

*На правах рукописи*

**Бетанов Зилим Вячеславович**

**ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА  
С НЕРЕФЛЮКСИРУЮЩИМ МЕГАУРЕТЕРОМ**

**14.01.19 – детская хирургия**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

**Москва 2020**

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор

**Меновщикова Людмила Борисовна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Зоркин Сергей Николаевич**

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; урологическое отделение с группами репродуктологии и трансплантации; заведующий отделением;

доктор медицинских наук,  
профессор

**Дерюгина Людмила Александровна**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра детской хирургии; профессор кафедры.

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Защита диссертации состоится «\_\_»\_\_\_\_\_2020 года в \_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.17 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва ул. Островитянова, д.1;

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу 117997, г. Москва ул. Островитянова, д.1; и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Ануров Михаил Владимирович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Врождённый нерезецирующийся мегауретер (НРМУ) является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний, на его долю приходится 20–40 % всей урологической патологии [Адаменко О.Б., 2009; Бабанин И.Л., 1997]. Основной причиной НРМУ является органическая или функциональная обструкция на уровне уретеро-везикального сегмента [Айнакулов А.Д., 2014; Довлатян А.А., 2005; Юшко Е.И., 2012], которая сопровождается инфекционными осложнениями, что на фоне часто сопровождающей этот порок дисплазии почечной ткани быстро приводит к развитию ХБП [Краснова Е.И., 2012; Мудрая И.С., 2002]. Анализ литературных данных четко указывает, что чем раньше поставлен диагноз и выбрано адекватное лечение, тем вероятность осложнений ниже [Arena F. et al., 1998; Kaefler M., Mazels M., 2015]. Актуальность проблемы определяется не только большой распространенностью данной патологии, тяжестью сопутствующих осложнений, но и сложностью выбора наиболее правильного комплекса лечебно-диагностических мероприятий, особенно у детей раннего возраста [Huizinga J.D., Faussone-Pellegrini M.S., 2005; Jantunen M.E. et al., 2001].

Известно, что основным клиническим проявлением НРМУ являются инфекционные осложнения со стороны мочевых путей [Дерюгина Л.А., 2012; Сабирзянова З.Р., 2004]. В последние десятилетия, особенно с внедрением в медицинскую практику обязательного пренатального ультразвукового исследования, уже с 16–23-й недели внутриутробного развития в 76 % случаев [Shenoy M.U., Rance C.H., 1999] можно диагностировать наличие данной патологии. В связи с этим количество детей, поступающих в стационар для обследования до присоединения инфекции, возросло. Несмотря на то, что как в отечественной, так и зарубежной литературе количество работ, посвященных проблеме антенатальной диагностики НРМУ, постоянно растёт [Hodges S.J., Werle D., McLogie G., Atala A., 2010], достоверные критерии данной патологии не определены. Число детей, у которых и после рождения сохраняются признаки мегауретера, увеличивается [Меновщикова Л.Б., 2004; Шапов Б.К., 2011], 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 [Hemal A.K. et al., 2003; Suzuki Y., Eirnasson J.I.,

2008]. Большой частью методы инвазивные либо несут лучевую нагрузку, поэтому оптимизация диагностического протокола является актуальной.

Значительные достижения в изучении патогенеза, диагностики мегауретера, выявление его различных форм (чаще функционального характера) позволили изменить имеющуюся концепцию лечения, ограничить показания к открытому хирургическому лечению и расширить объём эндохирургических вмешательств [Santhalia P.K., Mittal D., Gupta A.K., 2018].

В последние годы активно используются малоинвазивные методы лечения, в частности эндоскопическое бужирование и стентирование дистальных отделов мочеточников с помощью низких J-стентов [Castagnetti M., Cimador M., Sergio M., 2006; Зоркин С.Н., Хворостов П.Н., 2004].

Однако результаты применения этих методов лечения изучены недостаточно.

**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 ультразвуковой диагностики в антенатальном периоде определить основные критерии раннего выявления МУ.

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- $\beta$ ) как маркера 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 НРМУ.

**Научная новизна:**

- 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 служит 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 альтернативной хирургическому.

