

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.

ВСТУП.

РОЗДІЛ 1. Сучасні підходи до діагностики та лікування декомпенсованих форм МУ у дітей раннього віку (Огляд літератури).

1.1.Огляд проблем діагностики та лікування обструктивного МУ.

1.2.Особливості змін уродинаміки, гемодинаміки та функції нирки при МУ.

1.3.Діагностика та візуалізаційні критерії декомпенсованих форм МУ.

1.4.Сучасні підходи до лікування МУ.

1.5. Ефективність етапного лікування дітей із декомпенсованими формами МУ.

1.6. Вибір та обґрунтування напрямку дослідження.

РОЗДІЛ 2. Загальна характеристика хворих та методи дослідження.

2.1. Загальна характеристика хворих.

2.2. Методи обстеження хворих.

2.3. Методи статистичної обробки результатів.

РОЗДІЛ 3. Критерії декомпенсації уродинаміки сечових шляхів у дітей з мегауретером.

РОЗДІЛ 4. Варіанти хірургічного лікування обструктивного мегауретера у дітей в залежності від ризику декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів.

РОЗДІЛ 5. Оцінка ефективності лікування декомпенсованих форм обструктивного мегауретера у дітей.

РОЗДІЛ 6. Аналіз і узагальнення результатів дослідження.

ВИСНОВКИ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВСШ – верхні сечові шляхи

ВНГД – внутрішньониркова гемодинаміка

ГГТ – γ -глутамілтранспептидаза

КТ – комп'ютерна томографія

МРТ – магнітно-резонансна томографія

МУ – мегауретер

НАГ – N-ацетил- β -D-глюкозамінідаза

РСГ – реносцинтиграфія

ТФР- β 1 – трансформуючий фактор росту бета 1

УКС – уретерокутанеостомія

УУА – уретеро-уретеро анастомоз

УЗБО – ультразвукова бальна оцінка

ЧПНС – чрезшкірна пункційна нефростомія

ФНП- α – фактор некрозу пухлин- α

ХНН – хронічна ниркова недостатність

ЕД – ехографічне дослідження

ЕУ – екскреторна урографія

β -Гал – β -галактозидаза

IR – індекс резистентності

p – імовірність різниці статистичних показників

ВСТУП

Актуальність теми. Розповсюдженість аномалій сечостатевих органів, що реєструється в провідних країнах світу, сягає до 30 % від загальної кількості природжених вад [2, 11, 18, 30,48, 76, 93]. В проблемі лікування вроджених уропатій у дітей, одним з найбільш складних питань залишається лікування мегауретера (МУ) у дітей перших років життя. В основі патогенетичного механізму при МУ, що призводить до розвитку нефросклерозу, артеріальної гіпертензії та хронічної ниркової недостатності, є порушення уродинаміки верхніх сечових шляхів. При МУ порушення уродинаміки верхніх сечових шляхів характеризується поступовим пригніченням скорочувальної здатності сечоводу, в якому послідовно розрізняють наступні стадії – компенсації, субкомпенсації, декомпенсації [27]. Декомпенсовані форми обструктивного МУ являють собою одну з найтяжчих вад розвитку сечової системи, як в плані покращення уродинаміки верхніх сечових шляхів, так і в плані збереження функції нирки. Вони характеризуються тяжким порушенням уродинаміки верхніх сечових шляхів, що можуть супроводжуватися лабораторними ознаками порушення функції нирки в поєднанні, або без, із явищами гострого мікробно-запального процесу сечової системи (пієлонефрит). При цьому слід зазначити, що ці форми обструктивного МУ зустрічаються, головним чином, у дітей перших років життя.

Незважаючи на те, що за останні роки в лікуванні дітей з МУ досягнуто значного прогресу, в проблемі підвищення ефективності лікування дітей з декомпенсованими формами МУ залишається низка недостатньо розкритих питань, серед яких одним з головних є вибір раціональної тактики лікування з урахуванням ступеня пригнічення уродинаміки, функціонального стану нирок, активності мікробно-запального процесу сечової системи. Також недостатньо вивчена ефективність корекції зазначених форм МУ відносно покращення уродинамічних порушень та функції нирок.

В діагностичному плані залишається недостатньо розкритим питання критеріїв декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів (сечоводу) у дітей з обструктивним МУ. В цьому напрямку перспективним виявляється розробка візуалізаційних (ехографічних, рентгенологічних) критеріїв декомпенсації сечоводу та оцінка їхньої ефективності.

Одним з найменш вивчених питань залишається характеристика стану внутрішньониркової гемодинаміки (ВНГД) саме при декомпенсованих стадіях МУ. Поглиблене та детальне вивчення гемоциркуляційних змін при зазначених формах обструктивного МУ може розкрити особливості реакції ВНГД та дозволить визначити критерії декомпенсації гемодинаміки нирки.

Відсутність таких критеріїв зумовлює те, що лікувальна тактика щодо цієї категорії дітей, залишається предметом дискусій в контексті вибору найбільш раціональних методик [14, 26, 63, 77, 80, 156].

В більшості випадків, з огляду на ступінь порушення уродинаміки, функціонального стану нирки та наявність мікробно-запальних ускладнень, радикальна корекція декомпенсованих форм МУ у дітей грудного віку являє собою ризиковану операцію в плані покращення уродинаміки. Так, безпосередні ускладнення уретероцистонеостомії у дітей першого року життя мають місце у 8 – 40 % [43, 118, 184].

Низкою робіт [16, 50, 61, 68, 88, 92, 101, 133] показано, що одним із шляхів вирішення питання щодо вибору тактики лікування декомпенсованих форм МУ є концепція етапного лікування дітей. Суть етапного лікування полягає в тому, що першим етапом покращення уродинаміки та функціонального стану нирки стає тимчасова декомпресія ВСШ. В подальшому – за умов покращення стану уродинаміки та функції нирки – створюються умови для проведення остаточної корекції прохідності уретеро-везикального сегменту. Разом із тим, залишається не вирішеною низка питань щодо вибору варіантів етапного лікування в залежності від наявності мікробно-запальних ускладнень та ступеня порушення функції нирки. Дискусійним залишається вибір методів тимчасової декомпресії ВСШ. Так,

на сьогоднішній день запропоновано, і набуло широкого застосування, декілька принципово різних методів тимчасової декомпресії ВСШ, які мають на меті покращити стан уродинаміки ВСШ [46, 58, 59, 63, 82, 145, 156]. Кожен з них має свої переваги й недоліки.

В якості першого етапу лікування дітей із МУ, коли виконання радикальної операції неможливе, заслуговує на увагу методика проксимальної уретерокутанеостомії (УКС) за Sober [133, 178], яка дозволяє уникнути основного ускладнення УКС – формування сухого сечового міхура. Натомість Y – подібна УКС призводить до покращення уродинаміки ВСШ і функції нирки, що створює сприятливі умови для подальшого етапу корекції уродинаміки шляхом уретероцистонеостомії [58, 61, 148, 158, 159].

Разом із тим, залишається остаточно не розкритою обґрунтованість тимчасової декомпресії ВСШ за допомогою УКС при невизначеному терміні drenування у дітей із зазначеними формами МУ (Rosen M. A. et al., 1994).

Також, незважаючи на сформульовані основні принципи хірургічної корекції мегауретеру, питання щодо необхідності та ефективності моделювання сечоводу [23, 68, 108], а також застосування резекції середнього сегмента сечоводу в якості першого етапу лікування декомпенсованих форм МУ у дітей залишаються предметом дискусій. Остання передбачає зменшення загального об'єму колектора (сечоводу), наслідком чого стає підвищення внутрішньо – сечовідного тиску, що може покращити проштовхування болюсу сечі до сечового міхура [85], однак питання доцільності та патогенетичної обґрунтованості зазначеного прийому залишаються остаточно не визначеними.

При оцінці ефективності лікування декомпенсованих форм МУ у дітей набувають значущості неінвазивні та імуногістохімічні методики, за допомогою яких можна визначати як стан тубулярного апарату паренхіми нирки, так і ознаки нефросклерозу до початку та в динаміці лікування [9, 29, 54, 56, 87, 95, 117, 137, 179]. Разом із тим, значущість зазначених методик та їхня інформативність залишається мало вивченою.

Таким чином, з урахуванням зазначених вище недостатньо розкритих питань, проблема лікування дітей саме із декомпенсованими формами обструктивного МУ у дітей молодшого віку залишається актуальною і обумовлює необхідність проведеного наукового дослідження.

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи відділу дитячої урології ДУ „Інститут урології НАМН України” на тему: « Розробити нові методи диференційованого лікування декомпенсованих клінічних форм вроджених вад сечоводів у новонароджених та дітей раннього віку на основі встановлених факторів порушень уродинаміки, ниркової гемодинаміки та ступеня зворотності цих змін » (шифр теми НДР – ВК 73; номер державної реєстрації – 0113U003016). Тема кандидатської дисертації була затверджена на засіданні Вченої Ради ДУ „Інститут урології НАМН України” (протокол №3 від 27.03.2012 р.). Дисертаційна робота пройшла біоетичну експертизу (протокол № 12, від 06 листопада 2015 р.).

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування декомпенсованих форм МУ шляхом оцінки значущості діагностичних критеріїв декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів при нерефлюксуючому МУ та обґрунтування тактики його етапного диференційованого лікування у дітей молодшого віку.

Задачі дослідження.

1. Вивчити діагностичну значущість ехографічних маркерів оцінки ступеня декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів у дітей грудного та молодшого віку.
2. Обґрунтувати принципи та варіанти диференційованого етапного лікування дітей із декомпенсованими формами МУ в залежності від ступеня порушення уродинаміки, функції нирки та активності мікробно-запального процесу сечової системи.
3. Проаналізувати ефективність диференційованого лікування дітей із декомпенсованими формами МУ в залежності від варіантів етапної

корекції шляхом оцінки стану внутрішньониркової гемодинаміки та функції тубулярного апарату паренхіми нирки та активності профібротичних процесів.

Об'єкт дослідження: діти з декомпенсацією уродинаміки верхніх сечових шляхів при нерефлюксуючому МУ.

Предмет дослідження: анатомо-функціональний стан нирок, верхніх і нижніх сечових шляхів у дітей з декомпенсованими формами МУ до і після етапного лікування.

Методи дослідження : Для оцінки результатів діагностики та лікування МУ у дітей використовувалися клініко-анамнестичні дані історії хвороб, результати об'єктивного обстеження, клінічні, біохімічні, ультразвукові, рентгенологічні, уродинамічні, патоморфологічні, медико-статистичні дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів.

1. Встановлено, що критеріями кількісної оцінки ступеня декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів у дітей грудного та молодшого віку із нерефлюксуючим мегауретером за даними динамічної пієлоуретеросонографії є рівень зниження частоти скорочень сечоводу та вираженість його дилатації.

2. Обґрунтовано диференційований підхід до етапного лікування дітей із декомпенсованими формами МУ на основі оцінки ризику декомпенсації уродинаміки сечоводу: при низькому ризику – обґрунтованою є резекція середнього сегмента сечоводу, при високому – уретерокутанеостомія за Sober із наступною (або без) уретероцистонеостомією.

3. Встановлена залежність відновлення внутрішньониркової гемодинаміки від варіанту корекції декомпенсованих стадій нерефлюксуючого мегауретера у дітей молодшого віку.

4. Встановлено біваріантність реакції функціонального стану паренхіми нирок після етапного лікування декомпенсованих стадій нерефлюксуючого

мегауретера у дітей молодшого віку у вигляді збереження або зниження підвищеного рівня екскреції ензимів (НАГ та β -Гал) і цитокінів (ТФР- β 1 та ФНП- α) сечі.

Пріоритетність отриманих результатів підтверджена патентами України: Пат. №66913, UA, МПК (201101) A61B № 17/00. Спосіб оперативного лікування декомпенсованих форм мегауретеру у дітей; ДУ «ІУНАМНУ» (UA); №U 2011 07 816, 21.06.2011; Опуб. 25.01.2012, Бюл.№ 2 2.Пат. №75269, UA, МПК (201101) AG1B № 17/00, A 61 P 13/12. Спосіб оцінки ефективності лікування дітей з вродженим обструктивним мегауретером; ДУ «ІУНАМНУ» (UA); № U 2012 05 994, 17.05.2012; Опуб. 26.11.2012, Бюл.№ 22.

Практичне значення одержаних результатів.

Вперше розроблено та впроваджено в практику діагностично-лікувальний алгоритм етапного лікування дітей із декомпенсованими формами МУ. Розроблені показання до диференційованого етапного лікування в залежності від ступеня порушення уродинаміки, функції нирки та активності мікробно-запального процесу сечової системи. Вдосконалено спосіб проксимальної пієлоуретерокутанеостоми за Sober шляхом формування пієлоуретероанастомозу по типу “кінець в бік” після резекції звуженого мисково-сечовідного сегменту та виведенням середнього відділу сечоводу на шкіру. Встановленні критерії визначення груп дітей в плані прогностично сприятливих та несприятливих змін паренхіми нирки на етапах лікування.

Особистий внесок здобувача.

Ідея та загальна концепція роботи належить науковому керівнику. Здобувачем зроблено патентно-інформаційний пошук, пошук та аналіз літературних джерел з питань діагностики та лікування мегауретеру у дітей, розроблена тематична карта. Самостійно виконував обстеження хворих,

приймав участь як асистент у випадках оперативного лікування. Проаналізовано й систематизовано 186 архівних історій хвороби дітей з мегауретером.

Розроблено спосіб оперативного лікування декомпенсованих форм мегауретеру у дітей (спільно з професором Д.А. Сеймівським, В.Ф. Петербургським, О.А. Каліщуком) та спосіб оцінки ефективності лікування дітей з вродженим обструктивним мегауретером (спільно з Л.Я. Мигаль, Г.Г. Нікуліною, Г.Н. Драннік, Н.А. Калініною, Д.А. Сеймівським, В.Ф. Петербургським, О.А. Каліщуком, І.Є. Сербіною, В.С. Савченко).

Клінічні, рентгенологічні та ехографічні дослідження проводилися за участю автора на базі відділу дитячої урології ДУ “Інститут урології НАМН України”. Здобувач активно співпрацював з відділом біохімії та імунології ДУ “Інститут урології НАМН України”. Самостійно провів аналіз отриманих результатів, інтерпретацію результатів лабораторних досліджень, висновків, статистичну обробку клінічного матеріалу. Науковим керівником та співавторами, зазначеними в списку опублікованих за темою дисертації робіт, надавалась науково-консультативна допомога в процесі роботи.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації доповідалися на науково-практичній конференції урологів України „Урология и нефрология: вчера, сегодня, завтра ...”, (м. Харків, 2012 р.); XIV конгресі світової федерації українських лікарських товариств (м. Донецьк, 2012 р.); науково-практичній конференції дитячих хірургів України „Актуальні питання лікування дітей з хірургічною патологією”, (м. Київ, 2012 р.); на VII науково-практичній конференції по експериментальній та клінічній біохімії (м. Львів, 2013 р.); VII зїзді Всеукраїнського Лікарського товариства (м. Київ, 2013 р.); зїзді асоціації урологів України (м. Трускавець, 2013 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю „Сьогодення та майбутнє сімейної медицини” (м.Київ, 2014 р.).

Публікації

За темою дисертації опубліковано 17 наукових робіт. З них 7 статей у фахових наукових журналах України, рекомендованих для опублікування результатів дисертаційних робіт, 8 тез доповідей у матеріалах конференцій і з'їздів та 2 патенти на корисну модель.

Впровадження результатів дослідження

Практичні впровадження результатів дослідження здійснено в умовах дитячих урологічних відділень Київської міської дитячої клінічної лікарні №1, комунальний заклад «Черкаська обласна дитяча лікарня» та хірургічного відділення комунальний заклад «Житомирська обласна дитяча лікарня». Матеріали наукової роботи використано в програмі навчання курсантів з циклу дитячої урології на базі Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України. Впровадження підтверджено відповідними актами.

Структура та обсяг дисертації

Дисертація подана на 136 сторінках машинописного тексту. Складається із вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел, що містить 192 публікацій, із них кирилицею – 103, латиницею – 89. Робота ілюстрована 24 таблицями та 30 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ДЕКОМПЕНСОВАНИХ ФОРМ МУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).

1.1. Огляд проблем діагностики та лікування обструктивного МУ.

Вроджені вади розвитку сечової системи у дітей є найбільше розповсюдженими серед інших вад розвитку і складають більше 40% від всієї урологічної патології та мають стійку тенденцію до зростання [2, 14, 93]. За даними дослідників [11, 22, 30] в структурі щорічно пренатально діагностованої вродженої патології, що відповідає тій, яку подають європейські країни, третє місце належить вадам розвитку сечової системи, які складають 29,9 %. Одне з провідних місць серед вад розвитку сечової системи у дітей належить обструктивному мегауретеру [16, 60, 70, 83, 132].

Обструктивний мегауретер (МУ) являє собою одну з найбільш складних проблем в дитячій урології з огляду на те, що, зумовлені ним порушення уродинаміки та функції нирки, в більшості випадків є провідними чинниками для розвитку пієлонефриту та хронічної ниркової недостатності (ХНН) [5, 15, 40, 86, 90, 94, 96]. Велика розповсюдженість серед урологічних захворювань та складність лікування у новонароджених та дітей грудного віку обумовлюють актуальність проблеми обструктивного МУ. Так, за відсутності лікування або його недостатній ефективності в 25 – 60% спостерігають термінальну стадію ХНН, внаслідок тубуло–інтерстиційного ураження нирок [20,103].

Низкою робіт було показано, що МУ, діагностований одразу після народження дитини, приблизно в 12 – 36 % випадків має схильність до спонтанного "самовиліковування" [106, 122, 176] і, за відсутності мікробно-запальних ускладнень та ознак погіршення функції нирки, може залишатися

під активним спостереженням, а відтак – в цих випадках не потребує хірургічного втручання [12, 77]. Це пов'язують із тим, що розширення збиральної системи нирки у дітей грудного віку може бути наслідком структурно – функціональної незрілості сполучнотканинних компонентів верхніх сечових шляхів [51, 122, 164, 176]. Зазначені зміни обумовлюють розвиток порушення уродинаміки за функціональним типом, а отже – мають можливість зворотнього розвитку обструктивно – ретенційних змін верхніх сечових шляхів.

Разом із тим, в більшості випадків МУ приводить до хронізації пієлонефриту, що супроводжується склерозуванням ниркової тканини та формуванням ХНН [81, 96]. Також, залишаються дискусійними питання диференційної діагностики функціональних та органічних видів вродженої обструкції сечоводу у дітей раннього віку [7, 43, 50, 69, 75].

Отже, підвищення ефективності діагностики та лікування МУ залишається значущою проблемою не тільки з медичної, але й із соціальною точок зору, що дозволить істотно зменшити частоту випадків інвалідизації дітей, зокрема розвитку ХНН.

1.2. Особливості змін уродинаміки, гемодинаміки та функції нирки при МУ.

Уродинаміка ВСШ являє собою складний гідродинамічний процес, який забезпечує послідовне транспортування сечі від нирки до сечового міхура.

За останні десятиріччя накопичено значний обсяг даних, які характеризують уродинаміку ВСШ, в тому числі у дітей. Проте мають місце суперечливі думки щодо одних і тих же явищ [16, 41, 57]. На сьогоднішній день існує декілька теорій уродинаміки ВСШ, жодна з яких в повному обсязі не пояснює механізм транспортування сечі по ВСШ, а відтак – зазначене питання залишається предметом дискусій і подальших досліджень [7, 13, 100].

Обструкція сечоводу, що обумовлена функціональними порушеннями або анатомічним стенозом уретеро – везікального співустя, призводить до стазу сечі, підвищенню уретерального тиску та дилатації ВСШ. Збільшення діаметру сечоводу є компенсаторно-адаптивною реакцією на збільшення об'єму сечі, який має проштовхнутися з дистального відділу сечоводу в сечовий міхур у вигляді порції (болюсу) сечі. Такі зміни посилюють перистальтику сечоводу, що намагається вивести надлишок рідини. Внаслідок активації перистальтики та підвищення тиску в сечоводі відбувається порушення координації відтікання сечі з сечоводу до сечового міхура, що призводить до поступового виснаження енергетичних ресурсів гладком'язових компонентів та дискоординація ритму роботи верхніх сечових шляхів, що згодом, призводить до зниження внутрішньопросвітного тиску.

Залишається дискутабельним питання щодо механізму транспорту сечі від нирки до сечового міхура [44]. Дані електроміографічних досліджень свідчать про активну участь гладкої мускулатури сечоводу в перистальтичних скороченнях та транспорту сечі. Також відомо, що сечоводу присутня автономна ритмічна моторна функція, що походить з так званого *pacemaker*-а, тобто водія ритму, який знаходиться в проксимальній частині збиральної системи нирки. В нормі, за рахунок біоелектричної активності, що генерує *pacemaker*, відбуваються скорочення сечоводу та проштовхування порції сечі (болюсу) до сечового міхура [94]. Переважна більшість дослідників на підставі електроманометричних досліджень вважають, що низький тиск в мисці є головним чинником регулювання нормальної функції сечоводу, а евакуація сечі з миски відбувається за рахунок активної відсмоктуючої дії сечоводу, а з сечоводу - активною відсмоктуючої дії сечового міхура [35, 45, 103].

Численними роботами доведено, що основою морфо-функціональних змін при МУ у дітей є зменшення кількості гладком'язових елементів паралельно зі збільшенням сполучнотканинних структур в частині або

всьому розширеному сечоводі [42, 51]. М. К. Hanna стверджує, що ступінь гістологічних змін корелює зі ступенем дилатації сечоводу.

При збільшенні діаметру сечоводу поступово відбувається зниження інтралюмінального тиску. Це теоретичне припущення пояснює рівняння Лапласа, за яким інтралюмінальний тиск прямо пропорційно залежить від напруження та товщини стінки сечоводу, але знаходиться в зворотно пропорційній залежності від радіусу сечоводу. Такі зміни обумовлені порушенням нервово-м'язових контактів, дефіцитом нервових елементів та порушенням мікроциркуляції [90].

Приєднання мікробно-запального процесу посилюють зазначені структурні порушення скорочувальної здатності стінки сечоводу [148]. В результаті комбінованого впливу зазначених чинників вичерпуються компенсаторні можливості сечоводу до проштовхування болюсу сечі в сечовий міхур, падає м'язевий тонус, тиск знижується, що приводить до розвитку вираженої дилатації сечоводу із декомпенсацією уродинаміки верхніх сечових шляхів.

Одним з визначальних чинників, що забезпечують процес надходження сечі з сечоводу в сечовий міхур є скорочення сечоводу та нормальний внутрішньоміхуровий тиск. Отже, однією з додаткових причин виснаження енергетичних ресурсів гладком'язових клітин сечоводу можуть стати підвищення збудливості, тонусу та скорочувальної спроможності детрузора [70, 86, 133].

Таким чином, загальною уродинамічною рисою хронічної обструкції сечоводу у дітей при МУ, є зростання внутрішньо просвітного тиску (ниркова миска, сечовід) на початкових стадіях. Згодом, внаслідок виснаження енергетичних ресурсів гладком'язових компонентів, дискоординації ритму роботи верхніх сечових шляхів та зниження внутрішньо просвітного тиску відбувається декомпенсація скорочувальної здатності верхніх сечових шляхів. В кінцевих стадіях хвороби спостерігають їхню повну атонію.

Таким чином, порушення уродинаміки верхніх сечових шляхів при МУ характеризується послідовним пригніченням скорочувальної здатності сечоводу і, при виснаженні адаптаційно-компенсаторних механізмів, – відбувається декомпенсація здатності сечоводу до адекватного формування та проштовхування болюсу сечі до сечового міхура.

Наявність глибоких порушень уродинаміки призводить до того, що в паренхімі нирки запускається цілий каскад патологічних процесів, наслідком якого стає перебудова тубулоінтерстиціальної тканини нирки із високою ймовірністю нефросклерозу [117]. Внаслідок тривалої обструкції ВСШ відбувається дискоординація між внутрішньо нирковим тиском та нирковим кровообігом. В сучасному розумінні генезу обструктивних уропатій мова йде не про звичайну дилатацію сечових шляхів, а про складний процес, в якому важливу роль відіграють циркуляторні порушення в системі ниркового кровообігу [19, 36, 67, 78, 117, 183].

Гемоциркуляція нирки при МУ піддається суттєвій перебудові. Згідно із сучасними поглядами, основним чинником, який зумовлює запускання зазначеного каскаду патологічних процесів, є порушення внутрішньониркової гемодинаміки внаслідок дисбалансу дій вазоконстрикторів та вазодилататорів (простагландини, тромбоксан А₂, оксид азоту (NO), які мають регулювати нирковий кровообіг [32, 95]. Підвищення активності ренін-ангіотензинової системи, внаслідок утворення надлишку анготензину II (АТ II), призводить до спазму еферентних артеріол, підвищенню внутрішньо гломерулярного тиску і, в підсумку, призводить до зниження швидкості гломерулярної фільтрації та розвитку інтерстиціального фіброзу паренхіми нирки [29, 56, 71, 117].

В низці робіт, присвячених дослідженню внутрішньо ниркової гемодинаміки у дітей з МУ, наводяться різні дані щодо змін показників гемоциркуляції нирки при різних ступенях порушення уродинаміки. Одні наводять так звану "мозаїчність" показників периферичної резистентності на між дольових та дугових артеріях, інші – вказують на те, що резистивні

параметри характеризуються підвищенням вже на рівні магістральної ниркової артерії [24, 52, 60, 96].

Вважається, що порушення ВНГД перебуває в прямій залежності від вираженості структурно – функціональних змін ниркової паренхіми [10]. Внаслідок порушення уродинаміки ВСШ за обструктивним типом, відзначають асинхронність ураження паренхіми нирки за рахунок першочергового утягнення в патологічний процес тубулярного апарата паренхіми, яке випереджає зміни у клубочках, з наступним розвитком нефросклерозу та формуванням ХНН у дітей. Це підтверджують дані низки дослідників [4, 183], які вивчали неінвазивні маркери оцінки стану паренхіми та функції нирки.

На швидкий розвиток склерозування ниркової тканини та ознаки ХНН у дітей раннього віку також вказують ряд авторів [14, 70, 94, 117].

Таким чином, аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури, що стосуються вивчення уродинаміки, гемодинаміки та функції нирки при МУ у дітей раннього віку, дозволяють визначити невирішені проблеми в діагностиці та лікуванні зазначеної паталогії.

1.3. Діагностика та візуалізаційні критерії декомпенсованих форм МУ.

З огляду на те, що одним із визначальних чинників порушення уродинаміки сечоводу є його функціональний стан, в діагностичному плані одним з найбільш складних питань залишається визначення критеріїв саме стадії декомпенсації моторики сечоводу у дітей молодшого віку. В даному віці мають місце очевидні складнощі в оцінці скорочувальної здатності сечоводу. Саме визначення стадії порушення уродинаміки ВСШ розцінюється як один з головних критеріїв у виборі адекватної тактики лікування дітей з обструктивним МУ. На сьогоднішній день при оцінці тяжкості порушення уродинаміки ВСШ у дітей з обструктивними уропатіями використовують такі критерії: а) ступінь дилатації сечових

шляхів [36, 96, 178]; б) функціональний стан нирки та активність мікробно-запального процесу сечової системи [4, 19, 49].

При порушенні уродинаміки верхніх сечових шляхів розрізняють наступні стадії перебудови уродинаміки – стадія компенсації, субкомпенсації та декомпенсації [27]. В першій стадії виявляється гіпертрофія м'язового шару стінки сечоводу, при цьому, тиск в тазовому відділі сечоводу вищий, ніж в проксимальному відділі. В стадії субкомпенсації розвивається часткова атрофія м'язів сечоводу та коливання внутрішньо сечовідного тиску. В стадії декомпенсації має місце розвиток атрофії м'язового шару стінки сечоводу та відсутність коливань тиску в сечоводі.

Інші автори, на підставі оцінки ехографічних даних, вказують на чотири стадії змін уродинаміки сечоводу при МУ: гіперкінетична, дискинетична, гіпокінетична та акінетична [16, 44, 45, 60, 81]. За цими даними вважають можливим опосередковано характеризувати наявність функціональних резервів верхніх сечових шляхів.

На сьогоднішній день критерії оцінки ступеня порушення уродинаміки та їх впливу на функцію нирки саме в грудному та молодшому дитячому віці в багатьох випадках є суперечливими. Попри те, що для оцінки стану уродинаміки сечоводу запропоновано багато лабораторних та інструментальних діагностичних методик, переважна більшість з них є інвазивними. Це вносить певні обмеження в їх застосуванні у новонароджених та дітей молодшого віку. Разом з тим, оцінка функціонального стану нирки на сьогодні базується переважно на даних ехографічного дослідження (ЕД), екскреторної урографії (ЕУ) та реносцинтиграфії (РСГ), що не дозволяє оцінити функціональний стан нирки в повному обсязі, особливо у дітей раннього віку.

За останні роки набувають поширення менш інвазивні ехографічні діагностичні методики, які дозволяють об'єктивно охарактеризувати стан нирок, верхніх сечових шляхів, ступінь порушення скорочувальної активності сечоводу. Завдяки своїй безпечності, швидкості проведення,

економічності, достатній точності та інформативності, навіть у випадках значного зниження функції нирок, методики ЕД здобули широку популярність, особливо у дітей раннього віку.

Серед цих методик розрізняють два основні напрями: перший – доплерографічна оцінка ренального кровообігу\ кровоплину\ із відповідним визначенням впливу гемодинамічних розладів на стан уродинаміки сечових шляхів [24, 60, 67, 78] та другий, який базується на кількісній оцінці скорочень сечоводу, його діаметру тощо [66, 81, 100]. Останній підхід набуває все ширшого застосування у вигляді динамічної пієлоуретеросонографії без, або із діуретичним навантаженням, в якості критерія оцінки ступеня порушення прохідності уретеро-везикального сегменту при МУ у дітей [24, 81, 100].

Вивчення особливостей скорочувальної активності сечоводу при мегауретері у дітей раннього віку є перспективним з точки зору оцінки ступеня пригнічення уродинаміки, а при фармакологічній стимуляції – може дозволити визначити резервний потенціал (або його відсутність) при вираженій дилатації сечоводу у дітей зазначеної вікової категорії.

Також, в питанні діагностики саме декомпенсації уродинаміки сечоводу, залишається недостатньо розкритим значущість оцінки стану ВНГД. Методика доплерографічного дослідження ниркового кровотоку важлива в діагностиці обструктивних уропатій у дітей молодшого віку, адже дозволяє виявити порушення ниркової гемоциркуляції з перших тижнів життя. Ряд дослідників [10, 24, 60, 67] вказують, що найбільш значущими з ехографічних критеріїв оцінки ниркового кровотоку є показники периферичного опору на міждолевих та дугових артеріях, швидкісні показники кровотоку і IR. При цьому рівень паталогічних порушень ниркової гемоциркуляції залежить від ступеня дилатації сечоводу, як реакції на обструктивний процес.

Проте, дані літератури вказують на те, що показники ІР у новонароджених та дітей молодшого віку можуть давати великий відсоток хибно-позитивних або хибно-негативних результатів [168].

Екскреторна урографія залишається в арсеналі уролога одним з тих методів дослідження, за яким в переважній більшості випадків оцінюють анатомо-функціональний стан нирок і верхніх сечових шляхів. При цьому також слід враховувати те, що оцінка даних екскреторних програм є багато в чому суб'єктивною, тобто залежить від кваліфікації та досвіду дослідника, якості урограми та функціонального стану нирок [47, 141]. Разом із цим, за наявності зниження ниркової функції значущість даного метода обстеження суттєво знижується, що доволі часто має місце у випадках декомпенсації уродинаміки при МУ.

Реносцинтиграфія (РСГ) в різних її варіантах та із застосуванням препаратів різного механізму елімінації також займає одне з провідних місць як методика оцінки функції нирки у дітей [55, 95]. Низка робіт вказує на високу діагностичну значущість РСГ з технецієм ^{99m}Tc ДТПК в дитячій уронефрології [8, 98]. РСГ дозволяє провести кількісну оцінку отриманих результатів на підставі розрахунку констант швидкості проходження мічених сполучень через ниркові судини, інтенсивності канальцевої секреції і клубочкової фільтрації, швидкості виведення препарату з нирок та сечового міхура. Але, в багатьох випадках за результатами РСГ має місце доволі високий відсоток хибно-позитивних і хибно-негативних даних, які не корелюють із клініко-лабораторними даними і загальним станом дитини [169]. Це пов'язується із недостатнім диференціюванням ниркової тканини та низкою швидкістю гломерулярної фільтрації у дітей першого року життя. В свою чергу, на результати РСГ можуть впливати стресова ситуація, яка є реакцією маленьких дітей на дослідження.

