авторов, показывает, что удовлетворительные исходы отмечаются в 50–90 % случаев, в зависимости от степени дилатации, а также одно- или двусторонности поражения мочевой системы. Количество послеоперационных осложнений после одноэтапной неоимплантации мочеточника колеблется от 8 до 40 % [42, 53]. При повторных пластических операциях на мочеточнике количество удовлетворительных результатов не превышает 25–30 %, а в 9 % случаев производится уретеронефрэктомия в связи с полной потерей функции почки [66, 76, 152, 157].

Не вызывает сомнений то, что излишняя ориентация только на консервативное или хирургическое лечение может привести к полярным крайностям. При преимущественно консервативном подходе к лечению новорожденных и детей раннего возраста с МУ тактика длительного выжидания может завершиться необратимым осложнением – развитием хронической почечной недостаточности.

С другой стороны, раннее оперативное вмешательство – реимплантация мочеточника или другие способы хирургической коррекции МУ могут быть неоправданными, так как дилатация мочеточника могла бы спонтанно ликвидироваться за счёт матурации [23, 34, 43, 49, 69, 76, 86, 92].

В последнее время интересы хирургов направлены на поиск менее травматичных методов лечения.

Одним из таких методов является баллонная дилатация мочеточника [68, 74, 79, 113, 153]. Впервые она была описана в 1998 году Angulo и соавт. как менее инвазивный и безопасный метод лечения. В качестве преимущества данной методики отмечается возможность выполнения реимплантации в случае неудачи.

Всего было опубликовано несколько работ об успехах методики, но все они были в форме коротких сообщений [68, 74, 153].

Torino и соавт. представили описание 5 успешных случаев выполнения данной техники у детей младше 1 года [153].

García-Aragicío и соавт. доложили о 13 пациентах, успешность лечения которых составила 84,6 % [95].

N. Doraiswamy et al. приводит данные о двух случаях лечения первичного МУ успешным применением эндоскопической уретеропластики с использованием баллонного дилататора Фогарти [89].

Об эффективности баллонной дилатации сообщают также A. Collaço et al., успешно применившие её в лечении стеноза мочеточника, возникшего у 30 из 472 больных с пересаженной почкой [142].

Christman и соавт. добавили к методике использование двойного стентирования и выполнение лазерного разреза при наличии сужения мочеточника длиной более 3 см. Хорошие исходы были получены в 71 % случаев [74].

В последние годы получены данные о результатах эндохирургических методов лечения МУ. В детской практике эндохирургическое лечение больных мегауретером получило развитие в результате совершенствования методики эндохирургического вмешательства на УВС, разработки дифференциально-диаг-

ностических критериев различных форм данного заболевания, а также показаний к различным способам эндохирургических вмешательств (бужирование, дилатация, трансуретральная уретеропластика УВС с последующим стентированием мочеточника) и критериев их целесообразности [3, 36, 42, 55].

Методика стентирования мочеточника явилась существенным продвижением в решении проблемы лечения первичного МУ. Её разработка основывалась на результатах дренирования верхних мочевых путей с использованием силиконового катетера в 1967 году Р. Zimskind и соавт. Современный стент представляет собой полиуретановую трубку, имеющую кольцевидную форму завитков (типа pigtail – «свиной хвост»), благодаря которым стент обладает способностью самостоятельно удерживаться внутри мочеточника. Дальнейшее развитие методики происходило по пути поиска механизма, препятствующего миграции стента под влиянием перистальтики мочеточника [78, 80, 97, 114]. А. Smith и соавт. в 1982 году разработали универсальный мочеточниковый стент, который подвергся ряду последующих улучшений [102].

По оценке Д.А. Киселева (2003), эндоскопическое бужирование и стентирование мочеточника при обструктивном мегауретере является альтернативой открытому хирургическому лечению и позволяет восстановить почечную гемодинамику с сокращением площади расширенного мочеточника. Помимо устранения обструкции в уретеровезикальном соустье в настоящее время не вызывает сомнений полезный эффект внутреннего дренирования верхних мочевых путей, получаемый при малоинвазивных вмешательствах с последующим длительным стентированием [55, 78, 81].

В литературе имеются данные о том, что стенты вызывают изменения уродинамики: после их установки отмечается гипофункция в состоянии покоя (гидростатический механизм уродинамики) и гиперфункция при повышенной функциональной активности с перистальтическим механизмом транспорта мочи [80, 146, 149]. Однако для практикующих хирургов до настоящего времени остается открытым вопрос об отсутствии эффекта уменьшения дилатации широкого мочеточника после эндоскопических вмеша-

тельств, несмотря на восстановление уродинамики и улучшение функции почки. Поэтому существуют мнения о необходимости моделирования мегауретера при пластических операциях [67, 148].

Применение двойного J-образного стента у детей может быть как самостоятельной методикой, так и временным мероприятием в ожидании, пока мочевого пузырь ребёнка немного увеличится, в результате чего проведение реимплантации станет менее трудновыполнимой задачей [80, 91, 145].

Первое упоминание о применении двойного J-образного стента при первичном МУ было в работе Shenou и Rance в 1999 году. С тех пор два Европейских отделения доложили о своих результатах работы с данной методикой [145].

В России о первом опыте применения стентирования у детей изложено в работе И.Л. Бабанина (1997 год), которая посвящена обоснованию и эффективности эндохирургического лечения обструктивного мегауретера у детей. В основу работы были положены результаты обследования и лечения 40 больных (60 мочеточников) в возрасте от 1 года до 14 лет с диагнозом «обструктивный мегауретер». Из них в возрасте до 4 лет – 17 детей, от 4 до 7 лет – 9, 8–12 лет – 12, 13–15 лет – 2 (мальчиков – 25, девочек – 15).

Эндоскопическая трансуретральная коррекция обструкции уретеро-везикального сегмента выполнена 34 больным (48 мочеточников). Трансуретральная уретеропластика методом бужирования – 31 мочеточник, методом дилатации – 14 мочеточников, из них в 9 случаях – в сочетании с бужированием. В 3 случаях проведена трансуретральная уретеромиатотомия.

Трансуретральная уретеропластика методом бужирования уретеро-везикального сегмента выполнялась с помощью пластмассовых конических бужей фирмы «МИТ ЛТД» отечественного производства размерами 6–8–10 Ch. После удаления последнего бужа выполняли стентирование мочеточника. С целью создания оптимальных условий отведения мочи из наиболее поражённой дистальной части мочеточника исследователем был разработан «низкий» стент (патент РФ № 5017489/14 от 25.12.1991 года), который вводился после уретеропластики до средней трети мочеточника.

Автором было доказано, что эндохирургические методы лечения – бужирование и дилатация уретеро-везикального сегмента – нормализуют давление в терминальном отделе мочеточника и могут являться методами выбора у детей с обструктивным мегауретером, где не имеется органического препятствия для оттока мочи. Также автор установил, что выбор метода эндохирургического лечения определяется протяженностью поражения уретеро-везикального сегмента.

В случае тотального поражения трёх отделов уретеро-везикального сегмента устранение зоны высокого давления достигается последовательным использованием двух методов: бужирование и дилатация. Исследователь установил, что в 86 % случаев эндохирургическое лечение явилось альтернативой хирургическому лечению [3].

Castagnetti и соавт. сообщили об исходах этой операции у 10 новорождённых в возрасте от 1 до 6 месяцев (средний возраст составил 3 месяца). Несмотря на небольшое количество случаев, было продемонстрировано, что при снижении функции почек до 40 % стентирование заканчивается неудачно [80].

Barbancho и соавт. провели стентирование у 12 младенцев. Срок наблюдения составил 39 месяцев. Положительный результат отмечен в 50 % случаев [71].

В одной из последних публикаций, посвящённых применению стентирования мочеточника у детей, было описано 16 пациентов. 56 % больных в дальнейшем не понадобилось проведение хирургического вмешательства [91].

Несомненно, стоит отметить, что внедрение в детскую урологическую практику эндоскопических методов лечения обструктивных уропатий показало их высокую эффективность, малую травматичность, уменьшение послеоперационных осложнений, сокращение сроков пребывания в стационаре [58].

Таким образом, дальнейшая работа по изучению новых технологий коррекции МУ у детей с целью повышения эффективности операции, сниже-

ния количества осложнений, представляется нам крайне актуальной. Несмотря на то, что стентирование мочеточника для ликвидации обструкции является достаточно популярным оперативным вмешательством у взрослых, в лечении детей оно ещё не так распространено, и существует всего несколько публикаций по данной теме. Кроме того, очень мало работ, посвященных сравнению результатов открытых и эндоскопических методик, поэтому исследования в данном направлении весьма перспективны.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашем исследовании мы наблюдали детей первого года жизни с нерефлюксирующим мегауретером. Ретроспективный анализ медицинской документации в отделении урологии, а также в хирургическом отделении новорождённых и недоношенных детей ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова (главный врач – профессор, д-р мед. наук А.И. Чубарова) в период с января 2007 года по декабрь 2017 года показал, что на обследовании и лечении находилось 212 детей с диагнозом «нерефлюксирующий мегауретер». С 2012 года на базе отделения ультразвуковой диагностики ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова стали проводить пренатальное консультирование беременных с подозрением на хирургические пороки плода с проведением антенатального ультразвукового исследования.

В качестве источника информации использовалась медицинская карта амбулаторного больного (учётная форма 025/у-04), медицинская карта стационарного больного (учётная форма 033/у), журнал записи протоколов оперативных вмешательств в отделении урологии и хирургическом отделении новорождённых и недоношенных детей.

Данные описательной статистики представлены в виде абсолютных значений и процента к общему числу больных, который указывался в скобках. Сравнительный анализ данных переменных проводился с помощью критерия χ^2 или точного критерия фишера для малых выборок. Для сравнения таблиц сопряженности 2x2 использована поправка Йейтса.

2.1. Характеристика групп пациентов

С целью выполнения поставленных задач были обследованы 212 детей (226 мочеточников) с диагнозом «нерефлюксирующий мегауретер». При проведении ретроспективного анализа летальных исходов не выявлено. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Распределение пациентов с МУ по возрасту и полу Таблица 1

Возраст	0–6 мес.	6 мес. – 1 год	Всего
Мальчики	92	61	153
Девочки	40	19	59
Итого	132	80	212

Среди наблюдавшихся пациентов преобладали мальчики – 153 больных (72 %).

Левостороннее поражение мочеточника было выявлено у 118 пациентов (55 %), правостороннее – у 80 пациентов (38 %), двухстороннее – у 14 пациентов (7 %).

Были сформированы 2 группы: группа сравнения (92 ребёнка), в которую вошли пациенты, проходившие обследование и лечение с 2007 по 2011 годы и основная группа (120 детей) – пациенты, обследовавшиеся и получавшие лечение с 2012 по 2017 годы. Пациенты с пузырьно-зависимыми формами МУ в исследование не вошли. Распределение детей по группам отображено в табл. 2.

Распределение пациентов по группам Таблица 2

Группа сравнения (2007–2011)	Основная группа (2012–2017)	Всего
92 (43,4 %)	120 (56,6 %)	212 (100 %)

Критерием деления детей на группы стал 2012 год, в котором на базе КДЦ ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова начали проводить пренатальный консилиум беременных с подозрением на хирургические пороки плода согласно приказу № 600 от 2012 года. Консультирование включало экспертное пренатальное ультразвуковое исследование плода (профессор Е.В. Юдина) и консультацию детского хирурга-неонатолога.

Средний гестационный возраст у детей в группе сравнения составил $37,7 \pm 1,54$ неделя (от 36 до 42 недели). Средний вес при рождении был 3510 ± 272 г (от 2730 до 4170 г). Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Распределение больных по сроку гестации и массе при рождении

Параметр	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение
Гестационный возраст (недели)	37,7	36	42
Масса при рождении (г)	3505	2730	4170

При изучении детей основной группы было выявлено, что средний гестационный возраст составил $37,6 \pm 1,72$ недели (от 34 до 41 недели), средний вес при рождении был 3490 ± 356 г (от 2460 до 4170 г). Данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

Распределение больных по сроку гестации и массе при рождении

Параметр	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение
Гестационный возраст (недели)	37,6	34	41
Масса при рождении (г)	3490	2460	4170

2.2.1. Сравнительная оценка исследуемых групп

Как мы видим из имеющихся характеристик, исследуемые группы сопоставимы по количеству пациентов. Нет значимых различий по гестационному возрасту и весу при рождении (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительная характеристика обеих групп по количеству пациентов, гестационному возрасту и массе при рождении

Параметр	Группа сравнения	Основная группа	P
Количество пациентов	92 (43,4 %)	120 (56,6 %)	> 0,05
Гестационный возраст (нед.)	$37,7 \pm 1,54$	$37,6 \pm 1,72$	> 0,05
Масса при рождении (г)	3510 ± 272	3490 ± 356	> 0,05

При оценке всех перечисленных параметров вероятность безошибочного прогноза $p > 0,05$. Это говорит о том, что различия между обеими группами недостоверны.

Обе группы сопоставимы по количеству больных, гестационному возрасту и массе при рождении, а следовательно, мы можем сравнить обе группы и получить статистически достоверные данные.

2.2. Методы исследования

После поступления в стационар всем детям проводился комплекс обследований по унифицированным методикам, а также ряд специальных исследований.

2.2.1. Клинико-лабораторные исследования

Всем детям проводились клинико-лабораторные исследования, включающие: клинические анализы крови и мочи с определением степени лейкоцитурии и посевом мочи на стерильность, биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, СКФ, мочевины, мочевая кислота, Na, K, Cl), биохимический анализ мочи.

Оценку повреждения нефротелия проводили по данным исследования ферментов мочи – γ -глутаминтрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, холинэстеразы, β -глюкозидазы. Степень повреждения клубочкового аппарата определяли по уровню активности холинэстеразы, остальные ферменты отражали степень повреждения канальцев.

Мы решили в нашей работе определить уровень мочевого TGF- β у детей с мегауретером.

Ранее на нашей кафедре совместно с кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России была выполнена работа, посвященная оценке резервных возможностей почек у детей с гидронефрозом. В работе было показано, что высокий уровень мочевого TGF- β -фактора говорит о наличии обструктивного компонента, а также, что уровень TGF- β зависит от степени диспластического и склеротического поражения паренхимы почки. Доказана корреляционная связь (коэффициент корреляции рассчитан по методу рангов и выявил прямую и достоверную корреляционную связь).

Для подтверждения наличия обструктивного компонента 23 детям из основной группы во время установки мочеточникового катетера при цистосуретроскопии проводился забор мочи для определения мочевого TGF- β ($N=26,6\pm 9,3$ pg/ml).

Определение мочевого TGF- β осуществлялось методом enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA) на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (заведующая – профессор Е.Л. Туманова).

2.2.2. Ультразвуковое исследование почек

Экспертное пренатальное ультразвуковое исследование проводилось беременным во II–III триместре с предположительным пороком мочевыделительной системы плода (пиелозктазия, гидронефроз, мегауретер). Женщины приходили на обследование после скрининга на I амбулаторном уровне диагностики в женских консультациях для уточнения наличия порока развития плода (II амбулаторный уровень).

Исследование проводилось на аппарате Voluson E8 (GE, США) с применением конвексного объёмного датчика 4,0–8,0 МГц.

В постнатальном периоде детям с пренатально выявленным пороком МВС выполнялось УЗИ с доплерографией. Исследование проводилось на аппаратах Logiq P6 и Voluson 730 (GE, США) с применением конвексного датчика 3,0–5,0 МГц и линейного датчика 8,0–11,0 МГц.

Исследование почек проводили полипозиционно. Измерялись все ренальные структуры (линейные размеры почек, толщина паренхимы, размеры лоханки, чашечек, проксимальных и дистальных отделов мочеточника). Оценивались правильность контуров, кортико-медуллярная дифференцировка паренхимы, наличие или отсутствие утолщения стенок ЧЛС и мочеточника. Размеры собирательной системы и мочеточников соотносились со степенью наполнения мочевого пузыря.

При исследовании мочевого пузыря обращали внимание на наличие эхо-признаков патологических включений в его просвете и на толщину стенки.

Для дифференциации органической и функциональной обструкции применялось диуретическое ультразвуковое исследование (ДУЗИ). До введения фуросемида измерялись размеры чашечно-лоханочной системы почек и мочеточника в верхней и нижней трети. Затем внутримышечно вводился фуросемид из расчёта 0,5 мг на кг массы тела ребёнка и проводилась оценка размеров ЧЛС и мочеточников на 15, 30 и 45 минутах исследования и далее по показаниям.

Нормативными считались максимальное расширение собирательной системы почки и мочеточника на 15 минуте исследования, а возвращение к исходным размерам – к 30 минуте.

При функциональных изменениях максимальное расширение ЧЛС и мочеточника происходило у детей первого года жизни к 15 минуте, а сокращение их было замедлено и происходило к 60 минуте.

При органической патологии максимальное расширение ЧЛС и мочеточника у всех детей регистрировалось на 45–60 минуте, а сокращение их было отсрочено в значительной степени.

После оценки почечной паренхимы в В-режиме детям проводилось цветное доплеровское картирование (ЦДК). В режиме ЦДК и энергетического доплера уточнялось положение внутривисочечных сосудов, оценивалась степень васкуляризации паренхимы. Критерием неизменённого кровотока являлось хорошо выраженное сосудистое дерево и изображение мелких сосудов почки, прослеживающихся в периферических отделах коркового слоя вплоть до капсулы.

Сопоставление эхографической картины проводилось с контралатеральной почкой и с почкой условно здорового ребёнка того же возраста и массы.

Для количественной оценки внутривисочечной гемодинамики использовались уголнезависимые показатели, в первую очередь индекс периферического сопротивления (IR), измеренный в междольковых, дуговых и междольковых артериях.

2.2.3. Ретроградная микционная цистоуретрография

Ретроградная микционная цистоуретрография выполнялась всем пациентам по стандартной методике. Исследование осуществлялось на аппарате Raffine R21242015, доза облучения составляла 98,7 мкЗв. В качестве контрастного вещества использовали водорастворимые трийодсодержащие препараты, например, раствор Омнипака-300. Мочевой пузырь заполняли тёплым раствором контрастного вещества в соответствии с его физиологической ёмкостью ($V=30+30 \times n$, где n – это возраст ребёнка). При исследовании оценивали форму мочевого пузыря, его контуры, наличие дивертикулов и дефектов наполнения; выявляли наличие или отсутствие пузырно-мочеточникового рефлюкса. В обе исследуемые группы вошли только больные с нерефлюксирующим мегауретером (212 пациентов).