• В ходе анализа результатов исследования установлено, что стабилизация показателей уровня мочевого TGF- $\beta$  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 модель диагностики и лечения детей раннего возраста с НРМУ с позиции оценки состояния уродинамики нижних и верхних мочевых путей.

На основании выявленных диагностических и лечебных критериев оптимизирована тактика ведения детей раннего возраста с НРМУ.

#### **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 выполнено 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 у детей раннего возраста способствует восстановлению уродинамики верхних мочевых путей, снижению числа инфекционных осложнений и предотвращает прогрессирование хронической болезни почек.

#### **Внедрение результатов исследования в практику:**

Разработанная в процессе исследования схема диагностики и лечения новорождённых и детей раннего возраста с НРМУ внедрена в практику работы отделения хирургии новорождённых и недоношенных детей и отделения

урологии ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова, отделения урологии Морозовской ДГКБ.

**Результаты исследования апробированы и получили одобрение 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 (апрель 2015 года, г. Москва); X Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины (сентябрь 2015 года, г. Москва); I съезде детских хирургов (октябрь 2015 года, г. Москва), на котором работа была удостоена премии имени В.М. Державина. 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 (ноябрь 2018 года, г. Екатеринбург).**

Апробация диссертации состоялась на объединённой научно-практической конференции коллектива сотрудников кафедры детской хирургии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и сотрудников хирургических 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.

#### **Объём и структура диссертации:**

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.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Общая характеристика пациентов, включенных в исследование**

С целью решения поставленных задач с 2007 по 2017 годы была обследована когорта из 212 пациентов (226 мочеточников), критерием включения в которую явилось наличие неретрофлексующего мегауретера.

При ретроспективном анализе медицинской документации выявлено, что детям с НРМУ с 2007 по 2011 годы антенатальное выявление обструктивных уротатий проводилось на I–II уровне амбулаторного звена и

было недифференцированным (МУ заподозрен лишь в 34 %), постнатальное обследование проводилось уже при присоединении инфекционных осложнений. Эти пациенты составили группу сравнения (92 ребенка). С 2012 года, с началом проведения (с участием детских хирургов – неонатологов) пренатального консилиума по поводу беременных с подозрением на хирургические пороки плода (по приказу № 600 от 2012 года), на базе КДЦ ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова антенатально мегауретер выявлен в 87 %. Эти пациенты составили основную группу – 120 детей.

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  $3510 \pm 272$  г (от 2730 до 4170 г). 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  $3490 \pm 356$  г (от 2460 до 4170 г).

Как мы видим из имеющихся характеристик, исследуемые группы сопоставимы по количеству пациентов. Нет значимых различий по гестационному возрасту и весу при рождении. В ходе оценки всех перечисленных параметров вероятность безошибочного прогноза  $p > 0,05$ . Это говорит о недостоверности различий между обеими группами.

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

Пациенты с пузырно-зависимыми формами МУ и рефлюксирующим мегауретером в исследование не вошли.

### **Общая характеристика методов обследования и лечения**

#### *Обследование в антенатальном периоде*

Ультразвуковое экспертное 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.

#### *Обследование в постнатальном периоде*

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 лохан-

ки, чашечек, проксимальных и дистальных отделов мочеточника). Оценивались правильность контуров, кортико-медуллярная дифференцировка паренхимы, наличие или отсутствие утолщения стенок ЧЛС и мочеточника. Размеры собирающей системы и мочеточников соотносились со степенью наполнения мочевого пузыря. После поступления в стационар всем детям проводился комплекс обследований по стандартным методикам: цистография, внутривенная урография, цистоскопия, биохимическое исследование крови и мочи.

В качестве специального метода выполнялось определение уровня мочевого TGF- $\beta$  путем забора мочи во время установки мочеточникового катетера при цистоуретроскопии методом enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA) на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (заведующая – профессор Е.Л. Туманова).