Динамічні методи досліджень – рентгенокінематографія та серійна цистофлюорографія, надають допомогу в діагностиці урологічних

захворювань, але їх застосування обмежено через високий ступінь променевого ураження інших органів [7, 45].

Комп'ютерну томографію (КТ) та магнітно-резонансну томографію (МРТ) також використовують для діагностики уропатій [1, 107, 125, 188]. Ці методи доволі інформативні та не мають значних протипоказів, проте потребують залучення анестезіологічної допомоги для знерухомлення дитини та мають високу вартість дослідження.

На теперішній час запропоновано низку методів оцінки функціонального стану сечоводу – пієлотометрія, електроуретерографія, профілометрія уретеровезикального сегменту [3, 35]. Втім, з огляду на їхню складність застосування у дітей перших місяців життя, зазначені методи не отримали широкого впровадження і, в переважній більшості випадків, мають лише академічний інтерес. Разом із тем, завдяки саме цим методам дослідження у пацієнтів із обструктивними уропатіями встановлені основні етапи компенсаторно - адаптаційного механізму сечоводу у відповідь на наявність обструкції.

Таким чином, діагностика декомпенсації сечоводу вимагає формулювання чітких критеріїв визначення на підставі даних візуалізаційних методів обстеження, що, в свою чергу, дозволить обирати найбільш раціональну тактику і методики лікування. В літературі зазначені критерії розкриті недостатньо, що потребує розробки кількісних показників оцінки стану ВСШ, за якими можна буде визначати приналежність ступеня дилатації сечоводу саме до декомпенсованої форми. Перспективним в цьому плані є аналіз ризику декомпенсації сечоводу при візуалізаційних (ехографічних, рентгенологічних) методиках оцінки стану ВСШ.

На сьогоднішній день все більшу увагу науковці приділяють розробці та впровадженню неінвазивних методик оцінки функціонального стану нирок при обструктивних уропатіях, що є важливим для новонароджених та дітей грудного віку. В цьому плані доведена інформативність методики визначення функціонального стану перенхіми нирок шляхом вивчення метаболічної

реакції ферментних систем каналцевого апарату паренхіми нирки. Відомо, що в залежності від глибини та рівня ураження ниркової паренхіми в сечу виділяються різні ферменти. Так, при пошкодженні тільки проксимальних каналців маркером слугує лужна фосфатаза, проксимальних і дистальних каналців – гама-глутамілтрансфераза, клубочкового апарату – холінестераза. Порушення функції тубулярного апарату паренхіми характеризується вивільненням та підвищенням активності ензимів, які локалізовані переважно в епітелії проксимальних каналців нефрону лізосомного походження, таких як: N-ацетил- β -D-глюкозамінідаза (НАГ, КФ 3.2.1.30) і β -галактозидаза (β -Гал, КФ 3.2.1.23) та ензими щіткової облямівки – γ -глутамілтранспептидаза (ГГТ, КФ 2.3.2.2) і нейтральна α -глюкозидаза (На-Гл, КФ 3.2.1.20). Оцінка рівнів активності реноспецифічних ензимів сечі дозволяють визначити ступінь функціонального порушення стану паренхіми нирок [4, 9, 29, 87, 143, 177, 179, 183, 184].

Сьогодні також доведено, що у порушенні ниркового кровообігу внаслідок артеріальної вазоконстрикції та виникненні тубулоінтерстиційних змін, велику роль відіграє імунне запалення. Такі зміни сприяють прогресуванню гіпоксичних процесів у паренхімі нирки, а в подальшому – розвитку фіброзу та склерозу в нирковій тканині. Як показують численні дослідження, незалежно від клінічного варіанту уропатії, провідну роль у формуванні гломеруло – та тубуло-інтерстиціального фіброзу відіграє гіперсекреція певних цитокінів [32, 33, 54, 84, 95, 124, 170, 172]. До найбільш значущих в плані профібротичної дії на паренхіму нирки належать: прозапальний цитокін – фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) та профіброгенний цитокін – трансформуючий фактор росту β 1 (TGF- β 1).

Таким чином, оцінка декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів на підставі визначення ехографічних маркерів може бути одним з визначальних чинників при виборі варіантів лікування, а інформативними маркерами функціонального стану нирки та ознак нефросклерозу зокрема є визначення імунологічних та ензимологічних показників у сечі дітей.

1.4. Сучасні підходи до лікування МУ.

За останні роки завдяки впровадженню новітніх лапароскопічних технологій [105, 111, 120, 126, 147] та стентування [113, 129, 140, 152, 192] в лікуванні дітей з МУ досягнуто значного прогресу. Разом з тим, одним з найбільш дискусійних і остаточно невирішених питань залишається лікування декомпенсованих форм обструктивного МУ у дітей грудного та молодшого віку.

Низка авторів вказує на те, що після уретероцистонеостомії позитивні результати операції мають місце в 85 – 97% [32] та наполягає на проведенні радикального відновлення прохідності дистальних відділів сечоводу вже починаючи з 3-4 місячного віку [23, 77, 80, 90, 102]. Разом із тим, аналіз літератури, присвяченої проблемі оперативного лікування МУ у дітей 1 –го року життя вказує, що радикальна уретероцистонеостомія у ранньому віці залишається доволі складною, в технічному плані, процедурою навіть для досвідченого хірурга. Більшість авторів вказують на значний відсоток післяопераційних ускладнень [99, 106, 171, 187]. Необхідність повторних втручань серед дітей, оперованих до 8-ми місячного віку спостерігається в 10 до 40% випадків [43], що пов'язують не тільки із незрілістю сечового міхура, а й з анатомічними особливостями виконання цієї операції у дітей перших місяців життя. Серед основних умов її ефективності наводять необхідність дотримання співвідношення між діаметром сечоводу та довжиною підслизового каналу, що становить 1 до 4 або 1 до 5 [127, 154]. Зрозуміло, що при дилатації сечоводу, яка перевищує 1,0 см, дотриматись зазначених умов є доволі складним завданням за наявності сечового міхура малого об'єму і потребує моделювання діаметру сечоводу. Виконання останнього має підвищений ризик вторинної обструкції [23, 68].

Особливу дискусію викликає питання про доцільність радикальної оперативної корекції у дітей грудного та молодшого віку [20, 23, 77, 92, 116], враховуючи можливість зворотнього розвитку обструктивно-ретенційних змін у переважної більшості дітей [3, 5, 20, 52, 92, 122, 132, 135, 138, 160,

191], особливості резервуарно-адаптаційної функції сечового міхура та ефективність консервативного лікування [115, 123, 156, 182, 185, 189].

З огляду на особливості функціонального стану сечового міхура у дітей перших років життя низка дослідників пропонує відтерміновувати операції з відновлення прохідності сечовідно-сечоміхурового сегменту до 18-місячного віку, тобто до того віку, коли ємність сечового міхура сягає більше за 120 – 150 мл [88, 160, 176, 189].

Дані літератури вказують, що ризик ускладнень уретероцистонеостомії у дітей до 1 року є доволі високим і становить від 12 до 40 % випадків [23, 43, 118]. В цьому плані заслуговує на увагу концепція етапного лікування, яка передбачає тимчасове дренування верхніх сечових шляхів для підвищення ефективності лікування запального процесу сечової системи та покращення функціонального стану нирок, із наступним виконанням уретероцистонеостомії із (або без) моделюванням сечоводу [46, 50, 52, 63, 82, 133].

При виборі варіанту етапного лікування визначальними чинниками вважаються: а) ступінь пригнічення уродинаміки верхніх сечових шляхів, б) активність запального процесу сечової системи та його реакція на антибактеріальну терапію, в) наявність порушення функції нирок (за рівнем креатиніну крові).

Суть етапного лікування полягає в тому, що при декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів і, відповідно, її ускладнень, в якості засобу безпосереднього впливу на наявність обструкції верхніх сечових шляхів, лікування починають із тимчасової декомпресії верхніх сечових шляхів, які мають на меті покращити стан уродинаміки верхніх сечових шляхів. Відповідно, за умов покращення уродинаміки, функціонального стану нирок та мінімізації активності мікробно-запальних ускладнень, визначаються терміни виконання подальших етапів, якими є – ліквідація уростом та вирішення питання про остаточне відновлення прохідності верхніх сечових шляхів [52, 58, 61, 80, 148, 156, 158, 159].

В питанні лікування декомпенсованих форм МУ дані, щодо етапного хірургічного лікування та ефективності існуючих способів тимчасового дренування ВСШ, репрезентовано в достатній кількості робіт [46, 52, 61, 63, 74, 80, 82, 92, 101, 102, 145, 150, 153]. Однак, при цьому відсутній деталізований аналіз цих методів, в контексті оцінки їхніх переваг та недоліків, хоча в саме цьому й полягає головне питання вибору найбільш раціональної методики та тактики лікування.

На сьогоднішній запропоновано, і набуло широкого застосування, декілька принципово різних методів тимчасової декомпресії верхніх сечових шляхів. До них відносять: чрезшкірну пункційну нефростомію [6, 21, 74, 119, 128, 142, 150, 153, 163, 190]; везикостомію [46, 59, 145, 165, 166]; уретерокутанеостомію [58, 61, 80, 133, 148, 156, 158, 178].

Крім цього, із розвитком сучасних технологій набуває поширення внутрішнє стентування сечоводів з метою покращення уродинаміки ВСШ [113, 129, 140, 152, 192], яке, на жаль, можна застосовувати лише у випадках, коли відсутні множинні девіації сечоводу, що в свою чергу, обмежує можливості даної методики.

Розвиток сучасного обладнання зробив можливим використовувати чрезшкірну пункційну нефростомію з огляду на її малоінвазивність та певну простоту виконання [74, 150, 153]. Низка авторів вказує на доволі високу ефективність використання зазначеної методики в плані адекватного дренування збиральної системи нирки при декомпенсації верхніх сечових шляхів, але при цьому підкреслюється, що термін дренування має становити не більше 5-12 діб [62, 119, 163]. Отже, в короткотерміновому плані дана методика є виправданою, але її проблемною рисою є те, що у дітей першого року життя важко уникнути проблем із випаданням дренажної трубки та також те, що термін дренування, для досягнення необхідного результату, може становити набагато довший термін.

Так, низка дослідників вказує, що середній термін відведення сечі при обструктивному МУ, необхідний для скорочення сечоводів та покращення

функції нирок у дітей раннього віку, складає від 10 місяців до 1-2 років [46, 58, 59, 159].

Іншим недоліком трубчасто-дренажних методів відведення сечі, є те, що за їхнього використання відбувається формування внутрішньопросвітнього біологічного шару з мікроорганізмів [181]. Цей процес спостерігають вже починаючи з 10 – 15 доби. Біологічні шари, або біоплівки (англ. biofilm), до 5-35 % маси складаються з мікроорганізмів, що занурені в міжклітинний (між бактеріальний) матрикс, в склад якого входять білки, полісахариди, ліпіди та нуклеїнові кислоти (I.W. Sutherland, 2001). Біоплівки, що формуються на дренажах в сечовій системі, важко піддаються ерадикації антимікробними препаратами, а періодичне звільнення бактерії з міжклітинного матриксу в потік сечі є джерелом підтримки хронічного запального процесу в нирках. Також, хронічна інфекція підтримується за рахунок підвищеної стійкості бактерій в біоплівках до терапії. Наявність зазначеного шару у вигляді плівки із слизу є одним з провідних чинників, що зумовлюють постійне реінфікування збиральної системи нирки, незважаючи на адекватне її дренування [181]. При порівняльному аналізі бактеріологічних даних сечі після накладання пункційної нефростоми в терміни спостереження 1-3 місяці встановлено, що частота інфікування сечі бактеріальною флорою мала пряму кореляційну залежність із тривалістю дренування нирки нефростою [12, 62, 73]. Широке застосування високотехнологічних оперативних втручань в урології з дренуванням сечових шляхів за допомогою катетерів, стентів, дренажів та протезів приводить до розвитку біоплівкової інфекції, часто нівелюючи результати операцій [73, 131, 181].

Варто зазначити, що біоплівки на поверхні епітелія сечових шляхів значно легше піддаються лікуванню антимікробними препаратами, що можна віднести до певних переваг бездренажних методів лікування дітей після дренуючих операцій.

Зазначені особливості застосування, а саме – складність догляду за нефростомічною трубкою у дітей перших місяців життя, постійне

реінфікування збиральної системи нирки та невизначеність терміну дренування сечових шляхів зумовлюють застосування методик, які б відповідали вимогам адекватної декомпресії сечових шляхів із невизначеною тривалістю їхнього дренування.

Везикостомія, запропонована Blocksom (1958) и Lapides J. (1961), також може використовуватись для декомпресії верхніх сечових шляхів при декомпенсованих формах МУ [46, 145, 165, 166]. До її переваг відносять те, що після накладання везикостомії немає потреби в дренажних трубках, оскільки сеча витікає назовні. За останні роки методику удосконалюють за рахунок « створення клапаноподібного отвору » [59], яке певним чином покращує якість життя дитини (до 88 % позитивного результату). Разом із тим, будь яке втручання на сечовому міхурі, який не досяг достатнього ступеня зрілості, наслідком везикостомії та її закриття може призводити до склерозування стінки сечового міхура і формування так званого малого сечового міхура. Зазначене, безумовно, є одним з суттєвих недоліків цієї методики, що має враховуватись при обранні плану лікування.

Останнім часом використання різних варіантів уретерокутанеостомії (loop УКС, Y – подібні та кільцеподібні УКС) з метою тимчасової декомпресії верхніх сечових шляхів піддається критичному перегляду в плані травматичності цієї методики та підвищеному ризику склерозування сечового міхура (Rosen M. A. et al., 1994). Разом із тим УКС за Sober (1972) залишається однією з тих методик, що відповідає основному завданню – покращенню уродинаміки верхніх сечових шляхів при невизначеному терміні дренування [178]. При цьому, в результаті удосконалення методики проксимальної УКС [65] можна уникнути основного ускладнення так званої loop УКС, а саме – формування сухого сечового міхура. Таким чином, використання проксимальної УКС за Sober при декомпенсованих формах МУ у новонароджених і дітей молодшого віку залишається актуальним і до тепер [58, 61, 80, 133, 148, 156, 158, 159].

Таким чином, одним з проблемних питань лікування дітей з МУ залишається визначення тактики їхнього лікування у випадках, коли клінічна ситуація та дані об'єктивних методів вказують на декомпенсацію уродинаміки верхніх сечових шляхів, зниження функції нирок та приєднання активного пієлонефриту з вираженою загальною інтоксикацією організму дитини (уросепсису). Тимчасова декомпресія верхніх сечових шляхів довела свою ефективність в якості засобу безпосереднього впливу при декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів. Разом із цим вибір методики диференційованого лікування залишається одним з дискусійних питань.

1.5. Ефективність етапного лікування дітей із декомпенсованими формами МУ.

Після відновлення прохідності сечоводу за допомогою реконструктивних операцій у 80-90 % випадків досягається покращення уродинаміки, але незважаючи на це, у частини хворих зберігаються ознаки порушення функції нирки та її склерозування [183, 185]. В даному контексті оцінка функціонального стану нирки та результатів лікування дітей із декомпенсованими формами МУ залишається маловивченим напрямком.

В останні роки вивченню функціонального стану нирки при лікуванні обструктивних уропатій приділяється велика увага і має залишатися центральним питанням при оцінці його ефективності. Однак, незважаючи на те, що декомпенсовані форми обструктивного МУ являють собою одну з найтяжчих вад розвитку сечової системи, ефективність етапного лікування дітей із декомпенсованими формами МУ досі залишається репрезентованою лише поодинокими публікаціями [52, 61, 71, 136, 165], як в плані покращення уродинаміки верхніх сечових шляхів, так і в плані оцінки функції нирки.

З огляду на те, що в дітей першого року життя функція нирки знаходиться в стадії так званого "дозрівання", одним з найбільш проблемних питань залишається визначення значущих критеріїв, за якими можна оцінити

функціональний стан нирки. За останні роки стрімко розвиваються різні методики оцінки функціонального стану нирок, серед яких такі, що дозволяють не тільки оцінити ступінь та глибину порушення окремих складових функції нирки, а й дозволяють більш поглиблено визначити основні патогенетичні ланки наслідків МУ.

В даному контексті, крім загальноприйнятих методів оцінки, набувають значущості неінвазивні методики. До таких методик, основу яких складають ензимурічні, імуногістохімічні та деякі інші методики, відносять визначення рівнів декількох цитокінів, пептидів, ензимів, що використовуються для визначення ранніх ознак порушень функції нирки, апоптозу та нефросклерозу [49, 56, 71, 89, 117, 173, 185].

В результаті появи ензимурічних тестів з'явилася можливість проводити оцінку функціонального стану нирки за рівнем активності ензимів сечі (НАГ, β -Гал, ГГТ, НА-Гл). Однією з переваг цих методик є те, що вони мають певну реноспецифічність оцінки, а отже – можуть віддзеркалювати ступінь втягнення в патологічний процес того чи іншого відділу нефрону (тубулярний, клубочковий апарат). Зазначені ензими низкою дослідників відносять до інформативних маркерів функціонального стану тубулярного нефротелію [4, 29, 87, 114, 143, 177, 179]. При цьому неінвазивність цих методик в поєднанні із доволі високою інформативністю також слід віднести до переваг їхнього дослідження в сечі дітей з МУ в цілому та при його некомпенсованих формах, зокрема. Разом із тим, значущість оцінки функціонального стану нирки за допомогою цих ензимів сечі, як для своєчасного уточнення функціонального стану нирки, так і для обґрунтування подальшої адекватної тактики лікування пацієнтів із декомпенсованими формами МУ в літературі наводиться лише в поодиноких роботах і фрагментарно, а вивчення питання залежності між рівнем ензимурії та ступенем обструктивно-ретенційного процесу залишається практично нерозкритим [143, 179]. В даному контексті вивчення особливостей метаболічної відповіді паренхіми нирки залежно від термінів

лікування (до початку, в процесі та при оцінці ефективності в цілому), способів тимчасової деривації сечі, можна віднести до однієї з перспективних методик оцінки функції нирки.

Дані літератури вказують, що прогресування хронічних хвороб нирок обструктивної етіології, до яких належить і МУ в його декомпесованому варіанті, перш за все є пов'язаним з імунною активацією безпосередньо в ураженому органі [4, 32, 185]. За останні роки досягнуто значного прогресу у вивченні та розумінні ролі цитокінів в патогенезі уронефропатій різного генезу [32, 54, 57, 95, 170]. Доведено, що імунне запалення відіграє велику роль у виникненні тубуло-інтерстиціальних змін, розвиток яких знаменує прогресування гіпоксичних процесів у паренхімі нирки, фіброз та склероз ниркової тканини у подальшому. Оскільки процес фіброзування є морфологічною основою розвитку ХНН, вивчення імунних процесів, що сприяють розвитку фіброзу у нирковій тканині, є важливим та актуальним. Відомо, що трансформуючий фактор росту $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) як профіброгенний цитокін пригнічує проліферацію ранніх та зрілих Т-клітин, що спричиняє в подальшому порушення трофіки на рівні нефрону [33, 84, 124, 172]. Експериментально доведено, що на деяких етапах розвитку ХНН ТФР- $\beta 1$ стимулює синтез матриксних молекул, блокує руйнування матриксу, стимулює синтез колагену та корелює з розвитком фіброзу нирки.

Також до найбільш значущих в плані профібротичної дії на паренхіму нирки відноситься прозапальний цитокін фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), який індукує синтез гострофазних білків та інших прозапальних з'єднань. Аналіз літератури вказує, що дослідження прозапального цитокіну ФНП- α в патогенетичному ланцюзі при обструктивних уропатіях у дітей репрезентовано поодинокими публікаціями [54, 57, 70, 95]. При цьому залишається недостатньо розкритим питання, як реагує рівень прозапального цитокіну ФНП- α у сечі до та після реконструктивних операцій.

Отже, в контексті оцінки функціонального стану паренхіми нирки, перспективним напрямком виглядає вивчення реакції профібротичного та

прозапального цитокинів, що може дозволити виділити групи дітей в плані визначення прогностично сприятливих та, відповідно, несприятливих змін паренхіми нирки при декомпенсованих формах МУ на етапах лікування.

Разом із тим, незважаючи на низку робіт, що торкаються проблеми імунних процесів, що сприяють розвитку фіброзу у нирковій тканині при пієлонефриті, гломерулонефриті та деяких інших, при обструктивних уропатіях та, зокрема при декомпенсованих формах МУ у дітей, зустрічаються лише поодинокі роботи, в яких лише робляться спроби оцінити значущість розвитку фібротичних процесів [9, 54, 170, 185] паренхіми нирки в процесі лікування та при оцінці ступеня його ефективності.

Також, зазначені методики в переважній більшості публікацій не використовувались для характеристики ефективності лікування декомпенсованих форм МУ у дітей. Отже, аналіз результатів лікування із застосуванням зазначених методик оцінки функціонального стану нирки є перспективним в плані визначення груп дітей із прогностично сприятливими та несприятливими змінами паренхіми нирки. Відповідно, це дозволить встановити імунні та ензимурічні критерії оцінки, за якими, незважаючи на проведення лікування, стабілізувати функцію нирки до прийнятного рівня остаточно не вдається.

1.6. Вибір та обґрунтування напрямку дослідження.

Аналіз сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури вказує на те, що діагностика та вибір подальшої тактики лікування декомпенсованих форм МУ у дітей грудного та молодшого віку продовжує залишатись однією з найбільш актуальних проблем сучасної дитячої урології.

В проблемі підвищення ефективності лікування дітей з декомпенсованими формами МУ залишається низка недостатньо розкритих питань, серед яких – діагностичні візуалізаційні критерії декомпенсації сечоводу, питання тактики щодо етапності застосування лікувальних підходів та оцінка його ефективності із визначенням груп дітей із

прогностично сприятливими та несприятливими змінами паренхіми нирки. Вважаємо, що впровадження в клінічну практику диференційованого етапного підходу до лікування зазначених форм МУ у дітей грудного та молодшого віку дозволить значно покращити ефективність лікування та прогноз перебігу захворювання.

Все вище висловлене обумовлює актуальність, доцільність, характер та напрямок дисертаційного дослідження.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих.

В основу роботи покладено результати комплексного обстеження та лікування, а також аналіз історій хвороби 62 (92 сечоводи) дітей з декомпенсованими формами обструктивного мегауретера, що знаходились на лікуванні з 1991 по 2015 р. в клініці дитячої урології ДУ "Інститут урології НАМН України" м. Києва у віці від 1 міс. до 6 років. При аналізі даних, які характеризують розподіл пацієнтів в залежності від статі, встановлено, що хлопчиків було значно більше – 54 (87,1%), а дівчаток – 8 (12,9%). Двобічний мегауретер виявлений у більшості дітей – 30, а при одnobічному процесі частіше спостерігається з правого боку – 20, ніж з лівого – 12. Розподіл дітей в залежності від статі та сторони ураження представлено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл дітей в залежності від статі
та сторони ураження (одnobічний чи двобічний).

Показники Діти	Одnobічний		Двобічний		Всього	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хлопчики	26	41,9	28	45,2	54	87,1
Дівчата	6	9,7	2	3,2	8	12,9

В дослідження були включені 92 випадки розширення верхніх сечових шляхів, які за даними первинного аналізу визначалися як обструкція сечовідно-міхурового сегментів. Критеріями включення в дослідження були діти грудного (від 3 місяців до 1 року) та молодшого віку з МУ. У всіх випадках відмічали виражену уретеропієлокалікоектазію (рисунок 2.1) – за

даними УЗД (середній діаметр сечоводу становив $2,5 \pm 0,7$ см.) та екскреторної урографії (що відповідає 3 ступеню за класифікацією R.E.Pfister і W.N.Hendren, 1978 р.), яку проводили після стабілізації азотвидільної функції нирок (рисунок 2.2). При госпіталізації всі діти мали тяжкий стан, що супроводжувався порушенням функції нирок та розвитком ХНН (креатинін сироватки крові $0,117-0,246$ мкмоль/л).

В аналіз дослідження не включалися випадки уропатій верхніх сечових шляхів в поєднанні з конкрементами сечового міхура, травмами сечових шляхів та мегауретером, що зумовлений спінальним сечовим міхуром.

Референтну групу склали 25 практично здорових дітей з нормальними аналізами сечі (без протеїн-, лейкоцит-, еритроцит- та кристалурії) та без захворювань нирок та сечовивідних шляхів. За статтю та віком групи, що досліджувалися, вірогідно не розрізнялися.

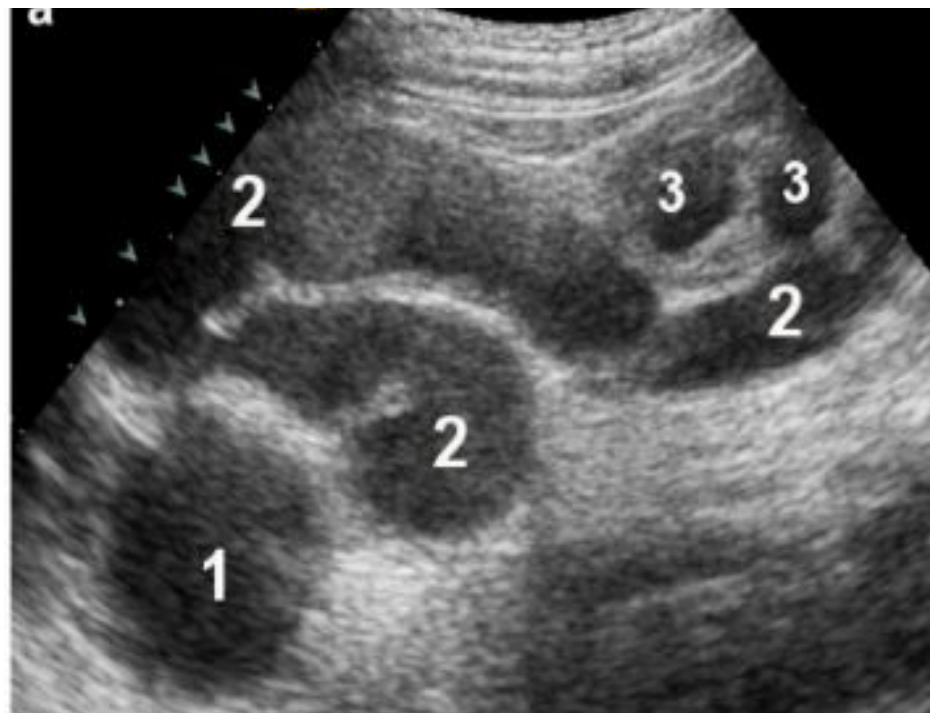


Рисунок 2.1. Ехограма в В-режимі дитини С.Д., віком 5 міс., до операції; 1 – сечовий міхур, 2 – розширений з девіаціями сечовід, 3 – деформований чашково-мисковий комплекс.



Рисунок 2.2. Екскреторна урограма на 120 хв.
дитини С.Д., віком 8 міс., до операції.

При оцінці даних, які характеризують розподіл пацієнтів в залежності від віку, встановлено, що переважну більшість випадків дилатації верхніх сечових становили діти грудного віку (до 1 року) – 35 дітей (51 сечовід), і значно менше було дітей молодшого віку – від 1 до 2 років – 18 дітей (26 сечоводів), старші 2 років – 9 дітей (15 сечоводів). Дані наведено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл дітей в залежності від віку.

Вік, роки	Кількість			
	дітей		сечоводів	
	абс.	відн., %	абс.	відн., %

до 1 року	35	56,5	51	55,4
від 1 до 2 років	18	29	26	28,3
старші 2 років	9	14,5	15	16,3
Всього	62	100	92	100

При аналізі клінічної симптоматики досліджуваних пацієнтів слід відмітити те, що у 24 дітей спостерігався рецидивуючий перебіг пієлонефриту, а в 15 – явища уросепсису. В 23 випадках підставою для обстеження були ознаки мікробно-запального процесу сечової системи, за лабораторними даними, та діагностовані зміни нирок і верхніх сечових шляхів, за даними УЗД. В залежності від застосованого методу етапного оперативного лікування, діти були поділені на 3 групи (рисунок 2.3).

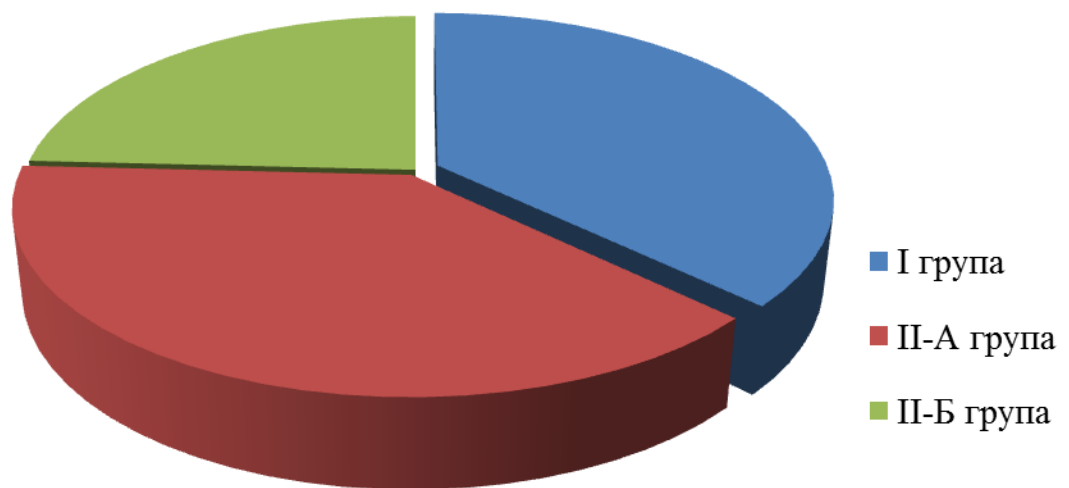


Рис. 2.3 Розподіл дітей відповідно до методу оперативного лікування

I група – 23 (33 сечоводи) дітей з декомпенсованими формами мегауретера без явищ активного пієлонефриту, яким методом оперативної корекції була застосована резекція середнього сегмента сечоводу за розробленою в клініці методикою [85]. Остання передбачає зменшення загального об'єму колектора (сечоводу), наслідком чого стає підвищення

внутрішньо – сечовідного тиску, що може покращити проштовхування болюсу сечі до сечового міхура.

II-A група - 24 (38 сечоводів) дитини, яким з метою декомпресії верхніх сечових шляхів при декомпенсації скорочувальної здатності сечоводів накладалась УКС за Sober в якості паліативного варіанту. В цій групі дітей спостерігалось суттєве порушення функції нирки та активний перебіг пієлонефриту, консервативне лікування якого не призводило до позитивного результату, а патогенетично обґрунтована реконструктивно-пластична операція не могла бути виконана. З них в 15 випадках, при комбінованому порушенні прохідності мисково-сечовідного сегмента та декомпенсованій формі МУ, було виконано формування пієлоуретерокутанеостоми, за розробленою методикою [65].

II-B групу ретроаналізу склали 15 (21 сечовід) дітей, яким при декомпенсації функції нирок та розвитку септичного стану (уросепсис) в невідкладному порядку проводилась тимчасова декомпресія верхніх сечових шляхів та суправезикальне відведення сечі з накладанням II-УКС.

При оцінці результатів застосування резекції середньої третини сечоводу в I групі встановлено наступні дані: в 15 випадках для подальших операцій показань не виявлено, в 18 випадках (54,5%) – корекція завершена уретероцистонеостомією.

При контрольних обстеженнях хворих II-A та II-B груп після хірургічного лікування за даними візуалізаційних методів дослідження стану нирки та верхніх сечових шляхів встановлено, що покращення уродинаміки верхніх сечових шляхів вдалося досягти в 48 (81,4 %) дітей. У 11 (18,6 %) дітей, де не вдалося досягти встановлених критеріїв позитивного результату, продовжували дренажування верхніх сечових шляхів за допомогою сформованих уретерокутанеостом. У цих хворих зберігалось порушення функції нирок, що пов'язано з прогресуванням явищ нефросклерозу.