2.2.4. Экскреторная урография

Экскреторная урография проводилась детям не ранее второй недели жизни, чаще всего в возрасте 1 месяца, что объяснялось низкой концентрационной способностью почек. С её помощью выполнялась оценка размеров и строения собирательной системы почки, её деформации, состояния мочевых путей.

Исследование заключалось в выполнении серии рентгенограмм после внутривенного введения водорастворимых трийодсодержащих препаратов, экскретируемых почками. Детям до 1 года в качестве контрастного вещества использовался Омнипак- 300 из расчёта 3 мл на кг массы тела. Выполнению урограмм предшествовал обзорный снимок брюшной полости, захватывающий область от VI грудного позвонка до седалищных бугров, который позволял выявить тени, подозрительные на конкременты, в проекции почек, мочеточников, мочевого пузыря, а также уретры.

Кроме этого, производилась оценка состояния костной системы, в первую очередь пояснично-крестцового отдела, так как его аномалии (*spina bifida*, агенезия крестца и копчика и др.) часто сопровождаются пороками развития мочевыделительной системы.

После введения контрастного вещества рентгеновские снимки выполнялись с интервалами 5, 10, 15 мин. При отсутствии контрастирования коллекторной системы почек на 15 минуте выполняли отсроченные снимки спустя 30 минут, 1, 2, 4 часа. Экскреторная урография позволяла по времени начала контрастирования и его интенсивности оценить функцию почек, а также определить структуру коллекторной системы почек, мочеточников и мочевого пузыря.

Обструктивные уropатии, вызванные функциональными или анатомическими препятствиями на различных уровнях, диагностировали по расширению собирательной системы выше их расположения: расширение собирательной системы почки – при нарушении оттока в лоханочно-мочеточниковом сегменте, расширение мочеточника – при расположении препятствия в области пузырно-мочеточникового соустья.

Дети с пузырно-зависимыми формами мегауретера в исследование не вошли.

2.2.5. Радиоизотопная диагностика

Радиоизотопное исследование включало проведение динамической и статической нефросцинтиграфии. Для оценки функциональной способности почечной паренхимы большее значение в нашей работе представляла статическая сцинтиграфия, позволяющая оценить форму, размеры, положение почек, наличие их рубцового поражения и, что важно, получить цифровой эквивалент работы почек.

Статическая сцинтиграфия почек

Статическая сцинтиграфия почек является широко распространённым методом исследования у детей с обструктивными уropатиями в США и странах Европейского союза. В Российской Федерации методика применяется в единичных клиниках. Основное отличие статической сцинтиграфии почек от динамической реносцинтиграфии заключается в применении радиофармпрепарата (РФП) на основе ДМСА, меченой Tc-99m. Указанный комплекс в течение 2 ча-

сов после внутривенного введения накапливается в функционирующих проксимальных канальцах почек (около 40 % от введенной активности).

В последующие 4–6 часов происходит выведение радиофармацевтического препарата с мочой; незначительная активность определяется в мягких тканях, печени, селезёнке и диафизах костей с активным остеопластическим процессом. Перечисленные свойства ДМСА-метки позволяют осуществлять длительную, в течение нескольких минут, регистрацию изображения в пиксели небольших размеров, обеспечивая регистрацию статистически достоверного количества сцинтилляций.

В отличие от ультразвукового изображения почечной ткани, ДМСА-сцинтиграфия позволяет наблюдать как очаги гипофиксации РФП в области остро или хронически нарушенной жизнеспособности коркового слоя вне зависимости от наличия анатомо-морфологических изменений в почке. В результате визуализация нежизнеспособной почечной ткани становится возможной на 6–9 месяцев раньше, по сравнению с конвенциональными диагностическими методами, которые позволяют визуализировать лишь плотный рубец и только при наличии деформации ренальной паренхимы.

Методика заключается во внутривенном введении радиофармацевтического препарата, меченого Тс-99-Технемек из расчёта 37 мВк на 15 кг. Данный препарат секретируется почечными канальцами и накапливается в паренхиме почек.

При исследовании записываются 4 кадра:

- 1) вводимая активность (снимается полный шприц до введения);
- 2) через 2 часа после инъекции снимок области почек в задней проекции;
- 3) снимок места инъекции (на случай частично паравазального попадания РФП);
- 4) снимок пустого шприца (для учёта остаточной активности в нём).

Рассчитывается интегральный захват: из общей активности вычитается остаточная активность, активность в месте инъекции, и каждая почка должна захватить от 15 % до 25 % от полученной активности. При снижении инте-

грального захвата рассчитывается процент снижения от норм. Визуально оценивается распределение РФП в паренхиме почек. При наличии очагов гипофиксации рассчитывается процент снижения накопления очага в сравнении со здоровой паренхимой.

Динамическая сцинтиграфия почек

С целью определения функционального состояния почек выполнялась динамическая гамма-сцинтиграфия с технецием ^{99m}Tc диэтилентриаминпентауксусной кислотой (ДТПК). Данный метод позволял оценить функциональное состояние почечной паренхимы путём регистрации распределения меченого нефротропного соединения, медленно выводящегося из почек. Радиоизотопная ренография (РРГ) осуществлялась на радиоиндикационном комплексе «Gamma-2», который состоит из сцинтиляционной гамма-камеры LFOV/SEARLE (Голландия) большого поля зрения. Больного укладывали в положении на спине над коллиматором (диаметр кристалла 39 см) гамма-камеры.

Ориентация выполнялась таким образом, чтобы в поле зрения камеры входили сердце, лёгкие и почки. В периферическую вену в виде компактного болюса вводился радиофармпрепарат (технеций-99 ДТПК) из расчёта 37 МБк/10 кг/мегабеккерель по разработанной в клинике методике (С.В. Андронов, Б.Н. Дмитриенко, 1979 год). Компьютер фиксировал 60 кадров в течение 40 мин. Обработка ренографии начиналась с выведения 4 зон интереса: сердца, лёгких, левой и правой почек. После в данных зонах строились динамические кривые с координатами – активность–время, которые подвергались математическому анализу. Оценивалось время максимального накопления РФП (норма – 3–8 мин), время полувыведения РФП (норма – 8–10 мин).

2.2.6. Мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием

В последние годы с появлением технических возможностей экскреторная урография стала заменяться мультиспиральной компьютерной томографией почек и забрюшинного пространства. Исследование проводилось на

мультиспиральном 160-срезовом компьютерном томографе «Toshiba Aquilion Prime 160» с установкой для внутривенного болюсного введения контрастного вещества «Stellant».

Внутривенное контрастирование проводилось через периферический или центральный венозный доступ при помощи автоматического инъектора. В качестве контрастного вещества были использованы только современные неионные контрастные вещества «Омнипак» (240–300 мг/мл), «Оптирей» (300–350 мг/мл). Расчёт количества необходимого контрастного вещества проводился по формуле: $X = \text{масса тела (в кг)} \times 2$, где X – количество вводимого контрастного вещества.

В наших исследованиях был использован стандартный трёхфазный протокол сканирования, позволяющий получить артериальную, венозную и позднюю экскреторную фазы контрастирования мочевыделительной системы. У детей раннего возраста использовалось время задержки перед артериальной фазой 10 с, перед венозной фазой – 25 с.

Оценивались форма, размеры, положение почек, ангиоархитектоника почечных сосудов: наличие добавочных или абберантных сосудов, зон сужения и расширения, состояние почечной паренхимы и её дифференцировка.

Отсроченные серии снимков проводились через 2 часа после введения контрастного препарата.

Это позволило оценить выделительную функцию почек, а также определить структуру чашечно-лоханочной системы почек, мочеточников и мочевого пузыря.

При обструктивных уропатиях определялось расширение чашечно-лоханочной системы почек при нарушении оттока в пиелоуретральном сегменте, расширение мочеточника отмечалось при расположении препятствия в области пузырно-мочеточникового соустья.

2.2.7. Диагностическая и лечебная цистоуретроскопия

Исследование проводят в условиях общей анестезии под аппаратно-масочным наркозом (наркозный аппарат Draeger Primus). Для проведения исследования используют следующее оборудование: камера, источник света, цистоуретроскоп фирмы «Storz» (Германия) с тубусом № 9,5 или 11 Ch с рабочим каналом № 5 Ch, система для подачи физиологического раствора, для наполнения мочевого пузыря, мочеточниковые катетеры различного диаметра по шкале Ch (№ 3, № 4), набор мочеточникового низкого стента № 5 Ch фирмы «МИТ ЛТД» отечественного производства.

Пациенты находятся в положении на спине с разведением нижних конечностей на 45 градусов. Врач располагается у ножного конца пациента.

Процедуру проводят при среднем (половина возрастного эффективного объёма) заполнении мочевого пузыря. Сначала проводится осмотр слизистой мочевого пузыря, затем оценивается расположение и форма устьев мочеточников и при отсутствии противопоказаний переходят к эндоскопическому лечению.

Стентирование мочеточника осуществляется с помощью системы низкого J-стента № 5 Ch из полиуретана: мочеточниковый фрагмент стента диаметром 5 Ch и длиной 6 см имеет пузырьный завиток, к его окончанию фиксирована леска, которая по окончании манипуляции выводится наружу и крепится к коже лейкопластырем, что обеспечивает при необходимости его эвакуацию без наркоза.

В тех случаях, когда не удаётся выполнить стентирование одноэтапно, ограничиваются установкой мочеточникового катетера № 3 или № 4 на срок 3–5 дней с последующей заменой его на стент № 5 Ch.

2.2.8. Статистическая обработка

Статистический анализ проведён с использованием Microsoft Excel 2007, статистического пакета Statistica StatSoft 8.0, а также IBMSPSSv.20. Данные представляли в виде средних значений и стандартных отклонений для непрерывных нормально распределённых переменных, в виде медианы и

межквартильного диапазона для непрерывных данных, не распределённых нормально, а также в виде абсолютных значений и процентов для категориальных данных. Анализ нормальности проводился с помощью теста Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для сравнения непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок, для переменных, не имеющих нормальное распределение - U-критерий Манна-Уитни. Данные описательной статистики представлены в виде абсолютных значений и процента к общему числу больных, который указывался в скобках. Сравнительный анализ данных переменных проводился с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера для малых выборок. Для сравнения таблиц сопряженности 2x2 использована поправка Йейтса. Различия между группами считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Проанализированы результаты диагностики и лечебных мероприятий у детей первого года жизни с 2007 по 2011 и с 2012 по 2017 годы.

В диагностическом протоколе, прежде всего, обращали внимание на сроки выявления порока мочевыделительной системы: сроки антенатальной диагностики порока, постнатальной диагностики и оценивали при этом маршрутизацию детей в стационар (из родильного дома, после проведенного скринингового УЗИ в первичном амбулаторном звене, консультации детского хирурга). Результаты лечения анализировались с позиции как методов лечения, так и числа осложнений.

3.1. Антенатальная диагностика

Мы проанализировали антенатальную диагностику в группе сравнения (92 плода), в которой всем детям после рождения был поставлен диагноз «мегауретер». Мы ориентировались на данные пренатальной диагностики, проведенной на I–II уровнях амбулаторного звена. Пренатальный консилиум с участием детского хирурга не проводился. Анализ результатов пренатальной УЗ-диагностики выполнялся в основном ретроспективно, так как беременные не направлялись на консультацию к детскому хирургу с целью определения прогноза. Мегауретер был заподозрен лишь у 31 плода, гидронефроз – у 37, у 15 плодов в протоколе имелось только указание на незначительное расширение лоханки/мочеточника. Данные проиллюстрированы на диаграмме 1.

Ранней маршрутизации пациентов с подозрением на пороки развития способствовало принятие приказа № 600 от 2012 года, в котором четко определены сроки и уровни диагностики, а также дальнейшая маршрутизация беременных женщин с установленными аномалиями плода.

В соответствии с действующим приказом при обнаружении у плода аномалии на уровне женской консультации беременная женщина направляется на УЗИ экспертного класса. Если порок у плода подтверждается и уточняется, то собирается перинатальный консилиум, в состав которого входит детский хирург-неонатолог.

Распределение детей в зависимости от данных антенатального УЗИ (n = 92)

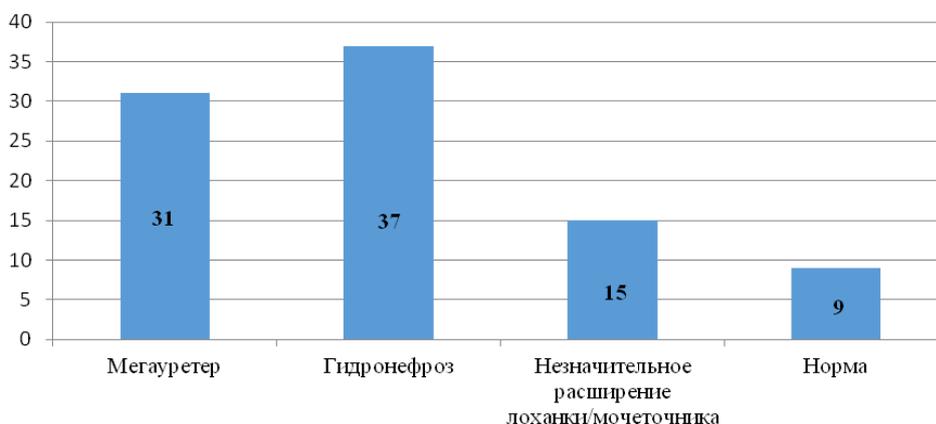


Диаграмма 1. Распределение диагнозов по данным антенатального УЗИ в группе сравнения

Анализ антенатальной диагностики был проведён и в основной группе (120 плодов), где также после рождения всем детям был установлен диагноз «мегауретер». Беременные женщины были направлены на пренатальный консилиум после УЗ-скрининга I–II уровня амбулаторного звена с направляющим диагнозом «порок развития МВС». При этом в 36 случаях был заподозрен мегауретер, в 62 – гидронефроз и в 22 случаях – порок развития МВС без чёткой дифференцировки. В нашей клинике при выполнении антенатального УЗ-исследования на аппарате экспертного класса мегауретер выявлен в 87 случаях; гидронефроз – в 33. Данные проиллюстрированы на диаграмме 2.

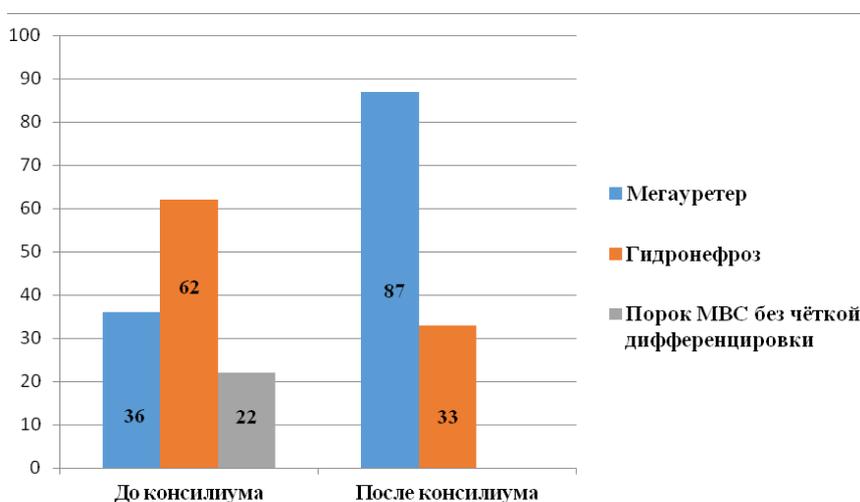


Диаграмма 2. Распределение диагнозов по данным антенатального УЗИ в основной группе (n=120)

При проведении УЗИ экспертного класса оценивали размеры мочевого пузыря, почек, толщину паренхимы; наличие расширения чашечно-лоханочной системы, мочеточников; состояние задней уретры. При расширении мочеточников оценивали их перистальтическую активность. В режиме ЦДК оценивали интратенальный кровоток почек плода.

Критериями мегауретера плода в III триместре беременности являлись:

- увеличение передне-заднего размера лоханки ≥ 7 мм;
- достоверная визуализация мочеточника первично и на этапах динамического наблюдения;
- ослабление почечного кровотока в сравнении с контрлатеральной почкой.

При проведении ультразвукового исследования плода были выявлены 3 варианта изменений:

1. Почка была незначительно увеличена в размерах. Паренхима обычной эхогенности, толщина до 8 мм (норма), дифференцировка сохранена. Передне-задний размер лоханки 10 мм. Мочеточник расширен на всем протяжении от 4 до 8 мм. Перистальтика определялась. Кровоток сохранён, прослеживался до коркового слоя. Мочевой пузырь нормальных размеров. Опорожнялся в ходе исследования.

2. Почка увеличена в размерах. Паренхима обычной эхогенности, толщина 4–5 мм (меньше нормы), дифференцировка сохранена. Передне-задний размер лоханки 12 мм. Мочеточник расширен на всем протяжении до 8 мм. Перистальтика определяется. Кровоток обеднён. Мочевой пузырь нормальных размеров. Опорожняется в ходе исследования.

3. Почка увеличена в размерах. Паренхима повышенной эхогенности, толщина до 3–5 мм, дифференцировка снижена. Передне-задний размер лоханки 12–15 мм. Мочеточник расширен на всём протяжении от 4 до 10 мм. Перистальтика не определяется. Кровоток обеднён, не прослеживается до коркового слоя. Мочевой пузырь нормальных размеров. Опорожняется в ходе исследования.

3.2. Возраст госпитализации

Ретроспективный анализ выявил, что в группе сравнения средний возраст госпитализации детей составил 183 ± 68 дня, тогда как в основной группе – 126 ± 57 дней. Распределение детей по срокам госпитализации в обеих группах представлено на диаграмме 3.