*Характеристика метода малоинвазивного эндоскопического бужирования и стентирования устья мочеточника*

Операцию проводят по методике, предложенной И.Л. Бабаниным в 1997 году, 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 объема) заполнении мочевого пузыря. Сначала проводится осмотр слизистой мочевого пузыря, затем оцениваются 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 фиксируется леска, которая по окончании манипуляции выводится наружу и крепится к коже лейкопластырем, что обеспечивает при необходимости его эвакуацию без наркоза.

*Статистическая обработка результатов*

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 Колмо-



горова-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  $\chi^2$  или точного критерия Фишера для малых выборок. Для сравнения таблиц сопряженности 2x2 использована поправка Йейтса. Различия между группами считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

### **Результаты антенатальной диагностики**

Для определения диагностической ценности данных антенатального ультразвукового исследования в отношении риска развития МУ были взяты результаты антенатальной ультразвуковой диагностики здоровых детей и детей, рождённых с мегауретером. Результаты представлены в таблице 1, из которой следует, что все проанализированные ультразвуковые параметры имеют статистически значимые различия.

Таблица 1. Данные дородовой ультразвуковой диагностики у детей, родившихся здоровыми или с мегауретером (n – 212)

	Лоханка а – расширена в – норма	Мочеточник а – расширен в – норма	МП а – не выполнен в – меняет размеры	Околоплодные воды а – норма в – уменьшение количества	Кровоток а – сохранён в – снижен
Здоровые	а – n = 4 (8 %) в – n = 46 (92 %)	а – n = 42 (84 %) в – n = 8 (16 %)	а – n = 43 (86 %) в – n = 7 (14 %)	а – n = 50 (100 %) в – n = 0 (0 %)	а – n = 50 (100 %) в – n = 0 (0 %)
Мегауретер	а – n = 68 (36,8 %) в – n = 117 (63,2 %)	а – n = 92 (50 %) в – n = 92 (50 %)	а – n = 88 (48,4 %) в – n = 94 (51,6 %)	а – n = 85 (45,7 %) в – n = 101 (54,3 %)	а – n = 100 (53,8 %) в – n = 86 (46,2 %)
Значение p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Были проанализированы результаты антенатальной диагностики в *группе сравнения* (92 плода), у которых после рождения был установлен диагноз мегауретер. Мы ориентировались на данные антенатальной диагностики, проведённой на I–II уровнях амбулаторного звена. Но так как УЗ антенатальная диагностика не была еще регламентированной, то анализ результатов проводился в основном ретроспективно, и 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.

Анализ результатов антенатальной диагностики в основной группе (120 плодов) пациентов, которым после рождения был поставлен 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 только в 36 случаях (30 %) был заподозрен мегауретер, в 62 – гидронефроз и в 22 случаях – порок развития МВС без чёткой дифференцировки. В нашей клинике при выполнении антенатального УЗ-исследования диагноз «мегауретер» был верифицирован уже в 87 случаях (72,5 %).

Из табл. 1 следует, что в обеих группах все проанализированные ультразвуковые параметры имеют статистически значимые различия ( $p < 0,0001$  для всех сравнений). Наличие любого из указанных отклонений заставляет подозревать развитие мегауретера. Однако только наличие расширения мочеточника не является свидетельством в пользу данного диагноза. Для определения диагностической информативности сочетания двух или нескольких УЗ-признаков выполнено построение ROC-кривой, которая продемонстрировала статистически значимую 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, обеспечивало прогностическую значимость положительного результата (PVP) 99,1 %, т.е. вероятность рождения ребёнка с мегауретером составляет 99,1 %. 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 %.

Для определения диагностической ценности УЗ-данных выполнено построение ROC-кривой (зависимость чувствительности и специфичности в определении риска мегауретера от количества отклонений по данным УЗИ), которая демонстрирует статистически значимую зависимость чувствительности и специфичности пренатальной УЗ-диагностики; наличие двух и более по-

казателей с отклонениями по данным пренатального УЗИ плода в III триместре беременности, таких как:

- увеличение передне-заднего размера лоханки  $\geq 7$  мм;
- достоверная визуализация мочеточника первично и на этапах динамического наблюдения;
- уменьшение толщины паренхимы;
- изменение кортико-медуллярной дифференцировки;
- ослабление почечного кровотока в сравнении с контралатеральной почкой подтверждало высокую вероятность рождения ребёнка с мегауретером.