Методи оперативного лікування дітей з декомпенсованими формами мегауретера на першому етапі відповідно до віку представлені в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Методи хірургічного лікування дітей відповідно до віку

Вікові групи	Уретро-кутанео-стомія за Sober		Підвісна уретро-кутанео-стомія		Резекція середнього сегмента сечоводу		Всього	
	Кількість (абс.)							
	дітей	сечово-дів	дітей	сечово-дів	дітей	сечово-дів	дітей	сечово-дів
До 1 року	14	21	11	16	10	14	35	51
Від 1 до 2 років	5	8	4	5	9	13	18	26
Старші 2 років	5	9	-	-	4	6	9	15
Всього	24	38	15	21	23	33	62	92

Дані обстеження хворих аналізували після завершення корекції уродинаміки, коли за результатами клініко – лабораторного обстеження визначали ремісію мікробно – запального процесу.

Клініко–лабораторні та візуалізаційні дослідження в загальноприйнятому обсязі проведені всім хворим до та після завершення всіх етапів оперативного лікування.

2.2. Методи обстеження хворих.

Аналізували дані обстеження пацієнтів до та після проведення корекції уродинаміки, у яких за результатами клініко-лабораторного обстеження визначали ремісію мікробно-запального процесу. Основним джерелом інформації була «Медична карта стаціонарного хворого» (Ф.003/0).

Обстеження включало загально клінічні, лабораторні, ензимуричні, імуногістохімічні, ультразвукові, рентгенологічні, медико-статистичні методи дослідження. Оцінка стану нирок і верхніх сечових шляхів передбачала ехографічне обстеження в В-режимі, доплерографічну характеристику внутрішньониркової гемодинаміки із визначенням індексу резистентності (IP), діуретичну сонографію, проведення екскреторної

урографії, цистографії. Зібрану інформацію заносили до розроблених «Облікових карт пацієнта».

Загальноклінічне обстеження проводилося із врахуванням скарг, анамнезу захворювання, клінічного огляду, що обов'язково включав пальпацію області нирок і сечового міхура, огляд зовнішніх статевих органів, визначення ритму сечовипускань. До загальноклінічних досліджень відносили: загальний аналіз крові та сечі, аналізу сечі за Нечипоренко, біохімічний аналіз крові з визначенням рівня сечовини, креатиніну, електролітів (K, Na, Ca), загального білку, глюкози, бактеріологічного дослідження сечі та калу.

Усім пацієнтам проводилось ультразвукове дослідження як в традиційному В-режимі, так і з застосуванням діурезної та доплерівської сонографії за загальноприйнятою методикою, коли пацієнт знаходиться в положенні лежачи на спині та на животі.

Ультразвукове дослідження проводили на апараті Logic 5 Pro (США) в режимі реального часу конвексним датчиком із частотою 5-7 МГц, лінійним – із частотою 7-12 МГц. Крім визначення лінійних розмірів нирки, її збиральної системи та діаметру сечоводів оцінювали ступінь підвищення ехогенності паренхіми нирки (помірна, виражена) та її кортикомедулярної диференціації (збережена, відсутня). Скорочувальну функцію сечоводів визначали шляхом проведення ультразвукової уретеропельвіометрії з підрахунком частоти скорочень сечоводу за 1 хв.

Діуретичну сонографію проводили шляхом визначення лінійних розмірів і діаметру сечоводів та підрахунком частоти його скорочень до та через 15 і 45 хв. після внутрішньом'язового введення діуретика із розрахунку 0,5 мг/кг маси тіла. Дослідження проводили на фоні оральної гідратації дітей з розрахунку 10 мл/кг маси тіла за годину до початку дослідження.

За допомогою доплерівської ультрасонографії та кольорового доплерівського картування з використанням датчику з частотою 5 MHz. проводили оцінку стану внутрішньониркової гемодинаміки шляхом

визначення індексу резистентності (IP) внутрішньониркових артерій (сегментарних, міждолевих та дугових).

Рентгенологічне обстеження проводилося всім 62 дітям і включало видільну урографію, після стабілізації азотвидільної функції нирок, в звичайному і діурезному варіантах, та мікційну цистографію. Підготовку дітей і проведення рентгенологічних досліджень виконували за загальновідомими методиками із використанням неіонних трийодованих водорозчинних рентгенконтрастних речовин (омніпак, візіпак – для видільної урографії, тріомбраст – для мікційної цистографії). Розрахунок дози рентгенконтрастної речовини проводили з урахуванням віку та маси тіла дитини. Екскреторна урографія виконувалась через 10 – 60 – 120 хв. після внутрішньовенного введення рентгенконтрастної речовини, а при необхідності проводились відстрочені знімки через 180 хв.. За даними урограм оцінювали – час початку контрастування збиральної системи нирки, ступінь розширення сечоводу і чашково-мискової системи, час евакуації рентгенконтрастної речовини з верхніх сечових шляхів. За даними мікційної цистографії оцінювали розміри, контури сечового міхура, наявність сечо-міхурового рефлюксу, прохідність міхурово-уретрального сегменту.

Цистоскопія проводилася 15 хворим за допомогою ендовідеоурологічної системи фірми “STORZ” з дитячим цистоскопом діаметром Ch 11 – 13 та 30° оптикою під загальною анестезією. При цистоскопії оцінювали стан слизової оболонки, розташування, форму та скорочення вічка сечоводів.

Для оцінки функціонального стану нирки до та після реконструктивних операцій проводили визначення рівня імунологічних (вміст ТФР- β 1 та ФНП- α) та ензимологічних (активність НАГ та β -Гал) показників у сечі дітей з МУ в період стійкої ремісії запального процесу сечових шляхів.

Визначення концентрації профіброгенного цитокіну ТФР- β 1 та концентрації прозапального цитокіну ФНП- α в сечі пацієнтів з МУ проводили у ранковій порції сечі, що була отримана після фізіологічного

сечовипускання, імуноферментним методом у відповідності з інструкцією виробника. Для визначення концентрації ТФР- β 1 використовували тест-системи виробництва “DRG” (USA). Рівень концентрації цитокіну ФНП- α реєстрували за допомогою тест-систем „УкрМедСервис” (Донецьк). Оптичну щільність ТФР- β 1 та ФРП- α визначали при 405-620 нм на спектрофотометрі STAT FAX-303. На підставі показників оптичної щільності стандартів з відомими концентраціями речовин перерахунок досліджуваних показників у одиниці концентрації проводився автоматично. Результати виражали в одиницях маси речовини (пг) на одиницю об’єму сечі (мл).

Активність лізосомних ферментів НАГ та β -Гал визначали також у разовій порції ранкової сечі після фізіологічного сечовипускання. За основу визначення активності цих ферментів було взято колориметричний метод О.О. Покровського зі співавт. (1971), адаптований нами для визначення у сечі (15). Активність НАГ та β -Гал виражали у відносних одиницях – у мкмольх р-нітрофенолу, що утворився протягом 1 години інкубації при 37°C, із розрахунку на 1 ммоль креатиніну сечі (мкмоль/год/ммоль креатиніну).

Також для оцінки функціонального стану нирки після проведення оперативного лікування проводилась динамічна реносцинтиграфія в 11 дітей. Дослідження проводили на гамма-камері ОФЕКТ-1 з програмним забезпеченням SW використанням радіофармпрепарату – ^{99m}Tc -ДТПА активністю 40 (МБк) в положенні лежачи. Визначали розташування, форму, контури, площу нирок, розподілення радіофармпрепарату та дилатацію миски і сечоводу. Також оцінювали швидкість клубочкової фільтрації (мл/хв.), T_{max} (хв.), $T_{1/2 \text{ max}}$ (хв.), відсоток виведення до 20 хв., коефіцієнт асиметрії та тип ренографічної кривої. За цими параметрами визначали стан фільтраційної та видільної здатності кожної нирки.

Для визначення характеру морфологічних змін стінки сечоводу в 24 випадках проводилося патогістологічне дослідження. Матеріал одержували інтраопераційно при хірургічній корекції сечоводів. Шматочки тканин сечоводів фіксували в 2,5% формаліні та заливали парафіном. На

ротаційному мікроскопі одержували зрізи, які фарбували гематоксилином і еозином.

Оцінку клініко-функціонального стану сечового міхура у дітей перших років життя проводили за наступними критеріями. До клінічних критеріїв відносили – характеристику типу сечовипускання (безперервне, переривчасте, з натужуванням) та реєстрацію добового ритму сечовипускання. До функціональних – визначення ємкості сечового міхура та об'єму залишкової сечі в мл. за даними ультразвукового дослідження.

Оцінку ефективності корекції МУ проводили під час ультразвукового дослідження в В-режимі за розробленою в клініці методикою [66] бальної оцінки ступеня розширення збиральної системи нирки і сечоводу (УЗБО) до та після лікування (В.Ф. Петербургський, Д.А. Сеймівський, 1999). Метод УЗБО полягає у присвоєнні балів в залежності від розширення верхніх сечових шляхів відповідно до розмірів: шар паренхіми, більший 10 мм, відповідає 0 балів; 7-9 мм – 1 балу; 5-6 мм – 2 балам; 3 бали – якщо менше 5 мм.; відносно ниркової миски: менше 10 мм – 0 балів; 10-14 мм – 1 бал; 15-25 мм – 2 бали; 3 бали – якщо миска перебільшує 25 мм.; відносно чашок: при нерозширених чашечках – 0 балів; менше 7 мм – 1 бал; 7-15 мм – 2 бали; при розмірах, що перевищують 15 мм – 3 бали; відносно діаметра сечоводу: 0 балів – якщо діаметр менше 5 мм; 1 бал – при 5-7 мм; 2 бали – при 8-10 мм і 3 бали – якщо сечовід перебільшує 10 мм. Простий підрахунок балів дає можливість об'єктивно оцінити ступінь порушення скоротливої функції сечоводу та визначити ступені розширення ВСШ: I ступінь (легка) – 1-4 бали; II ступінь (середня) – 5-8 балів; III ступінь (виражена) – 9-12 балів. Шкала УЗБО ступеня розширення верхніх сечових шляхів у дітей з мегауретером наведена в таблиці 2.2.1.

Таблиця 2.2.1

Шкала УЗБО ступеня розширення верхніх сечових
шляхів у дітей з мегауретером

Параметри (в мм)	Оцінка ступеня відхилення параметрів в балах			
	0	1	2	3
Товщина паренхіми (мм)	> 10	7-9	5-6	<5
Розмір чашечок (мм)	-	<7	7-15	>15
Розмір ниркової миски (мм)	<10	10-14	15-25	>25
Діаметр сечоводу (мм)	<5	5-7	8-10	>10
Сума балів	0	1-4	5-8	9-12
Ступінь ретенційних змін	Норма 0 балів	Легкий 1-4 бали	Середній 5-8 балів	Виражений 9-12 балів

Прохідність сечовідно-міхурового сегменту після закриття УКС та формування УУА визначали за результатами оцінки ступеня уретеропієлокалікоектазії до і через 30 хвилин після спорожнення сечового міхура при ЕД, екскреторній урографії.

Критеріями позитивного результату вважали: зниження активності мікробно-запального процесу сечової системи, нормалізацію ІР внутрішньо ниркових артерій до рівня менш ніж 0,70, зменшення ступеня уретеропієлокалікоектазії в цілому та діаметру сечоводу, яку визначали за шкалою УЗБО, ступенем інтенсивності контрастування збиральної системи нирки і час їх спорожнення по даним ЕУ.

2.3. Методи статистичної обробки результатів.

Для обробки матеріалів дослідження та їх подальшого аналізу була розроблена «Облікова карта пацієнта». Карта пацієнта відображає паспортні дані, анамнез, результати клінічного, лабораторного та променевого

дослідження, проведені інструментальні обстеження та оперативні втручання, інтраопераційні дані, результати гістологічних досліджень.

Статистичний аналіз результатів досліджень оцінювали за допомогою параметричних та непараметричних критеріїв. За умов нормального розподілу і кількісного характеру даних, що піддавалися обробці, для оцінки достовірності відмінностей використовували параметричні критерії: t-критерій за Ст'юдент-ом за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 8.0 та Stat-Med. Розраховували середню арифметичну величину та її похибку ($M \pm m$). Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

За умов якісного характеру показників використовували непараметричні критерії оцінки достовірності відмінностей: тест хі-квадрат (χ^2) або точний тест Фішера шляхом використання таблиць спряженості.

Ідентифікація факторів ризику хвороби може дозволити раннє виявлення ознак декомпенсації уродинаміки ВСШ, а, відповідно, і визначення подальшої адекватної тактики лікування. Оцінку ризику декомпенсації уродинаміки проводили шляхом розрахунку коефіцієнтів відносного ризику або відношення шансів з використанням таблиць спряженості „2x2” (чотирипільні таблиці).

При розрахунку міри ризику аналізується так звана перемінна ризику, яка має дві категорії та вказує, відбулась подія чи ні. Аналіз змінної ризику проводиться в залежності від причинної (незалежної) змінної. Обидві змінних, що входять в таблицю – дихотомні (SPSS, 2002).

Крім того, для кожної величини визначається 95% довірчий інтервал.

Факт існування статистичної залежності між перемінними таблиці спряженості визначали за допомогою тесту хі-квадрат (χ^2). Дві перемінні вважаються взаємно незалежними, якщо частоти, що спостерігаються (f_o) співпадають з частотами, що очікуються (f_e). Звичайно, для визначення критерія χ^2 застосовують формулу Пірсона.

Якщо таблиця спряженості має чотири поля та очікується вірогідність менше 5, додатково виконується точний тест Фішера.

Діагностичну інформативність тестів визначали за даними оцінки чутливості, специфічності та прогностичної значущості позитивного і негативного тестів.

Чутливість тесту – це доля точно позитивних передбачувань в сумарній кількості хворих. Тобто, якщо у всіх хворих пацієнтів, що обстежили, тест дає позитивний результат, чутливість складає – 100%. Ця величина характеризує здатність тесту як точніше виключити пацієнтів з сумнівними ознаками хвороби.

Специфічність тесту – це здатність тесту виявити виключно пацієнтів з сумнівними ознаками хвороби. Тобто, якщо всі пацієнти, які не мають хвороби, отримують негативний результат, специфічність тесту – 100%.

Чим більш чутливий тест, тим вища прогностична значущість його негативного результату. Відповідно чим більша специфічність тесту – тим вища прогностична цінність його негативного результату.

РОЗДІЛ 3

КРИТЕРІЇ ДЕКОМПЕНСАЦІЇ УРОДИНАМІКИ ВЕРХНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ З МЕГАУРЕТЕРОМ

Одним із визначальних чинників глибини порушення уродинаміки сечоводу є його функціональний стан, в якому при обструкції сечоводу послідовно розрізняють наступні стадії – компенсації, субкомпенсації та декомпенсації [27]. Глибоке пригнічення скорочувальної здатності сечоводу обумовлює необхідність вибору іншої, ніж традиційна уретероцистостомія, тактики лікування. Однак, застосування багатьох інвазивних методів діагностики, що використовують у дітей старшого віку, саме в грудному та молодшому дитячому віці є неможливим. Це, в свою чергу, значно ускладнює визначення ступеня порушення уродинаміки сечоводу та вибору тактики лікування дітей перших місяців життя.

З огляду на те, що одним із визначальних чинників порушення уродинаміки сечоводу є його функціональний стан, в діагностичному плані одним з найбільш складних питань залишається визначення критеріїв саме стадії декомпенсації моторики сечоводу у дітей молодшого віку, оскільки в даному віці мають місце очевидні складнощі в оцінці скорочувальної здатності сечоводу. Останнім часом запропоновано низку візуалізаційних та імуногістохімічних параметрів оцінки ступеня тяжкості уродинамічних порушень при НРМУ у дітей молодшого віку [4, 29, 49, 56, 173, 179]. В цьому плані одним з перспективних напрямків є застосування ехографічних маркерів для діагностики декомпенсації уродинаміки при НРМУ у дітей молодшого віку [24, 44, 60, 66, 81, 89, 100].

Для визначення ступеню пригнічення уродинаміки сечоводу при одноваріантному аналізі нами були визначені ехографічні показники, якіб могли бути об'єктивними та інформативними критеріями декомпенсації

уродинаміки верхніх сечових шляхів при мегауретері у дітей грудного та молодшого віку. При цьому встановлено, що серед низки показників статистичну значущість ($p < 0,01$) мають: а) частота скорочень сечоводу менше 4 за 1 хв. та б) діаметр сечоводу більше 2,0 см.

При аналізі скарг та результатів стандартних лабораторних і інструментальних методів дослідження, що були проведені перед оперативним втручанням, встановлено існування статистичної залежності у пацієнтів з порушенням скоротливої функції сечоводів та ступенем дилатації сечових шляхів по відношенню до тяжкості уродинамічної обструкції (активність пієлонефриту, порушення внутрішньо ниркової гемодинаміки, розвиток ниркової недостатності).

Оцінку декомпенсації уродинаміки (залежна змінна) верхніх сечових шляхів проводили шляхом розрахунку відносного ризику з використанням таблиць спряженості. Відмінність між пропорціями встановлювали за критерієм χ^2 , або точного тесту Фішера. Статистично значущою вважали відмінність $p < 0,05$.

Діагностичну інформативність тестів визначали за даними оцінки чутливості та специфічності тестів.

Проведений до оперативного втручання аналіз результатів визначення скоротливої функції сечоводів, шляхом підрахунку частоти скорочень за 1 хв., показав наступні результати. Порушення скоротливої функції сечоводу (рисунок 3.1) визначено в 60 випадків (частота скорочень була меншою 4), з яких в 50 спостерігався рецидивуючий перебіг пієлонефриту, тоді як у 32 – частота скорочень була більше 4 за 1 хвилину. Дані розподілу дітей в залежності від проявів декомпенсації уродинаміки та визначення скоротливої функції наведено в таблиці 3.1 та рисунку 3.5.

Таблиця 3.1

Розподіл дітей в залежності від
стану уродинаміки та визначення скоротливої функції.

Стан уродинаміки	Скорочення сечоводу (за 1 хвилину)		Всього
	менше 4	більше 4	
Декомпенсована	50	3	53
Субкомпенсована	10	29	39
Всього	60	32	92

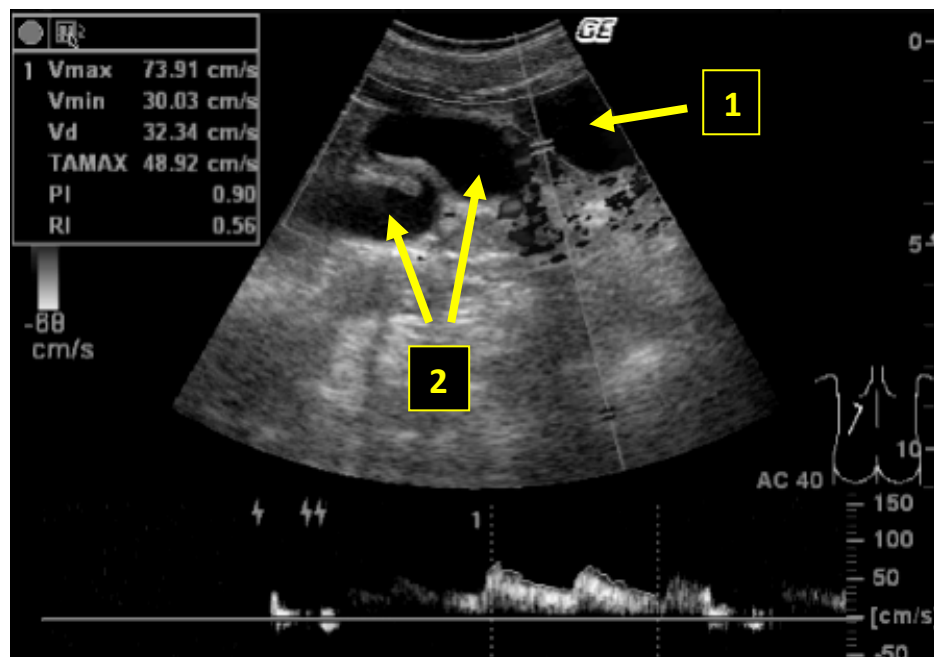


Рисунок 3.1. Ехограма в В-режимі дитини Є.М., віком 8 міс., до операції; 1 – сечовий міхур, 2 – розширений з порушенням скоротливої функції сечовід.

При аналізі результатів визначення діаметру сечоводу встановлено, що з 92 випадків в 54 – цей показник перевищував 2,0 см (рисунок 3.2 та 3.3), а в 38 спостереженнях діаметр сечоводу був більше 1,0, але менше 2,0 см (рисунок 3.4). Також визначено, що з 54 випадків, де дилатація сечоводу сягала $> 2,0$ см., у 46 також відмічались явища декомпенсації, а в 13 – ні. Дані наведено в таблиці 3.2 та рисунку 3.5.

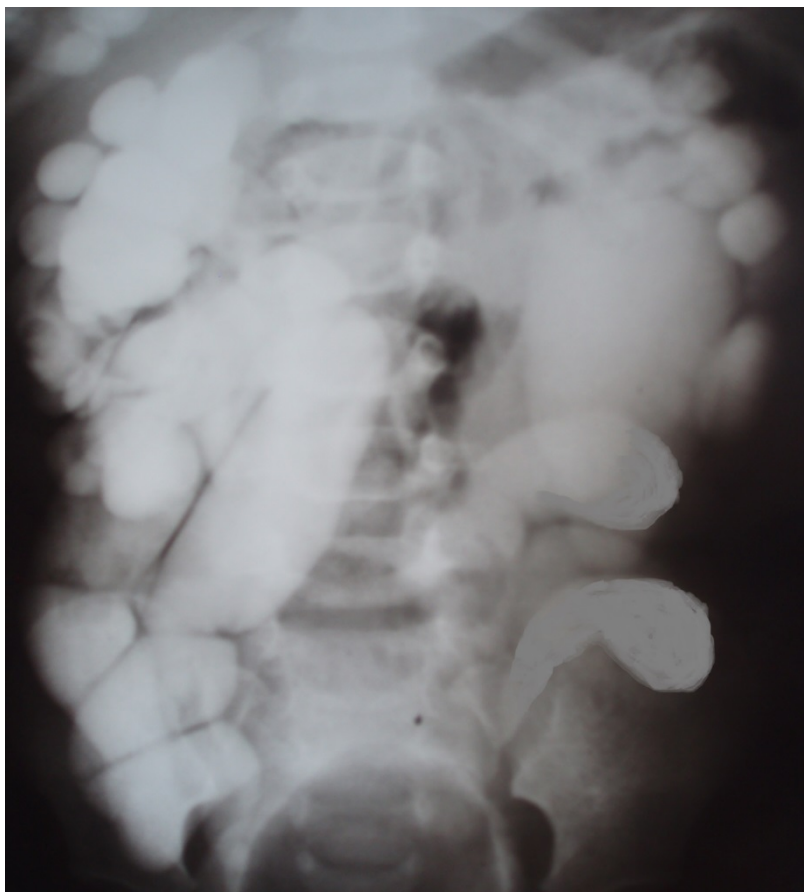


Рисунок 3.2. Екскреторна урограма на 120 хв.
дитини І.О., віком 5 міс., до операції.

Таблиця 3.2

Розподіл дітей в залежності від
стану уродинаміки та визначення дилатації сечоводів.

Стан уродинаміки	Дилатація сечоводу (см.)		Всього
	більше 2	менше 2	
Декомпенсована	46	14	60
Субкомпенсована	8	24	32
Всього	54	38	92

Відповідно до отриманих результатів оцінки скорочувальної здатності сечоводу та його діаметру визначали ризик декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів.

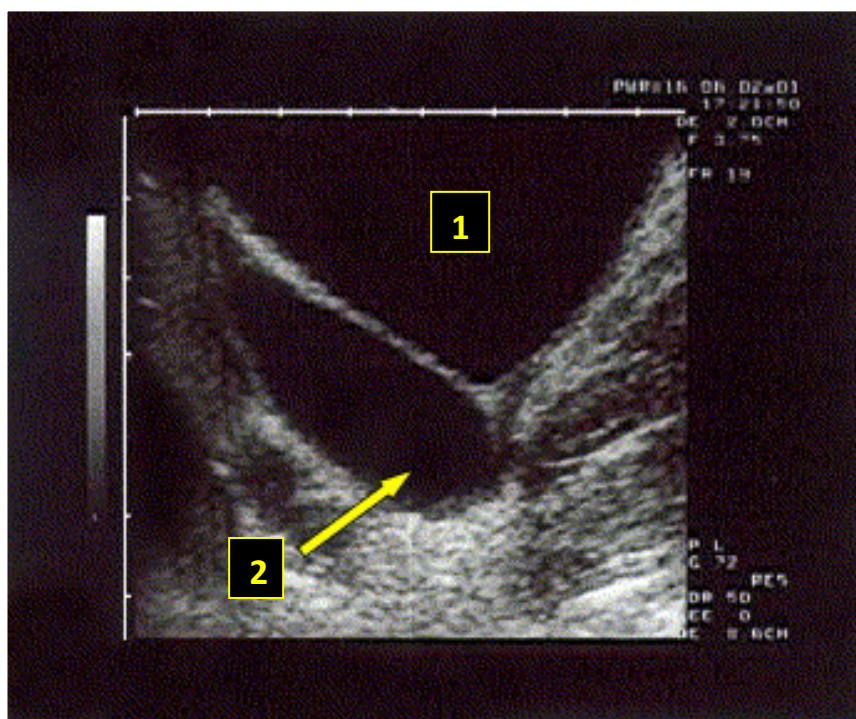


Рисунок 3.3. Ехограма в В-режимі дитини І.О., віком 5 міс., до операції; 1 – сечовий міхур, 2 – розширений більше 2,0 см сечовід.

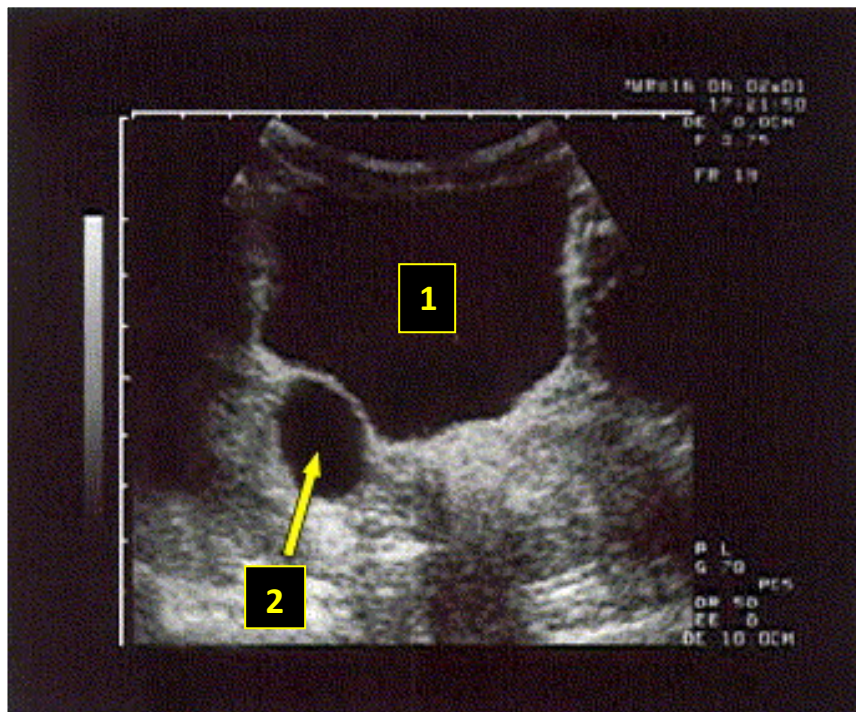


Рисунок 3.4. Ехограма в В-режимі дитини Ф.А., віком 10 міс. до операції; 1 – сечовий міхур, 2 – розширений менше 2,0 см сечовід.

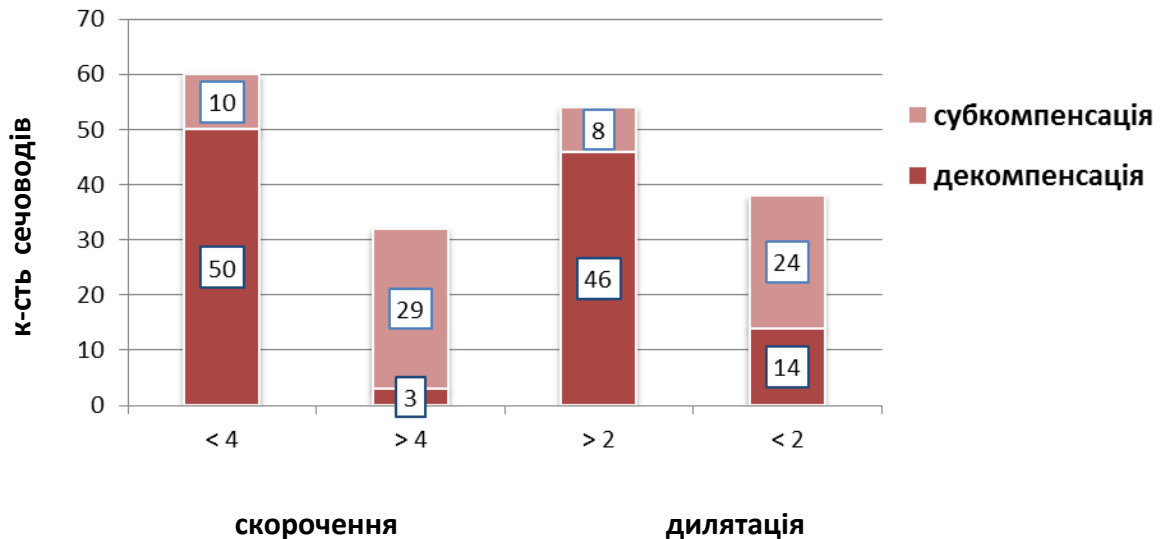


Рисунок 3.5. Розподіл випадків в залежності від стану уродинаміки та скоротливої функції і дилатації сечоводів.

Відтак, розрахунок ризику показав, що у пацієнтів із частотою скорочень менше 4, ризик декомпенсації уродинаміки сечоводу є доволі високим і становить 12,778 (95% довірчий інтервал 4,575– 35,687), відмінність між пропорціями статистично значуща ($\chi^2 - 27,652$, $p < 0,05$). Розрахунок діагностичної інформативності зазначеного теста показав, що ультразвукова оцінка частоти скорочень сечоводу дозволяє прогнозувати наявність декомпенсації уродинаміки із чутливістю зазначеного теста 84%, і, відповідно, відкинути припущення щодо суттєвого пригнічення скорочувальної здатності сечоводу із специфічністю 69%.

При оцінці ймовірності декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів у пацієнтів із діаметром сечоводу більше 2,0 см (рисунок 3.2) ризик декомпенсації становить 11,058 (95% довірчий інтервал 4,042 – 30,252), відмінність між пропорціями статистично значуща ($\chi^2 - 25,195$, $p < 0,05$). Показники діагностичної інформативності зазначеного тесту вказують, що його чутливість становить 78%, а специфічність – 76%.

Дані визначення ультразвукових маркерів оцінки ризику декомпенсації уродинаміки сечоводу наведено в таблиці 3.3 та 3.4.

Таблиця 3.3

Оцінка ризику декомпенсації уродинаміки сечоводу
за даними скорочувальної здатності сечоводу та його діаметру.

Ультразвукові маркери оцінки стану сечоводу	Кількість випадків	Ризик декомпенсації та 95% довірчий інтервал
I. Частота скорочень (за 1 хв.)		
– менше 4-х	60	12,778
– більше 4-х	32	(4,575 – 35,687)
II. Діаметр сечоводу (см.)		
– більше 2 см	54	11,058
– менше 2 см	38	(4,042 – 30,252)

Таблиця 3.4

Діагностична інформативність ехографічних
маркерів в оцінці ризику декомпенсації уродинаміки сечоводу (в %).

Ультразвукові маркери оцінки стану сечоводу	Інформативність тестів	
	Чутливість (%)	Специфічність (%)
I. Частота скорочень	84	69
II. Діаметр сечоводу	78	76

З метою оцінки ефективності використання уретеропельвіометрії для визначення ступеня дилатації та частоти скорочень сечоводу в якості критерія декомпенсації уродинаміки у дітей грудного та молодшого віку з обструктивним мегауретером проведено ROC-аналіз. Результати аналізу представлені на рисунках 3.6 і 3.7 та таблиці 3.5.