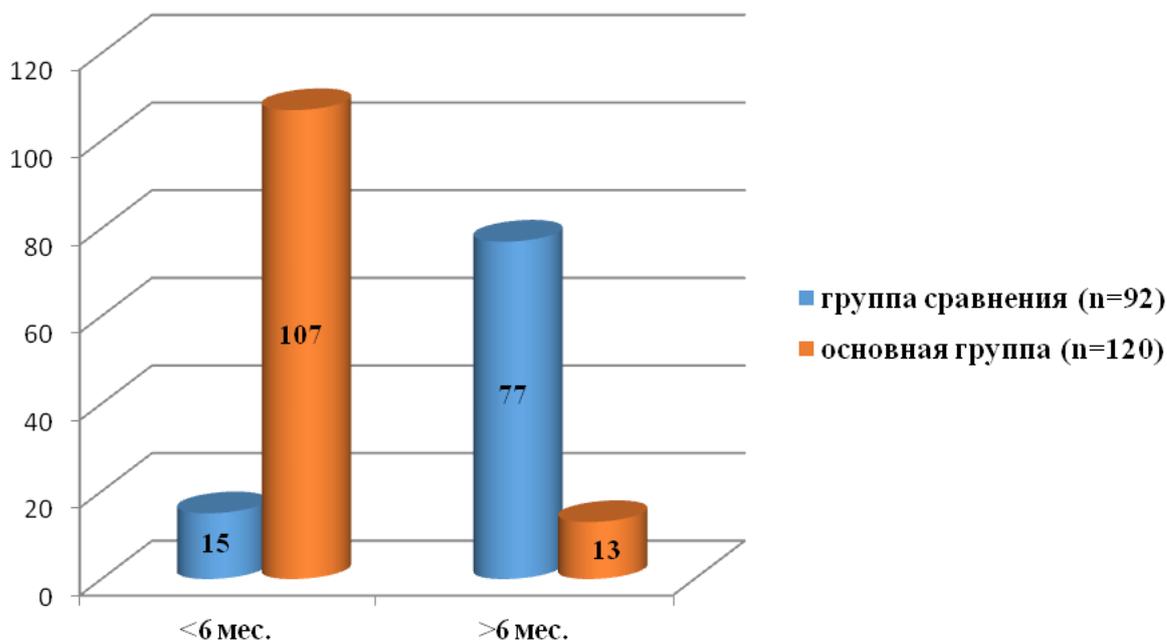


Диаграмма 3. Возраст госпитализации пациентов в обеих группах

Показаниями к экстренной госпитализации детей в обеих группах служили инфекционные осложнения: в группе сравнения у 57 детей (62 %) и у 23 детей (19 %) в основной группе.

В плановом порядке были госпитализированы пациенты, у которых:

- изменения были выявлены во время антенатальной диагностики: в группе сравнения у 20 детей (22 %) и у 86 детей (72 %) в основной группе;
- изменения были выявлены при проведении планового постнатального ультразвукового исследования почек: в группе сравнения у 15 детей (16 %) и у 11 детей (9 %) в основной группе.

Таким образом, основные причины госпитализации пациентов в обеих группах представлены на диаграмме 4.

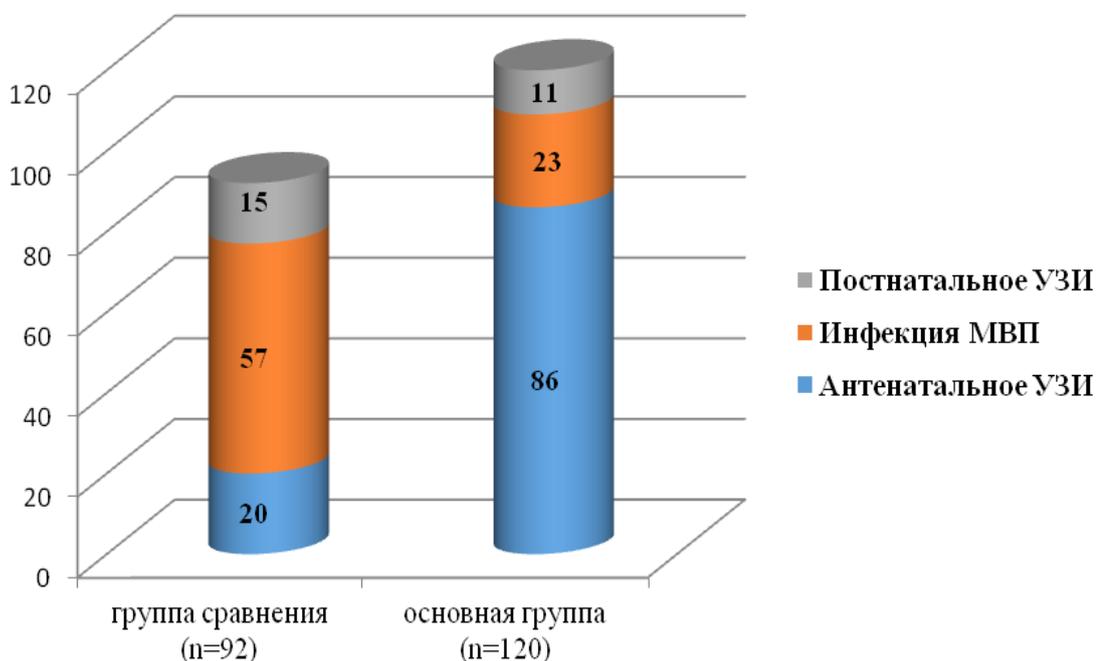


Диаграмма 4. Причины госпитализации детей в обеих группах

При анализе сроков и маршрута госпитализации больных в обеих группах очевидно, что значительная часть детей в группе сравнения поступила для обследования и лечения в условиях специализированного стационара уже с присоединением инфекционных осложнений. В основной же группе преобладали дети, поступившие в стационар для планового обследования без присоединения инфекционных осложнений, что обусловлено улучшением качества антенатальной диагностики.

3.3. Постнатальное обследование детей

После поступления в отделение выполнялась оценка общего состояния всех пациентов, выявлялось наличие или отсутствие инфекционных осложнений, проводилась оценка функционального состояния почек по данным биохимического анализа крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, СКФ, моче́вая кислота, Na, K, Cl). Всем детям проводилось УЗИ почек.

У 28 (30 %) пациентов группы сравнения и у 26 (22 %) пациентов основной группы были выявлены нормативные показатели размеров почек: толщина лоханки была 5–7 мм, чашечки не расширены; толщина паренхимы и её дифференцировка были не изменены. Расширение мочеточника фиксировалось в дистальном отделе, его диаметр составлял от 6 мм до 10 мм. Стенка мочеточника была не изменена, перистальтика его была хорошая. Просвет ЧЛС и мочеточника были анэхогенными, взвесь в них не определялась. При ЦДК кровоток прослеживался до капсулы почки, интратенальное почечное дерево имело обычное строение. При ИДМ изменения показателей гемодинамики получено не было.

При проведении диуретической пробы максимальное расширение дистального и проксимального отделов мочеточника происходило к 15 мин исследования, но не превышало 30 % от первоначального диаметра. Возвращение к первоначальным размерам происходило к 45 минуте у 19 детей (21 %) в группе сравнения и у 21 ребёнка (17,5 %) в основной группе, что подтверждало отсутствие органической обструкции УВС.

При проведении экскреторной урографии в этой группе пациентов секреторная функция не была нарушена, а экскреторная замедлена. У 16 детей (17 %) в группе сравнения и у 13 детей (11 %) в основной группе эвакуация контрастного вещества происходила в течение 2 часов.

Полученные данные подтвердили, что состояние паренхимы исследуемых почек и внутриорганный кровоток соответствовали возрастной норме, то есть признаки органической обструкции уретерovesикального отдела мочеточника отсутствовали. Мы расценили это состояние как функциональное. Таким образом, 28 пациентов группы сравнения и 26 пациентов основной группы остались под наблюдением.

У 10 детей (11 %) из группы сравнения и у 7 детей (6 %) из основной группы при выполнении УЗИ отмечалось снижение дифференцировки паренхимы, повышение эхогенности коркового вещества. Выявлялось утолщение стенок мочеточника до 4–5 мм и их слоистость. При ЦДК кровоток был

ослаблен у всех детей, ни в одном случае кровоток не прослеживался до капсулы почки. Кроме того, терялся обычный рисунок сосудистого дерева, междолевые ветви были извитыми. При ИДМ на уровне междолевых и дуговых артерий на разных участках паренхимы были выявлены различные показатели IR – 0,82–0,63–0,58, причём на соседних участках этот показатель колебался значительно – от нормальных до максимально изменённых.

С целью уточнения характера обструкции проведена диуретическая проба. Выявлено увеличение дистальных отделов мочеточника на 62 % к 15 минуте, которое сохранялось до 45–60 минуты исследования. Максимальное расширение мочеточника составило 98 % от первоначальных размеров. Начало сокращения размеров мочеточника фиксировалось с 60–90 минуты исследования у 10 детей (11 %) в группе сравнения и у 7 детей (6 %) в основной группе.

При проведении экскреторной урографии у детей появление контрастного вещества в собирательной системе почки отмечалось на 5 минуте, фиксировалось значительное расширение полостной системы почки и извитость мочеточника. При выполнении отсроченных снимков (60–120 минут) эвакуации контрастного вещества не происходило, хорошо определялась извитость мочеточников, что подтверждало диагноз МУ.

Все перечисленные изменения были расценены как органические, что послужило показанием к оперативному лечению.

Наиболее сложными в плане выбора метода лечения стали 54 пациента (59 %) из группы сравнения и 87 пациентов (73 %) из основной группы. У детей диаметр мочеточника на всём протяжении составлял 9 ± 3 мм, мочеточник перистальтировал, но смыкался не полностью; расширение лоханки составляло 8 ± 2 мм, отдельные чашечки были расширены до 4–5 мм, паренхима дифференцирована, но темпы роста её в первые 2–4 месяца были замедлены, показатели IR на уровне междолевых и дуговых артерий были нормативными, но отмечалась и их мозаичность (междолевые артерии: $0,58 \pm 0,019$ – $0,82 \pm 0,013$; дуговые артерии: $0,58 \pm 0,0217$), снижение функции, по данным DMSA, не превышало 40 %, рецидивов инфекционных осложнений было не

больше 2. Именно этим пациентам в качестве метода лечения выбрано малоинвазивное вмешательство – эндоскопическое бужирование и стентирование устья мочеточника.

Таким образом, в зависимости от результатов обследования все пациенты были разделены на 3 группы:

– в первую группу вошли дети, у которых нарушения уродинамики мочеточника были расценены как функциональные (незрелость), что позволило продолжать динамическое наблюдение;

– вторая группа представлена детьми с анатомическим вариантом обструкции, что послужило показанием к операции;

– третью группу составили пациенты, у которых умеренные изменения ультразвуковых данных, данных рентгенологического обследования позволили в качестве стартового метода лечения выбрать малоинвазивную методику внутреннего стентирования устьев мочеточников низкими стентами из полиуретана.

Распределение детей в зависимости от выбора метода лечения в обеих группах проиллюстрировано на диаграмме 5.

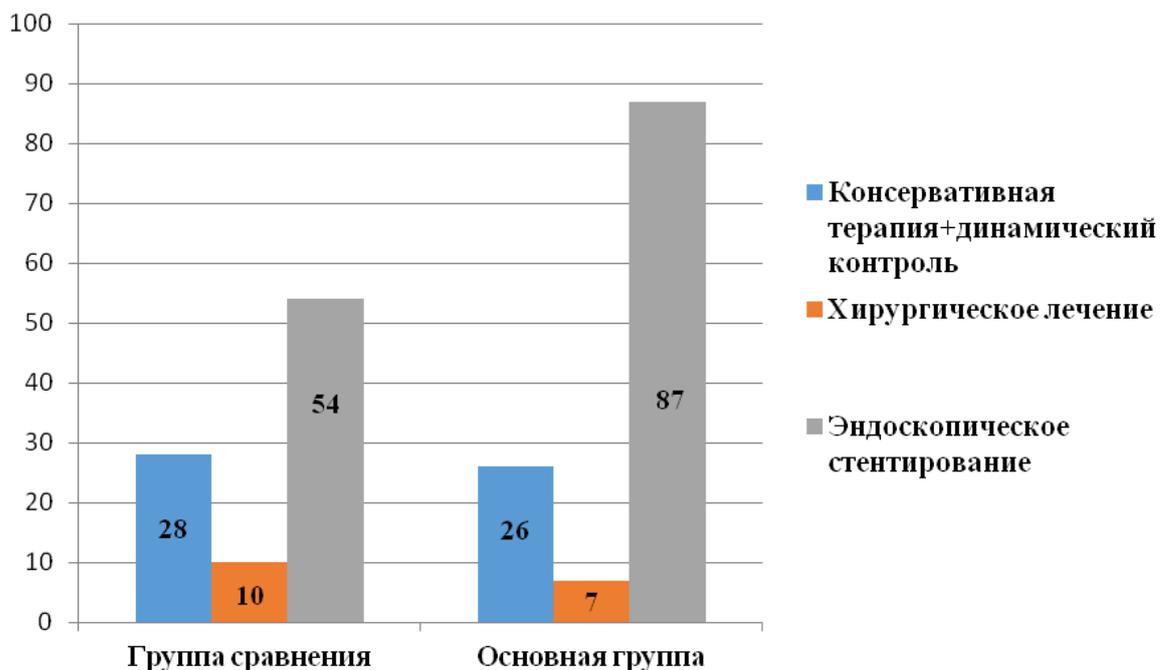


Диаграмма 5. Распределение детей в обеих группах в зависимости от выбора лечения

3.4. Эндоскопический метод лечения

Средний возраст детей в группе сравнения на момент проведения операции составил 190 ± 20 дней.

Эндоскопическое одноэтапное стентирование было выполнено 54 пациентам (рис. 1).

Эндоскопическое лечение Одноэтапное стентирование (n = 54)

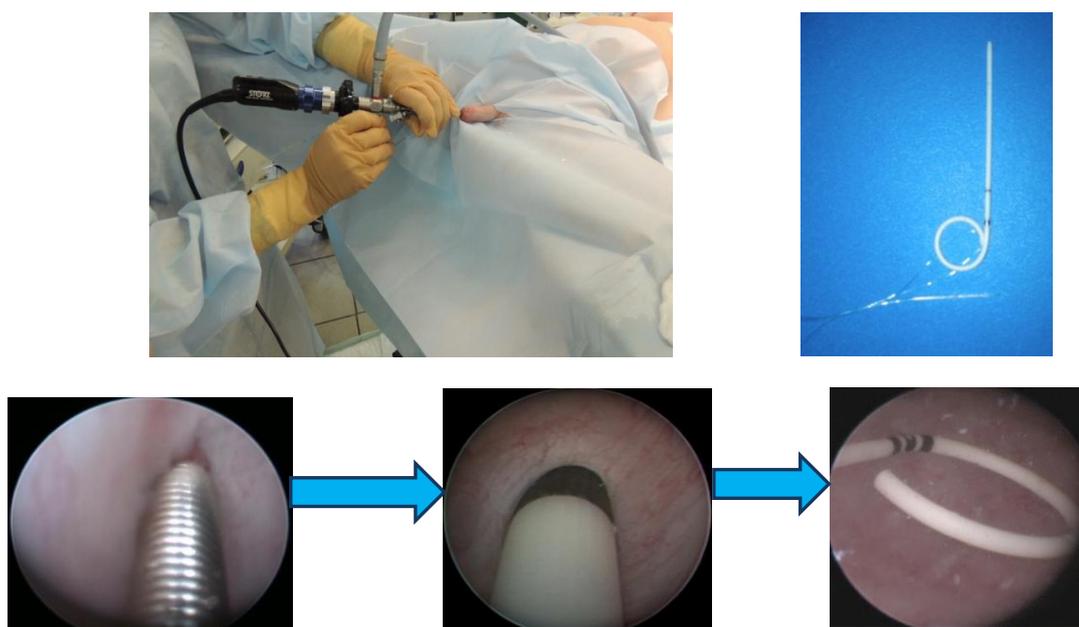


Рис. 1. Одноэтапное стентирование мочеточника
у детей в группе сравнения

После проведения стентирования всем пациентам проводилось дренирование мочевого пузыря с помощью катетера Foley № 6–8 Ch. В первые сутки после операции детям проводилось УЗИ почек и мочевого пузыря для контроля положения стента, оценки размеров ЧЛС и диаметра мочеточников. Удаление уретрального катетера проводили в среднем на $3 \pm 3,2$ сутки после установки стента.

У 4 детей после удаления уретрального катетера, по данным УЗИ, сохранялось расширение собирательной системы почек без изменений в анализах мочи. У 3 детей отмечалась дислокация стента в мочевой пузырь на 1 послеоперационные сутки, в связи с чем стент был удалён. У 4 детей в связи с некупирую-

щимися инфекционными осложнениями было выполнено удаление стента спустя 10 дней и проведение антибактериальной терапии на уретральном катетере.

Средний возраст детей в основной группе на момент проведения операции составил 102 ± 37 дней.

Одноэтапное стентирование было выполнено 80 пациентам. 7 пациентам технически невозможно было установить J-стент одномоментно, поэтому мы модифицировали стандартную методику, предложенную И.Л. Бабаниным (1997 год). Сначала проводилась катетеризация устьев с помощью мочеточниковых катетеров с увеличивающимся диаметром: № 3, № 4 и № 5 по Ch с интервалом в 5–7 дней. И лишь на заключительном этапе устанавливался низкий катетер-стент № 5 Ch. Расположение стента контролировалось по данным обзорной рентгенограммы либо при ультразвуковом исследовании.

Длительность стентирования составила 8 ± 2 недель. В последнее время, уже проанализировав результаты, мы сократили сроки стентирования до 4–6 недель, что явилось достаточным для получения хорошего результата. Отсроченное стентирование у 7 детей в основной группе представлено на рис. 2.



Рис. 2. Отсроченное стентирование мочеточника
у 7 детей основной группы

После проведения манипуляции всем детям, так же как и в группе сравнения, проводилась установка катетера Foley № 6–8 Ch в мочевой пузырь. Удаление уретрального катетера проводили в среднем на $2 \pm 1,5$ сутки после операции.

В послеоперационном периоде в первые сутки детям также проводилось ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря для контроля положения стента, размеров собирательной системы почек, а также диаметра мочеточников. В наших наблюдениях ни в одном случае не наблюдалось самостоятельной дислокации стента.

У 5 пациентов на фоне стентирования отмечались изменения в анализах мочи в виде значительной лейкоцитурии, которую удалось купировать на фоне приёма антибактериальных препаратов с учётом микробиологического посева мочи либо уросептиков нитрофуранового ряда из расчёта 4 мг/кг массы тела.

Кратность обследования пациентов после удаления стента в обеих группах составила 1–3–6–12–18–24 месяцев. Контроль за анализами мочи и УЗИ почек с доплерографией проводился при каждом визите; с интервалом в 12 месяцев проводилась оценка почечной функции по данным DMSA (статика).