### Результаты постнатальной диагностики

После рождения всем пациентам выполнялась оценка общего состояния, выявлялось наличие или отсутствие инфекции мочевых путей, выполнялся биохимический анализ крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, 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 хорошей. Просвет ЧЛС и мочеточника были анэхогенными, взвесь в них не определялась. При ЦДК кровоток прослеживался до капсулы почки, интратанальное 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, наблюдение 28 пациентов *группы сравнения* и 26 пациентов *основной группы* было продолжено.

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 мозаичные показатели IR – 0,82–0,63–0,58, причём на соседних участках этот показатель мог колебаться значительно – от нормальных показателей 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. У 10 детей (11 %) в *группе сравнения* и у 7 детей (6 %) в *основной группе* сокращение размеров мочеточника фиксировалось с 60–90 минуты исследования. При проведении экскреторной урографии у детей появление контрастного вещества в собирательной системе почки отмечалось на 5 минуте и 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  $9 \pm 3$  мм, мочеточник перистальтировал, но смыкался не полностью; расширение лоханки составляло  $8 \pm 2$  мм, отдельные чашечки были расширены до 4–5 мм, паренхима дифференцирована, но темпы роста ее 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.

Следует отметить, что принципиальный подход к лечению в обеих группах был одинаков и представлен в таблице 2. Однако число операций уретероцистонеоимплантации в основной группе сократилось за счёт диффе-

ренцированного подхода к выбору тактики лечения. Не следует рассматривать показанием к стентированию только умеренное расширение мочеточника

( $9 \pm 3$  мм). Наблюдая таких больных в динамике, необходимо контролировать не только нарастание расширения мочеточника, но и оценивать замедление темпов роста почки, истончение её паренхимы, снижение внутривнепочечного кровотока и рецидивы инфекционных осложнений.

Таблица 2. Методы лечения детей в обеих группах (n – 212)

	I группа (n = 92)	II группа (n = 120)
Хирургическое лечение	10	7
Консервативная терапия + динамическое наблюдение	28	26
Эндоскопическое стентирование	54	87

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

Средний возраст детей в *группе сравнения* на момент проведения операции составил  $190 \pm 20$  дней. Эндоскопическое одноэтапное стентирование было выполнено 54 пациентам. 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.

Средний возраст детей в *основной группе* на момент проведения операции составил  $102 \pm 37$  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  $8 \pm 2$  недель. В последнее время, уже проанализировав результаты, мы сократили сроки стентирования до

4–6 недель, что явилось достаточным для получения хорошего результата. После проведения манипуляции всем детям устанавливался уретральный катетер Foley № 8 Ch. Удаление уретрального катетера проводили в среднем на  $2 \pm 1,5$  сутки после операции.

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

Кратность обследования пациентов после удаления стента в обеих группах составила 1–3–6–12–18–24 месяца.

К критериям *оценки эффективности* лечения относились следующие показатели:

- купирование инфекционных осложнений;
- сокращение размеров собирающей системы почки и мочеточников по данным УЗИ/экскреторной урографии;
- увеличение толщины паренхимы почки;
- улучшение внутрипочечного кровотока по данным доплерографии /почечной функции по данным DMSA.

### **Результаты лечения**

В *группе сравнения* у 43 пациентов уже на 1–2 сутки, по данным УЗИ, отмечено сокращение диаметра мочеточника (80 %). Удаление уретрального катетера проводили в среднем на  $3 \pm 3,2$  сутки после установки стента. У 5 детей в ближайшем послеоперационном периоде отмечалась микрогематурия, которая прекратилась на фоне инфузионной и антибактериальной терапии на  $3,2 \pm 0,5$  день. У 4 детей в связи с некупирующимися инфекционными осложнениями спустя 8–10 дней было выполнено удаление стента. У 3 детей отмечалась дислокация стента в мочевой пузырь на 1 послеоперационные сутки, в связи с чем стент был удалён. У 4 детей расширение мочеточника и снижение функции почки наблюдалось в течение 8 недель, что расценено как неэффективность эндоскопического лечения, и явилось в дальнейшем показанием к оперативному лечению.