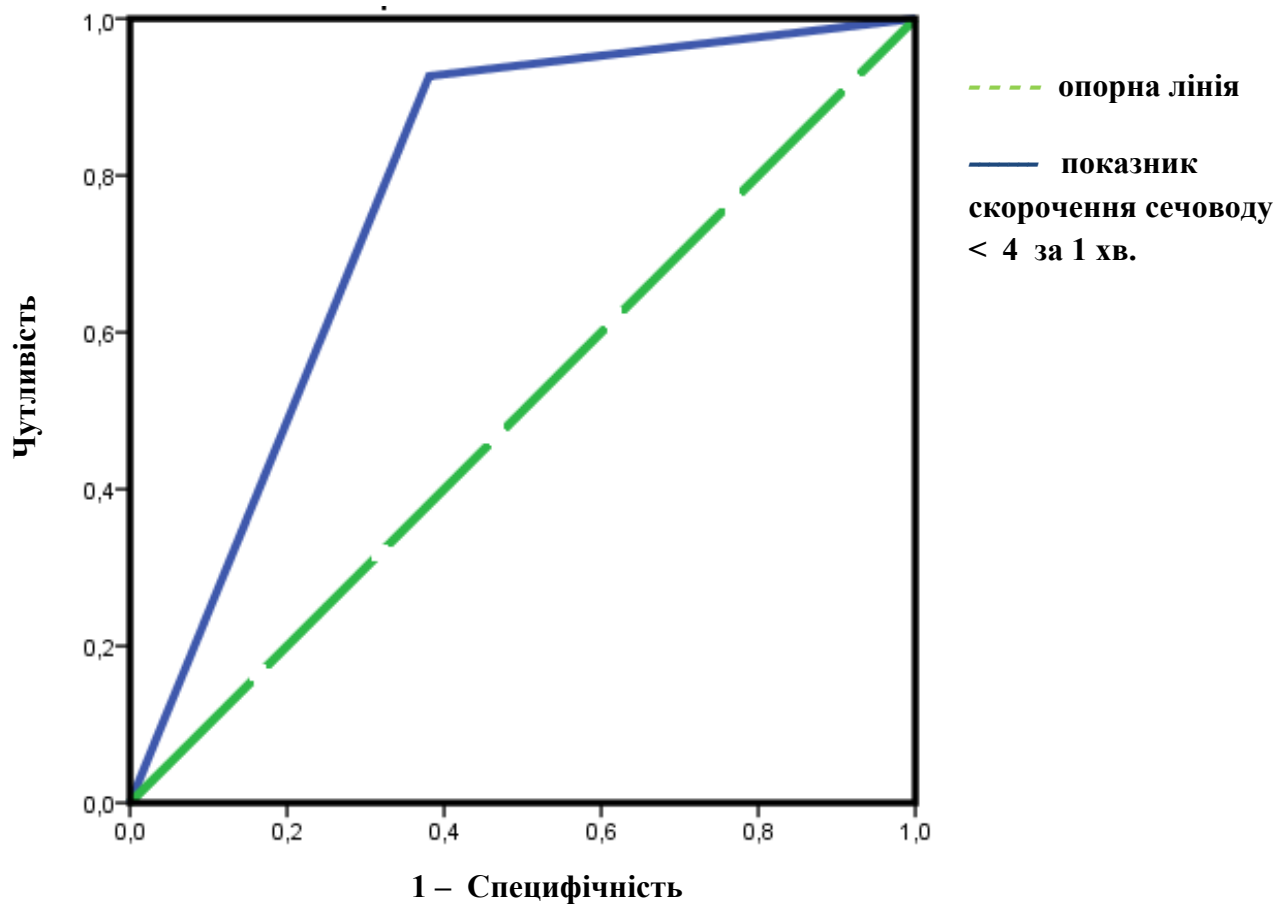


Рисунок 3.6. Результати ROC-аналізу
для показника – скорочення сечоводу менше 4 за 1 хв.

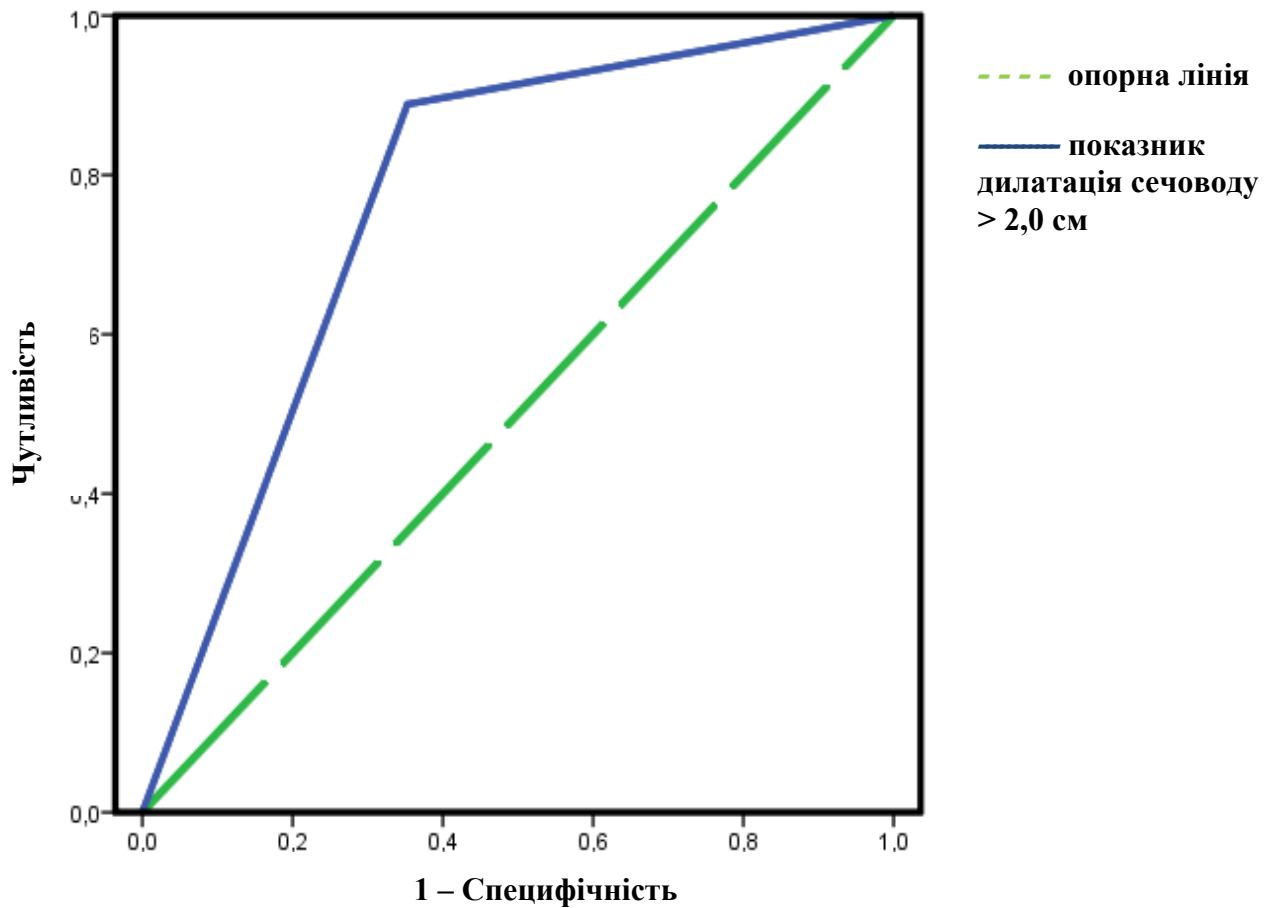


Рисунок 3.7. Результати ROC-аналізу
для показника – дилатація сечоводу більше 2,0 см.

Таблиця 3.5

Площа під кривою

Показник	Площа (AUC)	p	95 % Довірчий інтервал
Скорочення сечоводу менше 4 за 1 хв.	$0,768 \pm 0,075$	0,001	0,620 – 0,916
Дилатація сечоводу більше 2,0 см	$0,773 \pm 0,070$	0,0001	0,635 – 0,911

Враховуючи результати кривої ROC, встановлена висока прогностична точність результатів зазначених тестів, про що свідчить розмір площі під кривою. Так, для показника скорочення сечоводу менше 4 за 1 хв. вона

складає 0,768 (0,5 – 1,0), а для дилатації сечоводу більше 2,0 см. – 0,773 (0,5 – 1,0).

Таким чином визначено, що ризик попадання хворих в групу з декомпенсацією уродинаміки при зменшенні частоти спонтанних скорочень сечоводу до 4 і менше за хвилину в 8,460 раз вище, ніж у хворих без порушення скоротливої функції сечоводів (95 % ДІ 2,706 – 26,451). При цьому співвідношення шансів складає 20,583 (95 % ДІ 4,739 – 89,411). У хворих з визначеною дилатацією сечоводів більше 2,0 см попадання в групу декомпенсації в 5,824 раз вище, ніж у хворих з діаметром сечоводів менше 2,0 см. (95 % ДІ 2,373 – 14,293), а співвідношення шансів складає 14,667 (95 % ДІ 3,759 – 57,232).

Також визначено ступінь кореляції між порушенням скоротливої функції сечоводів та їх дилатацією. Визначено сильний ступінь кореляції між цими показниками (коефіцієнт кореляції = + 0,782, $p < 0,001$). Дані визначення коефіцієнтів кореляції представлено в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6.

Симетричні міри кореляції.

	Значення	Ас. стандарт. помилка ^a	Прибл. Т ^b	Прибл. значимість
R Пірсона	0,782	0,081	9,732	,000 ^c
Кор. Спірмена	0,782	0,081	9,732	,000 ^c
К-сть валідних спостережень	92			

При аналізі визначено, що частота розвитку вираженої дилатації сечоводів (діаметр 2,0 см і більше) у хворих з порушенням їх скоротливої функції (до 4 і менше за хвилину) в 31,238 раз вища (95 % ДІ 4,442 – 219,700), ніж у хворих із збереженою частотою спонтанних скорочень.

Отримані дані оцінки ризику порушення уродинаміки були використані в якості об'єктивних критеріїв визначення груп диференційованого лікування МУ у досліджуваних дітей. Вибір варіанту етапного лікування робили на підставі визначення ризику декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів (низький або високий), порушення видільної функції нирки (за рівнем креатиніну крові) та активності запального процесу (рецидивуючий перебіг пієлонефриту). В залежності від визначення зазначених критеріїв було застосовано різні варіанти етапного лікування.

Схема побудови діагностично-лікувального рішення наведена в рисунку 3.8.

Таким чином, при аналізі пацієнтів з декомпенсованими формами МУ, розрахунок ризику пригнічення уродинаміки верхніх сечових шляхів за допомогою ехографічних маркерів, дозволив виділити групи хворих з високим та низьким ризиком декомпенсації. На підставі цих даних обгрунтовано варіанти етапного лікування декомпенсованих форма МУ у дітей грудного та молодшого віку.

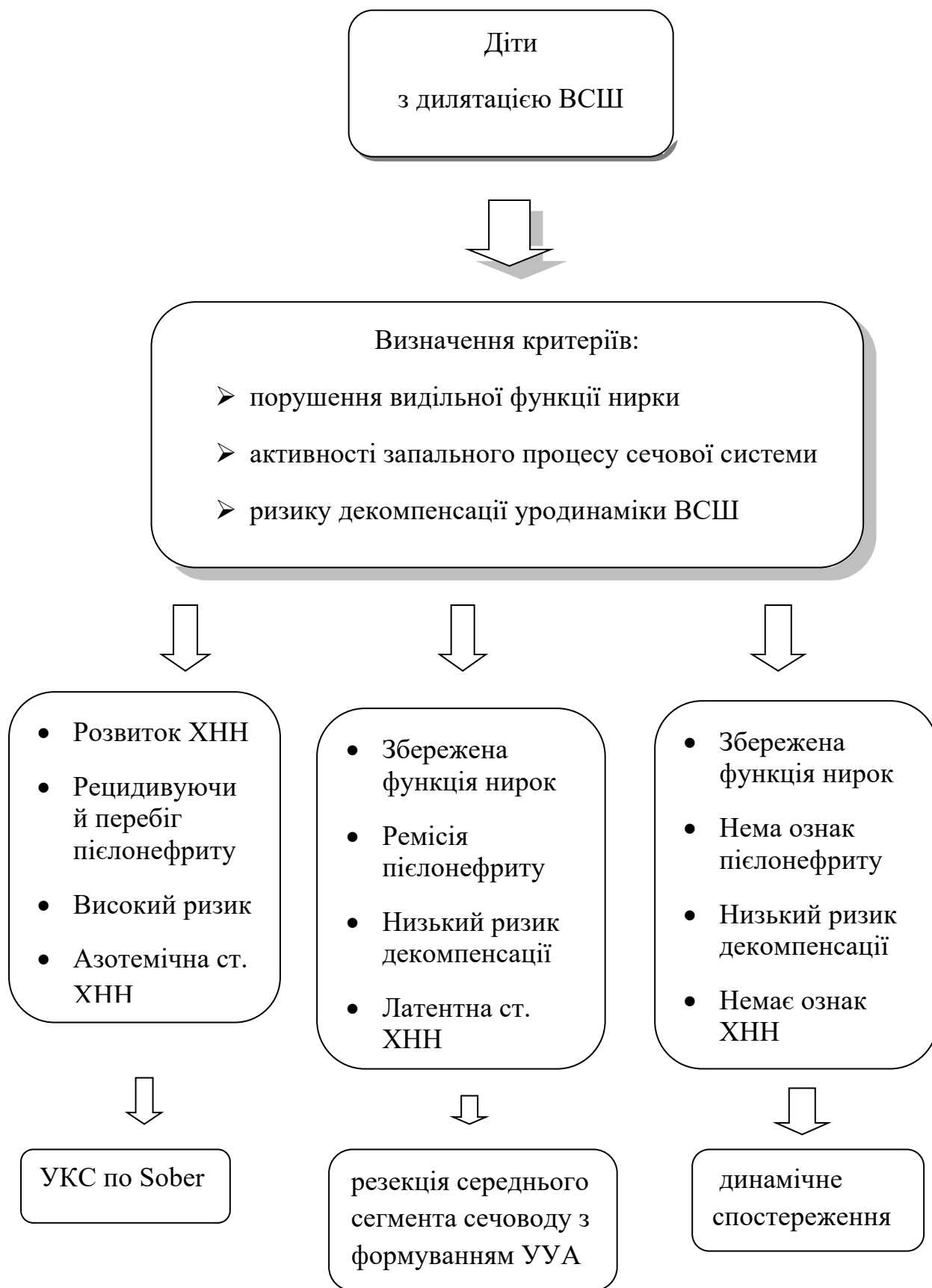


Рисунок 3.8. Схема побудови діагностично-лікувального рішення

Підсумовуючи дані цієї глави, вважаємо за необхідне відзначити:

1. Проведений аналіз інформативності ехографічних маркерів оцінки скорочувальної здатності сечоводу та ступеня його дилатації показав, що динамічна оцінка частоти скорочень сечоводу (частота скорочень менше 4 за 1 хв.) та виражена дилатація (більше 2,0 см в діаметрі) є об'єктивними та інформативними критеріями декомпенсації уродинаміки при мегауретері у дітей.
2. Оцінка декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів на підставі визначення ехографічних маркерів може бути одним з визначальних чинників при виборі варіантів етапного лікування, оскільки декомпенсація скорочувальної функції сечоводу обмежує можливості радикальної корекції мегауретера і, відповідно, ставить питання про необхідність етапної корекції зазначеної вади.

Матеріали розділу опубліковані:

1. Ехографічні маркери декомпенсації уродинаміки при нерефлюксуючому мегауретері у дітей молодшого віку / В.Ф.Петербургский, В.В.Головкевич, Г.І.Гуйван // Урологія.- 2013-№3-С.11-13.
2. Диференційована тактика лікування нерефлюксуючого мегауретеру у дітей молодшого віку / В.В.Головкевич, В.Ф.Петербургський, О.А.Каліщук, Л.Я.Мигаль, Г.Г.Нікуліна, І.Є.Сербіна, Н.А.Калініна, Г.І.Гуйван // Хірургія дитячого віку. – 2014.— № 3.— С. 89—138.

РОЗДІЛ 4

ОБҐРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ДЕКОМПЕНСОВАНИХ СТАДІЙ МЕГАУРЕТЕРУ У ДІТЕЙ.

Одним з проблемних питань лікування дітей з МУ залишається визначення тактики їхнього лікування у випадках, коли клінічна ситуація та дані об'єктивних методів вказує на декомпенсацію уродинаміки верхніх сечових шляхів, зниження функції нирок та приєднання активного пієлонефриту з вираженою загальною інтоксикацією організму дитини (уросепсису).

Глибоке пригнічення скорочувальної здатності сечоводу при декомпенсації уродинаміки обумовлює необхідність вибору іншого плану корекції, ніж традиційна уретероцистонеостомія із моделюванням сечоводу. Для підвищення ефективності лікування запального процесу сечової системи та покращення уродинаміки верхніх сечових шляхів і функціонального стану нирок одним із варіантів лікування дітей молодшого віку є етапна корекція яка передбачає тимчасове дренивання верхніх сечових шляхів із наступним виконанням уретероцистонеостомії або простим закриттям уретерокутанеостом. При виборі варіанту етапного лікування визначальними чинниками вважаються: а) ступінь пригнічення уродинаміки верхніх сечових шляхів, б) активність запального процесу сечової системи та його реакція на антибактеріальну терапію, в) наявність порушення функції нирок (за рівнем креатиніну крові). Зазначені вище активність запального процесу та ступінь порушення функції нирок у досліджуваних нами дітей не завжди мали місце, тоді як глибина уродинамічних порушень, за даними візуалізаційної оцінки, кваліфікувалася нами як виражена. Ці дані дозволили нам припустити, що тактика лікування може відрізнятись. Отже, для обґрунтування диференційної тактики лікування дітей молодшого віку із МУ нами

використано дані оцінки ризику порушень уродинаміки верхніх сечових шляхів, як критерія суб- або декомпенсованого пригнічення уродинаміки. Ці дані визначають групи дітей, які потребують різних варіантів етапного хірургічного лікування.



Рис. 4.1. Екскреторна урограма на 120 хв.
дитини І.О., віком 6 міс., до операції.

Матеріалом для аналізу були дані комплексної оцінки стану уродинаміки верхніх сечових шляхів та функції нирок у 62 дітей (92 сечоводи) із нерефлюксуючим МУ у віці від 1 міс. до 6 років (рисунок 4.1) . У всіх 62 дітей спостерігались атаки пієлонефриту, а в 15 з них явища уросепсису.

При обранні тактики лікування дітей із МУ одними із визначальних чинників вважали стан скорочувальної функції сечоводів та ступінь дилатації верхніх сечових шляхів, що визначали при ультразвуковому дослідженні.

Отримані дані оцінки ризику порушення уродинаміки були використані в якості об'єктивних критеріїв визначення груп диференційованого лікування МУ у досліджуваних дітей. Вибір варіанту етапного лікування робили на підставі визначення ризику декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів (низький або високий), порушення видільної функції нирки (за рівнем креатиніну крові) та активності запального процесу (рецидивуючий перебіг пієлонефриту). В залежності від визначення зазначених критеріїв було застосовано різні варіанти етапного лікування.

В першому варіанті для оперативної корекції 23 дітям (33 сечоводи) без явищ активного пієлонефриту, збереженій функції нирок та низькому ризику декомпенсації уродинаміки, була застосована резекція середнього сегмента сечоводу за розробленою методикою [85]. Остання передбачає зменшення загального об'єму колектора (сечоводу), наслідком чого стає підвищення внутрішньо – сечовідного тиску, що може покращити проштовхування болюсу сечі до сечового міхура.

Матеріалом для аналізу були результати хірургічного лікування дітей І групи за період з 1998 по 2014 рік. У всіх дітей спостерігалась виражена дилатація верхніх сечових шляхів, яка характеризувалась значним (2,0 – 3,0 см.) розширенням сечоводу з множинними фіксованими девіаціями (рисунок 4.2).

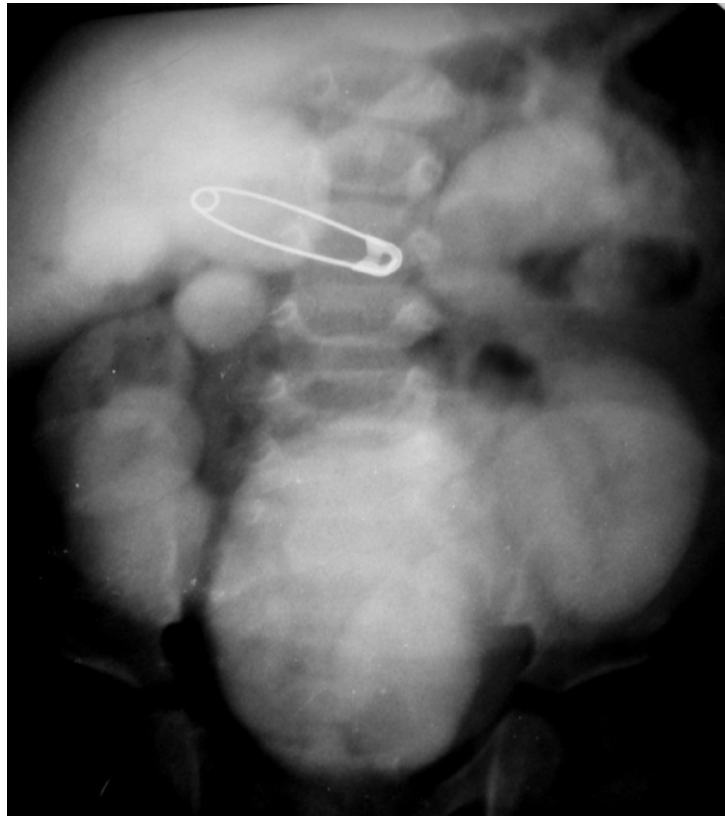


Рисунок 4.2. Екскреторна урограма на 120 хв.
дитини Г.О., віком 6 міс., до операції.

В залежності від віку діти розподілялися наступним чином: до 1 року було 10 дітей (оперовано 14 сечоводів), від 1 до 2 років 9 дітей (оперовано 13 сечоводів), старших за 2 роки – 4 хворих (оперовано 6 сечоводів). Хлопчиків було – 19 (82,6%), дівчаток – 4 (17,4%). Розподіл дітей I групи в залежності від статі та сторони ураження представлено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

**Розподіл дітей I групи в залежності від статі
та сторони ураження (однобічний чи двобічний).**

Показники Діти	Однобічний		Двобічний		Всього	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хлопчики	12	51,6	7	31,1	19	82,7
Дівчата	1	4,3	3	13,0	4	17,3

Оперативне лікування проводили за наступною методикою. Міжреберно-мезогастральним доступом пошарово розкрито заочеревинний простір. З множинних фіксованих перетинок звільняли сечовід на всьому протязі, випрямляючи його. Після випрямлення сечоводу виникає надлишок його довжини в межах 10 – 15 см. (рис. 4.3-б). Виконували резекцію середнього сегменту сечоводу з метою збереження кровопостачання в проксимальному та дистальному відділах (рис. 4.3-в). Формується сечовідно-сечовідний анастомоз “кінець в кінець” (Vicryl 5/0). Верхні сечові шляхи дренують за допомогою пієлостоми, а заочеревинний простір – перфорованою хлорвініловою трубкою. Обидві дренажні трубки виводили через окремі контрапертури, рану зашивали наглухо. При двобічному мегауретері операція виконується одномоментно, спочатку з одного, потім з другого боку. Пієлостома залишається на 1 – 1,5 міс..

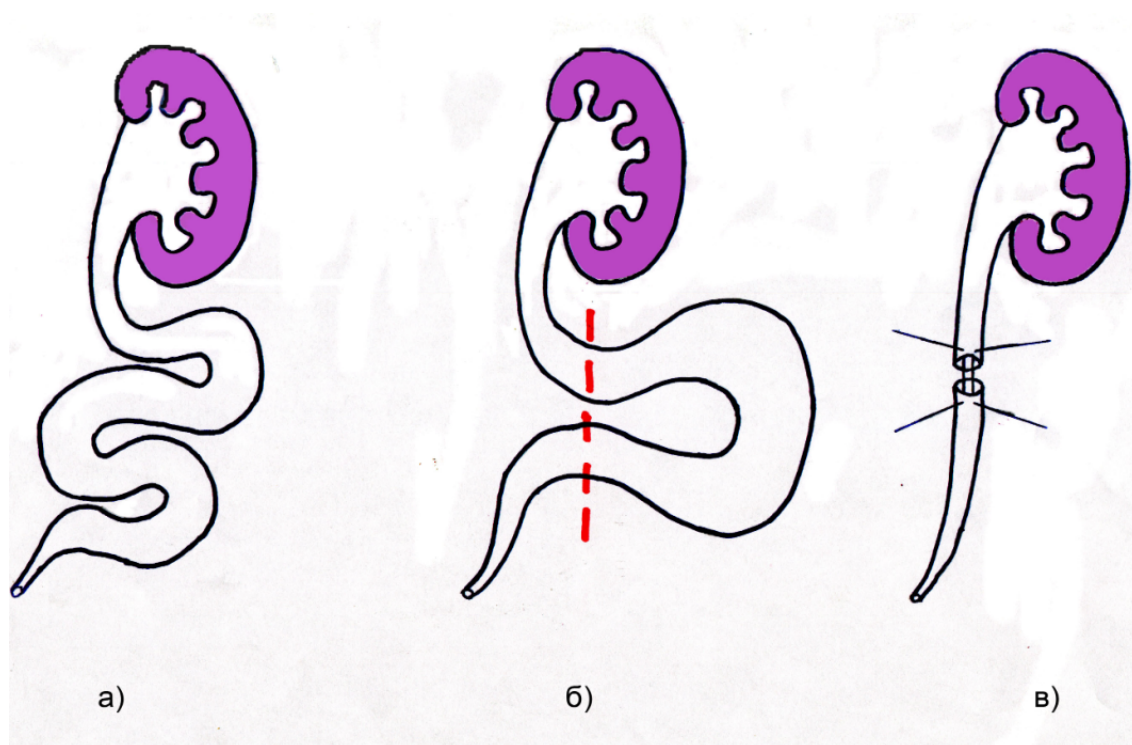


Рис. 4.3. Схема резекції середнього сегмента сечоводу після звільнення його від рудиментарних спайок.

В післяопераційному періоді з метою визначення можливості відновлення скоротливої здатності оперованих сечоводів проводили УСГ та ЕУ через 1 – 1,5 міс.. Починали з перетискання пієлостоми послідовно на 1, 2, 4, 6 годин з визначенням залишкової сечі в збиральній системі нирки. При наявності незначного об'єму залишкової сечі проводили УСГ та ЕУ. Після з'ясування результатів досліджень пієлостомічний дренаж видаляли.

Контрольні обстеження хворих після операції проводили на двох етапах: перший етап – через 1 – 1,5 міс., другий етап – через 10 – 12 міс.. На першому етапі обстеження починали з визначення об'єму залишкової сечі в збиральній системі нирки після перетискання пієлостомічного дренажа поступово на 1 – 6 годин. У всіх 33 хворих об'єм залишкової сечі склав 0 – 8 мл.. Далі визначали ступінь дилатації за даними УЗБО до операції і після добового перетискання дренажа (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Динаміка змін діаметра сечоводу за даними УЗБО у дітей з декомпенсованими формами обструктивного мегауретеру до – і через 1 – 1,5 міс. після операції.

Ступінь УЗБО	До операції	Після операції
I	-	10
II	8	23
III	25	-
N	33	33

N - кількість сечоводів.

Дані таблиці 4.2 свідчать про суттєве зменшення ретенційних змін сечоводу та відновлення транспорту сечі, що пов'язано з вирівнюванням сечоводу та скороченням шляху просування сечі по верхніх сечових шляхах.

Відмічається значне покращення евакуаторної здатності верхніх сечових шляхів за даними ЕУ, що виконана через 60 хв. після внутрішньовенного введення рентгенконтрастної речовини (рис. 4.4).



Рисунок 4.4. Екскреторна урограма на 90 хв.

дитини Г.К., віком 2 р.5 міс., через 1,5 міс. після операції

Натомість, покращення стану внутрішньониркової гемодинаміки через 1 – 1,5 міс., за даними ІР, суттєвих позитивних змін не зазнало – ІР знаходився в межах доопераційних показників – 0,73 – 0,76. Це вказує на глибоке порушення кровопостачання нирки при декомпенсованих формах нерефлюксуючого МУ у дітей грудного та молодшого віку.

Контрольне обстеження через 10 -12 міс. за даними УЗБО показало наступні результати (табл. 4.3). При аналізі змін діаметру сечоводів (за даними УЗБО) в 15 випадках відмічається значне зменшення дилатації

верхніх сечових шляхів, проте у 18 випадках виявлено незначне покращення уродинаміки.

Таблиця 4.3

**Динаміка змін діаметра сечоводу за
даними УЗБО до - і через 10 -12 міс. після операції.**

Ступінь УЗБО	До операції	Після операції
I	-	15
II	8	18
III	25	-
N	33	33

N - кількість сечоводів.

Також, відмічається суттєве покращення функціонального стану нирки за даними ЕУ (рис. 4.5) та внутрішньониркової гемодинаміки (табл. 4.4). Так в 8 випадках відмічається нормалізація ниркової гемодинаміки за даними ІР, що становить $0,68 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), а в 20 випадках відмічається значне покращення – ІР складає $0,69 \pm 0,02$ ($p < 0,01$). Лише в 5 випадках гемодинаміка нирок залишилась порушеною ($0,071 \pm 0,02$, $p < 0,05$).

Таблиця 4.4

**Стан артеріальної ниркової гемодинаміки
за даними ІР до - і через 10 -12 міс. після операції ($M \pm m$).**

Кількість нирок	Показники ІР	
	До операції	Після операції

n = 33	$0,76 \pm 0,02$ (n = 33)*	$0,68 \pm 0,03$ (n = 8) ** $0,69 \pm 0,02$ (n = 20)* $0,071 \pm 0,02$ (n = 5) **
--------	---------------------------	--

n - кількість нирок; * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$.



Рисунок 4.5. Екскреторна урограма на 120 хв.

дитини Г.О., віком 1 р. 6 міс., через 12 міс. після операції.

Слід зазначити, що після операції загострення пієлонефриту одноразово спостерігалось лише у 8 (24,8 %) хворих, тоді як до операції епізоди загострення мікробно-запального процесу сечових шляхів, без явищ уросепсису, відмічались у всіх хворих.

Обґрунтованість зазначеної тактики лікування підтверджено при оцінці результатів застосування резекції середньої третини сечоводу: в 15 випадках для подальших операцій показань не встановлено, в 18 випадках (54,5%) – корекція завершена уретероцистонеостомією.

В якості ілюстрації наводимо наступне спостереження.

Приклад: дитина Ф.А, і.х. № 4472, 1 рік 1 міс, поступила у відділення 29.03.11 р. з діагнозом: обструктивний мегауретер праворуч, предтермінальна стадія, хронічний пієлонефрит з рецидивуючим перебігом. Скарги на одноразову атаку пієлонефриту в віці 9 міс., періодичну лейкоцитурію. Захворювання виявлено за даними аналізів сечі. Лабораторні дані: в аналізі сечі – протеїнурія (0,066), лейкоцитурія (не густо в полі зору); аналіз крові в межах норми. Ультразвукове дослідження нирки та сечоводу: розміри правої нирки – 7,6-3,0 см, паренхіми – 0,7-1,0 см, миски -1,9 см, чашечок – 0,9 см, сечовід у верхній третині – 1,0 см, у нижній - 1,8 см, судинний малюнок збіднений. Екскреторна урографія на 10, 60 та 120 хвилинах – функція нирки порушена, контрастна речовина з'являється в чашково-мисковій системі нирки після 60 хвилини, відмічають дилатацію та звивистість сечоводу на всьому його протязі (рисунок 4.6).



Рисунок 4.6. Екскреторна урограма на 120 хв.
дитини Ф.А., віком 1 р. 1 міс., до операції.

30.03.11 р. виконано операцію – резекцію середнього сегменту сечоводу з наступним формуванням сечовідно-сечовідного анастомозу “кінець в кінець” за запропонованим способом. Ускладнень після операції не було. Хворий отримував антибактеріальну та уросептичну терапію за переривчастою схемою на протязі 3 місяців. При контрольних обстеженнях на протязі наступних трьох років по даним ультразвукового та рентгенологічного дослідження нирки відмічено значне зменшення ретенції миски та сечоводу, покращення видільної функції нирки. Скарги відсутні. Дані обстеження (ЕУ) при повторному поступленні у відділення 02.06.14 р., і.х. № 8656 представлено на рисунку 4.7.



Рисунок 4.7. Екскреторна урограма на 60 хв.

дитини Ф.А., віком 3 р. 3 міс., через 39 міс. після операції.

При високому ризику декомпенсації 37 дітям (59 сечоводів) в якості першого етапу лікування з метою декомпресії верхніх сечових шляхів при вираженому пригніченні скорочувальної здатності сечоводів, суттєвому порушенні функції нирки та активному перебігу пієлонефриту виконували уретерокутанеостомію.