К критериям оценки эффективности лечения относились следующие показатели:

- купирование инфекционных осложнений;
- сокращение размеров собирательной системы почки и мочеточников по данным УЗИ/экскреторной урографии;
- увеличение толщины паренхимы почки;
- улучшение внутрпочечного кровотока по данным доплерографии почек, почечной функции по данным DMSA;
- нормативные показатели IR.

Как показывает анализ данных обследования в обеих группах, в послеоперационном периоде прогностически благоприятным признаком является,

в первую очередь, нормализация анализов мочи на фоне восстановления эвакуаторной функции мочеточника, что подтверждается уменьшением его диаметра, нормализацией показателей мочеточникового IR до $0,72 \pm 0,02$ (в 3–6 месяцев), $0,70 \pm 0,02$ (в 6–24 месяца). Однако восстановление этих показателей происходило в среднем через 18 ± 5 месяцев.

Так, в основной группе детей расширение лоханки не превышало 10–15 мм, чашечек – до 2–4 мм, уменьшение размеров паренхимы не превышало 25 %. При ИДМ отмечалась «мозаичность» IR. По мере восстановления уродинамики на уровне пузырно-мочеточникового сегмента эти показатели приближались к норме, и несмотря на сохраняющуюся мозаичность показателей периферического сопротивления разброс их уменьшался. По данным радиоизотопных методов исследования, функция почки была в пределах допустимых значений, что, по-видимому, связано с ранней диагностикой мегауретера и своевременным началом лечения.

3.5. Результаты лечения

В группе сравнения у 43 пациентов уже на 1–2 сутки, по данным УЗИ, отмечено сокращение диаметра мочеточника (80 %). У 5 детей в ближайшем послеоперационном периоде отмечалась макрогематурия, которая была купирована на $3,2 \pm 0,5$ день. Наличие макрогематурии возможно в послеоперационном периоде при проведении данного оперативного лечения.

У 3 детей отмечалась дислокация стента, в связи с чем стент был удалён на 1 послеоперационные сутки. У 4 детей в связи с некупирующимися инфекционными осложнениями было выполнено удаление стента спустя 8–10 дней. У 4 детей расширение мочеточника и снижение функции почки наблюдалось в течение 8 недель, что расценено как неэффективность эндоскопического лечения и явилось показанием к оперативному лечению.

Оценка функции нижних мочевых путей в данной группе не входила в обязательный протокол исследования, поэтому анализ результатов оперативного лечения с позиции оценки состояния уродинамики оказался недостоверным.

На основании ретроспективного анализа результатов лечения пациентов группы сравнения можно сделать вывод, что спорадический характер антенатальной диагностики, позднее – на сроках более 28 недель гестации (70 %) – выявление пороков мочевыделительной системы у плода приводило к тому, что оставалось только пролонгировать беременность.

Дородовое консультирование беременных женщин детским хирургом не осуществлялось. При выявлении аномалии развития плода на уровне женской консультации верификация порока не производилась, диагностировалось лишь наличие обструктивного компонента. Причиной госпитализации явилось не наличие порока развития, а наличие инфекции мочевыделительной системы (62 %). Из 54 детей после стентирования положительный эффект получен у 31 ребёнка (57 %), 19 пациентов находятся под диспансерным наблюдением, 4 пациентам выполнена операция уретероцистонеоимплантация.

При анализе результатов эндоскопического бужирования и стентирования устья мочеточника у 87 пациентов основной группы можно достоверно утверждать, что антенатальная диагностика при обоснованном подходе к интерпретации данных пренатального УЗИ в 72,5 % позволила выявить признаки мегауретера и в последующем обосновать дальнейшую маршрутизацию пациента.

Из послеоперационных осложнений у 5 детей в данной группе отмечалась нефебрильная инфекция МВП, с которой удалось справиться с помощью приёма антибактериальных/уросептических препаратов.

Следует отметить, что у 80 пациентов (92) основной группы после стентирования произошло сокращение размеров мочеточника и восстановление уродинамики мочевых путей без проведения дополнительных оперативных вмешательств. 2 пациентам в связи с сохраняющимся расширением

мочеточника и снижением функции почки, по данным DMSA, более 40 % потребовалась операция –уретероцистонеоимплантация. 5 пациентов остались под диспансерным наблюдением.

Проведение оперативных вмешательств показано при наличии органического препятствия в области уретерovesикального сегмента. Показаниями к проведению стентирования являются замедление темпов роста паренхимы почки, нарастание расширения мочеточника в течение первых 2–6 месяцев жизни, рецидивирующие инфекционные осложнения (2 и более), ослабление внутрипочечного кровотока при ЦДК, мозаичность показателей IR, снижение почечной функции по данным DMSA.

Исходя из анализа полученных результатов, важным показателем обструкции и почечной дисплазии является исходный уровень мочевого TGF-β. Нормативные его показатели в моче составляют $26,6 \pm 9,3$ pg/ml. Уровень исходного мочевого TGF-β у детей с положительным эффектом от стентирования в среднем колебался от 44 до 72 pg/ml, а у детей, которым в последующем после стентирования потребовалось оперативное лечение – среднее значение составило 174 pg/ml. В обоих случаях данные превышали нормативные значения ($p < 0,001$).

При анализе отдалённых результатов лечения детей после стентирования лишь 2 детям потребовалось оперативное лечение после 1,5 лет.

Все дети с мегауретером после выписки из стационара должны наблюдаться у нефролога для проведения своевременной нефропротективной, мембранстабилизирующей терапии, направленной на профилактику ХБП и ХПН.

На диспансерном этапе детям с нерефлюксирующим МУ необходимо продолжать оценку уродинамики верхних и нижних мочевых путей как показателя эффективности лечения.

В ходе диссертационной работы разработан диагностический и лечебный протокол для новорождённых и детей грудного возраста с мегауретером.

Алгоритм представлен на рис. 3.



Рис. 3. Диагностический и лечебный протокол для новорождённых и детей грудного возраста с мегауретером

3.6. Результаты статистического анализа в группах

3.6.1. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ потребовался для выполнения двух следующих задач:

- 1) определить прогностическое значение данных антенатального УЗИ в отношении риска развития мегауретера;
- 2) определить прогностическое значение ряда исходных параметров в отношении риска хирургического вмешательства после стентирования мочеточника у детей с мегауретером.

Для решения первой задачи отобраны здоровые и больные мегауретером дети, которым в разные сроки в антенатальном периоде выполнялось УЗИ мочевыделительной системы. Определение факторов риска развития мегауретера потребовало выполнения ряда сравнительных анализов

пар качественных переменных методом χ^2 . Для таблиц сопряжения 2x2 использовалась поправка Йейтса.

Определение пороговых значений количественных переменных предполагало построение ROC-кривых. При построении ROC-кривых в качестве зависимой переменной использовался изучаемый исход (например, развитие мегауретера при выполнении первой задачи или необходимость в операции при выполнении второй задачи).

Для параметров, продемонстрировавших статистически значимое влияние на исход, рассчитаны прогностическая значимость положительного результата (PVP) и прогностическая значимость отрицательного результата (PVN). PVP рассчитывался по следующей формуле: истинно положительные результаты / (истинно положительные результаты + ложноотрицательные результаты) x 100 %. PVN рассчитывался по следующей формуле: истинно отрицательные результаты / (истинно отрицательные результаты + ложноположительные результаты) x 100 %.

Для выполнения второй задачи выполнена серия однофакторных бинарных логистических регрессий. В качестве зависимой переменной использована необходимость в операции после стентирования мочеточника. В качестве потенциальных прогностических факторов использованы пол (мужской или женский), возраст (количественная переменная), промежуток времени, в течение которого проводилось лечение (2007-2011 гг против 2012 г и позже), уровень TGF- β (количественная переменная), данные нефросцинтиграфии (количественная переменная), а также ряд ультразвуковых параметров на момент поступления в стационар для лечения. Факторы, продемонстрировавшие прогностическую значимость по итогам однофакторных анализов (значение $p < 0,05$), проанализированы вместе в многофакторном регрессионном анализе по методике условного исключения. Только статистически значимые по итогам многофакторного анализа факторы рассматривались как независимые предикторы риска операции. Для этих факторов, а также для сочетания нескольких факторов рассчитаны PVP и PVN.

3.6.2. Определение прогностического значения данных антенатального УЗИ в отношении риска развития мегауретера

Для выполнения данной задачи взяты данные антенатальной ультразвуковой диагностики здоровых детей и детей, рождённых с мегауретером. Результаты сравнения двух групп детей по ряду ультразвуковых показателей представлены в табл. 6.

Таблица 6
Данные дородовой ультразвуковой диагностики у детей, родившихся здоровыми или с мегауретером

Параметр	Мегауретер	Здоровые	Значение p
Размеры лоханки			
Расширения нет	117 (63,2%)	46 (92 %)	< 0,0001
Расширена	68 (36,8 %)	4 (8 %)	
Размеры мочеточника			
Расширения нет	92 (50 %)	8 (16 %)	< 0,0001
Расширен	92 (50 %)	42 (84 %)	
Состояние мочевого пузыря			
Не выполнен	88 (48,4 %)	43 (86 %)	< 0,0001
Изменяет размеры в течение исследования	94 (51,6 %)	7 (14 %)	
Количество околоплодных вод			
Нормальное количество	85 (45,7 %)	50(100%)	< 0,0001
Сниженное количество	101 (54,3%)	0 (0 %)	
Кровоток			
Сохранён	100 (53,8%)	50(100%)	< 0,0001
Снижен	86 (46,2 %)	0 (0 %)	

Из табл. 6 следует, что все проанализированные ультразвуковые параметры имеют статистически значимые различия при сравнении детей, родившихся здоровыми, и детей, родившихся с мегауретером ($p < 0,0001$ для всех сравнений).

Отсутствие в группе здоровых детей сниженного количества околоплодных вод, снижения почечного кровотока, а также низкий процент расширения лоханки и изменения размеров мочевого пузыря означает, что наличие любого из данных отклонений заставляет подозревать развитие мегауретера. Расширение мочеточника не может быть свидетельством в пользу мегауретера ввиду большого процента здоровых детей, имевших расширение мочеточника в антенатальном периоде (84 %).

Однако не все дети с мегауретером имели отклонения, по данным УЗИ, в антенатальном периоде, что снижает диагностическую ценность метода. Для определения диагностической информативности сочетания двух или нескольких УЗ-признаков выполнено построение ROC-кривой (зависимость чувствительности и специфичности в определении риска мегауретера от количества отклонений по данным УЗИ) (рис. 4).

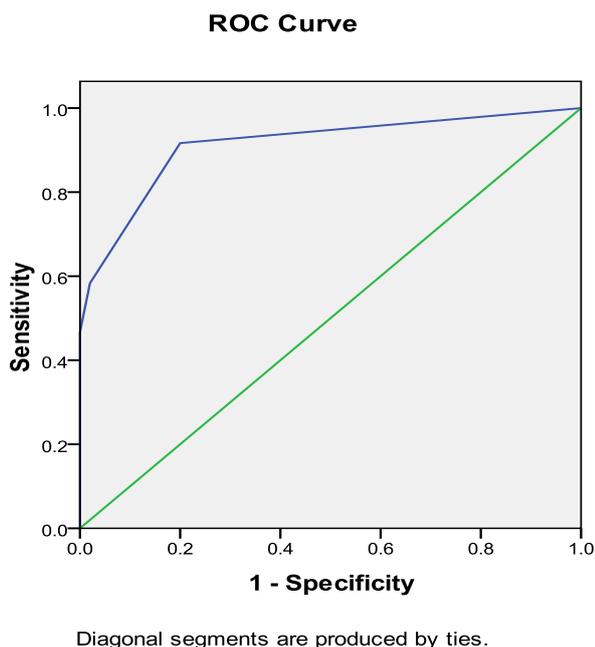


Рис. 4. ROC-кривая, демонстрирующая чувствительность и специфичность диагностики мегауретера на основании антенатального УЗИ

В табл. 7 продемонстрирована статистически значимая зависимость чувствительности и специфичности антенатальной УЗ-диагностики мегауретера от количества патологических УЗ-показателей ($p < 0,0001$). Наличие двух и более показателей с отклонениями, по данным антенатального УЗИ

(расширение лоханки, снижение количества околоплодных вод, снижение кровотока или изменение размеров мочевого пузыря во время исследования), обеспечивало прогностическую значимость положительного результата (PVP) 99,1 %, т.е. вероятность рождения ребёнка с мегауретером составляет 99,1 % при наличии двух и более отклонений. Прогностическая ценность отрицательного результата (PNV) при отсутствии каких-либо отклонений, по данным антенатального исследования, составляет 72,7 %, т.е. вероятность рождения ребенка здоровым составляет 72,7 % при отсутствии каких-либо ультразвуковых отклонений.

Таблица 7

Площадь под ROC-кривой

Площадь	Стд. ошибка	Значение p	95 % – доверительный интервал	
			нижняя граница	верхняя граница
.912	.020	.000	.872	.952

3.6.3. Прогноз после проведения стентирования мочеточника в зависимости от исходных данных больных

Для ответа на вопрос, у кого процедура стентирования заканчивается неудачей и требует дальнейшего хирургического вмешательства, выполнена серия однофакторных регрессионных анализов, а также многофакторный регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной в данных анализах выступила необходимость хирургического вмешательства (бинарная логистическая регрессия), поскольку всем детям с неудовлетворительной функцией почек, по данным реносцинтиграфии, выполнены операции.

Таблица 8

Результаты ROC-анализа для определения пороговых значений, чувствительности и специфичности предсказания повторного хирургического вмешательства на основании количественных переменных

	Площадь под ROC-кривой (95% ДИ)	Знач. р	Пороговое значение	Чувствительность / Специфичность
Возраст	0,845 (0,767; 0,922)	<0,001	≥ 5	100% / 65,9%
Масса при рождении	0,581 (0,406; 0,756)	0,354	–	–
Диаметр мочеточника	0,722 (0,602; 0,842)	0,011	≥ 12	83,3% / 51,9%
Диаметр лоханки	0,627 (0,48; 0,775)	0,146	≥ 6	83,3% / 61,2%
Толщина паренхимы	0,36 (0,19; 0,53)	0,109	–	–
ИР магистральная почечная вена	0,686 (0,571; 0,802)	0,033	$\geq 0,715$	83,3% / 57,4%
ИР сегментарные артерии	0,756 (0,609; 0,902)	0,003	$\leq 0,715$	83,3% / 61,2%
ИР междольевые артерии	0,746 (0,593; 0,899)	0,005	$\leq 0,63$	83,3% / 65,9%
ИР дуговые артерии	0,733 (0,584; 0,882)	0,008	$\geq 0,675$	83,3% / 65,9%
ИР междольковые артерии	0,509 (0,284; 0,735)	0,915	–	–
TGF β	1 (1; 1)	0,022	$\geq 87,5$	100% / 100%
% снижения функции почек	0,866 (0,792; 0,94)	<0,001	≥ 40	91,7% / 74,4%

Таблица 9

Таблица сопряжённости для полученных пороговых значений. Проценты рассчитаны внутри строк и отображают долю пациентов, которым потребовалось повторное оперативное вмешательство

Количественный фактор и пороговые значения		Повторная операция			
		Не потребовалась		Потребовалась	
		n	%	n	%
Возраст	< 5 мес.	85	100,0%	0	0,0%
	≥ 5 мес.	44	78,6%	12	21,4%
Диаметр мочеточника	< 12	67	97,1%	2	2,9%
	≥ 12	62	86,1%	10	13,9%
Диаметр лоханки	< 6	79	97,5%	2	2,5%
	≥ 6	50	83,3%	10	16,7%
ИР магистральная почечная вена	< 0,715	74	97,4%	2	2,6%
	≥ 0,715	55	84,6%	10	15,4%
ИР сегментарные артерии	>0,715	79	97,5%	2	2,5%
	≤ 0,715	50	83,3%	10	16,7%
ИР междольевые артерии	> 0,63	85	97,7%	2	2,3%
	≤ 0,63	44	81,5%	10	18,5%
ИР дуговые артерии	< 0,675	89	97,8%	2	2,2%
	≥ 0,675	40	80,0%	10	20,0%
TGFβ	< 87,5	21	100,0%	0	0,0%
	≥ 87,5	0	0,0%	2	100,0%
% снижения функции почек	< 40	96	99,0%	1	1,0%
	≥ 40	33	75,0%	11	25,0%

Переменные «Возраст» и «TGFβ» не включались в построение моделей логистической регрессии из-за нулевых значений в таблицах сопряжённости и невозможности расчёта отношений шансов для данных параметров. Выводы о возможности применения данных параметров для предсказания необходимости повторного оперативного вмешательства сделаны на основании ROC-анализа.

Таблица 10

Результаты построения однофакторных моделей логистической регрессии

Фактор риска	β	ОШ (95% ДИ)	Значение p
Период лечения 2007-2017 г.	2,27	9,659 (2,027–46,022)	0,004
Мужской пол	0,62	1,862 (0,388–8,922)	0,437
Госпитализация по причине инфекции	3,51	33,344 (4,142–268,437)	0,001
Диаметр мочеточника ≥ 12	1,69	5,403 (1,139–25,635)	0,034
Диаметр лоханки ≥ 6	2,07	7,9 (1,662–37,555)	0,009
Изменённый кровоток	1,28	3,609 (1,031–12,635)	0,045
ИР магистральная почечная вена $\geq 0,715$	1,91	6,727 (1,417–31,942)	0,016
ИР сегментарные артерии $\leq 0,715$	2,07	7,9 (1,662–37,555)	0,009
ИР междольевые артерии $\leq 0,63$	2,27	9,659 (2,027–46,022)	0,004
ИР дуговые артерии $\geq 0,675$	2,41	11,125 (2,33–53,12)	0,003
% снижения функции почек ≥ 40	3,47	32 (3,978–257,42)	0,001

Таблица 11

Результат построения многофакторной модели логистической регрессии. Переменные отбирались методом «пошагово назад» с помощью статистики Вальда. В анализ были включены статистически значимые факторы из таблицы 10

	β	ОШ (95% ДИ)	Значение p
Диаметр мочеточника ≥ 12	2,86	17,406 (2,517–120,369)	0,004
% снижения функции почек ≥ 40	3,24	25,461 (2,477–261,673)	0,006
Госпитализация по причине инфекции	3,63	37,846 (3,673–389,976)	0,002
Константа	-8,65	–	<0,001

Построение многофакторной модели логистической регрессии дало возможность выявить три независимых фактора, позволяющих предсказывать вероятность возникновения необходимости повторного оперативного вмешательства (рис.5).