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 у плода на уровне женской консультации верификации порока не производилось, диагностировалось лишь наличие обструктивного компонента. Причиной госпитализации являлось 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. 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.

5 пациентов продолжают находиться под диспансерным наблюдением. Двум пациентам в связи с сохраняющимся расширением мочеточника и снижением функции почки, по данным DMSA более 40 %, потребовалась операция – уретероцистонеоимплантация.

Как показал анализ полученных результатов, важным показателем обструкции и почечной дисплазии является исходный уровень мочевого TGF- $\beta$ . Нормативные его показатели в моче составляют  $26,6 \pm 9,3$  pg/ml. Уровень исходного мочевого TGF- $\beta$  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 ( $p < 0,001$ ).

Для решения вопроса о прогнозировании результата стентирования выполнена серия однофакторных регрессионных анализов, а также построение многофакторной модели логистической регрессии. 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. Установлено, что длительность лечения, возраст, наличие инфекции как причины госпитализации, диаметр мочеточника, почечный кровоток, а также показатели индексов резистентности и процент снижения функции почек по данным реносцинтиграфии являются факторами прогноза хирургического лечения мегауретера ( $p < 0,05$ ). Для определения того, какие из этих факторов явля-



ются независимыми, выполнен многофакторный регрессионный анализ (Таблица 3).

Таблица 3. Результат построения многофакторной модели логистической регрессии

	$\beta$	ОШ (95% ДИ)	Значение p
Диаметр мочеточника $\geq 12$	2,86	17,406 (2,517–120,369)	0,004
% снижения функции почек $\geq 40$	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.1).

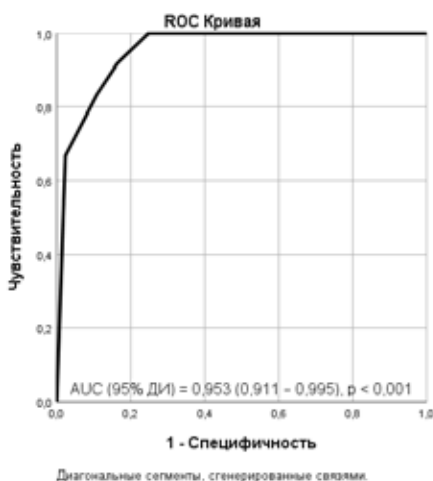


Рис. 1. ROC-кривая, демонстрирующая чувствительность и специфичность предсказания необходимости хирургического вмешательства на основании построенной модели

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.

В ходе диссертационной работы разработан диагностический и лечебный протокол для новорождённых и детей грудного возраста с мегауретером. Алгоритм представлен на рисунке 2.