Тимчасова декомпресія верхніх сечових шляхів довела свою ефективність в якості засобу безпосереднього впливу при декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів [46, 52, 61, 63, 74, 80, 82, 133, 145, 153]. Разом із цим одним з дискусійних питань залишається вибір методики відведення сечі.

В дитячій урології за наявності декомпенсованих ступенів МУ, що супроводжується уросепсисом та зниженням функції нирок у дітей молодшого віку, однією з розповсюджених методик декомпресії верхніх сечових шляхів залишається проксимальна уретерокутанеостомія (УКС) за Sober, або висока петлеподібна підвісна уретерокутанеостомія (П-УКС) [58, 80, 148, 156, 158, 159, 178]. При їх застосуванні розраховують на покращення функції нирки та сечоводу, що в подальшому може створити технічні умови для реімплантації сечоводу в сечовий міхур.

Матеріалом для аналізу були дані оцінки стану уродинаміки верхніх сечових шляхів та функціонального стану нирки у 39 (59 сечоводів) дітей оперованих за період з 1989 по 2014 рік у віці від 2 міс. до 18 міс. та через 10 – 18 міс. після накладання і закриття УКС.



Рис. 4.8 Екскреторна урограма на 120 хв.
дитини Г.А., віком 6 міс., до операції.

У всіх 37 дітей спостерігався рецидивуючий перебіг пієлонефриту, виражена уретеропієлокалікоектазія за даними екскреторної урографії (рис. 4.8) та УЗД (середній діаметр сечоводу становив 2,5-4,0 см.), порушення внутрішньониркової гемодинаміки за показником індексу резистентності (0,74-0,78), що супроводжувалось порушенням функції нирок та розвитком ХНН (креатинін сироватки крові 0,121-0,246 мкмоль/л).

В залежності від застосованого методу оперативного лікування, діти були поділені на 2 підгрупи.

II-A група - 24 (38 сечоводів) дитини, яким з метою декомпресії верхніх сечових шляхів при декомпенсації скорочувальної здатності сечоводів накладалась УКС по Sober (рисунок 4.9) в якості паліативного варіанту в період з 1997 по 2014 рік. В цій групі дітей спостерігалось суттєве порушення функції нирки та активний перебіг пієлонефриту, консервативне лікування якого не призводило до позитивного результату, а патогенетично обґрунтована реконструктивно-пластична операція не могла бути виконана. Розподіл дітей II-A групи в залежності від статі та сторони ураження представлено в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

**Розподіл дітей II-A групи в залежності від статі
та сторони ураження (однобічний чи двобічний).**

Показники Діти	Однобічний		Двобічний		Всього	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хлопчики	8	33,6	14	58,0	22	91,6
Дівчата	2	4,2	-	-	2	8,4

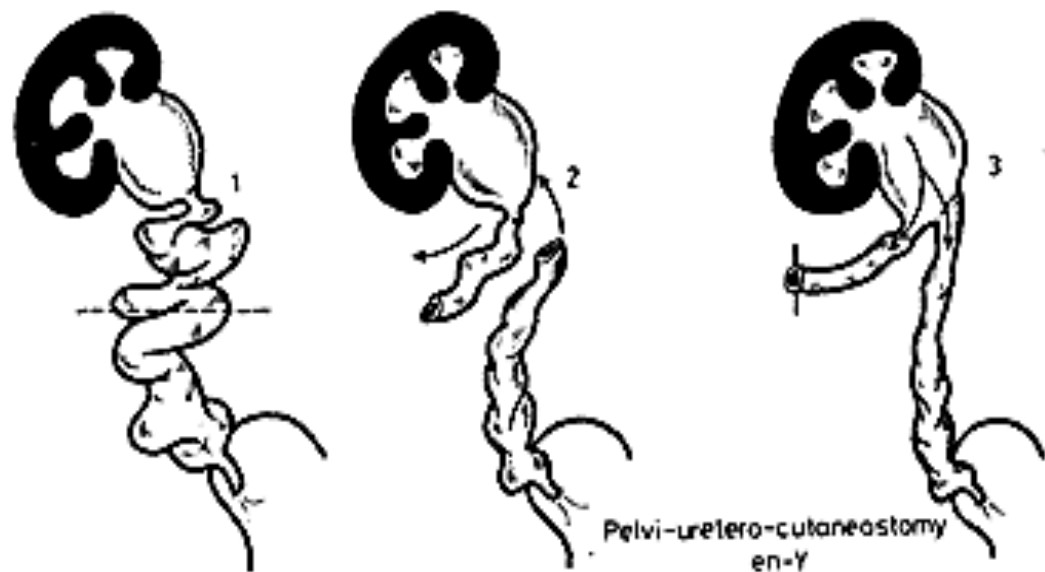


Рис. 4.9 Уретерокутанеостомія за Sober
(УКС по Sober).

II-Б групу склали діти, яким при декомпенсації функції нирок та розвитку септичного стану в невідкладному порядку проводилась тимчасова декомпресія верхніх сечових шляхів та суправезикальне відведення сечі з накладанням П-УКС (рисунок 4.10) в період з 1989 по 2009 рік. З метою ретроаналізу відібрані історії хвороби 15 дітей (21 сечовід). Розподіл дітей II групи в залежності від статі та сторони ураження представлено в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

**Розподіл дітей II-Б групи в залежності від статі
та сторони ураження (однобічний чи двобічний).**

Показники Діти	Однобічний		Двобічний		Всього	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хлопчики	7	46,7	6	40,1	13	86,8
Дівчата	2	13,2	-	-	2	13,2

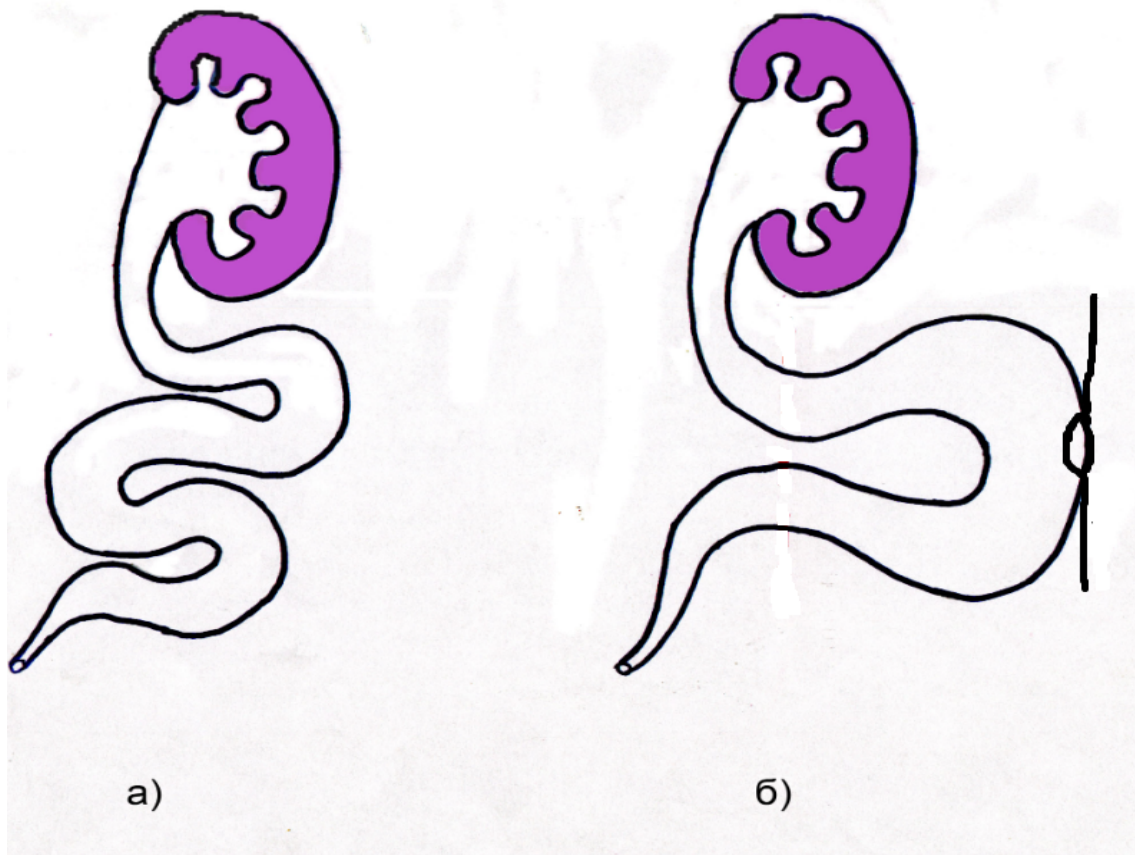


Рис. 4.10 Підвісна уретерокутанеостомія
(П-УКС).

Оцінка стану уродинаміки верхніх сечових шляхів та функціонального стану нирки, після накладання та закриття УКС, передбачала визначення рівня креатиніну та електролітів у сироватці крові, ехографічне обстеження в В-режимі, доплерографічну характеристику внутрішньониркової гемодинаміки із визначенням індексу резистентності (ІР) на сегментарних та дугових артеріях, проведення екскреторної урографії (ЕУ), цистографії (ЦГ).

Функціональний стан нирок оцінювався за показниками рівня креатиніну та електролітів у сироватці крові при лабораторному обстеженні.

Прохідність сечовідно-міхурового сегменту після закриття УКС та формування УУА визначали за результатами оцінки ступеня уретеропієлокалікоектазії до і через 30 хвилин після спорожнення сечового

міхура при ехографічному обстеженні, ЕУ або антеградній уретерографії. Тест вважали позитивним при зменшенні ступеня уретеропієлоектазії (або її повного зникнення) через 30 хвилин від початку спостереження, негативним – за відсутності реакції верхніх сечових шляхів впродовж вказаного терміну.

Критеріями позитивного результату вважали: зниження активності мікробно-запального процесу сечової системи, нормалізацію ІР внутрішньо ниркових артерій до рівня менш ніж 0,70, зменшення ступеня уретеропієлокалікоектазії в цілому та діаметру сечоводу, яку визначали за шкалою ультразвукової бальної оцінки (УБО), розроблених в нашій клініці [7], ступенем інтенсивності контрастування збиральної системи нирки і час їх спорожнення по даним ЕУ.

Недоліками відомих способів УКС є те, що недостатньо ефективно дренуються середній і нижній сегмент сечоводу, знижується ефективний об'єм сечового міхура, можливий розвиток стенозу зовнішнього відділу стоми, травматизм та велика кількість операцій пов'язаних з відкриттям та закриттям стоми, а також неможливість адекватного дреноування чашково-мискового комплексу при супутньому стенозі мисково-сечовідного сегменту.

З огляду на вказані недоліки в клініці виконано удосконалення відомого способу УКС за Sober [65] шляхом створення пієлоуретерокутанеостоми, де прохідність верхніх сечових шляхів формують за рахунок виведення дистального відділу сечоводу на шкіру в комбінації із наступним відновленням сечової доріжки між нирковою мискою та сечовим міхуром та формуванням пієлоуретероанастомозу між дистальним відділом сечоводу та нирковою мискою по типу “кінець в бік”. Модифікація УКС пояснюється рисунками 4.11, 4.12 і 4.13.

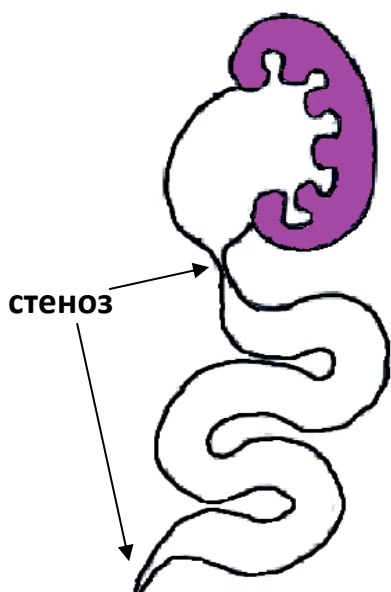


Рис.4.11

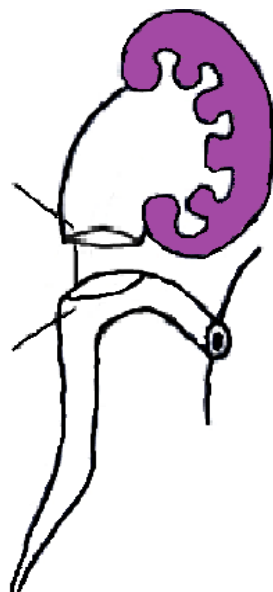


Рис. 4.12



Рис.4.13

Рис. 4.11. Зображена нирка та розширений, з чисельними девіаціями, сечовід в стані декомпенсації уродинаміки та стеноз мисково-сечовідного сегменту.

Рис. 4.12. Етап створення пієлоуретерокутанеостоми з формуванням пієлоуретероанастомозу та виведенням дистального відділу сечоводу на шкіру.

Рис. 4.13. Сформована пієлоуретерокутанеостома.

Запропонований спосіб виконують таким чином: дитину, що перебуває під загальною інтубаційною анестезією, розміщують на операційному столі, на протилежному оперативному втручанні боці, з підкладанням валика на межі грудного та поперекового відділів хребта. Міжреберно-мезогастральним доступом не більше 3-4 см пошарово розкривають заочеревинний простір, мобілізують та вивільняють від рудиментарних спайок сечовід та ниркову миску. Подібний доступ дає можливість інтраопераційно визначити діаметр, розміри і скоротливу здатність сечоводу, розміри миски та паренхіми нирки, а також прохідність мисково-

сечовідного сегменту, що допомагає об'єктивно визначити актуальний стан верхніх сечових шляхів. При підтвердженні декомпенсаційного варіанту нерефлюксуючого мегауретеру, першим етапом, виконують резекцію мисково-сечовідного та проксимального відділів, розміри яких визначають індивідуально, в залежності від дилатації і подовження сечоводу, наявності і ступеня обструкції мисково-сечовідного сегменту, що може складати від 5 до 10 см. Після чого формують уретеропієлоанастомоз, по типу “кінець в бік”, із виведенням дистального відділу сечоводу на шкіру і остаточним формуванням уретерокутанеостоми, вузловими швами (Vicril 5/0), для тимчасового дренивання верхніх сечових шляхів, із збереженням “сечової доріжки” між нирковою мискою та сечовим міхуром (рис. 4.12 та 4.13). Миску дрениують поліхлорвініловою трубкою через сформований анастомоз, що виведений на шкіру. До анастомозу, через контрапертуру, встановлюють страховий дренаж. Після контролю гемостаза рану пошарово вшивають

Таким чином, запропонований спосіб дає можливість уникнути розвитку стенозу анастомоза, досягти більш ефективного дренивання верхніх сечових шляхів, відновити прохідність мисково-сечовідного сегменту при його порушенні та знизити травматизм при закритті кутанеостоми, ефективність способу становить 90,5%.

В якості ілюстрації наводимо наступне спостереження.

Приклад: дитина І., і.х. № 10294, 10 міс, поступила у відділення 18.08.09 р. з діагнозом: обструктивний мегауретер праворуч, предтермінальна стадія, хронічний пієлонефрит з рецидивуючим перебігом. Скарги на атаки пієлонефриту, відставання в наборі маси тіла, постійну лейкоцитурію. Хворіє з народження. Лабораторні дані: в аналізі сечі – гіпостенурія (питома вага – 1009), протеїнурія (0,044), лейкоцитурія (не густо в полі зору); аналіз крові в межах норми. Ультразвукове дослідження нирки та сечоводу: розміри правої нирки – 7,6-2,7 см, паренхіми – 0,3-0,5 см, миски -1,4 см, чашечок – 1,4 см, сечовід у верхній третині – 1,6 см, у нижній - 2,1 см, судинний малюнок збіднений. Екскреторна урографія на 10, 60 та 120

хвилиналих – функція нирки порушена, контрастна речовина з'являється в чашково-мисковій системі нирки після 60 хвилини, відмічають дилатацію та звивистість сечоводу на всьому його протязі. 20.08.09 р. виконано операцію, пієлоуретерокутанеостомію, за запропонованим способом. Ускладнень після операції не було. Хворий отримувал антибактеріальну та уросептичну терапію за переривчастою схемою на протязі 3 місяців. При контрольному обстеженні через рік по даним ультразвукового та рентгенологічного дослідження нирки відмічено значне зменшення ретенції миски та сечоводу (рисунок 4.14), покращення видільної функції нирки. Скарги відсутні. При повторному поступленні у відділення 11.04.11 р., і.х. № 5244, 13.04.11 р. виконано закриття пієлоуретерокутанеостоми. Ускладнень після операції не було.



Рисунок 4.14. Екскреторна урограма на 120 хв.
дитини І.О., віком 36 міс., після етапного оперативного лікування.

Спосіб тимчасової декомпресії верхніх сечових шляхів у дітей з декомпенсованими формами нерефлюксуючого мегауретеру був використаний у відділі дитячої урології ДУ “Інститут урології НАМН України” при хірургічному лікуванні обструктивного мегауретеру декомпенсованої стадії у 15 дітей віком від 9 міс до 3 років. Післяопераційних ускладнень в жодному випадку не було. Післяопераційний період протікав без особливостей, поетапно видалені дренажі. Оцінку загального стану визначають впродовж першого місяця після операції. Встановлено суттєве покращення загального стану (нормалізація температури тіла та покращення апетиту) через 10-12 діб. Нормалізація загальних показників крові (лейкоцитарної формули, ШОЕ, гемоглобіну) наступала через 3-4 тижні після операції. В ці терміни хворі стали прибавляти у вазі. Спостереження за хворими на протязі 3-6-12 місяців виявило суттєве зменшення ретенційних змін сечоводу та відновлення транспорту сечі (за даними візуалізаційних методів оцінки стану сечових шляхів - ехографічного обстеження в В-режимі, екскреторної урографії), в наслідок видалення неефективно функціонуючої ділянки сечоводу та декомпресії верхніх сечових шляхів із збереженням процесу відтікання сечі до сечового міхура.

При аналізі безпосереднього впливу уретерокутанеостомії на покращення загальноклінічного стану дитини та ліквідацію активності мікробно-запального процесу сечової системи встановлено, що зазначені методики є ефективним засобом тимчасової декомпресії верхніх сечових шляхів.

Оцінка загального стану дітей в II-A та II-B групах визначалась впродовж першого місяця після операції. Встановлено суттєве покращення загального стану (нормалізація температури тіла та покращення апетиту) через 10-12 діб. Нормалізація загальних показників крові (лейкоцитарної

формули, ШОЕ, гемоглобіну) наступала через 3-4 тижні після операції. В ці терміни хворі стали прибавляти у вазі.

Рівень креатиніну у хворих (39 дітей) з його підвищення (в межах 0,119 – 0,246 мкмоль/л) знижувався значно повільніше – через 3-6 місяців.



Рисунок 4.15 Екскреторна урограма на 60 хв.
дитини М.М., віком 18 міс., на етапах лікування
(Т-УКС за Sober зліва).

Оцінка регресії ретенційних змін верхніх сечових шляхів (ВСШ) за даними УБО і ЕУ та внутрішньониркової артеріальної гемодинаміки за даними ІР здійснювалась через 10-18 місяців. Динаміка регресії розширення ВСШ у обох груп хворих демонструють таблиця 4.7 та рисунок 4.15.

Динаміка регресії розширення ВСШ
за даними УБО у обох підгрупах хворих до і після операції
(ступінь)

Групи хворих	Ступінь УЗО	До операції	Через 10 міс. після операції	Через 18 міс. після операції
II-A група (n=38)	I	-	10	29
	II	-	28	9
	III	38	-	-
II-B група (n=21)	I	-	10	14
	II	-	11	7
	III	21	-	-

* n - кількість сечоводів.

Оцінка ступенів дилатації ВСШ, в певні часові періоди після УКС, свідчить про суттєвий прогрес у покращенні анатомо-функціонального стану зазначеного відділу сечових шляхів. При цьому, слід зазначити, що розширення чашечок і ниркової миски значно швидше і суттєвіше регресували, а сечоводи значно повільніше і не в повному об'ємі наближалися до нормальної ширини просвіту. Це можливо пояснити значно більшими ураженнями нейром'язевих структур сечоводу по відношенню до змін збиральної системи нирки. Крім цього, у низки хворих (9 дітей) мала місце нейрогенна дисфункція сечового міхура, що суттєво впливало на порушення евакуаторної здатності сечоводу. Затримку відновлення нормального просвіту дистального відділу сечоводу у хворих II-B групи можна обґрунтувати виключенням зазначеного сегмента ВСШ від транспортування сечі та афункціональним сечовим міхуром, який виконує “відсмоктуючу” функцію для сечоводу.

Зважаючи на отримані дані щодо впливу функціонального стану сечового міхура на уродинаміку верхніх сечових шляхів проведено аналіз клініко-функціональної характеристики типу сечовипускання в обох групах пацієнтів (II-A та II-B). Оцінку клініко-функціонального стану сечового міхура проводили на підставі визначення характеристики типу сечовипускання (безперервне, переривчасте, з нутужуванням), реєстрації добового ритму сечовипускання та визначення ємкості сечового міхура і об'єму залишкової сечі в мл. за даними ультразвукового дослідження.

Нами було встановлено, що порушення резервуарної функції сечового міхура після проведення П-УКС відмічалось у 19 (90,4%) випадків з 21, а при накладанні УКС по Sober – у 3 (8,8%) з 37 випадків. Відтак, розрахунок відносного ризику порушення резервуарної функції сечового міхура показав, що у пацієнтів із зформованою П-УКС, ризик є доволі високим і становить 11,212 (95% довірчий інтервал 3,756 – 33,441), а у хворих із УКС по Sober – 0,089 (95% довірчий інтервал 0,03 – 0,266), відмінність між пропорціями статистично значуща (χ^2 – 39,766, $p < 0,05$). Показники діагностичної інформативності зазначеного тесту вказують, що його чутливість становить 87 %, а специфічність – 94,4 %.

Дані визначення ризику порушення резервуарної функції сечового міхура в залежності від варіанту УКС наведено в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Оцінка ризику порушення резервуарної функції сечового міхура в залежності від варіанту УКС.

Групи оцінки	Кількість випадків	Оцінка ризику (95% довірчий інтервал)
I група УКС по Sober	38	0,089 (0,030 - 0,266)

II група П-УКС	21	11,212 (3,759-33,441)
-------------------	----	--------------------------

Таким чином, порушення резервуарної функції сечового міхура у пацієнтів після формування П-УКС, створює несприятливі умови для подальшого відновлення сечової доріжки між нирковою мискою та сечовим міхуром за допомогою уретероцистонеостомії. Отже, в плані збереження функціонального стану сечового міхура при суправезикальному відведенні сечі у дітей з декомпенсованими формами МУ, перевагу слід надавати УКС по Sober, яка, на відміну від П-УКС, створює незначний вплив на резервуарну функцію сечового міхура.

Проведений аналіз змін артеріальної ниркової гемодинаміки за даними ІР в післяопераційному періоді свідчать про повільне покращення гемодинаміки нирок. Так, через 10 місяців після операції гемодинаміка в обох підгрупах хворих залишилась порушеною, але у меншій мірі, ніж до операції. Кращі результати відновлення ниркової гемодинаміки встановлено у дітей II-A групи, де артеріальна гемодинаміка нормалізувалась до верхньої межі норми, у II-B групі гемодинаміка нирок залишилась порушеною. Тривалий процес нормалізації артеріальної гемодинаміки нирок зумовлений глибокими змінами органа вродженого походження.

Динаміку відновлення внутрішньониркової артеріальної гемодинаміки демонструє таблиця 4.9.

Таблиця 4.9

Стан артеріальної ниркової гемодинаміки
за даними ІР до і після УКС ($M \pm m$)

Група хворих	Показники ІР	
	До операції	Через 10 міс. після операції

II-A (n=38)	0,76±0,01	0,71± 0,02
II-B (n=21)	0,76± 0,02	0,72± 0,01

* - $p < 0,01$

Таким чином, динаміка відновлення внутрішньониркової артеріальної гемодинаміки після суправезикального відведення сечі свідчить про більш позитивний вплив на покращення ниркового кровообігу УКС за Sober. Проте, слід зазначити, що відновлення ниркової гемодинаміки не має такої позитивної динаміки як регресія розширення ВСШ за даними УБО і ЕУ (рисунок 4.16).



Рисунок 4.16. Екскреторна урограма на 10 хв.

дитини М.М., віком 18 міс., після етапного оперативного лікування.

Подальший аналіз змін ниркової гемодинаміки за даними ІР в післяопераційному періоді показав наступні результати. Через 18 міс. відновлення артеріальної гемодинаміки нирок після суправезикального відведення сечі встановлено у дітей ІІ-А групи в 29 (76,3%) випадках, а у дітей ІІ-Б групи в 14 (66,6 %) випадків. В 16 випадках гемодинаміка нирок залишилась порушеною, але у меншій мірі, ніж до операції (таблиця 4.10).

Таблиця 4.10

Стан артеріальної ниркової гемодинаміки
за даними ІР до - і через 18 міс. після операції ($M \pm m$).

Кількість нирок	Показники ІР	
	До операції	Після операції
ІІ-А (n=38)	$0,76 \pm 0,01$	$0,69 \pm 0,02 (29)^*$ $0,071 \pm 0,02(9)^{**}$
ІІ-Б (n=21)	$0,76 \pm 0,02$	$0,69 \pm 0,02 (14)^{**}$ $0,071 \pm 0,02(7)^{**}$

* - $p < 0,01$, ** - $p < 0,05$.

Підсумовуючи дані цієї глави, вважаємо за необхідне відзначити:

1. При декомпенсованих формах МУ, що обумовлені функціонально-обструктивним варіантом порушення уродинаміки у дітей грудного та молодшого віку при низькому ризику декомпенсації уродинаміки першим етапом лікування має бути застосована резекція середнього сегмента сечоводу.
2. Враховуючи покращення евакуаторної здатності сечоводу після резекції його середнього сегмента, слід ставити під сумнів роль органічного фактора (стриктури) сечоводно-міхурового сегмента, як провідного у дітей з обструктивним мегауретером. В даних

випадках провідну роль в порушенні уродинаміки верхніх сечових шляхів відіграє комплекс чинників, що призводять до порушення скоротливої здатності м'язевих структур стінки сечоводу функціонального генезу.

3. У дітей молодшого віку з декомпенсованими формами МУ, ускладненими уросепсисом та розвитком ХНН, засобом безпосереднього впливу на декомпенсацію уродинаміки на першому етапі лікування є тимчасова декомпресія верхніх сечових шляхів за допомогою уретерокутанеостомії за Sober.
4. Уретерокутанеостомія за Sober є найбільш ефективним засобом тривалої тимчасової декомпресії верхніх сечових шляхів в порівнянні з П-УКС.
5. Термін відведення сечі через УКС має складати не менше 10-18 місяців, а при декомпенсації функції нирки УКС може використовуватись для постійного відведення сечі, продовжуючи тривалість життя дитини та відтермінуючи початок гемодіалізу.
6. Запропонований спосіб УКС дає можливість досягти більш ефективного дренивання верхніх сечових шляхів та відновлення прохідності мисково-сечовідного сегменту при його порушенні.

Матеріали розділу опубліковані:

1. Вибір лікувальної тактики при декомпенсованих порушеннях уродинаміки верхніх сечових шляхів у дітей з мегауретером / Д.А. Сеймівський, В.Ф.Петербургський, В.В.Головкевич, О.А. Каліщук, Г.І. Гуйван // Хірургія дитячого віку.-2010-№2-С.75-78..
2. Етапне лікування декомпенсованих порушень уродинаміки верхніх сечових шляхів у дітей з мегауретером / Д.А. Сеймівський, В.Ф.Петербургський, В.В.Головкевич, Г.І.Гуйван. // Хірургія дитячого віку.-2010-№4-С.50-54.

3. Резекція середнього сегмента сечоводу, як варіант хірургічного лікування декомпенсованих форм обструктивного мегауретера у дітей / Д.А. Сеймівський, В.Ф.Петербургський, В.В.Головкевич, О.А. Каліщук // Урологія.-2010-№4-С.57-61.
4. Диференційована тактика лікування нерефлюксуючого мегауретеру у дітей молодшого віку / В.В.Головкевич, В.Ф.Петербургський, О.А.Каліщук, Л.Я.Мигаль, Г.Г.Нікуліна, І.Є.Сербіна, Н.А.Калініна, Г.І.Гуйван // Хірургія дитячого віку. – 2014.— № 3.— С. 89—138.
5. Пат.№66913, UA, МПК (201101) А61В № 17/00. Спосіб оперативного лікування декомпенсованих форм мегауретеру у дітей; ДУ «ІУНАМНУ» (UA); №U 2011 07 816, 21.06.2011.

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ДЕКОМПЕНСОВАНИХ ФОРМ ОБСТРУКТИВНОГО МЕГАУРЕТЕРА У ДІТЕЙ

Декомпенсовані форми обструктивного МУ являють собою одну з найтяжчих вад розвитку сечової системи, як в плані покращення уродинаміки верхніх сечових шляхів, так і в плані збереження функції нирки. Вони характеризуються тяжким порушенням уродинаміки верхніх сечових шляхів, що можуть супроводжуватися лабораторними ознаками порушення функції нирки в поєднанні, або без, із явищами гостого мікробно-запального процесу сечової системи (пієлонефрит). При цьому слід зазначити, що ці форми обструктивного МУ зустрічаються, головним чином, у дітей першого року життя. Центральним питанням при оцінці ефективності лікування зазначених форм МУ залишається не тільки характеристика ступеня покращення уродинаміки верхніх сечових шляхів, а й оцінка змін у функціональному стані нирки. На сьогодні оцінка функціонального стану оперованої нирки базується переважно на даних ехографічного дослідження, екскреторної урографії та реносцинтиграфії. Останнім часом набувають значущості неінвазивні ензимуричні та імуногістохімічні методики, за допомогою яких можна визначати стан тубулярного апарату паренхіми нирки, ознаки нефросклерозу до початку та в динаміці лікування [9, 54, 170, 185].

Прогресування хронічних хвороб нирок обструктивної етіології перш за все пов'язано з імунною активацією безпосередньо в ураженому органі. Вивчення імунних процесів, що сприяють розвитку фіброзу у нирковій тканині, є важливим в плані прогнозування перебігу ХНН. В основі процесів формування тубулоінтерстиційного фіброзу мають місце реакції, які регулюються інтегральною системою міжклітинних взаємодій при умові синтезу комплексу біологічно активних сполук, до яких відносять ряд

молекулярних медіаторів запалення і фіброзу, таких як тумор-некротичний фактор (ФНП- α) та трансформуючий фактор росту бета 1 (ТФР- β 1).

В свою чергу суттєве значення в патогенезі ушкодження паренхіми нирок у дітей з МУ надається також гіпоксії, яка стимулює активацію каналцевих ферментів, таких як лізосомні гідролази – N-ацетил- β -D-глюкозамінідаза (НАГ, КФ 3.2.1.30) та β -галактозидаза (β -Гал, КФ 3.2.1.23). Зазначені ензими є інформативними маркерами функціонального стану тубулярного нефротелію.

Незважаючи на покращення уродинаміки, після реконструктивних операцій, у частини хворих зберігаються ознаки порушення функції нирки та її склерозування. В даному контексті оцінка функціонального стану нирки та результатів лікування дітей із декомпенсованими формами МУ за допомогою перелічених імунологічних та ензимологічних показників залишається маловивченим, але перспективним напрямком в проблемі МУ у дітей.

Визначення концентрації профіброгенного цитокіну ТФР- β 1 та прозапального цитокіну ФНП- α , а також активності лізосомних ферментів НАГ та β -Гал, проводили у ранковій порції сечі, що була отримана після фізіологічного сечовипускання.

Визначення вмісту профіброгенного цитокіну ТФР- β 1, прозапального цитокіну ФНП- α та рівнів активності умовно реноспецифічних ферментів НАГ та β -Гал проведено у сечі 32 дітей віком від 3 до 36 місяців: I групи – 14 дітей та II-A групи – 18 дітей. Обстеження проводили до, та після етапного відновлення уродинаміки.

Референтну групу склали 25 практично здорових дітей з нормальними аналізами сечі (без протеїн-, лейкоцит-, еритроцит- та кристалурії, слизу та бактерій) та без захворювань нирок та сечовивідних шляхів в анамнезі. За статтю та віком групи, що досліджувалися, вірогідно не розрізнялися.