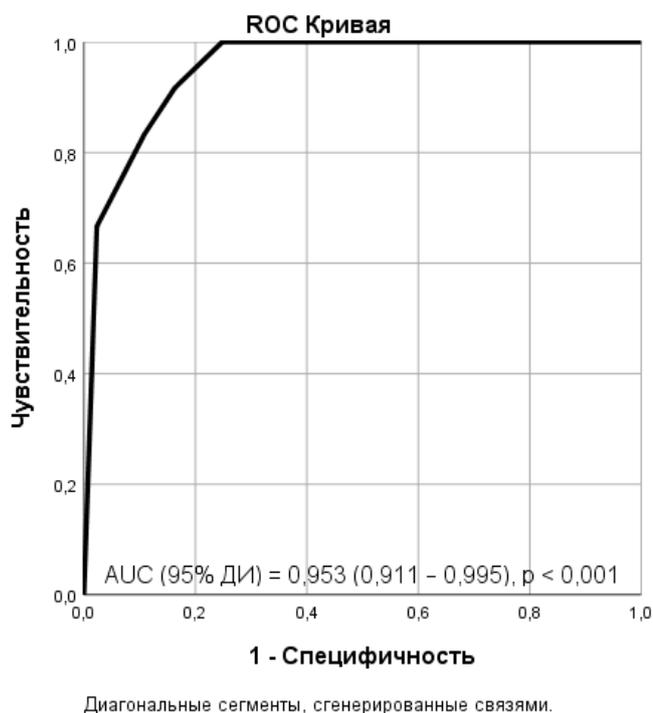


Рис. 5. ROC-кривая, демонстрирующая чувствительность и специфичность предсказания необходимости хирургического вмешательства на основании построенной модели

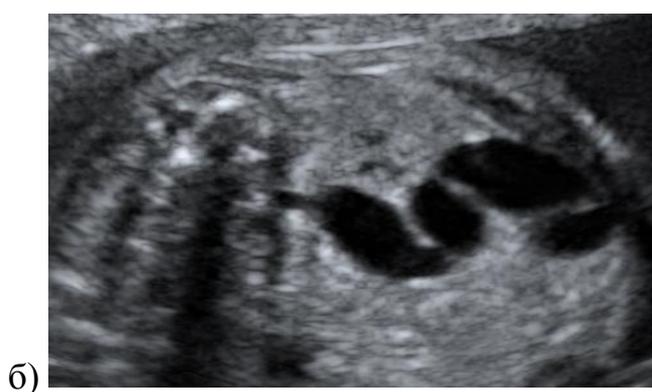
Таким образом, можно сделать вывод, что при наличии инфекционного осложнения, диаметре мочеточника 12 мм и более или при снижении функции почек на 40 % и более с высокой вероятностью стентирование не будет иметь должного эффекта, и будет выполнена операция.

Клинический пример № 1

Филипп Н., 6 мес., история болезни № 11793, госпитализирован в отделение урологии с диагнозом «левосторонний НРМУ» для дообследования и решения вопроса о тактике лечения.

Из анамнеза известно, что антенатально при проведении II скринингового обследования в первичном амбулаторном звене на 20 неделе гестации у плода был выявлен двусторонний мегауретер. Для проведения УЗИ на III уровне и консультации неонатального хирурга беременная женщина была направлена в ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова.

Исследование проводилось на 22–23 неделе гестации: почки нормальных размеров. Паренхима с обеих сторон не изменена, толщиной до 7 мм. Передне-задний размер левой лоханки 8 мм. Левый мочеточник расширен на всем протяжении от 4 до 10 мм. Мочевой пузырь нормальных размеров. Опорожняется в ходе исследования. Кровоток в левой почке снижен, прослеживается до коркового слоя. Заключение: левосторонний мегауретер.



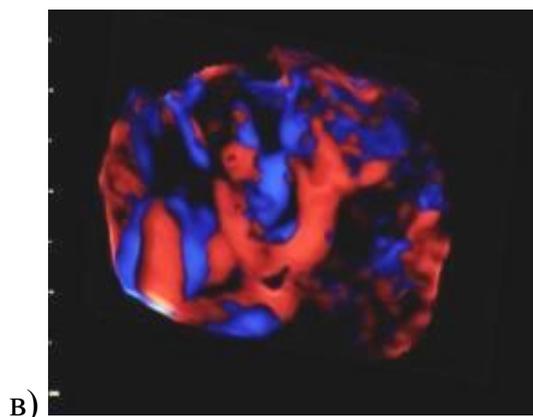


Рис. 6. УЗИ почек плода Н., 22–23 неделя гестации:
 а) УЗИ почки в В-режиме; б) УЗИ расширенного мочеточника;
 в) кровоток в левой почке (объемная реконструкция)

После рождения при проведении УЗИ диагноз «левосторонний мегауретер» подтвердился. Инфекционных осложнений не отмечалось. Далее в возрасте 6 мес. ребенок поступил в стационар в плановом порядке для проведения обследования и выработки тактики дальнейшего лечения и наблюдения.

При поступлении: состояние ребенка удовлетворительное. Не лихорадит. Не беспокоится. Кожный покров чистый, обычного цвета. Тургор тканей сохранен. Дыхание через нос, рот свободное. В легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы симметрично с обеих сторон. Хрипов нет. ЧД до 35 в 1 мин. Сердечная деятельность удовлетворительная. Тоны сердца выслушиваются на обычном месте, ясные, ритмичные. Шумы не выслушиваются. ЧСС до 130 в 1 мин. Живот не вздут, симметричный, участвует в акте дыхания, при пальпации не напряжен, мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Перистальтика выслушивается аускультативно во всех отделах. Печень выступает на 2 см из-под реберной дуги, селезенка не пальпируется. Моча свободно, безболезненно. Стула при осмотре не было.

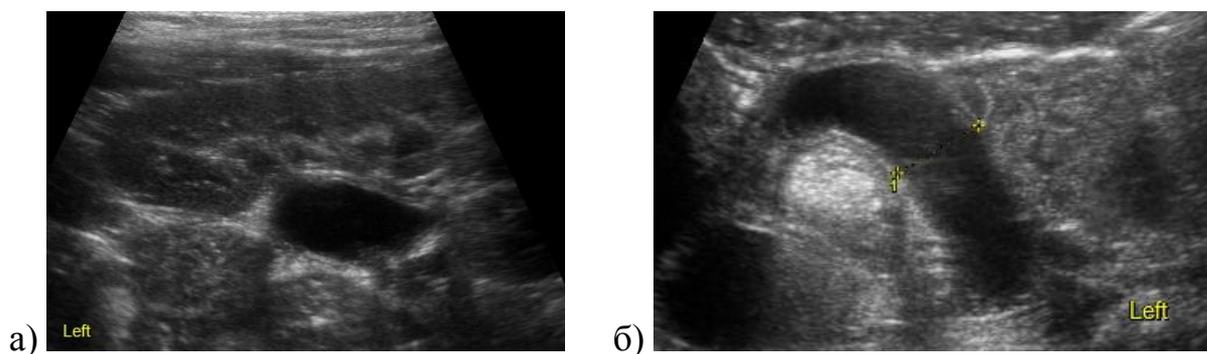
При поступлении ребенку выполнено УЗИ почек с доплерографией. *Левая почка:* топография не изменена. Контуры четкие, ровные. *Размеры:*

55x23 мм. Толщина паренхимы 6 мм. Кортико-медуллярная дифференцировка сохранена. Лоханочный эхосигнал 8 мм. Визуализируемые фрагменты стенок ЧЛС без структурных изменений. ЦДК: кровоток умеренно ослаблен, не прослеживается до капсулы почки. *Правая почка:* топография не изменена. Контуры четкие, ровные. Размеры 54x24 мм. Толщина паренхимы 8 мм. Кортико-медуллярная дифференцировка сохранена. Лоханочный эхосигнал 5 мм. Визуализируемые фрагменты стенок ЧЛС без структурных изменений. ЦДК: кровоток не изменен, прослеживается до капсулы. Надпочечники: топография, контуры, структура, размеры не изменены. *Мочевой пузырь:* контур ровный, четкий. Мочеточники: слева прослеживается на всем протяжении, расширен до 10 мм, справа не прослеживается (рис. 7).

Ребенку была выполнена микционная цистоуретрография: пузырно-мочеточниковый рефлюкс не определялся. Задняя уретра не расширена.

По данным внутривенной экскреторной урографии: расположение почек обычное. Справа эвакуаторная функция сохранна. Слева лоханка расширена до 9 мм, мочеточник в нижней трети – до 9 мм. Эвакуаторная функция слева снижена.

В общем анализе крови и мочи изменений не было.



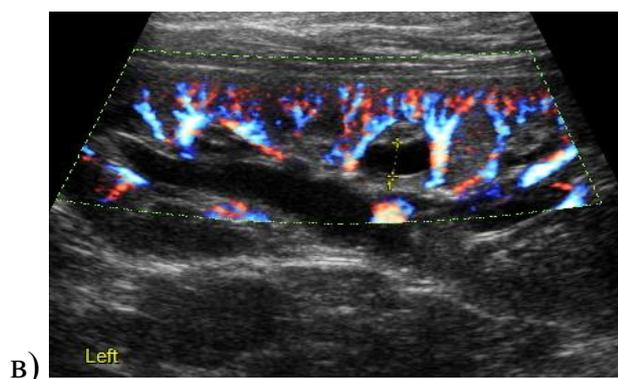


Рис. 7. УЗИ ребенка Н., 6 мес., с НРМУ слева. В-режим.

Энергетическое доплеровское картирование: а) УЗИ почки в В-режиме;
б) УЗИ расширенного мочеточника; в) кровотоки в левой почке

По данным проведенного обследования, у ребенка выявлен нерефлюксирующий мегауретер слева. Учитывая результаты, решено было выполнить эндоскопическое стентирование левого мочеточника.

Ребёнку под аппаратно-масочной анестезией было выполнено эндоскопическое стентирование устья левого мочеточника. Стояние стента контролировалось по данным УЗИ и обзорной рентгенографии. Контроль общего анализа мочи осуществлялся 1 раз в месяц. Спустя 8 недель стент был удалён.

Инфекционных осложнений за время наблюдения не было.

В последующем ребенок находился на диспансерном наблюдении нефролога и уролога в КДЦ ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова. Получал энерготропную и мембраностабилизирующую терапию.

При контрольном УЗИ через 1 год после стентирования: правая почка 64 x 29 мм, паренхима 10 мм, размеры ЧЛС и мочеточники в пределах нормы. Левая почка 65 x 30 мм, толщина паренхимы 9 мм, дифференцировка сохранена, лоханка 2 мм, мочеточник не визуализируется. При ЦДК кровотоки до капсулы с обеих сторон (рис. 8).

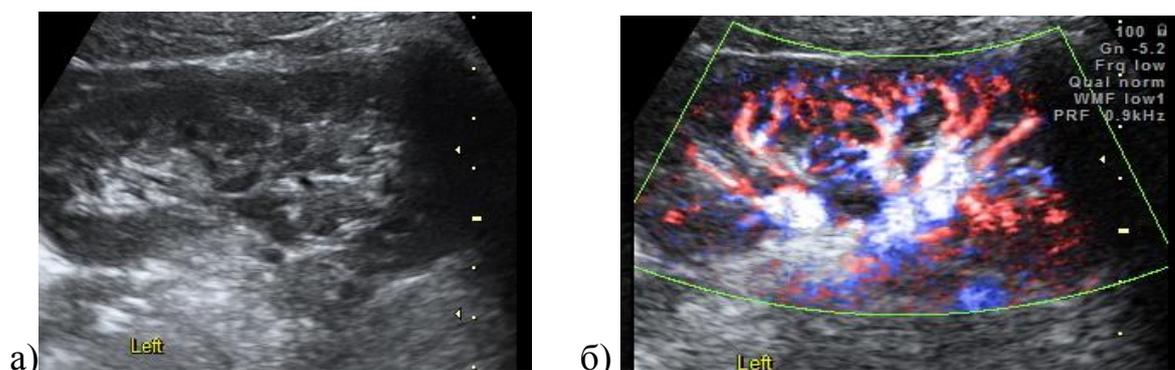


Рис. 8. УЗИ ребенка Н., 1 г. 6 мес., состояние после стентирования левого мочеточника. В-режим. Энергетическое доплеровское картирование:
а) УЗИ почки в В-режиме; б) кровоток в левой почке

Можно сделать вывод, что внутреннее стентирование мочеточника у детей раннего возраста с нерефлюксирующим мегауретером является эффективным малоинвазивным методом лечения, который позволяет улучшить уродинамику верхних мочевых путей и создать благоприятные условия для формирования нормальной почечной функции.

Клинический пример № 2

Константин Г., 9 месяцев, история болезни № 11695, поступил в отделение урологии с диагнозом «левосторонний нерефлюксирующий мегауретер» для обследования и решения вопроса о тактике лечения.

Из анамнеза известно, что в 4 месяца в общем анализе мочи отмечалась лейкоцитурия до 30–35 лейкоцитов в поле зрения, протеинурия до 0,041 г/л. В связи с изменениями в анализах мочи было выполнено УЗИ почек, было выявлено расширение собирательной системы левой почки и мочеточника.

При обследовании в отделении: УЗИ – правая почка 55 x 23 мм, паренхима – 8 мм, лоханка – 3 мм, мочеточник не расширен. *Левая почка* – 57 x 29 мм, паренхима неравномерно истончена, 4–6мм, дифференцировка снижена. *Лоханка расширена* до 12 мм, отдельные чашечки до 5–7 мм, мочеточник расширен на всем протяжении до 11 мм, с хорошей перистальтикой. При ЦДК кровоток слева был ослаблен, не имел правильного рисунка. IR слева на

уровне междольевых ветвей в различных участках паренхимы отмечались различные показатели от 0,62 до 0,80; на уровне дуговых артерий периферическое сопротивление было снижено до 0,58–0,60 (рис. 9).

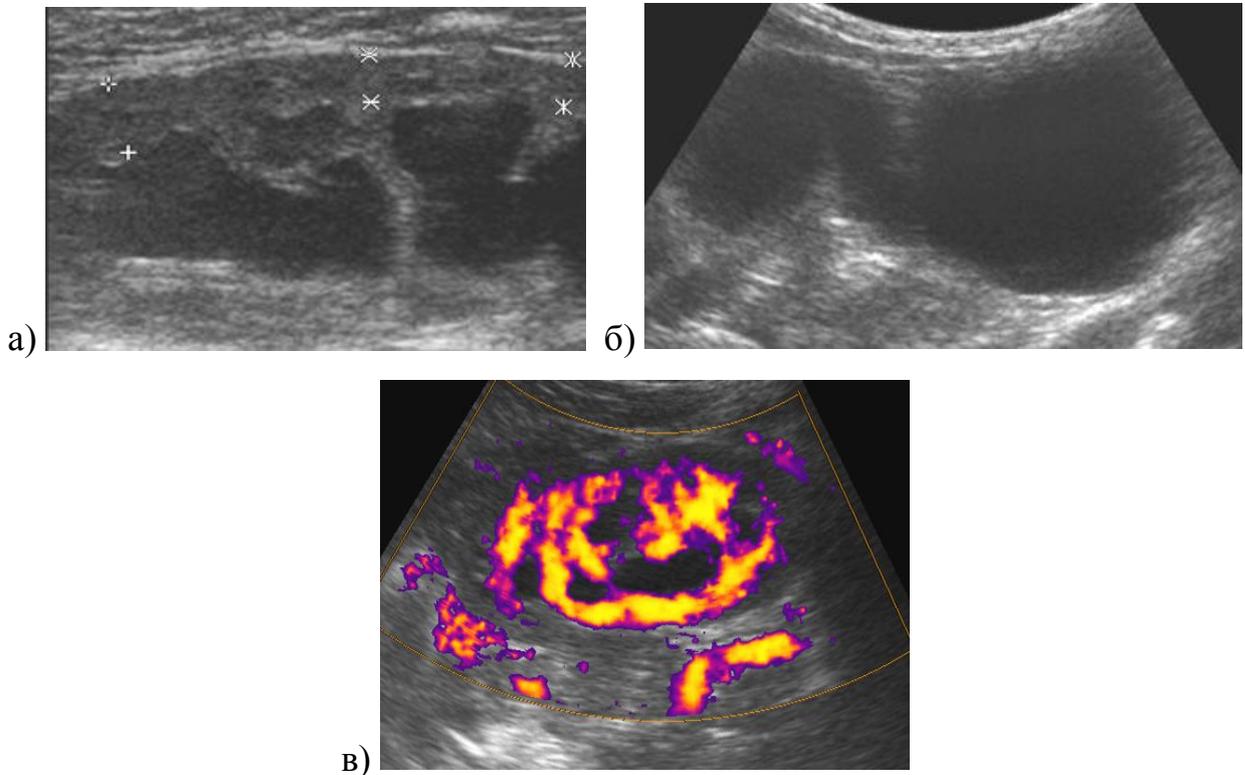


Рис. 9. УЗИ ребенка Г., 9 мес. с НРМУ слева. В-режим.

Энергетическое доплеровское картирование: а) УЗИ почки в В-режиме; б) УЗИ расширенного мочеточника; в) кровоток в левой почке

По данным микционной цистоуретрографии, ПМР не определялся, область задней уретры была не изменена.

При экскреторной урографии почки расположены обычно. Справа форникальный аппарат почки был не изменен, лоханка не расширена, секреторная и эвакуаторная функции не нарушены. Слева форникальный аппарат почки был огрублен, лоханка расширена до 15 мм, чашечки – до 5 мм, мочеточник был извитой, расширен на всем протяжении до 13 мм. Секреторная функция своевременная, эвакуация была снижена – контрастное вещество сохранялось в левой почке более 2 часов (рис. 10).



Рис. 10. Экскреторная урография ребёнка Г., 9 мес., с левосторонним нерефлюксирующим мегауретером

При проведении РИИ изображение обеих почек было обычных размеров, контуры их были ровными. Справа изменений накопительно-выделительной функции почек выявлено не было. Слева – накопление в почке РФП было достаточное, замедленное; распределение РФП неравномерное, имелась зона сниженного накопления в верхнем полюсе левой почки. Выведение РФП не преобладало над накоплением, кривая имела обструктивный характер. Фиксировалась средняя степень накопительно-выделительной функции левой почки.

При ДУЗИ: размер мочеточника к 45 минуте увеличился на 100 %, а лоханка – на 80 %, к 90 минуте размеры к изначальным не вернулись. Эти данные подтверждали органический характер обструкции.

Клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови были без патологии.

Ребёнку было выполнено оперативное вмешательство – уретеронеоцистоимплантация по Коэну слева. На операции было выявлено сужение дистального отдела мочеточника до 3 мм, протяженность стеноза составляла 14 мм.

При гистологическом исследовании резецированного участка мочеточника был выявлен фиброз в его стенке, фрагментация мышечных волокон.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

После выписки из стационара ребёнок регулярно наблюдался в нефроурологическом центре ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова. За время наблюдения обострения пиелонефрита не было.

Через 1 год после оперативного вмешательства, по данным УЗИ, паренхима слева до 10 мм, лоханка слева 4 мм, мочеточник в верхней и нижней трети не определяется. При ЦДК кровоток слева умеренно ослаблен, при ИДМ – на уровне междолевых артерий сохраняется разброс IR на различных участках паренхимы от 0,59 до 0,72 (рис. 11).

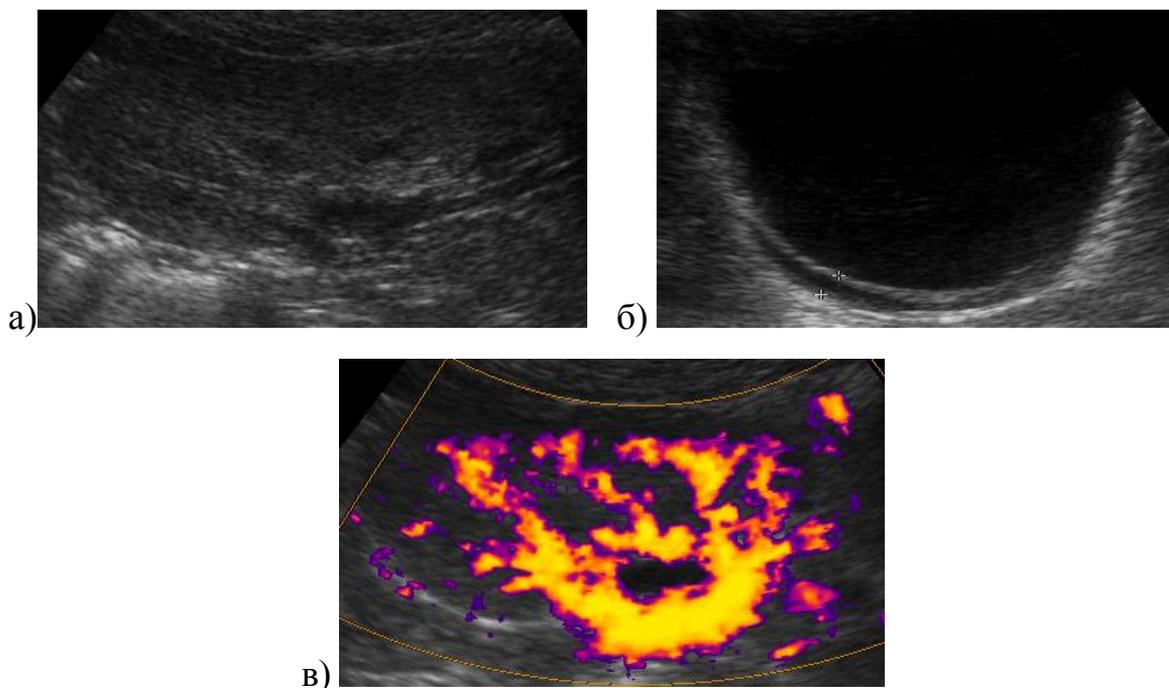


Рис. 11. УЗИ ребенка Г., 1 г. 9 мес., состояние после оперативного вмешательства по Козну слева. В-режим.

Энергетическое доплеровское картирование: а) УЗИ почки в В-режиме;

б) нерасширенный мочеточник; в) кровоток в левой почке

На серии экскреторных урограмм через 1 год после операции функция почек была своевременной, эвакуация не нарушена. Сохранялась деформация форникального аппарата левой почки, но дилатации лоханки не отмечено, мочеточник прослеживался на всем протяжении, не расширен (рис. 12).



Рис. 12. Экскреторная урограмма ребёнка Г., 9 мес., с левосторонним нерефлюксирующим мегауретером через 1 год после операции

Представленный клинический пример лечения и наблюдения пациента с органической формой обструкции в дистальном отделе левого мочеточника показал, что после операции отмечалось сокращение размеров коллекторной системы почки и мочеточника, улучшение показателей ренальной гемодинамики и скоростных показателей выбросов из левого мочеточника. Отсутствие обострений пиелонефрита за время наблюдения свидетельствует об адекватном восстановлении уродинамики левой почки.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На основании ретроспективного анализа пациентов группы сравнения можно сделать вывод, что антенатальная диагностика до 2013 года носила спорадичный характер, выявление пороков мочевыделительной системы у плода происходило на сроках более 28 недель гестации (70 %), когда возможно только пролонгирование беременности.

Дородовое консультирование беременных женщин детским хирургом не осуществлялось. При выявлении аномалии у плода на уровне женской консультации верификации порока не производилось, причиной госпитализации являлось не наличие порока развития по данным постнатального УЗИ, а появление инфекционных осложнений. Отсутствие чётких ультразвуковых признаков наличия мегауретера у плода, алгоритма ведения беременной женщины и дородовой консультации детского хирурга обуславливало госпитализацию большинства детей с мегауретером достаточно поздно.

Анализ результатов лечения пациентов основной группы подтвердил, что в связи с улучшением антенатальной диагностики увеличилось количество детей, которым удалось верифицировать порок до присоединения инфекционных осложнений.

Разработанные на основании собственных материалов критерии антенатальной диагностики МУ у плода в III триместре беременности (увеличение передне-заднего размера лоханки ≥ 7 мм, достоверная визуализация мочеточника первично и на этапах динамического наблюдения, ослабление почечного кровотока в сравнении с контрлатеральной почкой) позволяют не только поставить диагноз, но и определить показания к пролонгированию или возможному прерыванию беременности при наличии маловодия, тяжёлой степени почечной гипоплазии и сопутствующего синдрома (Prunebelly, инфравезикальная обструкция) до 21 недели гестации.

Золотым стандартом лечения детей с нерефлюксирующим мегауретером в настоящее время остаётся оперативное. Однако малоинвазивные методы лечения в последнее время становятся альтернативой оперативным вмешательствам, поскольку позволяют восстановить уродинамику мочевых путей и купировать инфекционные осложнения уже на ранних сроках. И если в последующем всё же требуется проведение хирургического вмешательства, то предварительное стентирование позволяет отодвинуть сроки оперативной коррекции и даёт возможность провести это в более старшем возрасте с использованием менее травматичных лапаро- или везикоскопических методик.

Преимуществом методики эндоскопического бужирования и стентирования устья мочеточника (в отличие от наружного стентирования) мы считаем возможность не исключать, даже при двустороннем стентировании, мочевой пузырь из акта мочеиспускания, что в период раннего возраста является крайне важным. Кроме того, мочевая система остается «закрытой», что уменьшает риск ее дополнительного инфицирования.

Таким образом, показанием к проведению стентирования являются замедление темпов роста паренхимы почки, нарастание расширения мочеточника в течение первых 2–6 месяцев жизни, рецидивирующие инфекционные осложнения (2 и более), ослабление внутрпочечного кровотока при ЦДК, мозаичность показателей IR, снижение почечной функции по данным DMSA. Очень важным фактором мы считаем определение показателей исходного уровня мочевого TGF- β как показателя не только наличия обструктивного компонента, но и степени тяжести диспластических изменений в почке.

Следует отметить, что у 80 пациентов (91 %) основной группы после стентирования произошло сокращение размеров мочеточника и восстановление уродинамики мочевых путей без проведения дополнительных оперативных вмешательств.

Анализируя результаты стентирования мочеточников, мы обнаружили, что уровень исходного мочевого TGF- β у детей с положительным эффектом от

стентирования в основной группе в среднем колебался от 44 до 72 pg/ml, а у детей, которым в последующем после стентирования потребовалось оперативное лечение, среднее значение составило 174 pg/ml. В обоих случаях данные превышали нормативные показатели ($26,6 \pm 9,3$ pg/ml). У детей, в дальнейшем направленных на хирургическую коррекцию, отмечался высокий исходный уровень TGF- β – выше в 6 раз. Этот показатель может служить предиктором возможного неблагоприятного исхода стентирования.

В основной группе после проведения малоинвазивного лечения в последующем оперативное лечение потребовалось 2 детям. 7 пациентов остались под диспансерным наблюдением.

Проведение оперативных вмешательств показано в том случае, когда имеется органическое препятствие в области уретерovesикального сегмента.

Комплексный междисциплинарный (уролог, нефролог, реабилитолог) подход в лечении данной группы пациентов является обязательным и должен проводиться до 18 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На долю нерефлюксирующего мегауретера приходится 20–40 % всей урологической патологии. Инфекционные осложнения на фоне часто сопровождающей этот порок дисплазии почечной ткани быстро приводит к развитию ХБП, а затем и ХПН. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение позволяет избежать этих грозных осложнений.

Общепризнано, что в настоящее время диагноз может быть поставлен с помощью ультразвукового исследования уже в пренатальном периоде, однако достоверные диагностические критерии еще нуждаются в уточнении. На основании проведенных нами исследований с участием специалистов по лучевой диагностике, проводящих экспертное пренатальное ультразвуковое исследование плода, и детского хирурга-неонатолога определена статистически значимая зависимость чувствительности и специфичности антенатальной УЗ-диагностики мегауретера от количества патологических УЗ-показателей ($p < 0,0001$).

Наличие двух и более показателей с отклонениями обеспечивало прогностическую значимость положительного результата (PVP) 99,1 %. К ним относятся: увеличение передне-заднего размера лоханки ≥ 7 мм, достоверная визуализация мочеточника первично и на этапах динамического наблюдения, ослабление внутрпочечного кровотока в сравнении с контралатеральной почкой.

Применение в клинике разработанных диагностических параметров позволило уже на 16–22 неделе диагностировать у плода наличие мегауретера. Как показал анализ клинического материала, дети с антенатально выявленной патологией в 72 % случаев поступили в клинику для комплексного обследования до присоединения инфекционных осложнений в возрасте 126 ± 57 дней, тогда как пациенты группы сравнения поступили в более старшем возрасте 183 ± 68 дней ($p < 0,001$), и именно наличие инфекционных осложнений служило причиной обследования.

Проведенное комплексное обследование позволило верифицировать диагноз, оценить степень нарушения уродинамики верхних и нижних мочевых путей, функциональное состояние почек, наличие инфекционных осложнений.

Наличие дилатации мочеточника в сочетании с сохранной дифференцировкой паренхимы и нормальной внутрпочечной гемодинамикой расценено как функциональное. Эти 54 пациента остались под наблюдением.

Расширение мочеточника более 9 ± 3 мм, его извитость, утолщение стенок до 4–5 мм и их слоистость, снижение дифференцировки паренхимы, ослабление кровотока, мозаичные показатели IR – 0,82–0,63–0,58, положительная диуретическая проба явились признаками органического препятствия в области уретерovesикального соустья и послужили показанием к первичной уретеронеоимплантации у 17 детей.

Альтернативой оперативным вмешательствам, на наш взгляд, являются малоинвазивные эндохирургические манипуляции (эндоскопическое бужирование и стентирование дистальных отделов мочеточников), целесообразность которых подтверждена результатами клинической оценки и многофакторного регрессивного анализа.

Инфекционные осложнения, исходный диаметр мочеточника и процент снижения функции почек по данным статической ренографии являются независимыми факторами плохого прогноза и должны учитываться при принятии решения о тактике лечения. Ориентируясь в выборе метода внутреннего стентирования на полученные данные, мы получили положительный результат в основной группе у 78 пациентов (90 %).

Уровень исходного мочевого TGF- β у детей с положительным эффектом от стентирования в основной группе в среднем колебался от 44 до 72 pg/ml, а у детей, которым в последующем после стентирования потребовалось оперативное лечение, среднее значение составило 174 pg/ml. В обоих случаях данные превышали нормативные показатели ($26,6 \pm 9,3$ pg/ml) –

$p \leq 0,001$. Этот показатель можно рассматривать как предиктор возможного неблагоприятного исхода после стентирования.

Анализ результатов лечения подтвердил эффективность внутреннего стентирования мочеточника при НРМУ. Метод является максимально щадящим для пациентов и позволяет улучшить уродинамику верхних мочевых путей, купировать инфекционные осложнения и создать благоприятные условия для сохранения почечной функции.

ВЫВОДЫ

1. Анализ результатов антенатальной диагностики позволил сформулировать основные диагностические критерии мегауретера у плода в III триместре беременности, к которым относятся: увеличение передне-заднего размера лоханки ≥ 7 мм, достоверная визуализация мочеточника первично и на этапах динамического наблюдения, ослабление почечного кровотока в сравнении с контрлатеральной почкой, а также определить характер дальнейшей маршрутизации пациента

2. Многофакторный регрессионный анализ выявил независимые прогностические факторы (исходный диаметр мочеточника, процент снижения функции почек по данным DMSA, наличие инфекционных осложнений) и позволил обосновать применение метода бужирования и стентирования мочеточника при нерефлюксирующем мегауретере

3. Исходный уровень мочевого TGF- β можно рассматривать как предиктор эффективности лечения. Прогностически благоприятный исход эндоскопической коррекции прогнозируем при исходном уровне от $44,8 \pm 7,2$ pg/ml до $72,3 \pm 7,6$ pg/ml, более высокий уровень мочевого TGF- β ($174 \pm 31,6$ pg/ml) является показанием к хирургической коррекции

4. Разработанный диагностический и лечебный протокол, основанный на данных пренатальной диагностики и постнатального обследования, позволяет дифференцированно подойти к выбору метода лечения и получить успешные результаты

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении пренатальных признаков мегауретера у плода по результатам УЗИ на этапе женской консультации беременная женщина нуждается в проведении УЗИ экспертного класса с последующей консультацией детского хирурга до 21 недели гестации

2. При антенатальном выявлении признаков мегауретера у плода с уменьшением размеров почек в сочетании с маловодием, синдромом «сливового живота» до 21–22 недели гестации необходимо проведение пренатального консилиума, на котором супружеская пара должна быть информирована о высоком риске рождения ребенка с выраженным нарушением функции почек и последующей инвалидизацией

3. Все пациенты с антенатально выявленными признаками мегауретера нуждаются в дальнейшем наблюдении и обследовании. Соблюдение постнатального диагностического протокола помогает определить правильную маршрутизацию пациента и выбор наиболее оптимального метода лечения.

4. Метод эндоскопического стентирования мочеточника является альтернативой оперативным вмешательствам и длительной антибактериальной терапии

5. Всем детям с мегауретером требуется длительное диспансерное наблюдение. Учитывая возможность формирования ХБП, постоянное наблюдение и лечение у нефролога (контроль за степенью мочевого синдрома, оценка СКФ и функционального состояния почек по данным изотопного исследования и ультразвуковой доплерографии почечных сосудов) является обязательным

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БАУП** – Британская ассоциация урологов-педиатров
ДГ – доплерография
ДТПК – диэтиленetriаминпентауксусная кислота
ДУЗИ – диуретическое ультразвуковое исследование
ИГХИ – иммуногистохимия
ИДМ – импульсно-волновая доплерометрия
ИКК – интерстициальные клетки Кахаля
ИР – индекс резистентности
КТ – компьютерная томография
МУ – мегауретер
МЦУГ – микционная цистоуретрография
МВП – мочевыводящие пути
МВС – мочевыводящая система
НРМУ – нерефлюксирующий мегауретер
ОМУ – обструктивный мегауретер
ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс
ПОМУ – первичный обструктивный мегауретер
РРГ – радиоизотопная ренография
РФП – радиофармацевтический препарат
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
УВС – уретерovesикальное соустье
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХБП – хроническая болезнь почек
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ЦДК – цветное доплеровское картирование
ЧЛС – чашечно-лоханочная система
ЭУ – экскреторная урография
TGF- β – трансформирующий фактор роста бета
VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаменко, О.Б. Стеноз дистального отдела мочеточника как одна из форм обструктивного уретерогидронефроза у детей / О.Б. Адаменко, Э.А. Поткина // Детская хирургия. – 2009. – № 1. – С. 4–9.
2. Айнакулов, А.Д. Дифференцированный подход к лечению первичного обструктивного мегауретера / А.Д. Айнакулов, Б.М. Майлыбаев // Детская хирургия. – 2014. – Т.18. – № 5. – С. 16–18.
3. Бабанин, И.Л. Обоснование и эффективность эндохирургического лечения обструктивного мегауретера у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.35 / Бабанин Игорь Леонидович. – М., 1997. – 26 с.
4. Баженов, И.В. Опыт малоинвазивных ретроперитонео-скопических (РПС) операций на мочеточнике при мегауретере / И.В. Баженов, К.Н. Истокский, П.Н. Давыдкин, И.Е. Берестецкий // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 14. – С. 34–36.
5. Баженов, В.И. Клинические реабилитационные мероприятия после малоинвазивных реконструктивно-пластических операций на нижней трети мочеточника / И.В. Баженов, К.Н. Истокский, И.Е. Берестецкий, П.Н. Давыдкин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 2. – С. 23–27.
6. Баженов, И.В. Уродинамика нижних мочевыводящих путей при обструктивном мегауретере у взрослых / И.В. Баженов, К.Н. Истокский, Е.С. Филиппова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – № 2. – С. 10–14.
7. Байбарина, Е.М. Совершенствование ранней хирургической помощи детям с врожденными пороками развития / Е.М. Байбарина, Д.Н. Дегтярев, Ю.И. Кучеров, Ю.В. Жиркова, Е.М. Хаматханова, Ю.Л. Подуровская, Е.И. Дорофеева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 2. – С. 12–19.
8. Буркин, А.Г. Радионуклидное определение транзита мочи по мочеточникам у детей с обструктивными уропатиями / А.Г. Буркин, С.П. Яцык, Д.К. Фомин, О.А. Борисова // Педиатрическая фармакология. – 2011. – № 35. – С. 118–121.

9. Горемыкин, И.В. Оценка активности хронического обструктивного пиелонефрита у детей с врожденным мегауретером с использованием биомаркеров воспаления, ангиогенеза и фиброгенеза / И.В. Горемыкин, Е.И. Краснова, Л.А. Дерюгина, Н.Б. Захарова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – № 1. – С. 54–57.