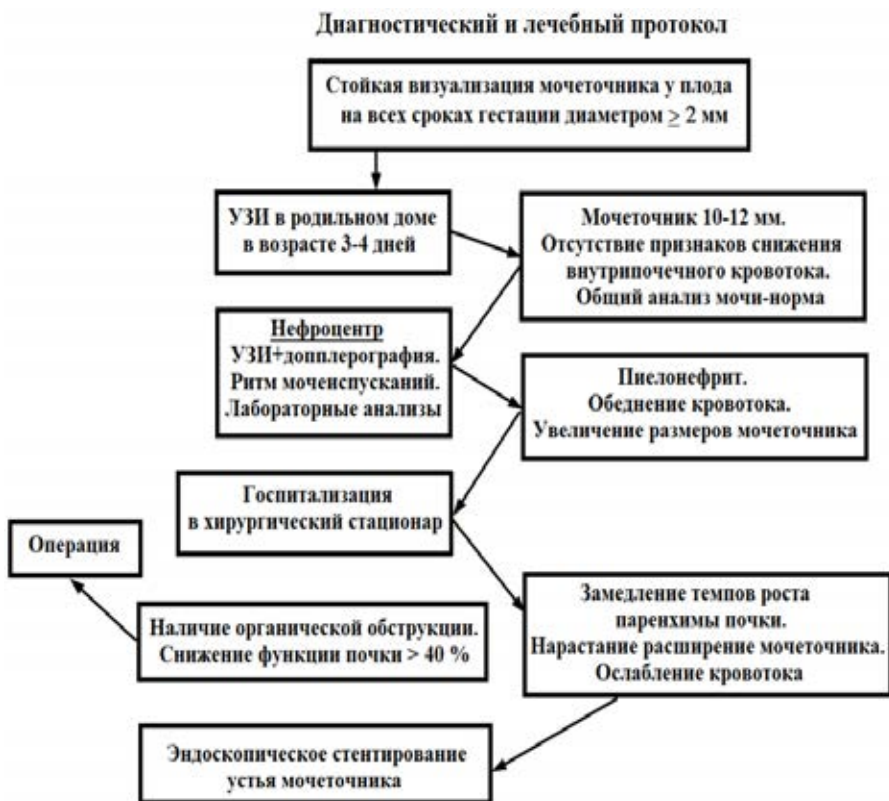


Рис. 2. Диагностический и лечебный протокол для новорождённых и детей грудного возраста с мегауретером

## 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 позволяют 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  $\geq 7$  мм, достоверная визуализация мочеточника первично и на этапах динамического наблюдения, ослабление внутривисцерального 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  $126 \pm 57$  дней, тогда как пациенты группы сравнения поступили в более старшем возрасте  $183 \pm 68$  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 внутривисцеральной гемодинамикой расценено как функциональное. Этим 54 пациентам продолжено наблюдение.

Расширение мочеточника более  $9 \pm 3$  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 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- $\beta$  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  $\geq 7$  мм, достоверная визуализация мочеточника первично и на этапах динамического наблюдения, ослабление почечного кровотока в сравнении с контрлатеральной почкой и 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 НРМУ.

3. Исходный уровень мочевого TGF- $\beta$  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- $\beta$  ( $174 \pm 31,6$  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» на сроке гестации 21–22 недели необходимо проведение пренатального консилиума, где 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.

## **Основные результаты диссертации опубликованы в следующих работах:**

1. Бетанов, З.В. Эндоскопический метод лечения нерефлюксирующего мегауретера у детей раннего возраста / Л.Б. Меновщикова, С.Н. Николаев, М.В. Левитская и др. // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии: приложение. Материалы съезда детских хирургов.* – М., 2015. – Т. 5, № 3. – С. 113–114.

2. Бетанов, З.В. Малоинвазивный метод лечения нерефлюксирующего мегауретера у младенцев / Л.Б. Меновщикова, М.В. Левитская, А.И. Гуревич и др. // **Пермский медицинский журнал.** – 2015. – Т. 32, № 2. – С. 19–24.

3. Бетанов, З.В. Лечение детей раннего возраста с нерефлюксирующим мегауретером / Л.Б. Меновщикова // *Сборник тезисов X Международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых учёных.* – М., 2015. – С. 253.

4. Бетанов, З.В. Лечение детей раннего возраста с нерефлюксирующим мегауретером // **Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.** – М., 2017. – Т. 7, № 4. – С. 101–112.

5. Бетанов, З.В. Нехирургический метод лечения детей раннего возраста с нерефлюксирующим мегауретером / Л.Б. Меновщикова, М.В. Левитская, В.С. Шумихин и др. // *Сборник тезисов XVIII конгресса российского общества урологов.* – Екатеринбург, 2018. – С. 67–68.

## Список сокращений

**ДУЗИ** – диуретическое ультразвуковое исследование

**ИДМ** – импульсноволновая доплерометрия

**МУ** – мегауретер

**МВП** – мочевыводящие пути

**МВС** – мочевыводящая система

**НРМУ** – нерефлюксирующий мегауретер

**РРГ** – радиоизотопная ренография

**СКФ** – скорость клубочковой фильтрации

**УЗИ** – ультразвуковое исследование

**ХБП** – хроническая болезнь почек

**ХПН** – хроническая почечная недостаточность

**ЦДК** – цветное доплеровское картирование

**ЧЛС** – чашечно-лоханочная система

**TGF-β** – трансформирующий фактор роста бета