Рівень екскреції трансформуючого фактора росту- β 1 у дітей референтної групи становив $3,85 \pm 1,70$ (пг/мл), рівень екскреції фактору

некрозу пухлин-альфа – $9,7 \pm 2,12$ (пг/мл). Проведений аналіз змін рівня профіброгенного цитокіну ТФР- β 1 та прозапального цитокіну ФНП- α в сечі дітей з декомпенсованими формами МУ показали наступні результати. Середній рівень ТФР- β 1 в сечі дітей в середньому склав $15,7 \pm 2,1$ пг/мл, що вірогідно більше показників референтної групи – $3,85 \pm 1,70$ пг/мл ($p < 0,001$). Рівень ФНП- α у сечі дітей хворих на декомпенсований МУ в середньому склав – $66,18 \pm 26,77$ пг/мл, що в 6 разів перевищує рівень норми – $9,7 \pm 2,12$ пг/мл ($p < 0,01$).

Дані показників ТФР- β 1 та ФНП- α в сечі здорових та хворих на МУ дітей представлені в таблиці 6.1 та рис. 6.1.

Таблиця 6.1

Концентрація ТФР- β 1 та ФНП- α (пг/мл) в сечі здорових та хворих на МУ дітей до відновлення уродинаміки ($M \pm m$).

№ з/п	Групи обстежених	Кількість дітей	ТФР- β 1 (пг/мл)	ФНП- α (пг/мл)
1	Декомпенсовані форми МУ	32	$15,7 \pm 2,1$ *	$66,18 \pm 26,77$ **
2	Референтна група	25	$3,85 \pm 1,70$ *	$9,7 \pm 2,12$ **

* – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$.

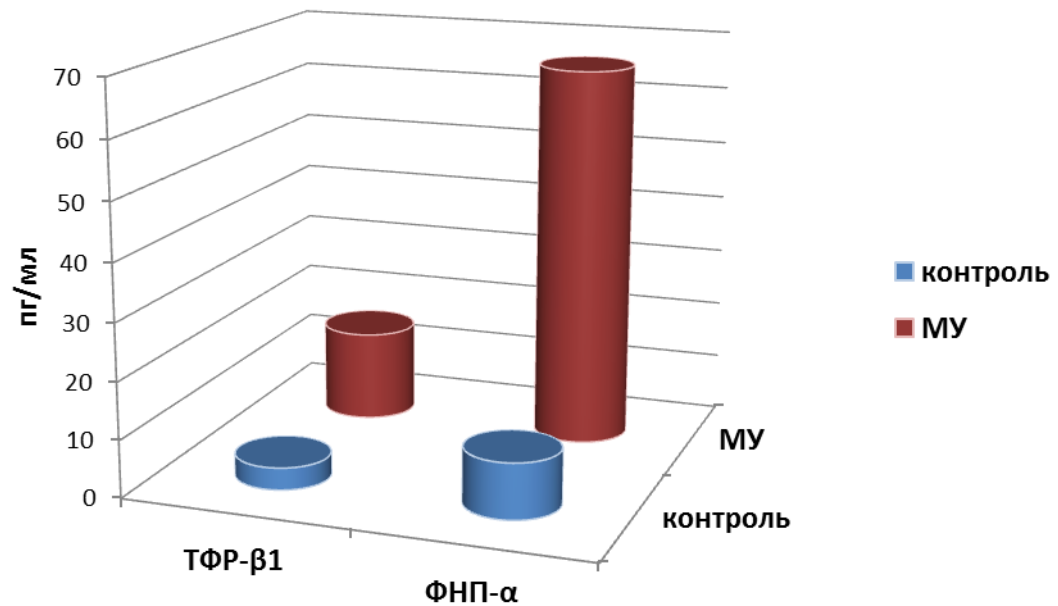


Рис. 6.1. Характеристика рівня ТФР-β1 та ФНП-α у хворих з декомпенсованим МУ та референтної групи ($M \pm m$).

Дослідження ензимуричних показників показало, що у сечі здорових дітей активність загальної НАГ дорівнювала $11,64 \pm 0,72$ мкмоль/год/ммоль креатиніну, середнє квадратичне відхилення (σ) дорівнювало 3,61, а межі фізіологічних коливань для загальної НАГ становили від 6,2 до 17,1. Середня активність β-Гал становила $9,58 \pm 0,68$ мкмоль/год/ммоль креатиніну, $\sigma = 3,37$, межі контрольних коливань для рівнів активності β-Гал – від 4,5 до 14,6. Отже, з урахуванням величин середнього квадратичного відхилення ($1,5 \sigma$) верхні межі варіювання активності НАГ та β-Гал у сечі здорових дітей дорівнювали 17,1 та 14,6 мкмоль/год/ммоль креатиніну відповідно. Тобто, зважаючи на вищезазначене, рівні активності НАГ та β-Гал, що є стало вищими за ці величини, розцінювалися нами як ознаки дисфункції каналцевого відділу нефрону. Порівняння середніх величин рівнів активності НАГ та β-Гал у сечі дітей з верифікованим діагнозом неревфлюксуючого мегауретеру з даними дітей контрольної групи виявило статистично вірогідне підвищення рівнів активності обох ферментів у сечі хворих дітей (табл. 6.2 та рис. 6.2).

Таблиця 6.2

Активність N-ацетил- β -D-глюкозамінідази та
 β -галактозидази (мкмоль/год/ммоль креатиніну) в сечі здорових дітей
та хворих на МУ ($M \pm m$).

№ з/п	Групи обстежених	n	Активність НАГ	Активність β -Гал
1	Хворі на обструктивний мегауретер	32	$32,67 \pm 5,52$	$17,56 \pm 3,41$
2	Контрольна група ($M \pm 1,5 \sigma$)	25	$11,64 \pm 0,72$ (6,20 – 17,10)	$9,58 \pm 0,68$ (4,50 – 14,60)
$p_{1-2} <$			0,001	0,05

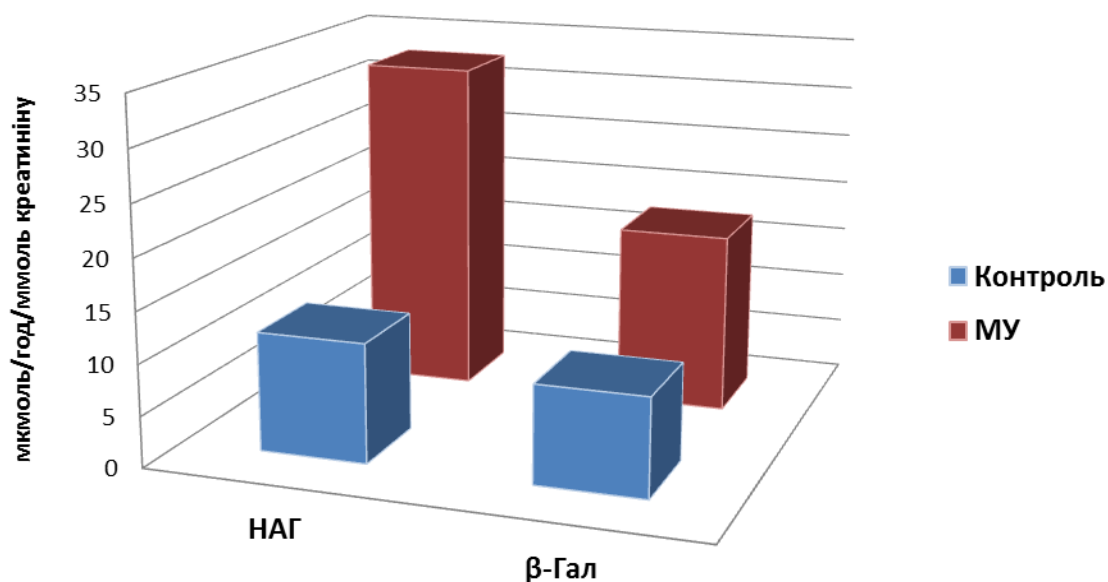


Рис. 6.2. Характеристика рівня НАГ та β -Гал
у хворих з декомпенсованим МУ та референтної групи ($M \pm m$).

Для підтвердження значущості встановлених верхніх меж активності обох ензимів у визначенні порушення функції тубулярного апарата паренхіми нирки проведено оцінку ризику його дисфункції шляхом розрахунку відносного ризику в обох досліджуваних групах. При аналізі встановлено, що при підвищенні активності НАГ в сечі вище за 17,1 відносний ризик становить 4,118 (95% довірчий інтервал 1,866 – 9,088), тоді як при активності, що є нижчою за зазначений рівень, цей ризик є у 18,7 разів нижчим і становить 0,221 (95% довірчий інтервал 0,127 – 0,382). При підвищенні активності β -Гал вище за розраховану межу, якою є 14,6 мкмоль/год/ммоль креатиніну, відносний ризик становить 2,441 (95% довірчий інтервал 1,641 – 3,631), що є в 40,63 рази вищим, ніж при рівні, нижчому за вищезазначений (відносний ризик 0,060, 95% довірчий інтервал 0,015 – 0,240).

Дані визначення активності обох ензимів для оцінки ризику порушення функції тубулярного апарата паренхіми нирки наведено в таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

Оцінка ризику порушення функції тубулярного апарата нирки за даними визначення активності НАГ та β -Гал у дітей з МУ.

Рівні реноспецифічних ензимів в сечовому міхурі	Відносний ризик	95% довірчий нтервал
I. НАГ (мкмоль/год/ммоль креатиніну)		
– більше 17,1	4,118	1,866 – 9,088
– менше 17,1	0,221	0,127 – 0,382
II. β -Гал (мкмоль/год/ммоль креатиніну)		
– більше 14,6	2,441	1,641 – 3,631
– менше 14,6	0,060	0,015 – 0,240

Результати розрахунку відносного ризику для обох ензимів (відмінність між пропорціями $p < 0,05$, χ^2 тест або, за необхідності, точний

тест Фішера) підтверджують обґрунтованість встановлених верхніх меж активності обох ензимів сечі у розподілі хворих на групи з високим та низьким ризиком порушення функції тубулярного апарата паренхіми нирки.

Отже, якщо у дітей з діагностованим МУ рівні активності НАГ та β -Гал відповідають контрольним значенням, це свідчить про неушкодженість клітинних та лізосомних мембран та про можливість подальшого спостереження та консервативного ведення цих пацієнтів. Стале підвищення активності рівнів цих ферментів більше за величини, що дорівнюють 17,1 та 14,6 мкмоль/год/ммоль креатиніну відповідно, характеризує стійке порушення функціонального стану паренхіми нирки, зокрема каналцевого відділу нефрону. Останнє є одним з критеріїв для вибору більш радикальної тактики лікування.

При подальшому аналізі ензимуричних (активність НАГ та β -Гал) показників у сечі дітей через 12 місяців після корекції уродинаміки встановлено наступні результати. Так, після лікування активність НАГ сечі зменшилася до рівня референтної групи у 23 (71,8%) дітей у середньому на $51,7 \pm 6,3\%$, активність β -Гал сечі – у 18 (56,2%) хворих у середньому на $45,5 \pm 8,1\%$. Це свідчить про позитивну динаміку змін цих ензимуричних показників та поступове відновлення клітинних та лізосомних мембран нефротелію в результаті лікування. У той же час у певної частини цих пацієнтів рівні активності НАГ (у 28,2% хворих) та β -Гал (у 43,8% хворих) сечі залишаються без змін або навіть має місце підвищення їх рівня у післяопераційному періоді. Тобто, можна припустити, що у цієї частини пацієнтів ушкодження паренхіми нирки, зокрема тубулярного відділу нефрону, внаслідок декомпенсації уродинаміки були настільки суттєвими, що корекція уродинамічних порушень не призвела до істотної нормалізації функції нирки. Отже, визначення рівнів активності лізосомних ензимів сечі НАГ та β -Гал є інформативними індикаторами ушкодження каналцевого нефротелію, які доцільно використовувати в якості ензимуричних маркерів ефективності корекції декомпенсованих форм МУ у дітей.

Аналіз імунологічних (вміст ТФР-β1 та ФНП-α) показників через 12 місяців після етапної корекції уролиنامіки дозволив встановити наступне. Так, лише у 8 (25%) хворих констатовано суттєве зниження активності фібропластичного процесу в паренхімі оперованої нирки до рівня референтної групи – вміст ТФР-β1 сечі у цієї групи хворих становив $4,5 \pm 1,7$ пг/мл, $p < 0,001$. У решти пацієнтів (75%), незважаючи на відновлення уродинаміки верхніх сечових шляхів, величини ТФР-β1 у сечі з сечового міхура через 12 місяців після остаточної корекції вади продовжували залишатися підвищеними до $15,4 \pm 1,90$ пг/мл, порівняно із даними референтної групи $-3,85 \pm 1,70$ пг/мл. Ці дані вказують на те, що незважаючи на відновлення уродинаміки сечоводу, у цих дітей зберігається активність процесу тубулоінтерстиціального фіброзу оперованої нирки.

В контексті оцінки зворотності змін паренхіми нирки одним із неінвазивних параметрів ефективності проведеного лікування є оцінка рівня екскреції фактора некрозу пухлин-альфа. Аналіз даних показника ФНП-α після відновлення уродинаміки показав, що вірогідне зниження цього показника до величин референтної групи ($9,7 \pm 2,12$ пг/мл, $p < 0,01$) зареєстровано лише у 12 (37,5%) пацієнтів, тоді як у решти пацієнтів (62,5%) суттєвого зниження не відмічено. Навпаки, вміст ФНП-α у сечі хворих продовжував залишатися значно вищим за контроль (у 5-6 разів). Отже, ці дані вказують, що відновлювальні процеси у паренхімі оперованої нирки у цих хворих не демонструють покращення. Таким чином, зниження рівнів екскреції ТФР-β1 та ФНП-α після оперативного лікування вродженого МУ є значущими показниками ефективності відновлювальних процесів у паренхімі нирки; відсутність позитивних змін цих показників, навпаки, свідчить про низьку ймовірність відновлення паренхіми нирки після остаточної корекції уродинаміки.

Отже, визначення екскреції ТФР-β1 та вмісту ФНП-α у сечі з сечового міхура є інформативними діагностичними та, певною мірою,

прогностичними маркерами зворотності змін у паренхімі нирки після хірургічного лікування декомпенсованих форм МУ у дітей.

Узагальнююча характеристика кількості позитивних результатів і випадків, в яких очікуваного покращення не досягнуто, за даними імунологічних та ензимологічних показників після етапного лікування декомпенсованих форм МУ у дітей представлено в таблиці 6.4. та рис. 6.3.

Таблиця 6.4

Зміни імунологічних та
ензимуричних показників після етапного лікування.

	Ензимологічні показники (N=32)				Імунологічні показники (N=32)			
	НАГ		β -Гал		ТФР- β 1		ФНП- α	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Покращення	23	71,8	18	56,2	8	25	12	37,5
Без змін	9	28,2	14	43,8	24	75	20	62,5

де N – кількість дітей.

Таким чином, при порівняльному аналізі імунологічних (вміст ТФР- β 1 та ФНП- α) та ензимуричних (активність НАГ та β -Гал) показників до, та через 12 місяців після відновлення уролиنامіки встановлено біваріантність реакції функціонального стану тубулярного апарату паренхіми нирок. Так, у відповідь на відновлення уродинаміки у частини пацієнтів відмічається покращення функції тубулярного апарату нирки – у 71,8 % (НАГ) та 56,2 % (β -Гал) та зниження активності процесів тубулоінтерстиціального фіброзу оперованої нирки – у 25 % (ТФР- β 1) та 37,5 % (ФНП- α).

Проте, у значної частини пацієнтів незважаючи на відновлення уродинаміки зберігається ушкодження паренхіми нирки – у 28,2 % (НАГ) та 43,8 % (β -Гал). Такі дані свідчать, що порушення тубулярного відділу нефрону, внаслідок декомпенсації уродинаміки, були настільки суттєвими,

що корекція уродинамічних порушень не призвела до істотної нормалізації функції нирки.

Також, по даним імунологічних показників у 75 % (ТФР- β 1) та у 62,5 % (ФНП- α) дітей зберігається активність процесу тубулоінтерстиціального фіброзу оперованої нирки, що свідчить про незворотність вже запущеного каскаду патологічних процесів – апоптоз тубулярних клітин, атрофія каналців, розширення інтерстиціального об'єму та загибель перитубулярних капілярів.

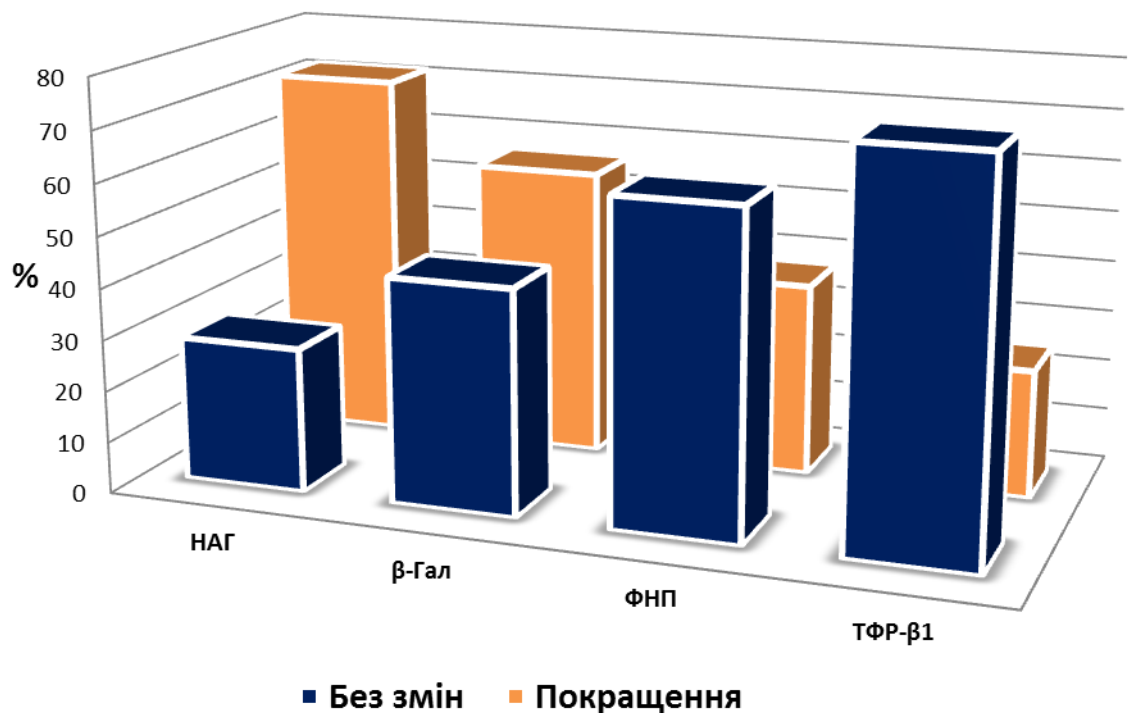


Рис. 6.3. Характеристика змін імунологічних (НАГ та β -Гал) та ензимологічних (ФНП та ТФР- β 1) показників після етапного лікування (%).

Таким чином, оцінка ефективності лікування декомпенсованих форм МУ у дітей має передбачати не тільки характеристику стану уродинаміки верхніх сечових шляхів, але й характеристику функціонального стану

оперованої нирки, що визначається на підставі неінвазивних методик, які дозволяють з високим ступенем ймовірності виявити порушення функціонального стану тубулярного апарату нирки. Саме показники функціонального стану паренхіми нирки мають враховуватися в якості основних маркерів позитивного або негативного результату лікування дитини. За останні роки стрімко розвиваються неінвазивні методики оцінки функціонального стану нирок, до яких відносять визначення рівнів зазначених цитокінів, ензимів, що використовуються для визначення ознак порушень функції нирки, апоптозу та нефросклерозу.

В цьому плані дослідження вмісту профібrogenного цитокіну TGF- β 1 та прозапального цитокіну ФНП- α , а також рівнів активності реноспецифічних ензимів лізосомного походження НАГ та β -Гал у сечі дітей після етапної корекції уродинаміки є інформативними маркерами функціонального стану нирки загалом та, ознак нефросклерозу, зокрема.

Не зважаючи на покращення уродинаміки, відсутність позитивної динаміки імунологічних в 62,5-75 % та ензимуричних в 28,2-43,8 % показників вказує, що функціональна здатність нирок в певної кількості пацієнтів не покращується. З огляду на сучасне розуміння суті патогенетичних процесів в паренхімі нирки, які мають місце у дітей з МУ, основу прогресування порушення функції нирки після відновлення уродинаміки становлять механізми нефросклерозу.

Ці дані свідчать про необхідність ранньої діагностики декомпенсованих форм МУ у дітей та застосування етапного лікування в залежності від ступеня декомпенсації уродинаміки. При визначенні оцінки ефективності лікування саме показники функціонального стану паренхіми нирки мають враховуватися в якості основних маркерів позитивного або негативного результату лікування дитини.

Підсумовуючи дані цієї глави, вважаємо за необхідне відзначити:

1. Етапна корекція декомпенсованих форм МУ призводить до покращення уродинаміки та супроводжується відновленням

функціонального стану паренхіми нирки за даними ензимуричних показників у 71,8-56,2 % та зниженням активності тубулоінтерстиційного фіброзу за даними імунологічних показників в 25-37,5 %.

2. Визначення імунологічних (вміст TGF- β 1 та ФНП- α) та ензимуричних (активність НАГ та β -Гал) показників у сечі дітей з декомпенсованими формами МУ є неінвазивними та інформативними методиками оцінки функціонального стану нирок та ефективності етапного лікування цих пацієнтів.
3. Враховуючи, що в 30 – 40 % випадків після завершення етапного лікування зберігаються порушення функції тубулярного апарату паренхіми нирки, а в 60 – 70 % – діагностуються ознаки тубулоінтерстиціального фіброзу оперованої нирки, необхідно виділяти групу ризику по розвитку нефросклерозу, для проведення в подальшому ренопротекторної терапії.

Матеріали розділу опубліковані:

1. Імунологічні та ензимологічні критерії оцінки ефективності лікування декомпенсованих форм обструктивного мегауретера у дітей / Сеймівський Д. А., Петербургський В. Ф., Головкевич В.В., Мигаль Л. Я., Нікуліна Г. Г., Сербіна І. Є., Калініна Н. А. // Хірургія дитячого віку.-2010-№2-С.30-35.
2. Диференційована тактика лікування нерефлюксуючого мегауретеру у дітей молодшого віку / В.В.Головкевич, В.Ф.Петербурзький, О.А.Каліщук, Л.Я.Мигаль, Г.Г.Нікуліна, І.Є.Сербіна, Н.А.Калініна, Г.І.Гуйван // Хірургія дитячого віку. – 2014.— № 3.— С. 89—138.
3. Пат.№ 75269, UA, МПК (201101) AG1B № 17/00, А 61 Р 13/12. Спосіб оцінки ефективності лікування дітей з вродженим обструктивним мегауретером; ДУ «ІУНАМНУ» (UA); № U 2012 05 994, 17.05.2012; Опуб. 26.11.2012, Бюл.№ 22.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проблема природжених вад розвитку продовжує залишатися серед найбільш актуальних, адже щороку в Україні народжується близько 12 тис. дітей зі спадковою та природженою патологією, з них до 20 % стають інвалідами [18, 76]. В структурі смертності дітей грудного віку природжена і спадкова патологія стабільно займає друге місце [104].

За поширеністю вроджені вади сечової системи посідають третє місце серед патології дитячого віку після природжених аномалій розвитку серцево-судинної та нервово-м'язевої систем [93]. Провідне місце серед вроджених вад сечової системи у дітей займає первинний МУ [16, 30, 103, 132].

Однією з найважливіших в дитячій урології залишається проблема діагностики та лікування декомпенсованих форм МУ у новонароджених та дітей грудного віку. Оскільки саме декомпенсовані форми МУ є основною причиною, в даній нозології, що призводять до розвитку ниркової недостатності, інвалідизації хворих, а в окремих випадках до летальних наслідків.

Висока частота розвитку ХНН при декомпенсованих формах МУ, рецидивуючий перебіг пієлонефриту, труднощі при виборі строків та способів лікування диктують необхідність впровадження точних та малоінвазивних методів діагностики саме стадії декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів у дітей молодшого віку з наступним вибором адекватної тактики лікування. Відповідно, при оцінці даних обстеження клінічного значення набуває визначення приналежності конкретного пацієнта до групи високого або низького ризику декомпенсації уродинаміки. Нажаль, у літературі дані про методи діагностики декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів у новонароджених та дітей грудного віку є малочисельні та суперечливі.

Визначення адекватної тактики лікування дітей з декомпенсованими формами МУ є однією з найважливіших умов позитивного відновлення функціонального стану нирок при даній паталогії. Незважаючи на те, що питанню лікування декомпенсованих форм МУ присвячено достатню кількість робіт, в літературі відсутній деталізований аналіз методів етапного лікування в контексті оцінки їхніх переваг та недоліків.

Крім того, кількість літературних відомостей, які б висвітлювали ефективність лікування декомпенсованих форм МУ у дітей грудного та молодшого віку характеризуючи не тільки ступінь покращення уродинаміки верхніх сечових шляхів, а й оцінюючи зміни у функціональному стані нирки – незначна.

Метою данної роботи було вивчити питання стосовно діагностики і лікування дітей грудного та молодшого віку шляхом розробки діагностичних критеріїв оцінки декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів при нерефлюксуючому МУ та обґрунтування тактики його етапного диференційованого лікування.

Для досягнення цієї мети були поставлені наступні завдання дослідження:

1. Вивчити діагностичну значущість ехографічних маркерів оцінки ступеня декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів у дітей грудного та молодшого віку.
2. Обґрунтувати принципи та варіанти диференційованого етапного лікування дітей із декомпенсованими формами МУ в залежності від ступеня порушення уродинаміки, функції нирки та активності мікробно-запального процесу сечової системи.
3. Проаналізувати ефективність лікування дітей із декомпенсованими формами МУ в залежності від варіантів етапної корекції шляхом оцінки стану уродинаміки та функції нирки.

В основу роботи покладено аналіз результатів комплексного обстеження та лікування 62 дітей (92 сечоводи) з декомпенсованими

формами МУ у віці від 1 міс. до 4 років. Діти були поділені на 3 групи: І група – 23 дітей (33 сечоводи) яким була застосована резекція середнього сегмента сечоводу за розробленою методикою; II-A група – 24 (38 сечоводів) дитини, яким виконували уретерокутанеостомію за Sober; II-B групу ретроаналізу склали 15 (21 сечовід) дітей, яким в невідкладному порядку проводилась тимчасова декомпресія верхніх сечових шляхів та суправезикальне відведення сечі з накладанням П-УКС.

Референтну групу склали 25 практично здорових дітей з нормальними аналізами сечі (без протеїн-, лейкоцит-, еритроцит- та кристалурії) та без захворювань нирок та сечовивідних шляхів. За статтю та віком групи, що досліджувалися, вірогідно не розрізнялися.

В роботі виконано принцип комплексного дослідження із застосуванням загальноклінічного, лабораторного, ультразвукового, рентгенологічного, імуногістохімічного та статистичного методів.

При виборі варіанту етапного лікування дітей з МУ одними із визначальних чинників вважали: а) ступінь пригнічення уродинаміки верхніх сечових шляхів, б) активність запального процесу сечової системи та його реакція на антибактеріальну терапію, в) наявність порушення функції нирок (за рівнем креатиніну крові).

З метою удосконалення діагностики декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів у дітей грудного та молодшого віку було розроблено ехографічні критерії декомпенсації сечоводу на підставі кількісної оцінки ступеня декомпенсації.

При аналізі діагностичної значущості ехографічних показників у визначенні декомпенсації сечоводу встановлено, що зменшення частоти скорочень сечоводу менше 4 за 1 хвилину та дилатація більше 2,0 см. є інформативними критеріями стадії декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів у дітей молодшого віку з обструктивним МУ. Це підтверджено розрахунком відносного ризику декомпенсації, а саме у пацієнтів із частотою скорочень менше 4, ризик декомпенсації уродинаміки

сечоводу є доволі високим і становить 12,778 (95% довірчий інтервал 4,575–35,687, χ^2 – 27,652, $p < 0,05$). Текож визначено, що у пацієнтів із діаметром сечоводу більше 2,0 см ризик декомпенсації становить 11,058 (95% довірчий інтервал 4,042 – 30,252, χ^2 – 25,195, $p < 0,05$). Наші дані, певним чином, корелюють із роботами деяких авторів [24, 60, 75, 81, 100] які також вказують на діагностичну значущість оцінки скорочувальної активності сечоводів у дітей. Проте вони не розглядали свої дані з позиції оцінки ризику декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів.

Оцінку декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів проводили шляхом розрахунку відносного ризику з використанням таблиць спряженості. Відмінність між пропорціями встановлювали за критерієм χ^2 . З метою встановлення діагностичної цінності обраних тестів щодо визначення декомпенсації уродинаміки з позиції доказової медицини було обраховано чутливість та специфічність тестів.

Результати проведених досліджень мають безпосереднє клінічне значення з огляду на інформативність застосованої методики в якості ехографічних критеріїв декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів. Аналіз засвідчив, що ультразвукова оцінка частоти скорочень сечоводу та його діаметру є високоінформативними кількісними показниками в визначенні декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів: чутливість тестів складає 84% та 78%. Відповідно, у випадках коли частота скорочень сечоводу була більше 4 за 1 хвилину та діаметр сечоводу був менше 2,0 см., ймовірність декомпенсації уродинаміки є сумнівною із специфічністю 69% та 76%.

Також, отримані дані доповнюють результати визначення сильного ступеню кореляції між порушенням скоротливої функції сечоводів та їх дилатацією (коефіцієнт кореляції = +0,782, $p < 0,001$). Тобто, частота розвитку вираженої дилатації сечоводів (діаметр 2,0 см і більше) у хворих з порушенням їх скоротливої функції (до 4 і менше за хвилину) в 31,238 раз вища (95 % ДІ 4,442 – 219,700), ніж у хворих із збереженою частотою

спонтанних скорочень. Таким чином, підтверджується думка про інформативність ехографічних маркерів оцінки скорочувальної здатності сечоводу та ступеня його дилатації при визначенні глибини пригнічення уродинаміки сечоводу.

Отже, ці дані свідчать про те, що в діагностиці декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів важливе місце займає визначення ехографічних маркерів, як неінвазивних та інформативних методів визначення глибини порушення уродинаміки сечоводу. Оскільки на даний час не вироблено загальноприйнятої тактики ведення дітей перших місяців життя із декомпенсованими формами МУ, визначені нами критерії декомпенсації моторики сечоводу є об'єктивними для вибору диференційованого лікування.

Особливості функціонального стану нижніх сечових шляхів у дітей першого року життя та значна дилатація сечоводів обмежує можливості радикальної корекції МУ у дітей грудного віку, про що також вказують ряд авторів [23, 77, 92, 108, 115, 116, 182, 189]. Відповідно, за умов розвитку декомпенсованих форм МУ, постає питання про необхідність етапної корекції зазначеної вади. Концепцію етапного лікування, яка передбачає тимчасове дронування верхніх сечових шляхів із наступною ліквідацією уростом та остаточним відновленням прохідності міхурово-сечовідного сегменту, підтримують низка авторів, які вивчали це питання [46, 50, 52, 63, 82, 133].

В питанні лікування декомпенсованих форм МУ дані, щодо існуючих способів тимчасового дронування верхніх сечових шляхів, репрезентовано в достатній кількості робіт [46, 52, 58, 59, 61, 63, 74, 80, 82, 92, 101, 102, 145, 150, 153]. При цьому відсутній деталізований аналіз цих методів в контексті оцінки їхніх переваг та недоліків, хоча в саме цьому й полягає головне питання вибору найбільш раціональної методики та тактики лікування.

При вирішенні питання, щодо визначення варіантів етапного лікування декомпенсованих форм МУ у дітей грудного та молодшого віку, ми

спиралися на результати оцінки активності запального процесу сечової системи, порушення функціонального стану нирок та визначення відповідних груп ризику декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів (високий або низький). На цій підставі нами обґрунтовано диференційоване лікування, яке полягало у наступному.

При вираженому пригніченні скорочувальної здатності сечоводів, та , відповідно, високому ризику декомпенсації, суттєвому порушенні функції нирки та активному перебігу пієлонефриту 39 дітям (59 сечоводів) виконували суправезикальне відведення сечі за допомогою уретерокутанеостомі. З них, 24 дітям (38 сечоводів) з метою декомпресії верхніх сечових шляхів накладалась УКС по Sober, а 15 дітям (21 сечовід) проводилось суправезикальне відведення сечі з накладанням П-УКС.