10. Грона, В.Н. Диагностика мегауретера и пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей раннего возраста / В.Н. Грона, В.Н. Мальцев, А.А. Щербинин, А.В. Щербинин, С.А. Фоменко, С.Е. Марков, П.А. Лепихов // Здоровье ребенка. – 2007. – № 3. – С. 93–96.

11. Гуревич, А.И. Комплексная ультразвуковая диагностика обструктивных уропатий у детей раннего возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.19 / Гуревич Анжелика Иосифовна. – М., 2006. – 48 с.

12. Данелян, Л.Г. Экспрессия кислого глиального белка фибриллярного белка в эндокарде, интерстициальных клетках сердца, подобных клеткам Кахаля, и периваскулярных структурах селезенки / Л.Г. Данелян, Р. Гебхарт, Г.К. Бунятян // Нейрохимия. – 2008. – Т. 25. – № 4. – С. 327–330.

13. Делягин, В.М. Оптимизация клинических исследований и визуализирующих методик при патологии почек у детей и подростков / В.М. Делягин, И.А. Исмаилова // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – № 3. – С. 140–142.

14. Дерюгина, Л.А. «Фатальные» пороки почек и мочевыделительной системы плода. Перинатальная диагностика – трудные решения / Л.А. Дерюгина, А.А. Чураков, Е.И. Краснова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – С. 92.

15. Довлатян, А.А. Оперативное лечение нервно-мышечной дисплазии мочеточника / А.А. Довлатян // Урология. – 2005. – № 3. – С. 38–43.

16. Зашихин, А.А. К вопросу локализации интерстициальных клеток Кахаля в составе гладкой мускулатуры различных органных систем / А.А. Зашихин, Ю.В. Агафонов, А.Ю. Любезнова // Экология человека. – 2012. – № 3. – С. 56–58.
17. Зоркин, С.Н. Новые аппаратные и медикаментозные технологии последнего десятилетия в детской урологии / С.Н. Зоркин, И.В. Казанская, А.Ю. Павлов, Д.И. Тарусин // Детская хирургия. – 2014. – № 6. – С. 45–49.
18. Иванов, Н.М. Морфология стенки мочеточника и его интрамурального нервного аппарата при уретерогидронефрозе / Н.М. Иванов, И.А. Юсупов // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 5. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.rae.ru.
19. Истокский, К.Н. Современные малоинвазивные технологии в лечении стриктур нижней трети мочеточника / К.Н. Истокский // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 2. – С. 255–260.
20. Калигин, М.С. Экспрессия рецептора фактора стволовых клеток (c-kit) в ходе развития внутренних органов человека / М.С. Калигин, А.А. Гумерова, М.А. Титова, И.М. Газизов, Т.С. Сметанникова, Д.И. Андреева, А.П. Киясов // Морфологические ведомости. – 2008. – Т.1, № 1–2. – С. 63–66.
21. Кирпатовский, В.И. Спонтанная ритмическая активность органов мочевой системы: роль интерстициальных клеток, биологическая значимость, патолофизиологические аспекты / В.И. Кирпатовский, Е.В. Фролова, О.Н. Надточий // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. – Т.2. – С. 70–77.
22. Краснова, Е.И. Диагностика тяжести поражения мочевыделительной системы у детей с врожденным мегауретером с использованием биологических маркеров мочи / Е.И. Краснова, Л.А. Дерюгина, Н.Б. Захарова // Практическая медицина. – 2012. – № 7. – С. 54.
23. Краснова, Е.И. Критерии оценки тяжести поражения мочевыделительной системы у детей с врожденным мегауретером: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.19 / Краснова Елена Ивановна. – М., 2012. – 26 с.

24. Краснова, Е.И. Маркеры мезенхимальной дисплазии при врожденном обструктивном мегауретере у детей / Е.И. Краснова, Л.А. Дерюгина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 3. – С. 90–95.

25. Краснова, Е.И. Оценка тяжести уродинамической обструкции у детей с врожденным мегауретером на основании исследования биомаркеров мочи / Е.И. Краснова, Л.А. Дерюгина, Н.Б. Захарова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8. – С. 96–100.

26. Краснова Е.И. Рентгенанатомические особенности мочеточников с различной сократительной функцией при врожденном нерефлюксирующем мегауретере у детей / Е.И. Краснова, Л.А. Дерюгина, Г.В. Головченко, Т.А. Чапурина // Вестник Российского научного центра рентгенрадиологии Минздрава России. – 2012. – № 12. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/kras_v12.htm.

27. Лакомова, Д.Ю. Ранняя диагностика и прогнозирование нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23 / Лакомова Дарья Юрьевна. – Саратов, 2011. – 25 с.

28. Левитская, М.В. Дифференциальный подход к лечению нерефлюксирующего мегауретера у новорожденных / М.В. Левитская, Н.В. Голоденко, Т.В. Красовская, А.И. Гуревич, А.В. Федина, З.Ю. Кузнецова. // Детская хирургия. – 2003. – № 6. – С. 22–25.

29. Леонова, Л.В. Патологическая анатомия врожденных обструктивных уropатий у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.15 / Леонова Людмила Васильевна. – М., 2009. – 54 с.

30. Лолаева, Б.М. Дифференциальная диагностика патологических состояний мочеточнико-пузырного сегмента, обусловленных функциональными и органическими поражениями у новорожденных и грудных детей / Б.М. Лолаева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 3. – С. 118–199.

31. Лолаева, Б.М. Сравнительная оценка результатов хирургического лечения мегауретера у детей / Б.М. Лолаева // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – № 1. – С. 113–114.

32. Лолаева, Б.М. Дифференциальная ультразвуковая диагностика обструктивных уropатий у плода / Б.М. Лолаева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 2. – С. 100–102.

33. Лолаева, Б.М. Отдаленные результаты хирургической коррекции первичных обструктивных форм мегауретера у детей раннего возраста / Б.М. Лолаева // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2011. – № 19. – С. 90–93.

34. Лолаева, Б.М. Хирургическое лечение мегауретера у грудных детей / Б.М. Лолаева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 6. – С. 94–96.

35. Лолаева, Б.М. Цитокиновый профиль у детей раннего возраста при мегауретере, осложненном пиелонефритом / Б.М. Лолаева, И.Ш. Джелише // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 2. – С. 80–82.

36. Лопаткин, Н.А. Результаты коррекции пороков развития верхних мочевых путей у взрослых, подвергшихся оперативным вмешательствам в детстве / Н.А. Лопаткин, А.Г. Пугачев, И.Н. Москалев, Ю.В. Кудрявцев, В.И. Кирпатовский // Урология. – 1998. – № 1. – С. 38–42.

37. Меновщикова, Л.Б. Оценка состояния верхних мочевых путей при обструктивных уropатиях у детей и способы коррекции выявленных нарушений: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.35 / Меновщикова Людмила Борисовна. – М., 2004. – 194 с.

38. Меновщикова, Л.Б. Малоинвазивный метод лечения нерефлюксирующего мегауретера у младенцев / Л.Б. Меновщикова, М.В. Левицкая, А.И. Гуревич, З.В. Бетанов, Ю.В. Петрухина, Т.А. Складорова // Пермский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 19–24.

39. Морозов, Д.А. Изменения цитокинового профиля у детей с обструктивными уropатиями / Д.А. Морозов, А.А. Свистунов, О.Л. Морозова, В.В. Моррисон // Материалы I Российского съезда детских урологов. – М., 2008. – С. 16–17.

40. Морозов, Д.А. Биомаркеры воспаления у детей с обструктивными уropатиями / Д.А. Морозов, А.А. Свистунов, О.Л. Морозова, Н.Б. Захарова, Б.В. Долгов, Ф.К. Напольников, Н.К. Шахпазян, Д.Ю. Лакомова // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 69–74.

41. Мудрая, И.С. Функциональное состояние верхних мочевых путей при урологических заболеваниях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.35 / Мудрая Ирина Сергеевна. – М., 2002. – 50 с.

42. Нуров, Р.М. Хирургическое лечение мегауретера новорожденных и детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.35 / Нуров Рустам Маджидович. – СПб., 1999. – 21 с.

43. Ольхова, Е.Б. Современные методы диагностики рефлюкснефропатии у детей / Е.Б. Ольхова, Е.М. Крылова // Педиатрия. – 2001. – № 6. – С. 94–99.

44. Осипов, И.Б. Результаты реимплантации мочеточника ниппельным методом при врожденном обструктивном мегауретере терминальной стадии / И.Б. Осипов, А.А. Федоткина, Д.А. Лебедев, С.Т. Агзамходжаев // Профилактическая и клиническая медицина. – 2013. – № 3. – С. 36–38.

45. Прилуцкий, А.С. Клинико-лабораторные параллели при мегауретере у детей раннего возраста / А.С. Прилуцкий, В.Н. Грона, А.А. Щербинин, В.Н. Мальцев, А.В. Щербинин, С.А. Фоменко, С.Е. Марков // Здоровье ребенка. – 2010. – № 3. – С. 103–105.

46. Пугачев А.Г. Детская урология: руководство для врачей / А.Г. Пугачев. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 832 с.

47. Разин М.П. Врожденные обструктивные уropатии и вторичный пиелонефрит у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 / Разин Максим Петрович. – Пермь, 2007. – С. 6–38.

48. Сабирзянова, З.Р. Диуретическая сонография как метод оценки уродинамики при различных формах обструктивного мегауретера у детей раннего возраста // З.Р. Сабирзянова, И.В. Казанская, И.Л. Бабанин // Актуальные проблемы педиатрии: материалы IX Конгресса педиатров России. – М., 2004. – С. 176–177.

49. Сабирзянова, З.Р. Лечение обструктивного мегауретера у детей / З.Р. Сабирзянова // Здравоохранение ПФО. – 2004. – С. 129–130.

50. Сабирзянова, З.Р. Нарушения сократительной способности мочевого пузыря при обструктивном мегауретере и возможности их коррекции у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.35 / Сабирзянова Зухра Рустамовна. – М., 2004. – 27 с.

51. Симонян, Г.В. Анатомо-функциональное состояние мочевого пузыря после реконструктивно-пластических операций на пузырно-мочеточниковом сегменте: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23 / Симонян Геворг Варужанович. – М., 2012. – 28 с.

52. Туриева, М. Диагностика органических и функциональных нарушений мочеточничко-пузырного сегмента (МПС) при обструктивном мегауретере у детей до одного года / М. Туриева, Л. Цховребова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – Т.13, № 1. – С. 143–144.

53. Хворостов, П.Н. Обструктивная уropатия / П.Н. Хворостов, С.Н. Зоркин, П.Е. Смирнов // Урология. – 2005. – №4. – С. 73–76.

54. Ческис, А.Л. Оперативная коррекция первичных неретрофлюксирующих форм мегауретера у детей и ее отдаленные результаты / А.Л. Ческис, В.И. Виноградов, Л.В. Леонова, К.М. Аль-Кадри // Урология. — 2004. – № 2. – С. 59–64.

55. Ческис, А.Л. Отдалённые результаты оперативной коррекции первичных неретрофлюксирующих форм мегауретера у детей / А.Л. Ческис, В.А. Бычков, В.И. Виноградов, Л.В. Леонова, К.М. Аль-Кади // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2004. – № 1. – С. 63–67.

56. Шамов, Б.К. Современные взгляды на патогенез формирования мегауретера у детей / Б.К. Шамов, С.М. Шарков, С.П. Яцык // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – № 6. – С. 123–124.

57. Шамов, Б.К. Серологические маркеры фиброобразования при мегауретере у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.19 / Шамов Борис Константинович. – М., 2011. – 26 с.

58. Шамсиев, А.М. Эффективность эндохирургического лечения обструктивных уропатий у детей / А.М. Шамсиев, Э.С. Данияров, И.Л. Бабанин, Ж.А. Шамсиев, Ш.Ш. Ибрагимов // Детская хирургия. – 2012. – № 4. – С. 4–6.

59. Юшко, Е.И. Мегауретер у детей: терминология, классификация, клиника, диагностика, лечение / Е.И. Юшко // Вестник ВГМУ. – № 4. – 2006. – С. 1–9.

60. Юшко, Е.И. Оптимизация диагностики и лечебной тактики при первичном мегауретере у детей / Е.И. Юшко // Урология. – 2007. – № 3. – С. 81–87.

61. Юшко, Е.И. Классификация и этиопатогенез первичного обструктивного мегауретера у детей / Е.И. Юшко // Урология. – 2012. – № 4. – С. 98–103.

62. Abou Youssif T.M., Fahmy A., Rashad H., Atta M.A. The embedded nipple: an optimal technique for re-implantation of primary obstructed megaureterin children // Arab. J. Urol. – 2016. – V. 14(2). – P. 171–77.

63. Ahmadi O., Nicholson M. de L., Gould M.L., Mitchell A., Stringer M.D. Interstitial cells of Cajal are present in human extrahepatic bile ducts // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2010. – V. 25. – P. 277–285.

64. Aksnes G., Imaji R., Dewan P.A. Primary megaureter: results of surgical treatment // ANZ. S. Surg. – 2002. – V. 72, № 12. – P. 877–880.

65. Al-Marhoon M.S., Venkiteswaran K.P., Shareef O.W. Urolithiasis in an adult with primary obstructive megaureter: a case report // *Oman. Med. J.* – 2013. – V. 28(5). – P. 357–359.
66. Almeida G.L., Busato W.F., de Cobelli O. Totally laparoscopic repair of primary obstructive megaureter with pyeloplasty, complete excisional tailoring and nonrefluxing ureteral reimplantation // *Actas. Urol. Esp.* – 2014. – V. 38(2). – P. 127–132.
67. Anderson, C.B., Tanaka S.T., Pope J.C., Adams M.C., Brock J.W., Thomas J.C. Acute pain crisis as a presentation of primary megaureter in children // *Journal of pediatric urology.* – 2012. – V.8. – P. 254–257.
68. Anheuser P., Kranz J., Steffens J., Beetz R. Primary megaureter // *Urologe A.* – 2013. – V. 52(1). – P. 33–8.
69. Arena F., Baldari S., Proietto F., Centorrino A., Scalfari G., Romeo G. / Conservative treatment in primary neonatal megaureter // *European J. Pediatric surgery.* – 1998. – Vol. 6. – P. 347–351.
70. Arena S., Magno C., Montalto A.S., Russo T., Mami C., Baldari S., Romeo C., Arena F. Long-term follow-up of neonatally diagnosed primary megaureter: rate and predictors of spontaneous resolution // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 2012. – V. 46(3). – P. 201–207.
71. Barbancho, D.C. Is effective the initial management of primary nonrefluxing megaureter with double-J stent? / D.C. Barbancho, A.G. Fraile, R.T. Sanchez // *Cir Pediatr.* – 2008. – V. 21(1). – P. 32–36.
72. Beurton D. Le mega-uretère obstructif primitif de l'enfant et de l'adulte // *Journal d Urologie.* – 1983. – V. 89(6). – P. 375–457.
73. Bradling A.F., McCloskey K.D. Mechanism of disease: specialized interstitial cells of the urinary tract – an assessment of current knowledge // *Nat. Clin. Pract. Urol.* – 2005. – V. 2. – P. 546–554.

74. Bujons A., Saldaña L., Caffaratti J., Garat J.M., Angerri O., Villavicencio H. / Can endoscopic balloon dilation for primary obstructive megaureter be effective in a long-term follow-up? // *J. Pediatr. Urol.* – 2015. – V. 11(1). – P.37.

75. Canning D.A. Re: British Association of Paediatric Urologists Consensus Statement on the Management of the Primary Obstructive Megaureter // *J. Urol.* – 2015. – V. 194(2). – P. 518.

76. Capozza N., Torino G., Nappo S., Collura G., Mele E. Primary obstructive megaureter in infants: our experience with endoscopic balloon dilation and cutting balloon ureterotomy // *J. Endourol.* – 2015. – V. 29(1). – P. 1–5.

77. Cardoso Braz P., Ghilardi Leão F., Quintino de Souza Leão J., Silveira Onofre L., Machado Campos de Oliveira G., Carnevale J., Miguélez Lago C. / Ureteral meatotomy as an option in the management of primary obstructive megaureter in neonates and infants // *Arch. Esp. Urol.* – 2017. – V. 70(3). – P. 349–356.

78. Carroll D., Chandran H., Joshi A., McCarthy L.S.L., Parashar K. Endoscopic placement of double-J ureteric stents in children as a treatment for primary obstructive megauretee // *Urol. Ann.* – 2010. – V. 2(3). – P. 114–118.

79. Casal Beloy I., Somoza Argibay I., García González M., García Novoa M.A., Míguez Fortes L.M., Dargallo Carbonell T. Endoscopic balloon dilatation in primary obstructive megaureter: long-term results // *J. Pediatr. Urol.* – 2018. – V. 14(2). – P. 167.

80. Castagnetti M., Cimador M., Sergio M., Double-J stent insertion across vesicoureteral junctione is it a valuable initial approach in neonates and infants with severe primary nonrefluxingmegaureter? // *Urology.* – 2006. – V.68(4). – P.870–875.

81. Chandrasekharam V.V. Laparoscopic undiversion of end ureterostomy: a novel technique // *J. Pediatr. Urol.* – 2015. – V.11(3). – P.161–163.

82. Chedgy E.C. BAPU consensus statement on the management of the primary obstructive megaureter // *J. Pediatr. Urol.* – 2014. – V. 10(4). – P. 787.