При низькому ризику декомпенсації уродинаміки, збереженій функції нирок, відсутності явищ активного пієлонефриту в 23 дітей (33 сечоводи) була застосована резекція середнього сегмента сечоводу за розробленою методикою [85].

Також в 15 випадках, при комбінованому порушенні прохідності мисково-сечовідного сегменту та декомпенсованій формі МУ, нами було розроблено удосконалення методики УКС по Sober [65]. Згідно удосконаленої методики УКС формували за рахунок виведення дистального відділу сечоводу на шкіру в комбінації із наступним відновленням сечової доріжки між нирковою мискою та сечовим міхуром шляхом формування уретеропієлоанастомозу між дистальним відділом сечоводу та нирковою мискою по типу “кінець в бік” після резекції звуженого примискового відділу. Такий спосіб дає можливість досягти більш ефективного дренивання верхніх сечових шляхів та відновити прохідність мисково-сечовідного сегменту при його стенозі. Даний висновок підтверджено оцінкою ефективності удосконаленої методики, що становить 90,5%.

Аналіз результатів лікування 39 дітей (59 сечоводів) після суправезикального відведення сечі за допомогою обох варіантів УКС

доводить, що ці методи є ефективним засобом покращення уродинамічної ситуації верхніх сечових шляхів: в 81,4 % вдалося досягти відновлення уродинаміки. У 11 (18,6 %) дітей, де не вдалося досягти встановлених критеріїв позитивного результату, продовжували дренування верхніх сечових шляхів за допомогою сформованих уретерокутанеостом. Аналогічні результати були отримані іншими дослідниками [58, 61, 80], які досліджували методи тимчасового відведення сечі у новонароджених та дітей грудного віку при обструктивному МУ.

Порівняльний аналіз порушення резервуарної функції сечового міхура після суправезикального відведення сечі за допомогою УКС по Sober та П-УКС показав наступні результати. На підставі аналізу клініко-функціонального стану сечового міхура нами було встановлено, що порушення резервуарної функції сечового міхура після проведення П-УКС відмічалось у 90,4% випадків, а при накладанні УКС по Sober – у 8,8%. Відтак, розрахунок відносного ризику порушення резервуарної функції сечового міхура показав, що у пацієнтів із зформованою П-УКС, ризик є доволі високим і становить 11,212 (95% довірчий інтервал 3,756 – 33,441), а у хворих із УКС по Sober – 0,089 (95% довірчий інтервал 0,03 – 0,266), відмінність між пропорціями статистично значуща (χ^2 – 39,766, $p < 0,05$). Таким чином, для збереження функціонального стану сечового міхура при суправезикальному відведенні сечі у дітей з декомпенсованими формами МУ, застосовувати слід УКС по Sober, а при комбінованому стенозі міхурово-сечовідного та мисково-сечовідного сегментів – удосконалений нами варіант УКС.

При оцінці результатів застосування резекції середньої третини сечоводу в 23 дітей (33 сечоводи) встановлено наступні дані: в 15 випадках для подальших операцій показань не виявлено, що обумовлено функціональним варіантом порушення уродинаміки розширеного сечоводу, в генезі якого ведучим чинником було порушення функціонального стану сечового міхура і не потребувало подальшої оперативної корекції сечовідно-

міхурового сегменту. В 18 випадках (54,5%) – корекція завершена уретероцистонеостомією, що свідчить про те, що уродинамічні порушення були зумовлені органічним стенозом сечовідно-міхурового сегменту. На твердження про те, що дилатація сечоводу у дітей першого року життя може бути зумовленою не тільки органічним стенозом, а й функціональною обструкцією сечовідно-міхурового сегменту вказує і ряд авторів [122, 132, 156, 160, 176]. Наші результати застосування резекції середньої третини сечоводу суперечать з даними П.И. Чумакова (2007) про хибність резекційних методик сечоводу. Аналіз наших результатів вказує на обґрунтованість такої методики з урахуванням стадії та варіанту порушення уродинаміки верхніх сечових шляхів у дітей грудного та молодшого віку.

До головних патогенетичних механізмів ураження паренхіми нирки при хронічних обструктивних уродопатіях відносять порушення балансу ренін-ангіотензинової системи, внаслідок чого відбувається вазоконстрикція внутрішньониркових судин, яка, в свою чергу, зумовлює розвиток порушення тубулярного апарата [102, 134, 137, 198, 199]. Порушення метаболізму в нирці, які спостерігаються у дітей з МУ, досліджувались нами шляхом оцінки змін активності ферментів каналцевого нефротелію у сечі дітей – НАГ та β -Гал. Визначення ступеню функціональних можливостей паренхіми нирок у дітей з МУ, шляхом оцінки рівнів активності реноспецифічних ферментів сечі, проводили й інші автори [4, 54, 57, 177, 183], але зазначений підхід не стосувався декомпенсованих порушень уродинаміки сечоводу.

В основі патологічних процесів, що призводять до формування тубулоінтерстиційного фіброзу, мають місце ряд реакції, які регулюються при умові синтезу комплексу біологічно активних сполук, до яких відносять ряд молекулярних медіаторів запалення і фіброзу. Активність фібропластичного процесу в паренхімі нирки у хворих з декомпенсованими формами МУ до, та після оперативного лікування, аналізувалась нами на підставі визначення змін рівня профіброгенного цитокіну ТФР- β 1 та

прозапального цитокіну ФНП- α в сечі дітей. На провідну роль гіперсекреції певних цитокінів у формуванні тубуло-інтерстиціального фіброзу вказують і ряд авторів, які вивчали це питання [32, 33, 84, 95, 170, 185].

Визначення вмісту профіброгенного цитокіну ТФР- β 1, прозапального цитокіну ФНП- α та рівнів активності умовно реноспецифічних ферментів НАГ та β -Гал проведено у сечі 32 (48 сечоводів) дітей віком від 3 до 36 місяців після етапного відновлення уродинаміки: I групи – 14 дітей (21 сечовід) та II-A групи – 18 дітей (27 сечоводів).

Аналіз ефективності лікування за допомогою імунологічних (вміст ТФР- β 1 та ФНП- α) та ензимуричних (активність НАГ та β -Гал) показників у сечі дітей після корекції уродинаміки показав біваріантність реакції функціонального стану паренхіми нирок: а) збереження підвищеного рівня екскреції ензимів і цитокінів сечі; б) зниження рівнів екскреції ензимів і цитокінів.

Так, лише у 25% хворих констатовано суттєве зниження активності фібропластичного процесу в паренхімі оперованої нирки до рівня референтної групи – вміст ТФР- β 1 сечі у цієї групи хворих становив $4,5 \pm 1,7$ пг/мл, $p < 0,001$. У решти пацієнтів (75%), незважаючи на відновлення уродинаміки верхніх сечових шляхів, величини ТФР- β 1 у сечі з сечового міхура через 12 місяців після остаточної корекції вади продовжували залишатися підвищеними до $15,4 \pm 1,90$ пг/мл. Ці дані вказують на те, що незважаючи на відновлення уродинаміки сечоводу, у цих дітей зберігається активність процесу тубулоінтерстиціального фіброзу оперованої нирки.

Аналіз даних показника ФНП- α після відновлення уродинаміки показав, що вірогідне зниження цього показника до величин референтної групи ($9,7 \pm 2,12$ пг/мл, $p < 0,01$) зареєстровано лише у 37,5% пацієнтів, тоді як у решти пацієнтів (62,5%) суттєвого зниження не відмічено. Навпаки, вміст ФНП- α у сечі хворих продовжував залишатися значно вищим за контроль (у 5-6 разів). Отже, ці дані вказують, що відновлювальні процеси у паренхімі оперованої нирки у цих хворих не демонструють покращення.

Аналіз ензимуричних даних через 12 місяців після етапної корекції уролинаміки дозволив встановити наступне: після лікування активність НАГ сечі зменшилася до рівня референтної групи у 71,8% дітей у середньому на $51,7 \pm 6,3\%$, активність β -Гал сечі – у 56,2% хворих у середньому на $45,5 \pm 8,1\%$. Це свідчить про позитивну динаміку змін цих ензимуричних показників та поступове відновлення клітинних та лізосомних мембран нефротелію в результаті лікування. У той же час у певної частини цих пацієнтів рівні активності НАГ (у 28,2% хворих) та β -Гал (у 43,8% хворих) сечі залишаються без змін або навіть має місце підвищення їх рівня у післяопераційному періоді. Тобто, можна припустити, що у цієї частини пацієнтів ушкодження паренхіми нирки, зокрема тубулярного відділу нефрону, внаслідок декомпенсації уродинаміки були настільки суттєвими, що корекція уродинамічних порушень не призвела до істотної нормалізації функції нирки.

Відновлення прохідності сечовідно-міхурового сегменту у дітей з обструктивними уропатіями є основним засобом усунення обструкції. Проте, виражена обструкція верхніх сечових шляхів, що характерна для декомпенсованих форм МУ, призводить до розвитку структурно-функціональних змін паренхіми нирки, серед яких основним є процес ремоделювання тубулоінтерстиційної тканини [96, 117]. Наші дослідження підтверджують припущення деяких дослідників [170, 174] про те, що після оперативної корекції обструктивних уропатій в частині випадків зберігаються умови для підтримки процесів структурно-функціональної перебудови ниркової паренхіми.

Так, за нашими даними, у значної частини пацієнтів вдалося досягти відновлення уродинаміки (84,2 %) та внутрішньониркової гемодинаміки (73,7 %). Проте, у 28,2 % (НАГ) та 43,8 % (β -Гал) ушкодження паренхіми нирки, зокрема тубулярного відділу нефрону, внаслідок декомпенсації уродинаміки були настільки суттєвими, що корекція уродинамічних порушень не призвела до істотної нормалізації функції нирки. По даним імунологічних показників у

75 % (ТФР- β 1) та у 62,5 % (ФНП- α) дітей зберігається активність процесу тубулоінтерстиціального фіброзу оперованої нирки, що свідчить про незворотність вже запущеного каскаду патологічних процесів.

Таким чином, оцінка ефективності лікування декомпенсованих форм МУ у дітей має передбачати не тільки характеристику стану уродинаміки верхніх сечових шляхів, але й характеристику функціонального стану оперованої нирки. Саме показники функціонального стану паренхіми нирки мають враховуватися в якості основних маркерів позитивного або негативного результату лікування дитини.

Отримані дані дозволяють рекомендувати виділяти серед дітей з декомпенсованими формами МУ групу ризику по розвитку нефросклерозу, вповільнення швидкості якого, як вказують деякі автори [19, 31, 79, 97, 114, 124, 184], можна досягти шляхом ренопротекторної терапії з застосуванням інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ензиму.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретичне обґрунтування і практичне рішення наукової задачі щодо покращення якості діагностики та результатів лікування декомпенсованих форм МУ у дітей грудного та молодшого віку, шляхом визначення значущості діагностичних критеріїв декомпенсації уродинаміки сечоводу та диференційованого підходу до етапного лікування, враховуючи генез порушення уродинаміки на рівні уретеровезикального сегменту та активність мікробно-запального процесу сечової системи.

1. Оцінка декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів на підставі визначення ехографічних маркерів – скорочувальної здатності сечоводу та ступеня його дилатації, – є одним з визначальних чинників при виборі варіантів етапного лікування. До критеріїв високого ризику декомпенсації уродинаміки відносяться – зменшення частоти скорочень сечоводу менше 4 за 1 хв. – ризик декомпенсації становить 12,778 (95% довірчий інтервал 4,575– 35,687; з чутливістю зазначеного теста 84%, а специфічністю 69%) та виражена дилатація сечоводу більше 2 см в діаметрі – ризик декомпенсації становить 11,058 (95% довірчий інтервал 4,042 – 30,252 ; чутливість становить 78%, а специфічність – 76%).

2. Вибір тактики лікування дітей з тяжкими формами МУ передбачає визначення приналежності конкретного пацієнта до відповідної групи ризику (високий, низький) декомпенсації уродинаміки: при низькому - обґрунтованою є резекція середнього сегмента сечоводу, при високому - уретерокутанеостомія за Sober із наступною (або без) уретероцистонеостомією.

3. Запропонований спосіб удосконалення УКС дає можливість уникнути розвитку стенозу анастомоза, досягти більш ефективного дренивання верхніх сечових шляхів, відновити прохідність мисково-сечовідного сегменту при його порушенні та знизити травматизм при закритті кутанеостоми, ефективність способу становить 90,5%.

4. Диференційований підхід до етапного лікування декомпенсованих форм МУ є ефективним методом корекції, при застосуванні якого покращення стану уродинаміки вдається досягти в 85,4%, а внутрішньониркової гемодинаміки – в 75% випадків.

5. Визначення імунологічних (вміст ТФР- β 1 та ФНП- α) та ензимуричних (активність НАГ та β -Гал) показників у сечі дітей з декомпенсованими формами МУ є неінвазивними та інформативними методиками оцінки функціонального стану нирок. Ефективність етапного лікування цих пацієнтів підтверджується відновленням функціонального стану паренхіми нирки за даними ензимуричних показників у 71,8-56,2 % та зниженням активності тубулоінтерстиційного фіброзу за даними імунологічних показників в 25-37,5 %.

6. Збереження підвищених рівнів ензимуричних (в 28,2-43,8 %) та імунологічних (в 62,5-75 %) показників у сечі дітей після відновлення уродинаміки верхніх сечових шляхів є одним з критеріїв формування групи ризику нефросклерозу та вказує на необхідність продовження відведення сечі за допомогою УКС і проведення ренопротекторної терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки ризику декомпенсації уродинаміки верхніх сечових шляхів у дітей грудного та молодшого віку поряд із традиційними лабораторними та інструментальними дослідженнями доцільно визначати ехографічні маркери декомпенсації уродинаміки за показниками скорочувальної здатності сечоводу та ступенем його дилатації.

2. Критеріями вибору варіанту етапного лікування дітей з МУ доцільно вважати: а) ступінь пригнічення уродинаміки верхніх сечових шляхів, що визначається на підставі ехографічних маркерів (низький або високий), б) активність запального процесу сечової системи та його реакція на антибактеріальну терапію, в) наявність порушення функції нирок (за рівнем креатиніну крові).

3. Високий ризик декомпенсації, порушення функції нирок та рецедивуючий перебіг пієлонефриту у дітей грудного та молодшого віку доцільно вважати показом до суправезикальної декомпресії верхніх сечових шляхів за допомогою уретерокутанеостомії за Sober.

4. При комбінованих вадах сечової системи, що характеризуються порушенням прохідності сечовідно-міхурового сегменту та мисково-сечовідного сегменту з розвитком декомпенсації уродинаміки у дітей грудного та молодшого віку доцільно використовувати удосконалений спосіб уретерокутанеостомії за Sober.

5. При низькому ризику декомпенсації уродинаміки, збереженій функції нирок та відсутності явищ активного пієлонефриту у дітей грудного та молодшого віку з МУ, першим етапом покращення уродинаміки може бути застосована резекція середнього сегмента сечоводу.

6. Для спостереження за функціональним станом паренхіми нирок та ефективністю хірургічної корекції лікування декомпенсованих форм МУ у дітей доцільно використовувати динаміку імунологічних (вміст ТФР- β 1 та ФНП- α) та ензимуричних (активність НАГ та β -Гал) показників у сечі дітей, що є неінвазивними та інформативними методиками.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Айнакулов А.Д. Значение магнитно-резонансной урографии в диагностике обструктивных уropатий у детей / А.Д. Айнакулов, С.Н. Зоркин // Детская хирургия. – 2011. - №6. - С.23-25.
2. Антонова И.В. Анализ частоты и структуры пороков развития органов мочевой и половой системы у новорожденных детей г. Омска / И.В. Антонова // Педиатрия. – 2010. – №3. – С.135-137.
3. Бабанин И.Л. Обоснование и эффекты внось эндохирургического лечения обструктивного мегауретера у детей : Автореф. дис...к. мед. наук : 14.00.40 – урология / И.Л. Бабанин. - Москва, 1998. - 23 с.
4. Бабаева Н.И. Диагностическое значение исследования активности N-ацетил-β-D-глюкозамінідазы в моче: обзор литературы / Н.И. Бабаева, И.Я. Липицкая, М.Г. Творогова, В.Н. Титов // Лаб. дело. – 1991. – №31. – С.9-16.
5. Барухович В.Я. Мегауретер у детей грудного возраста / В.Я. Барухович, М.А. Макарова // Хірургія дитячого віку. – 2003. - №1. - С.28-33.
6. Бачурин В.И. Роль чрезкожной пункционной нефростомии в проблеме восстановления пассажа мочи у инкурабельных онкологических больных / В.И. Бачурин, В.М. Черкесов, А.А. Губарь [и др.] // Запорожский мед. журнал. – 2007. – №6(45). – С.75-77.
7. Борисов В.В. Лучевые и уродинамические методы функциональной диагностики в урологической практике : Автореф. дис ... д. мед. наук : 14.00.27 – хирургия / В.В. Борисов. – Москва, 1999. – 44 с.
8. Буркин А.Г. Радионуклидное определение транзита мочи по мочеточникам у детей с обструктивными уropатиями / А.Г. Буркин, С.П. Яцык, Д.К. Фомин, О.А. Борисова // Педиатрическая фармакология. – 2011. - №5. - С.118-121.
9. Варіанти реакції функціонального стану нирки на корекцію мисково-сечовідної обструкції у дітей / В.Ф. Петербургський, Д.А. Сеймівський, Л.Я.

Мигаль, Г.Г. Нікуліна, І.Є. Сербіна, Г.І. Гутван // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2008. - №1(17). – С.28-32.

10. Везиров М.С. Центральная гемодинамика у детей при операциях на органах верхних мочевыводящих путей / М.С. Везиров, С.Н. Ибрагимов // Урология и нефрология. - 2008. - №5. - С.43-46.

11. Верзилина И.Н. Анализ динамики и структуры врожденных аномалий развития у новорожденных детей в Белгороде / И.Н. Верзилина, Н.М. Агарков, М.И. Чурносков // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – Т.52, №6. – С.40.

12. Вишневский Е.Л. Новые методы диагностики и лечения нарушений проходимости прилоханочного отдела мочеточника у детей : пособие для врачей / Е.Л. Вишневский, И.В. Казанская, В.В. Ростовская, И.Л. Бабанін. – Москва, Видар, 2002. – 22с.

13. Вишневский Е.Л. Особенности уродинамики нижних мочевых путей у детей первого года жизни с врожденным гидронефрозом и мегауретером / Е.Л. Вишневский, В.Г. Гельдт, Е.В. Млынчик // Детская хирургия. - 2010. - №5. - С.43-46.

14. Возіанов О.Ф. Вроджені вади сечових шляхів у дітей / О.Ф. Возіанов, Д.А. Сеймівський, В.Є. Бліхар. – Київ : Укрмедкнига, 2000. – 220 с.

15. Возианов А.Ф. Основы нефрологии детского возраста // А.Ф. Возианов, В.Г. Майданник, В.Г. Бидный, И.В. Багдасарова. – Киев : Книга плюс, 2002. – 348с.

16. Возіанов С.О. Обструкція сечоводу у дітей: патогенетичні механізми, діагностика та лікування гідронефрозу та обструктивного мегауретеру (сучасні погляди) / С.О. Возіанов, В.Ф. Петербургський // Клін. онкологія. - 2013. - Вип.1. - С.53-55.

17. Вороновицкий В.Д. Обоснование метода оперативного лечения нейромышечной дисплазии мочеточников у детей : Автореф. дис. ...к. мед. наук : 14.00.40 - урология / В.Д. Вороновицкий. - Москва, 2007. - 22 с.

18. Генетична обумовленість здоров'я / О.І. Тимченко, В.В. Єлагін [та ін.] // Мат-ли IV неонатологів України: Актуальні проблеми неонаталогії, 16-17 травня 2006, м. Київ. – Київ : [б.в.], 2006. - С.158-160.
19. Глыбочко П.В. Состояние внутривисочечной гемодинамики и показателей нефрофиброза у больных нефролитиазом на фоне применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / П.В. Глыбочко, А.А. Свистунов, А.Н. Россоловский [и др.] // Саратовский науч.-мед. журнал. - 2010. – Т.6, № 1. - С. 170–173.
20. Гельдт В.Г. Постнатальная оценка обструктивных уретеритов, выявленных пренатально [Текст] / В. Г. Гельдт, Е. В. Юдина, Г. И. Кузовлева // Детская хирургия. – 2005. - № 6. - С. 12-16.
21. Гоголенко О.В. Черезшкірна пункційна нефростомія, як перший етап лікування обструкції верхніх сечових шляхів : Автореф. дис ... к. мед. наук : 14.01.06 – урологія / О.В. Гоголенко. – Київ, 2006. – 23с.
22. Гордієнко І.Ю. Новий спосіб діагностичних варіантів перинатального перебігу обструктивних уретеритов верхніх сечових шляхів / І.Ю. Гордієнко, Л.А. Фашук, В.Ф Петербургський // Вісник наукових досліджень. - 2003. - №1. - С.185-186.
23. Гусейнов Э.Я. Отдаленные результаты оперативного лечения первичного обструктивного мегауретера у детей // Урология. - 2000. - №5. - С.35-40.
24. Гуревич А. И. Доплерографическая оценка обструктивных уретеритов у новорожденных : Автореф. дис. ... к. мед. наук : 14.00.35 – детская хирургия / А.И. Гуревич. – Москва, 2003. – 23с.
25. Даттани П.Г. Хирургическое лечение двустороннего мегауретера у детей : Автореф. дис...к. мед. наук : 14.00.40 – урология / П.Г. Даттани. – Москва, 1997. - 21 с.
26. Демидов А.А. Критерии тяжести стеноза терминального отдела мочеточника при мегауретере у детей и показания для дифференцированного

- хирургического лечения : Автореф. дис...к. мед. наук : 14.00.40 – урология / А.А. Демидов. - Москва, 1998. - 19 с.
27. Деревянко И. М. Обструкция мочеточников. — Ставрополь : Ставропольское книжное изд-во, 1979. – 190 с.
28. Дмитряков В.А. Оптимізація діагностики та лікування уроджених вад розвитку нирок у дітей : Автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.01.06 – урологія / В.А. Дмитряков. – Київ, 1999. – 34 с.
29. Драннік Г.М. Імуно-ензимуричні показники розвитку нефросклерозу у дітей некомпенсованих форм обструктивного мегауретеру у дітей / Г.М. Драннік, Г.Г. Нікуліна, В.Ф. Петербургський, Н.А. Калініна, Л.Я. Мигаль // Урологія. - 2013. - №2. - С.25-26.
30. Жученко Л.А. Частота и динамика врожденных пороков развития у детей в Московской области по данным регистра врожденных пороков развития за период 2000-2005 гг. / Л.А. Жученко, А.Б. Летуновская, Н.С. Демикова // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т.53, №2. – С.30.
31. Зоркин С.Н. Возможности ренопротекторной терапии у больных с обструктивными уропатиями / С.Н. Зоркин, И.Н. Хворостов, С.А. Борисова [и др.] // Педиатрия. - 2007. - №6 (86). - С. 24-28.
32. Зоркин С.Н. Патогенетические основы формирования и принципы лечения обструктивных уропатий у детей / С.Н. Зоркин, И.Н. Хворостов, И.Е. Смирнов, И.В. Дворяковский, Л.Е. Скутина // Вісник Вінницького Нац. ун-ту. - 2007. - №1(11). - С. 198-204.
33. Зуб Л.О. Трансформующий фактор роста бета як маркер прогресування діабетичної нефропатії / Л.О. Зуб, М.С. Акентьєва, М.І. Маріненко // Імунологія та алергологія. – 2009. – № 2-3. – С.126-128.
34. Игнатова М.С. Диагноз и дифференциальный диагноз в детской нефрологии / М.С. Игнатов, Г.А. Маковецкая. – Самара, 1993. – 162 с.
35. Интраоперационная электроуретерография при лечении больных по поводу мегауретера / А.В. Терещенко, Г.Ф. Колесников, С.А. Ильин // Тезисы

докл. V-й Пленума Всерос. науч. общ-ва урологов, 1981 г., г. Ленинград. – Ленинград : [б.и.], 1981. - С.20-22.

36. Ирискулов Б.И. Микрогемодинамические параметры коркового вещества почек при экспериментальном гидронефрозе / Б.И. Ирискулов, Р.Б. Таджибаева // Врачебное дело. - 2010. - №3-4. - С.96-100.

37. Казанская И.В. Сонографическая диагностика обструктивных нарушений уродинамики верхних мочевых путей при гидронефрозе у детей / И.В. Казанская, В.В. Ростовская, И.Л. Бабанин [и др.] // Детская хирургия. - 2002. - №2. - С. 21-26.

38. Казанская И.В. Роль сократительной активности мочеточника в нарушениях уродинамики при обструктивном мегауретере у детей раннего возраста / И.В. Казанская, З.Р. Сабирзянова, И.Л. Бабанин, И.С. Мудрая // Детская хирургия. – 2004. - №5. - С.37-40.

39. Калішук О.А. Оцінка уродинаміки та функції нирок після ендоскопічного лікування рефлюксуючого мегауретеру у дітей / О.А. Калішук, В.Ф. Петербурзький, Г.Г. Нікуліна, Г.М. Драннік // Хірургія дитячого віку. - 2013. - №2. - С.86-88.

40. Кенс К.А. Функциональное состояние паренхимы почек у детей раннего возраста с пиелонефритом на фоне врожденных пороков развития мочевыводящих путей / К.А. Кенс, Н.С. Лук'яненко // Мат-лы Всерос. конгресса нефрологов, 29сентября - 1октября 2009 г., г. Москва // Нефрология. - 2009. -№3. - С.65-67.

41. Квятковская Т.А. Строение и функция верхних мочевых путей. – Днепропетровск : РИА Днепр-VAL., 2009. - 415 с.

42. Квятковская Т.А. Ультраструктурная организация клеток мышечной оболочки верхних мочевых путей в норме и при уретерогидронефрозе / Т.А. Квятковская // Урологія. - 2010. - №1. - С.13-19.

43. Коварский С.Л. Дифференциально-диагностические критерии функциональной и органической обструкции при мегауретере у детей / С.Л. Коварский, Л.Б. Меновщикова, С.Н. Николаев, А.И. Гуревич, М.И. Пыков,

- И.Н. Корзникова, Т.А. Склярова, Ю.Л. Подурковская // Детская хирургия. – 2006. – №6. – С.25-29.
44. Комяков Б.К. Классификация гидроуретеронефроза по данным ультрасонографии / Б.К. Комяков, Л.А. Строкова // Урология. - 2011. - №2. - С.13-19.
45. Комплексная диагностика патологии пузырно-уретрального сегмента у детей с применением рентгеноскопии с электронно-оптическим усилителем. Телескопы и урокинематографы / А.В. Терещенко, Ф.П. Хрипта, З.Г. Пихотенко [и др.] // Урология: Респ. межвед. сб. – Киев : Здоров'я, 1979. - С.29-34.
46. Козырев Г.В. Бездренажные методы отведения мочи в лечении детей с клапанами задней уретры и рефлюксирующим уретерогидронефрозом : Автореф. дис. ... к. мед. наук : 14.01.35 – детская хирургия / Г.В. Козырев. – Москва, 2008. – 108.
47. Краснова Е.И. Лучевые и уродинамические методы функциональной диагностики в урологической практике : Автореф. дис. ... к. мед. наук : 14.00.35 – детская хирургия / Е.И. Краснова. - Москва, 2012. - 24 с.
48. Корнев Н.М. Инвалидность детей с хроническими соматическими заболеваниями в Украине / Н.М. Корнев, О.В. Толмачева, Л.Ф. Богмат, А.М. Коломиец // Здоровье ребенка. – 2009. – №3. – С.80-83.
49. Лакомова Д.Ю. Биомаркеры воспаления у детей с обструктивными уropатиями / Д.А. Морозов, О.Л. Морозова, Д.Ю. Лакомова // Цитокины и воспаление. - 2010. - Т.9, №2. - С. 69-74.
50. Левицкая М.В. Дифференциальный подход к лечению нерефлюксирующего мегауретера у новорожденных. / М. В. Левицкая, Н. В. Голоденко, Т. В. Красовская // Детская хирургия. – 2003. - №6. - С. 22-25.
51. Леонова Л.В. Патологическая анатомия врожденных обструктивных уropатий у детей: : Автореф. дис. ... д. мед. наук : 14.00.35 – детская хирургия / Л.В. Леонова. – Москва, 2009. – 54с.

52. Макарова М.О. Діагностика та хірургічне лікування мегауретера у новонароджених та дітей раннього віку : Автореф. дис. ... к. мед. наук : 14.01.09 – дитяча хірургія / М.О. Макарова. – Донецьк, 2006. – 23с.
53. Мальцев В.Н. Прогнозирование тактики лечения мегауретера у детей раннего возраста / В.Н. Мальцев, В.Н. Грона, А.А. Щербинина // Мат-ли з'їзду асоц. урол. України, 16-18 вересня 2010 р., м. Дніпропетровськ. – Дніпропетровськ : [б.в.], 2010. - С.192-193.
54. Мигаль Л.Я. Цитокини та ензими сечі – маркери ефективності оперативної корекції обструктивного мегауретера у дітей / Л.Я. Мигаль, Г.Г. Нікуліна, Г.М. Драннік, В.С. Савченко, В.Ф. Петербургський, О.А. Каліщук // Тези доп. XI з'їзду ВЛТ, 28-30 жовтня 2011 р., м. Харків. – Харків : [б.в.], 2011. - С.147-147.
55. Милько В.И. Радиоизотопная ренография в оценке реабилитации детей, оперированных по поводу гидронефроза / В.И. Милько, А.В. Терещенко, Н.И. Москаленко, В.П. Пинчук // Эксперимент. и клин. радиология. - Киев, 1978. - Вып.13. - С.75-79.
56. Морозов Д.А. Диагностическое значение биомаркеров воспаления, ангиогенеза и фиброгенеза для оценки тяжести уродинамической обструкции у детей с врожденным мегауретером / Д.А. Морозов, Е.И. Краснова, Л.А. Дерюгина, Н.Б. Захарова, Ю.А. Ильичева // Саратовский науч.-мед. журнал. - 2012. – Т.8, № 4. – С. 996-1001.
57. Морозова О.Л. Изменения цитокинового профиля у детей с обструктивными уропатиями / Д.А. Морозов, А.А. Свистунов, О.Л. Морозова, В.В. Моррисон // Материалы I Российского съезда детских урологов. - М., 2008. - С. 16-17.
58. Николаев В.В. Проксимальная уретерокутанеостомия в лечении тяжелых форм гидроуретеронефроза у детей / В.В. Николаев, Ф.К. Абдуллаев, Г.В. Козырев // Детская хирургия. - 2005. - №2. - С. 4-7.

59. Николаев В.В. Опыт применения везикостомии в лечении детей с гидроуретеронефрозом / В.В. Николаев, Ф.К. Абдуллаев, Г.В. Козырев // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т.5, № 1. – С. 420.
60. Ольхова Е.Б. Эхографическая оценка почек при обструктивном мегауретере у детей / Е.Б. Ольхова, И.В. Казанская, Д.А. Киселев // Ультразвук и функциональная диагностика. - 2009. - №2. - С.64-74.
61. Охлопков М.Е. Выбор метода временного отведения мочи у новорожденных и детей грудного возраста с обструктивным мегауретером : Автореф. дис. ... к. мед. наук : 14.00.35 – детская хирургия / М.Е. Охлопков. – Москва, 2002. – 28 с.
62. Павлов А.Ю. Влияние сроков пребывания интубирующих дренажей на динамику морфоструктуры верхних мочевых путей / А.Ю. Павлов, Н.В. Поляков, Ю.В. Кудрявцев, В.И. Кирпатовский // Андрология и генитальная хирургия. – 2005. - №1. - С.30-32.
63. Павлов А.Ю. Выбор метода временного дренирования верхних мочевыводящих путей при реконструктивно-пластических операциях на пузырно-мочеточниковом сегменте у детей / А.Ю. Павлов, Н.В. Поляков, С.А. Маслов, Ш.И. Салихар // Урология. - 2008.-N 6.-С.66-70.
64. Патент № 9428, UA, МПК7 А61В8/00, А61Р13 12. Спосіб прогнозування ступеня ризику обструкції мисково-сечовідного сегмента у дітей з гідронефрозом / В.Ф. Петербургський, Д.А. Сеймівський, Г.І. Гуйван / ІУАМНУ; № u 200503512; Заявл. 14.04.2005; Опуб. 15.09.2005, Бюл. № 9.-4с.
65. Патент №66913, UA, МПК (201101) А61В № 17/00. Спосіб оперативного лікування декомпенсованих форм мегауретеру у дітей / Д.А. Сеймівський, В.Ф.Петербургський, В.В.Головкевич, О.А. Каліщук // ДУ «ІУНАМНУ» (UA); №U 2011 07 816, 21.06.2011; Опуб. 25.01.2012, Бюл.№ 2.
66. Петербургський В.Ф. Ультразвукова кількісна оцінка ефективності лікування обструктивних уропатій верхніх сечових шляхів у дітей / В.Ф. Петербургський, Д.А. Сеймівський, Г.І. Гуйван // Урологія. - 1999. - №4. - С.36-40.