83. Chertin B., Pollack A., Koulikov D., Rabinowitz R., Shen O., Hain D., Hadas-Halpren I., Shenfeld O.Z., Farkas A. Long-term follow up of antenatally diagnosed megaureters // *Journal of Pediatric Urology*. – 2008. – V.4. – P. 188–191.
84. Cozzi F., Madonna L., Maggi E., Piacenti S., Bonanni M., Roggini M., Capocaccia P., Pachí A. Management of primary megaureter in infancy // *Journal of Pediatric Surgery*. – 1993. – V. 28(8). – P. 1031–1033.
85. Cussen L.J. The morphology of congenital dilatation of the ureter: intrinsic ureteral lesions // *Australian and New Zealand Journal of Surgery*. – 1971 Nov. – V. 41(2). – P. 185–94.
86. Demirtaş A., Sahin N., Akınsal E.C., Ekmekçioğlu O., Tatlışen A. Primary obstructive megaureter with giant ureteral stone: a case report // *Case Rep. Urol.* – 2013. – V. 2013. – P. 198592.
87. Di Benedetto A., Arena S., Nicotina P.A., Mucciardi G., Galì A., Magno C. Pacemakers in the upper urinary tract // *Neurourol. Urodyn.* – 2013. – V. 32(4). – P. 349–53.
88. Di Renzo D., Aguiar L., Cascini V., Di Nicola M., McCarten K.M., Ellsworth P.I., Chiesa P.L., Caldamone A.A. Long-term followup of primary nonrefluxing megaureter // *J. Urol.* – 2013. – V. 190(3). – P. 1021–1026.
89. Doraiswamy N.V., Bader M.S. Pelviureteric obstruction in children treated by retrograde ureteroplasty // *British Journal of Urology*. – 1989. – V. 63(2). – P. 141–143.
90. Doudt A.D., Pusateri C.R., Christman M. Endoscopic Management of Primary Obstructive Megaureter: A Systematic Review // *J. Endourol.* – 2018. – V. 32(6). – P. 482–487.
91. Farrugia M.K., Steinbrecher H.A., Malone P.S. The utilization of stents in the management of primary obstructive megaureters requiring intervention before 1 year of age // *J. of Pediatric Urology*. – 2011. – V. 7. – P. 198–202.

92. Farrugia M.K., Hitchcock R., Radford A., Burki T., Robb A., Murphy F. British Association of Paediatric Urologists consensus statement on the management of the primary obstructive megaureter // British Association of Paediatric Urologists. *J. Pediatr. Urol.* – 2014. – V. 10(1). – P. 26–33.

93. Fausone-Pellegrini M.S. Interstitial cells of Cajal: once negligible players, now blazing protagonists // *Ital. J. Anat. Embryol.* – 2005. – V. 110(1). – P. 11–31.

94. Fragoso A.C., Steyaert H., Arnaud P., Esposito C., Estevo-Costa J., Valla J.S. Minimal access surgery in the management of pediatric urolithiasis // *Transl. Pediatr.* – 2016. – V. 5(4). – P. 262–265.

95. García-Aparicio L., Blázquez-Gómez E., Martín O., Palazón P., Manzanares A., García-Smith N., Bejarano M., de Haro I., Ribó J.M. Use of high-pressure balloon dilatation of the ureterovesical junction instead of ureteral reimplantation to treat primary obstructive megaureter: is it justified? // *J. Pediatr. Urol.* – 2013. – V. 9(6 Pt B). – P. 1229–1233.

96. García-Aparicio L., Blázquez-Gómez E., de Haro I., García-Smith N., Bejarano M., Martín O., Rodo J. Postoperative vesicoureteral reflux after high-pressure balloon dilation of the ureterovesical junction in primary obstructive megaureter. Incidence, management and predisposing factors // *World J. Urol.* – 2015. – V. 33(12). – P. 2103–2106.

97. García-Aparicio L., Blázquez-Gómez E., Martín O., Krauel L., de Haro I., Rodó J. Bacterial characteristics and clinical significance of ureteral double-J stents in children // *Actas Urol. Esp.* – 2015. – V. 39(1). – P. 53–56.

98. Gundeti M.S., Boysen W.R., Shah A. Robot-assisted Laparoscopic Extravesical Ureteral Reimplantation: Technique Modifications Contribute to Optimized Outcomes // *Eur. Urol.* – 2016. – V. 70(5). – P. 818–823.

99. Hashitani H., Lang R.J. Function of ICC-like cells in the urinary tract and male genital organs // *J. Cell. Mol. Med.* – 2010. – V. 14, № 6A. – P. 1199–1211.

100. Hellstrom M., Hjalmas K., Jacobsson B., Jodal U., Oden A. Normal ureteral diameter in infancy and childhood // *Acta Radiologica: Diagnosis*. – 1985. – V 26(4). – P. 433–439.

101. Hemal A.K., Ansari M.S., Doddamani D., Gupta N.P. Symptomatic and complicated adult and adolescent primary obstructive megaureter – indications for surgery: analysis, outcome, and follow-up // *Urology*. – 2003. – Vol. 61. – P. 703–707.

102. Hodges S.J., Werle D., McLorie G., Atala A. Megaureter // *Scientific World Journal*. – 2010. – V.10. – P. 603–612.

103. Hoquétis L., Le Mandat A., Bouali O., Ballouhey Q., Mouttalib S., Moscovici J., Galinier P. Primary obstructive megaureters: long-term follow-up // *Prog. Urol.* – 2013. – V. 23(7). – P. 470–473.

104. Hoxha A., Calligaro A., Di Poi E., Peccatori S., Favaro M., Del Ross T., Ramonda R., Grava C., Raffener B., Ravagni P., De Vita S., Ruffatti A. Pregnancy and foetal outcomes following anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a prospective multicentre study // *Joint Bone Spine*. – 2017. – V. 84(2). – P. 169–173.

105. Huizinga J.D., Faussonne-Pellegrini M.S. About the presence of interstitial cells of Cajal outside the musculature of the gastrointestinal tract // *J. Cell. Mol. Biol.* – 2005. – V. 9. – № 2. – P. 468–473.

106. Jantunen M.E., Siitonen A., Ala-Houhala M., Ashorn P., Föhr A., Koskimies O., Wikström S., Saxén H. Predictive factors associated with significant urinary tract abnormalities in infants with pyelonephritis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2001. – V. 20(6). – P. 597–601.

107. Johnston L., Woolsey S., Cunningham R.M., O'Kane H., Duggan B., Keane P., McCloskey K.D. Morphological Expression of KIT Positive Interstitial Cells of Cajal in Human BladderL // *The Journal of Urology*. – 2010. – V. 184. – P. 370–377.

108. Juszczak K., Maciukiewicz P., Drewa T., Thor P.J. Cajal-like interstitial cells as a novel target in detrusor overactivity treatment: true or myth? // *Cent. European J. Urol.* – 2014. – V.66(4). – P.413–417.

109. Kaefer M., Mazels M. Obstructed megaureter in the newborn-Repair by temporary refluxing megaureterreimplantation // *J. Pediatr. Urol.* – 2015. – V. 11(3). – P. 110–112.

110. Kang H.J., Lee H.Y., Jin M.H., Jeong H.J., Han S.W. Decreased interstitial cells of Cajal-like cells, possible cause of congenital refluxing megaureters: histopathologic differences in refluxing and obstructive megaureters // *Urology.* – 2009. –V. 74. – P. 318–323.

111. Kanno K., Andou M., Oyama K., Yanai S., Shirane A., Nakajima S., Ebisawa K., Hada T., Ota Y. Laparoscopic Ureteral Reimplantation for Obstructive Megaureter with Deeply Infiltrating Endometriosis // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2018. – V. 25(3). – P. 372–373.

112. Kart Y., Karakuş O.Z., Ateş O., Hakgüder G., Olguner M., Akgür F.M. Altered expression of interstitial cells of Cajal in primary obstructive megaureter // *Journal of Pediatric Urology.* – 2013. – V. 9. – P. 1028–1031.

113. Kassite I., Braïk K., Morel B., Villemagne T., Szwarc C., Maakaroun Z., Cook A.R., Lardy H., Binet A. High pressure balloon dilatation of the ureterovesical junction in primary obstructive megaureter: Infectious morbidity // *Prog. Urol.* – 2017. – V. 27(10). – P. 507–512.

114. Keating M.A., Escala J., Snyder H.M. 3rd, Heyman S., Duckett J.W. Changing concepts in management of primary obstructive megaureter // *J. Urol.* – 1989. – Vol. 142. – P. 636–640.

115. Khan A., Rahiman M., Verma A., Bhargava R. Novel technique of laparoscopic extravesical ureteric reimplantation in primary obstructive megaureter // *Urol. Ann.* – 2017. – V. 9(2). – P. 150–152.

116. King L.R. Megaloureter: definition, diagnosis and management // *J. Urol.* – 1980. – V.123, № 2. – P. 222–223.

117. Komasa L., Bryks-Laszowska A., Sroka M., Gołębiewski A., Czauderna P. A unique defect-persistent posterior cloaca: an example of staged genito-urinary and digestive tract reconstruction with an alternative vaginal creation using the urinary bladder wall // *Int. J. Urol.* – 2017. – V. 24(6). – P. 468–471.

118. Landa-Juárez S., Guerra-Rivas A., Salgado-Sangri R., Castillo-Fernandez A.M., de la Cruz-Yañez H., Garcia-Hernandez C. Laparoscopic ureterovesical repair for megaureter treatment // *Cir Cir.* – 2017. – V. 85(3). – P. 196–200.

119. Lang R.J., Tonta M.A., Zoltowski B.Z., Meeker W.F., Wendt I., Parkington H.C. Pyeloureteric peristalsis: role of atypical smooth muscle cells and interstitial cells of Cajal-like cells as pacemakers // *J. Physiol.* – 2006. – V. 576(Pt 3). – P. 695–705.

120. Liu H.Y., Dhillon H.K., Yeung C.K., Diamond D.A., Duffy P.G., Ransley P.G. Clinical outcome and management of prenatally diagnosed primary megaureters // *J. Urol.* – 1994. – Vol. 152. – P. 614–617.

121. Liu W., Du G., Guo F., Ma R., Wu R. Modified ureteral orthotopic reimplantation method for managing infant primary obstructive megaureter: a preliminary study // *Int. Urol. Nephrol.* – 2016. – V. 48(12). – P. 1937–1941.

122. Liu X., Liu J.H., Zhang D.Y., Hua Y., Lin T., Wei G.H., He D.W. Retrospective study to determine the short-term outcomes of a modified pneumovesical Glenn-Anderson procedure for treating primary obstructing megaureter // *J. Pediatr. Urol.* – 2015. – V. 11(5). – P. 266.

123. Lopez M., Gander R., Royo G., Varlet F., Asensio M. Laparoscopic-Assisted Extravesical Ureteral Reimplantation and Extracorporeal Ureteral Tapering Repair for Primary Obstructive Megaureter in Children. // *J. Laparoendosc Adv. Surg. Tech A.* – 2017. – V. 27(8). – P. 851–857.

124. Matsui F., Shimada K., Matsumoto F., Yazawa K., Matsuyama S., Ito T. Utilizing an Umbilical Ligament for Complex Ureteroneocystostomy // *Urology*. – 2016. – V. 90. P. 213–216.
125. Mcheik J.N., Levard G. Reflux vesico-ureteral: diagnostic et prise en charge chez l'enfant // *Prog. Urol.* – 2002. – V.12, № 4. – P. 646–650.
126. McLellan D.L., Retik A.B., Bauer S.B., Diamond D.A., Atala A., Mandell J., Lebowitz R.L., Borer J.G., Peters C. A Rate and predictors of spontaneous resolution of prenatally diagnosed primary nonrefluxing megaureter // *J. Urol.* – 2002. – V. 168. – P. 2177–2180.
127. Mehnert U., Nehiba M. Neuro-urological dysfunction of the lower urinary tract in CNS diseases: pathophysiology, epidemiology, and treatment options // *Urologe A*. – 2012. – V. 51(2). – P. 189–197.
128. Metzger R., Schuster T., Till H., Franke F.E., Dietz H.G. Cajal-like cells in the upper urinary tract: comparative study in various species // *Pediatr. Surg. Int.* – 2005. – V. 21. – P. 169–174.
129. Metzger R., Neugebauer A., Rolle U., Böhlig L., Till H. C-kit receptor (CD117) in the porcine urinary tract // *Pediatr. Surg. Int.* – 2008. – V. 24(1). – P. 67–76.
130. Nagy V., Baca M., Boor A. Primary obstructed megaureter (POM) in children // *Bratisl. Lek. Listy*. – 2013. – V. 114(11). – P. 650–656.
131. Nayyar R., Khattar N., Sood R., Kumar M. Diverticulocystoplasty with bilateral ureteric reimplantation: management in a rare case of combined congenital large paraureteric diverticulum with bilateral obstructive megaureter // *Indian J. Surg.* – 2013. – V. 75(Suppl 1). – P. 305–307.
132. Nef S., Neuhaus T.J., Spartà G., Weitz M., Buder K., Wisser J., Gobet R., Willi U., Laube G.F. Outcome after prenatal diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract // *Eur. J. Pediatr.* – 2016. – V. 175(5). – P. 667–676.

133. Oliveira E.A., Diniz J.S., Rabelo E.A., Silva J.M., Pereira A.K., Filgueiras M.T., Soares F.M., Sansoni R.F. Primary megaureter detected by prenatal ultrasonography: conservative management and prolonged follow-up E.A. // *Int. Urol. Nephrol.* – 2000. – V. 32(1). – P. 13–18.

134. Osman F., Romics I., Nyírády P., Monos E., Nádasy G.L. Ureteral motility // *Acta Physiol. Hung.* – 2009. – V. 96(4). – P. 407–426.

135. Ottolenghi A., Campagnola S., Sulpasso M. Should primary megaureter be treated d'emblée in the neonate? // *Zeitschrift fur Kinderchirurgie.* – 1988. – V. 43(3). – P. 154–155.

136. Paula J.S., Souza E.S., Oliveira M.B., Rodrigues Mde L, Garcia S.B. Is the positive c-kit immunostaining associated with the presence of cells analogous to the interstitial cells of Cajal in the ciliary muscle? // *Arq. Bras. Oftalmol.* – 2009. – V. 72(1). – P. 43–46.

137. Peters C.A., Mandell J., Lebowitz R.L., Colodny A.H., Bauer S.B., Hendren W.H., Retik A.B. Congenital obstructed megaureters in early infancy: diagnosis and treatment // *J. Urol.* – 1989. – V. 142. – P. 641–645.

138. Pfister R.C., Hendren W.H. Primary megaureter in children and adults. Clinical and pathophysiologic features of 150 ureters // *Urology.* – 1978. – V. 12(2). – P. 160–76.

139. Prișcă R.A., Loghin A., Gozar H.G., Moldovan C., Moso T., Derzsi Z., Borda A. Morphological aspects and distribution of interstitial cells of Cajal in the human upper urinary tract // *Turk. Patoloji Derg.* – 2014. – V. 30(2). – P. 100–104.

140. Radulović M., Pucar D., Jauković L., Sisić M., Krstić Z., Ajdinović B. Diuretic ^{99m}Tc DTPA renography in assessment of renal function and drainage in infants with antenatally detected hydronephrosis // *Vojnosanit. Pregl.* – 2015. – V. 72(12). – P. 1080–1084.

141. Ranawaka R., Hennayake S. Resolution of primary non-refluxing megaureter: an observational study // *J. Pediatr. Surg.* – 2013. – V. 48(2). – P. 380–383.

142. Romero R.M., Angulo J.M., Parente A., Rivas S., Tardáguila A.R. Primary obstructive megaureter: the role of high pressure balloon dilation // *J. Endourol.* – 2014. – V. 28(5). – P. 517–523.

143. Sáez F., Herrera B., Castillo E., Illescas V., Cantero J.A., Yáñez A., Antuña F., Machuca F.J. Retrocaval non-obstructive ureter and terminal megaureter. Case report // *Arch. Esp. Urol.* – 2015. – V. 68(10). – P. 758–9.

144. Santhalia P.K., Mittal D., Gupta A.K., Jana M. Utility of ureteric jet: a simple yet useful tool for the evaluation of complex urogenital anomaly // *Indian J. Radiol. Imaging.* – 2018. – V. 28(1). – P. 45–48.

145. Shenoy M.U., Rance C.H. Is there a place for the insertion of a JJ stent as a temporizing procedure for symptomatic partial congenital vesico-ureteric junction obstruction in infancy? // *BJU Int.* – 1999. – V. 84(4). – P. 524–525.

146. Shirazi M., Natami M., Hekmati P., Farsiani M. Result of endoureterotomy in the management of primary obstructive megaureter in the first year of life: preliminary report // *J. Endourol.* – 2014. – V. 28(1). – P. 79–83.

147. Shukla A.R., Cooper J., Patel R.P., Carr M.C., Canning D.A., Zderic S.A., Snyder H.M. 3rd. Prenatally detected primary megaureter: a role for extended follow-up // *J. Urol.* – 2005. – V. 173. – P. 1353–1356.

148. Simoni F., Vio L., Pizzini C., Benini D., Fanos V. Megaureter: classification, pathophysiology, and management // *Pediatr. Med. Chir.* – 2000. – V. 22(1). – P. 15–24.

149. Smeulders N., Yankovic F., Chippington S., Cherian A. Primary obstructive megaureter: cutting balloon endo-ureterotomy // *J. Pediatr. Urol.* – 2013. – V. 9(5). – P. 692.

150. Solari V., Piotrowska A.P., Puri P. Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction // *J. Urol.* – 2003. – V. 170. – P. 2420–2422.

151. Suzuki Y., Eirnasson J.I. Congenital Megaureter // *Rev. Obstet. Gynecol.* – 2008. – V. 1(4). – P. 152–153.

152. Tenkorang S., Omana J.P., Mellas S., Tazi F.M., El Ammari J.E., Khallouk A., El Fassi M.J., Farih M.H. Urolithiasis secondary to primary obstructive megaureter in an adult: a case report // *J. Med. Case Rep.* – 2017. – V. 11(1). – P. 177.

153. Torino G., Collura G., Mele E., Garganese M.C., Capozza N. Severe primary obstructive megaureter in the first year of life: preliminary experience with endoscopic balloon dilation // *J. Endourol.* – 2012. – V. 26(4). – P. 325–329.

154. Urbanowicz W., Honkisz I., Sulisławski J., Dobrowolska-Glazar B. The retroperitoneal, inguinal approach to distal part of the ureter // *Cent. European J. Urol.* – 2014. – V. 67(1). – P. 108–111.

155. Vahidi B., Fatourae N., Imanparast A., Moghadam A.N. A mathematical simulation of the ureter: effects of the model parameters on ureteral pressure/flow relations // *J. Biomech. Eng.* – 2011. – V. 133(3). – P.031.

156. Yang K.L., Li X.S., Zhou L.Q. Transperitoneal laparoscopic ureteral reimplantation with extracorporeal tailoring and direct nipple ureteroneocystostomy for adult obstructive megaureter // *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2014. – V. 46(4). – P. 511–514.

157. Zhong W., Yao L., Cui H., Yang K., Wang G., Xu T., Ye X., Li X., Zhou L. Laparoscopic ureteral reimplantation with extracorporeal tailoring and direct nipple ureteroneocystostomy for adult obstructive megaureter: long-term outcomes and comparison to open procedure // *Int. Urol. Nephrol.* – 2017. – V. 49(11). – P. 1973–1978.