67. Петербургський В.Ф. Послідовність перебудови внутрішньо ниркової геодинаміки у дітей з обструктивними уropатіями ВСШ / В.Ф. Петербургський, Д.А. Сеймівський, Г.І. Гуйван // Хірургія дитячого віку. - 2006. - №2. - С.55-60.
68. Переверзев А.С. Обструктивная уронефропатия у детей / А.С. Переверзев // Актуальные проблемы детской урологии: Мат. тр. VIII Междунар. конгрес. урологов. – Харків, 2000. – С. 3-28.
69. Петербургський В.Ф. Функціональний стан нижніх сечових шляхів у диференційній діагностиці сечовідно-міхурового сегменту у дітей молодшого віку / В.Ф. Петербургський, Д.А. Сеймівський, О.А. Каліщук // Мат-ли ювілейної наук.-практ. конф. Урологів, 2007 р. , м. Харків. – Харків : [б.в.], 2007. - С.90-91.
70. Петербургский В.Ф. Особенности диагностики и тактики ведения детей раннего возраста с обструктивными уropатиями / В.Ф. Петербургский, Д.А. Сеймивский, Л.А. Мигаль, Г.Г. Никулина, И.Е. Сербина, Г.И. Гуйван // Современная педиатрия. - 2008. - №3. - С.59-61.
71. Петербургський В.Ф. Біомаркерні критерії оцінки функціонального стану нирки після корекції мегауретеру у дітей / В.Ф. Петербургський, О.А. Каліщук // Мат-ли ІХ наук. - практ. конф. дитячих урологів України, 2009 р., м. Львів. – Львів : [б.в.], 2009. - С.10-12.
72. Петрова Е.И. Эффективность дородовой диагностики врожденных пороков развития и хромосомных заболеваний в Рязанской области / Е.И. Петрова, Г.И. Якубовский, И.И. Клейменова, О.А. Семенова // Здравоохранение РФ. - 2015. - №3. - С.52-53.
73. Петухова И.Н. Роль биопленок в хронизации мочевых инфекций / И.Н. Петухова // Урология сегодня. – 2013. - №2 (24). - С.14-15.
74. Писенок А.А. Чрескожная пункционная нефростомия у детей грудного и ясельного возраста / А.А. Писенок, А.Г. Мартов, С.А. Москаленко // Детская урология и перспективы ее развития – 1999. - №2. – С. 23-26.

75. Подурковская Ю.Л. Дифференциально-диагностические критерии функциональной и органической обструкции при нерефлюксирующем мегауретере у детей : Автореф. дис. ... к. мед. наук : 14.00.35 – детская хирургия / Ю.Л. Подурковская. – Москва, 2007. – 27с.
76. Поширеність генетичної патології серед живонароджених в Україні / О.І. Тимченко, В.В. Єлагін, В.О. Галаган [та ін.] // ПАГ. – 2001. - №5. -С. 5-8.
77. Пугачев А.Г. Отдаленные результаты оперативного лечения нейромышечной дисплазии мочеточников у детей / А.Г. Пугачев, Ю.В. Кудрявцев, В.Д. Вороновицкий // Урология. – 2003. – № 6. – С. 15-27.
78. Пыков М.И. Допплерографическая оценка обструктивных уropатий у новорожденных / М.И. Пыков, А.И. Гуревич, С.Н. Николаев // Ультразвук и функциональная диагностика. - 2009. - №1.- С. 68-75.
79. Резнікова А.Л. Результати застосування ІАПФ у комплексній ренопротекторній терапії дітей, хворих на нефропатію з синдромом гематурії / А.Л. Резнікова, Т.В. Буднік // Перинатология и педиатрия. – 2008. - №2 (34). – С. 12-17.
80. Рудин Ю.Э. Выбор метода временного отведения мочи при обструктивном мегауретере у новорожденных и детей грудного возраста / Ю.Э. Рудин, В.Е. Щитинин, М.Е. Охлопков [и др.] // Детская хирургия. – 2002. – №3. – С.10–14.
81. Сабирзянова З.Р. Нарушения сократительной способности мочеточника при обструктивном мегауретере и возможности их коррекции у детей раннего возраста : Автореф. дис. ... к. мед. наук : 14.00.35 – детская хирургия / З.Р. Сабирзянова. – Москва, 2004. – 23с.
82. Сапаев О.К. К вопросу о предварительной деривации мочи у детей с суправезикальной обструкцией / О.К. Сапаев // Детская хирургия. – 2009. – №6. – С.26–28.
83. Саричев Л.П. Особливості лікувальної тактики при мегалоуретері у дорослих / Л.П. Саричев, А.Ф. Філоненко, Я.В. Саричев, С.А. Сухомлин // Урология. - 2013. - №4. - С.12-14.

84. Севергина Э.С. Тубулярная дисплазия почки как причина повышения уровня мочевого TGF beta при врожденном гидронефрозе у детей / Э.С. Севергина, Л.В. Леонова, С.Г. Врублевский, А.И. Гуревич // Мат-лы II съезда Рос. общ-ва патологоанатомов, 2006 г. , г. Москва. – Москва : [б.и.], 2006. – С. 357-359.
85. Сеймівський Д.А. Резекція середнього сегмента сечоводу, як варіант хірургічного лікування декомпенсованих форм обструктивного мегауретера у дітей / Д.А. Сеймівський, В.Ф.Петербургський, В.В.Головкевич, О.А. Каліщук // Урологія.-2010-№4-С.57-61.
86. Сеймівський Д.А. Запалення нирок і сечового міхура у дітей раннього віку / Д.А. Сеймівський. – Київ : Медкнига, 2009. - 60 с.
87. Сеймівський Д.А. Ензимологічні критерії визначення об'єму та послідовності методик діагностики вродженої обструкції сечоводу у дітей: метод. рекомендації / уклад. Д.А. Сеймівський, В.Ф. Петербургський, Л.Я. Мигаль, В.О. Пирогов, Г.Г. Нікуліна, І.Є. Сербіна ; МОЗ України, НАМН України, Інститут урології НАМН України. – Київ : [б.в.], 2005. – 22 с.
88. Сеймівський Д.А. Тактика лікування мегауретера у дітей в залежності від його клінічного варіанту / Д.А. Сеймівський, В.Ф. Петербургський, О.А. Каліщук, Г.Г. Нікуліна, І.Є. Сербіна, Т.В. Порошина // Хірургія дитячого віку. - 2009. - №3. – С. 6-10.
89. Смирнов И.Е. Биомаркеры в диагностике мегауретера у детей / И.Е. Смирнов, Б.К. Шапов, С.М. Шарков, А.Г. Кучеренко, С.П. Яцык // Рос. педиатрический журнал. – 2011. - № 3. – С.31-36.
90. Стаховский Е.А. Особенности этиологии, патогенеза и клинического течения мегауретера / Е.А. Стаховский // Клин. хирургия. - 1999. - №8. - С.37-39.
91. Строчкий А. В. Диагностика первичного обструктивного мегауретера у новорожденных и детей грудного возраста / А.В. Строчкий, Е.И. Юшко, М.М. Винников // Детская хирургия. - 2010. - N 5. - С. 30-35.

92. Соловьев А.Е. Выбор метода лечения мегауретера у новорожденных и детей раннего возраста / А.Е. Соловьев, В.Я. Барухович, М.А. Макарова // Хирургия дитячого віку. – 2004. – № 3. – С. 28-34.
93. Стан здоров'я дітей та підлітків в Україні та надання їм медичної допомоги за 2005 рік. , 2006 рік. : довідник. – Київ : МОЗ України, 2006. – С. 12-18.
94. Терещенко А.В. Нарушения уродинамики верхних мочевых путей у детей / А.В. Люлько, А.В. Терещенко, Д.А. Сеймивский, Г.Ф. Колесников – Д.: Пороги, 1991. – 324 с.
95. Хворостов И.Н. Нефросцинтиграфия и цитокины в диагностике поражения почек при пузырномочеточниковом рефлюксе у детей / И.Н. Хворостов И.Е. Смирнов, С.Н. Зоркин, А.Г. Кучеренко, С.С. Паунова // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 2. - С. 20-26.
96. Хворостов И.Н. Обструктивная уропатия / И.Н. Хворостов, С.Н. Зоркин, И.Е. Смирнов // Урология. – 2005. – № 4. – С. 73-76.
97. Хворостов И.Н. Определение стратегии нефропротекции у детей с обструктивными уропатиями / И.Н. Хворостов, И.Е. Смирнов, С.Н. Зоркин // Мат-лы II Нац. науч.–практ. конф. с междунар. участием: Теория и практика оздоровления населения России, 2005 г., г. Ижевск. – Москва : [б.и.], 2005. - С. 270-271.
98. Хрипта Ф.П. Радионуклидная диагностика инфравезикальных нарушений оттока мочи у детей / Ф.П. Хрипта, В.В. Поцыбина, В.И. Сахно // Урология: Респ. вежвед. сб. – Киев : Здоров'я, 1981. - Вып.15. - С.29-36.
99. Черкис А.Л. Оперативная коррекция первичных нерефлюксирующих форм мегауретера у детей и ее отдаленные результаты / А.Л. Черкис, В.И. Виноградов, Л.В. Леонова, К.М. Аль-Кади // Урология. – 2004. – № 2. – С.25-30.
100. Шмиткова Е.В. Современные аспекты уродинамики верхних мочевых путей : Автореф. дис. ... к. мед. наук : 14.00.35 – детская хирургия / Е.В. Шмиткова. – Москва, 2005. – 23с.

101. Щербінін О.О. Діагностичні критерії для вибору хірургічної тактики у дітей молодшого віку з мегауретером : Автореф. дис.... к. мед. наук : 14.01.09 – дитяча хірургія / О.О. Щербінін. – Донецьк, 2010. – 26с.
102. Юшко Е.И. Инфекция мочевыводящих путей у детей: эпидемиология, этиопатогенез, клиника, исходы и профилактика / Е.И. Юшко // Урология. – 2008. - №2. - С. 57-64.
103. Яцык С.П. Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков / С.П. Яцык, Т.Б. Сенцова, Д.К. Фомин, С.М. Шарков. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 176 с.
104. A Perspective from the International Clearinghouse for birth defects surveillance and research / L.D. Botto, E. Robert-Gnansia, J. Harris et al. // Am. J. Public Health. – 2006. – V.96, (5) – P. 774-780.
105. Abraham G.P. Laparoscopic reconstruction for obstructive megaureter: single institution experience with short- and intermediate-term outcomes / G.P. Abraham, K. Das, K. Ramaswami, A.T. Siddaiah, D. George, J.J. Abraham, O.S. Thampan // J. Endourol. – 2012. – V. 26(9). – P. 1187-1191.
106. Arena S. Long-term follow-up of neonatally diagnosed primary megaureter: rate and predictors of spontaneous resolution / S. Arena, C. Magno, A.S. Montalto, T. Russo, C. Mami [et. al.] // Scand. J. Urol. Nephrol. – 2012. – V. 46(3). – P. 201-207.
107. Avni E.F. MR urography in children / E.F. Avni, K. Ayadi, M. Regnault et al. // Eur. J. Radiol. - 2002. - V. 43. - P. 154-166.
108. Ben-Meirab D. Reimplantation of obstructive megaureters with and without tailoring / D. Ben-Meirab, N. McMullinab, C. Kimberab et al. // J. Ped. Urol. – 2006. – Vol. 3. – P. 178-181.
109. Barbalias G. Ureteropelvic junction obstruction: an innovative approach Comlining medillic stenting and virtual endoscopy / G. Barbalias, E. Liatsikos // J Pediatr Urol. – 2015. – V.11. – P. 32-38.
110. Balster S. Obstructive uropathy in childhood / S. Balster, M. Schiborr, O.A. Brinkmann, L. Hertle // Aktuelle Urol. – 2005. – V. 36, N4. – P. 317–328.

111. Bondarenko S. Laparoscopic extravesical transverse ureteral reimplantation in children with obstructive megaureter / S. Bondarenko // J. Pediatr. Urol. – 2013. – V. 9(4). – P. 437-441.
112. Bujons A. Can endoscopic balloon dilation for primary obstructive megaureter be effective in a long-term follow-up? / A. Bujons, L. Saldaña, J. Caffaratti, J. Garat, O. Angerri, H. Villavicencio // J. Pediatr. Urol. – 2015. – V. 11(1). – P. 37-42.
113. Christman M.S. Endoscopic management and the role of double stenting for primary obstructive megaureters / M.S. Christman, S. Kasturi, S.M. Lambert, R.C. Kovell, P. Casale // J. Urol. – 2012. – V. 187(3). – P.1018-22.
114. Chen C.O. Angiotensin-converting enzyme inhibition aggravates renal interstitial injury resulting from partial unilateral ureteral obstruction in the neonatal rat / C.O Chen, M.H. Park , M.S. Forbes, B.A. Thornhill, S.C. Kiley, K.H. Yoo , R.L. Chevalier // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. - 2007. - V. 292(3). - P. 946-55.
115. Chertin B. Conservative treatment of ureteropelvic junction obstruction in children with antenatal diagnosis of hydronephrosis: lessons learned after 16 years of follow-up / B. Chertin, A. Pollack, D. Koulikov [et al.] // Eur. Urol. - 2006. - V. 49, N4.-P. 734-739.
116. Csaicsich D. Upper urinary tract: when is obstruction obstruction / D. Csaicsich, L.A. Greenbaum, C. Aufricht // Curr Opin. Urol. – 2004. – Vol. 14. – P. 213-217.
117. Chevalier R. Pathogenesis of renal injury in obstructive uropathy / R. Chevalier // Curr. Opin. Urol. – 2006. – V. 18. – P. 153-160.
118. Churchill B.M. Nonrefluxing colonic conduits: a long term life table analysis / B.M. Churchill, D.A. Husman, G.A. McLorie // J. Urol. – 1990. – V. 144. – P. 1201-1203.
119. Cirillo Robert L. Percutaneous Nephrostomy / Robert L. Cirillo // J. Medicine Specialtins. – 2008. – V.5 – P. 345-348.

120. Chandrasekharam V.V. Laparoscopic undiversion of end ureterostomy: A novel technique / V.V. Chandrasekharam // J. Pediatr. Urol. – 2015. – V. 1(3). – P.161-163.
121. Di Renzo D. Long-term followup of primary non-refluxing megaureter / D. Di Renzo, L. Aguiar, V. Cascini, M. Di Nicola, K.M. McCarten, P.I. Ellsworth, P.L. Chiesa, A.A. Caldamone // J. Urol. – 2013. – V. 190(3). – P. 1021-1026.
122. Dawn L. Rate and predictors of spontaneous resolution of prenatally diagnosed primary nonrefluxing megaureter. / L. Dawn , McLellan, Alan B. Retik, et al / J. Urol. – 2002. - V. 168. - P. 2177-2180.
123. Di Renzo D. Conservative management of primary non-refluxing megaureter during the first year of life: A longitudinal observational study / D. Di Renzo, A. Persico, M. DiNicola, S. Silvaroli, G. Martino, P. LelliChiesa // J. Pediatr. Urol. – 2015. – V. 11(4). – P. 226-32.
124. El Chaar M. Effect of combination therapy with enalapril and the TGF-beta antagonist 1D11 in unilateral ureteral obstruction / M. El Chaar, J. Chen, S.V. Seshan, S. Jha, I. Richardson, S.R. Ledbetter , E.D. Jr. Vaughan , D.P. Poppas, D. Felsen // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. - 2007. – V. 292(4). – P. 1291-301.
125. Emad-Eldin S. Diagnostic value of combined static-excretory MR Urography in children with hydronephrosis / S. Emad-Eldin, O. Abdelaziz, T. El-Diasty // J. Adv. Res. – 2015. – V. 6(2). – P. 145-53.
126. Faasse M.A. Robot-assisted laparoscopic ureteral reimplantation with excisional tailoring for refluxing megaureter / M.A. Faasse, B.W. Lindgren, E.M. Gong // J. Pediatr. Urol. – 2014. – V. 10(4). – P. 773.
127. Fretz P.S. Long-term outcome analysis of Starr plication for primary obstructive megaureters / P.S. Fretz, J.C. Austin, C.S. Cooper, C.E. Hawtrey // J. Urol. – 2004. – V. 172(2). – P. 703-705.
128. Friedland G.W. Urorediology An Integral Approach. Volym 1 p: Percutaneous Procedures / G.W. Friedland, M.L. Boris, D. Cros, R.L. Kempson [et al.] // New York, Edinburg, London and Melbourne. - 1983. – V. 2. – P. 256-297.

129. Fromer P. L. Simultaneous multiple double pigtail stent for malignant retrel obstruction / R.C. Fromer, A. Shebsig, M.C. Bencon, M. Gupta // J. Urology. – 2002. – V. 59 – P. 594-602.
130. Foor W. De. Results of tapered ureteral reimplantation for primary megaureter: extravesical versus intravesical approach / W. De Foor, E. Minevich, P. Reddy et al. // J. Urol. - 2004. - V. 172.-P. 1640-1643.
131. García-Aparicio L. Bacterial characteristics and clinical significance of ureteral double-J stents in children / L. García-Aparicio, E. Blázquez-Gómez, O. Martin, L. Krauel, I. de Haro, J. Rodó // Actas. Urol. Esp. – 2015. – V. 39(1). – P. 53-56.
132. Gimpel C. Complication and long-term outcome of primary obstructive megaureter in childhood / C. Gimpel, L. Masioniene, N. Djakovic, J.P. Schenk // . Pediatr. Nephrol. – 2010. - V.25(9) - P.1679-1686.
133. Ghanem M.A. Long-term followup of bilateral high (Sober) urinary diversion in patients with posterior urethral valves and its effect on bladder function / M.A. Ghanem, R.J. Nijman // J. Urol. - 2005. – V. 173(5). - P. 1721-4.
134. Hemm R.S. Renol function in men with lowe urinary troct symptorus At first presentation to mology out-panient department / R.S. Hemm, S.M. Mac. Dermott // Ann. R Coll. Surg. Engl. – 2004. – V. 86, N3. – P. 182-185.
135. Hoquéti L. Primary obstructive megaureters: long-term follow-up / L. Hoquéti, A. Le Mandat, O. Bouali, Q. Ballouhey, S. Mouttalib, J. Moscovici, P. Galinier // Prog. Urol. – 2013. – V. 23(7). – P. 470-3.
136. Ito K. Renal damage progresses despite improvement of renal function after relief of unilateral ureteral obstruction in adult rats / K. Ito, J. Chen, M. El Chaar, J.M. Stern, S.V. Seshan, J.J. Khodadadian [et. al.] // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2004. - V. 287(6). – P. 1283-1293.
137. Ismaili K. Current management of infants with fetal renal pelvis dilatation: a survey by French-speaking pediatric nephrologists and urologists / K. Ismaili, E.F. Avni, K.M. Wissing [et al.] // Pediatr. Nephrol. - 2004. - V. 19. - P. 966-971.

138. Ismaili K. Insights into Pathogenesis and Natural History of Fetuses with Renal Pelvis Dilatation // K. Ismaili, M. Hall, A. Piepsz [et. al.] // Eur. Urol. – 2005. – V. 48. – P. 207 – 214.
139. Jalbani M. H. Role of pere. Neph. (PCN) in melignant ureteral obstruction / M.H. Jalbani, R.A. Deareni, K.R. Pholi [et. al.] // J. Pak. Med. Assoc. – 2010. – V. 60(4). – P. 280- 283.
140. Jeony I. G. The outcome with ureteric stents for managiny non- urologian malignant uretur obstruction / I.G. Jeony, S. Henk, J.Y. Joung [et. al.] // BJU Int. – 2007. – V. 100(6). – P. 1288- 91.
141. Karam M. Diuretic renogram clearance half-times in the diagnosis of obstructive uropathy: effect of age and previsious surgery / M. Karam, P.G. Feustel, C.R. Goldfarb, B.A. Kogan // Nucl. Med. Coomun. - 2003. - V. 24. - P. 797-807.
142. Karim R. Percut. Neph. By direct puncture technigue an observational Study / R. Karim, S. Sengupde, S. Samenta [et. al.] // Indian J. neph. – 2010. – V. 20(2). – P. 84- 88.
143. Kavukcu S. The clinical value of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase levels in childhood age group / S. Kavukcu, A. Soyly, A.Turkmen // Acta Med. Okayama. – 2002. – Vol. 56. – P. 7-11.
144. Kajbafzadeh A.M. Concomitant endoureterotomy and dextranomer / hyaluronic acid subureteral injection for management of obstructive refluxing megaureter / A.M. Kajbafzadeh, A. Turchi // J. Endourol. – 2012. – V. 26(4). – P. 318-24.
145. Kim A.R. Thomas selective use of cutaneous vesicostomy in prenately detected and clinically presenting uropathies European Urology/ A.R. Kim, F.M. David // Urology. – 1998. – V. 33. – P. 401-411.
146. Kim K.H. A modified technique for ureteral reimplantation: intravesical detrusography / K.H. Kim, Y.S. Lee, Y.J. Im, C.N. Lee, S.W. Han // J. Pediatr. Surg. – 2013. – V. 48(8). – P. 1813-8.

147. Kim S.W. Laparoscopic Intravesical Detrusography With Ureteral Plication for Megaureter: A Novel Technique / S.W. Kim, N.L. Lim, Y.S. Lee, S.W. Han, Y.J. Im // *Urology*. – 2015. - V. 86(1). – P. 187-91.
148. Kitchens D.M. End cutaneous ureterostomy for the management of severe hydronephrosis / D.M. Kitchens, W. DeFoor, E. Minevich, P. Reddy, E. Polsky, A. McGregor, C. Sheldon // *J. Urol.* - 2007. - V. 177. - P.1501-4.
149. Koff S.A. Renal pelvis volume during diuresis in children with hydronephrosis: implications for diagnosing obstruction with diuretic renography / S.A. Koff, L. Binkovitz, B. Coley, V.R. Jayanthi // *J. Urol.* - 2005. - V. 174, N1. - P. 303-307.
150. Kleist H. Percutaneous nephrostomy: a procedure not without complications / H. Kleist, S. Paterson, G. Wilkholm // *Scand. J. Urol.* – 1984. –V.13, N1. – P. 71-74.
151. Kumar S. Fragmented pigtail precut. Nephr. Tubes: etiology and management / S. Kumar, R. Ganesamoni, B. Nanjappa [et. al.] // *Korean J. Urol.* – 2012. – V. 51. – P. 217- 223.
152. Liatsikos E. Application of Paclitaxel Eluting metal mesh stents within the pig ureter: an experimental study / E. Liatsikos, D. Kernabatidis, G.C. Kegeedis [et. al.] // *Eur. Urol.* – 2007. – V. 51. – P. 217-223.
153. Lipuma I.P. Percutaneous nephrostomy in neonates and infants / I.P. Lipuma, I.R. Haaga, P.I. Bruan // *J. Urol.* – 1984. – V. 132, N4. – P. 722-724.
154. Link B.A. Radiographic changes following excisional tapering and reimplantation of megaureters in childhood: long-term outcome in 46 renal units / B.A. Link, G. Slobodov, J.B. Campbell, B.P. Kropp // *J Urol.* – 2007. – V.178(4) – P.1474-1478.
155. Liu X. Retrospective study to determine the short-term outcomes of a modified pneumovesical Glenn-Anderson procedure for treating primary obstructing megaureters / X. Liu, J.H. Liu, D.Y. Zhang, Y. Hua, T. Lin, G.H. Wei, D.W. He // *J. Pediatr. Urol.* – 2015. – V. 4. – P. 1477-5131.

156. Lettgen B. Primary obstructed megaureter in neonates. Treatment by temporary ureterocutaneostomy / B. Lettgen, D. Kropfl, K.E. Bonzel et al. // Br. J. Urol. –1993. – Vol. 72. – P. 826-829.
157. Manzoni S. Megaureter // Rays. - 2002. - Vol. 27. - P. 83-85.
158. Mark A.R. Ureterocutaneostomy : indications in children. / A.R. Mark // J. Urol. 1994. V. 152. № 5. - p. 1236-1241.
159. Mor Y. Low loop cutaneous ureterostomy and subsequent reconstruction: 20 years of experience / Y. Mor // J. Urol.- 1992/-V.147. №7. - P. 1595-1598.
160. Merlini E. Primary non-refluxing megaureters / E. Merlini, P. Spina // J. Ped. Urol. – 2005. – V.1, N 6. - P. 409 –417.
161. Mustonen S. Long – termrenal dysfunction in patients with acute urinary retention / S. Mustonen, I.O. Ale – Houhala, T.L.J. Tammtla // Scand. J. Urol. Neph. – 2001. – V. 35(1). – P.44-48.
162. Nagy V. Primary obstructed megaureter (POM) in children / V. Nagy, M. Baca, A. Boor // Bratisl. Lek. Listy. – 2013. – V. 114(11). – P. 650-6.
163. Ng C.K. Outcome of percutaneous nephrostomy for the management of pyonephrosis / C.K. Ng, S.K. Yip, L.S. Sim [et. al.] // Asian J. Surg. – 2002. – V. 25(3). – P. 215-219.
164. Oliveira E.A. Primary megaureter detected by prenatal ultrasonography: conservative management and prolonged follow-up / E.A. Oliveira, J.S. Diniz, E.A. Rabelo et al. / Int. Urol. Nephrol. – 2000. - V.32 - P.13-18.
165. Podesta M.L. Bladder functional outcome after delayed vesicostomy closure and antireflux surgery in young infants with "primary" vesico-ureteric reflux / M.L. Podesta, A. Ruarte // Br. J. Urol. Int. – 2001. – V. 87. – P. 471-479.
166. Queiro Zaragosa J.A. Vesicostomy in children. Our experience with 43 patients / J.A. Queiro Zaragosa // / Actas Urol Esp. – 2003. - V. 27. - №1. - P. 33-38.
167. Ranawaka R. Resolution of primary non-refluxing megaureter: an observational study / R. Ranawaka, S. Hennayake // J. Pediatr. Surg. – 2013. – V. 48(2). – P. 380-3.

168. Rawashdeh Y. The intrarenal resistive index as a pathophysiologocal marker of obstructed uropathy / Y. Rawashdeh, J.C. Djurhuus, J. Mortensen et al. // J. Urol. – 2001. – Vol. 165. – P. 1397-1404.
169. Renal pelvis volume during diuresis in children with hydronephrosis: implications for diagnosing obstruction with diuretic renography / S.A. Koff, L. Binkovitz, B. Coley, V.R. Jayanthi // J. Urol. – 2005. – Vol. 174, № 1. – P. 303-307.
170. Renal glomerular response to the inhibition of prostaglandin E 2 synthesis and protein loading after the relief of unilateral ureteropelvic junction obstruction / G. Montini, E. Saccheto, L. Murer [et al.] // J. Urol. – 2000. – V. 163. – P. 556-560.
171. Romero R.M. Primary obstructive megaureter: the role of high pressure balloon dilation / R.M. Romero, J.M. Angulo, A. Parente, S. Rivas, A.R. Tardáguila // J. Endourol. – 2014. - V. 28(5). – P. 517-23.
172. Role of urinary transforming growth factor- β 1 concentration in the diagnosis of upper urinary tract obstruction in children / M.T. El-Sherbiny, O.V. Mousa, A.A. Shokeir, M.A. Ghoneim // J. Urol. – 2002. – Vol. 168, № 4. – P. 1798-1800.
173. Sarasua S.M. Confirming the utility of four kidney biomarker tests in a longitudinal follow-up study / S.M. Sarasua, P. Mueller, S. Kathman [et al.] // Ren. Fail. - 2003. - V. 25.-P. 797-817.
174. Shokeir A.A. Recoverability of renal function after relief of chronic partial upper urinary tract obstruction / A.A. Shokeir, R.J.M. Nijman // Br. J. Urol. Int. – 1999. – V. 83. – P. 11-17.
175. Shokeir A.A. Primary megaureter: current trends in diagnosis and treatment / A.A. Shokeir, R.J.M. Nijman // Br. J. Urol. - 2000. - V. 86. - P. 861-868.
176. Shukla A.R. Prenatally detected primary megaureter: a role for extended followup / A.R. Shukla, J. Cooper, R.P. Patel [et al.] // J. Urol. – 2005. – V. 173, N 4. – P. 1353–1356.

177. Skalova S. Increased urinary n-acetyl-beta-d-glucosaminidase activity in children with hydronephrosis / S. Skalova, P. Rejtar, S. Kutilek // *Int. Braz. J. Urol.* – 2007. – V. 33. – P. 80-6.
178. Sober I. Pelvi-uretero-cutaneostomy en-Y as a Temporary Diversion in Children / I. Sober, J. Kaneti // *Int. Urol. Nephrol.* – 1988. – V. 20, N5. – P. 471-4.
179. Shaffer P. Urinary enzyme excretion in childhood uropathy / P. Shaffer, L. Molnar, P. Lukasz et al. // *Orv. Hetil.* – 2002. – Vol. 143, № 37. – P. 2135-2139.
180. Stehr M. Management of the primary obstructed megaureter (POM) and indication for operative treatment/ I. Sober, R. Metzger, T. Schuster [et al.] // *Eur. J. Pediatr. Surg.* - 2002. - V. 12, N1. - P. 32-37.
181. Stickler D.J. Bacterial biofilms and the encrustation of urethral catheters / D.J. Stickler 1996 // *Biofouling.* – 1996 – V.9. – P. 293-305.
182. Ureteral reimplantation in infants and children: effect on bladder function / L.M. De Kort, A.J. Klijn, C.S. Uiterwaal, T.P. de Jong // *J. Urol.* – 2002. – Vol. – 167. – P. 285-287.
183. Taha M.A. Obstructed versus dilated nonobstructed kidneys in children with congenital ureteropelvic junction narrowing: role of urinary tubular enzymes / M.A. Taha, A.A. Shokeir, H.G. Osman, Abd El-Aziz Ael-A, S.E.Farahat // *J. Urol.* – 2007. – V. 178, N2. – P. 640-646.
184. Treatment with low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) plus angiotensin II receptor blocker (ARB) in pediatric patients with IgA nephropathy / Y. Yang, K. Ohta, H. Nakai [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2005. – V. 64, N1. – P. 35-40.
185. Trobs R.B. Renal function and urine drainage after conservative or operative treatment of primary (obstructive) megaureter in infants and children. / R.B. Trobs, K. Heinecke, T. Elouahidi, J. Nounla, R. Kluge // *Int. Urol. Nephrol.* - 2006. - V. 38. - P. 141-147.
186. Tucci S. Jr. Cutaneous vesicostomy in children / S.Jr. Tucci, I. Facincani // *J Pediatr (Rio J).* – 1997. – V.73(4). – P.265-268.

187. Van den Heijkant M.M. Wrapplication of megaureter around normal-sized ureter for complete duplex system reimplantations / M.M.Van den Heijkant, P. Dik, A.J. Klijn, R. Chrzan, C.F. Kuijper, T.P. de Jong // J. Urol. – 2013. – V. 189(1). – P. 295-9.
188. Wildbrett P. Impact of magnetic resonance urography and ultrasonography on diagnosis and management of hydronephrosis and megaureter in paediatric patients / P. Wildbrett, S. Langner, H. Lode, J. Abel, S. Otto, N. Hosten, W. Barthlen // Afr. J. Paediatr. Surg. – 2012. – V. 9(2). – P. 122-7.
189. Wilcox D. Managament of Megaureter in children / D. Wilcox, P. Mouriquand // Eur. Urol. - 1998. – V. 34. - P. 73-78.
190. Wilson J.R. The role of percutaneous nephrostomy in malignant ureteric obstruction / J.R. Wilson, G.N. Urwin, M.J. Stower // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2005. – V. 87(1). – P. 11-15.
191. Woodard M. Postnatal management of antenatal hydronephrosis / M. Woodard, D. Frank // Br. J. Urol. Int. – 2002. – V. 89. – P. 149-156.
192. Yossepowith O. Predicting the success of restrograde stenting for malignant ureteral obstruction / O. Kossep, D. A. Lifshitz, Y. Dekol [et. al.] // J. Urology. – 2001. – V. 166. – P. 1746-1749.