

ЛЕКЦИЯ

УДК 616.61/.64-002-007.271-07-053.2

ДИАГНОСТИКА ОБСТРУКЦИИ ПИЕЛОУРЕТЕРАЛЬНОГО СЕГМЕНТА У ДЕТЕЙ

Сизонов В.В.

Областная детская клиническая больница, г.Ростов-на-Дону

344015, г. Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, 14, тел. (863)3008034

Эл.почта: vsizonov@mail.ru

Резюме. В лекции детально показаны современные достижения в фундаментальных исследованиях, посвященных проблеме врожденной обструкции верхних мочевых путей, уточнены актуальные диагностические алгоритмы, позволяющие своевременно выявить те виды обструкции пиелoureterального сегмента, которые несут потенциальную угрозу почечной функции и требуют выполнения пиелопластики.

Ключевые слова: гидронефроз, обструкция, пиелoureтеральный сегмент, верхние мочевые пути.

DIAGNOSTICS SEGMENT PYELOURETERAL OBSTRUCTION IN CHILDREN

Sizonov V.V.

Regional Children's Hospital, Rostov-on-Don

Abstract. The lecture shows in detail recent advances in basic research on the problem of congenital obstruction of the upper urinary tract, refined current diagnostic algorithms to quickly identify the types of obstruction pyeloureteral segments that are a potential threat of kidney function and require execution pyeloplasty.

Key words: hydronephrosis, obstruction, pielouretral segment, upper urinary tract.

1. ГИДРОНЕФРОЗ НА ФОНЕ ОБСТРУКЦИИ ПИЕЛОУРЕТЕРАЛЬНОГО СЕГМЕНТА

Современные публикации, посвященные проблеме врожденной обструкции пиелoureтерального сегмента (ПУС), зачастую начинаются с определения понятия гидронефроз. В Российском национальном руководстве по детской хирургии [1] приводится следующее определение: «Гидронефроз – это прогрессирующее расширение лоханки и чашечек, возникающее вследствие нарушения оттока мочи в области лоханочно-мочеточникового сегмента, что, в конечном итоге, приводит к необратимым изменениям в паренхиме и прогрессивному снижению функции пораженной почки». Ключевыми положениями в приве-

денном определении является декларация необратимости нарастания расширения чашечно-лоханочной системы и ухудшения почечной функции. Из этого подхода следует вывод о том, что чем раньше будет устранена обструкция, тем лучше результат лечения. При этом сложные динамические процессы, происходящие в почке на фоне обструкции, описаны как дорога с односторонним движением, в направлении постепенной утери почечной функции.

В отличие от приведенной выше публикации - в других руководствах избегают в определении процессов, происходящих на фоне обструкции ПУС[2], упоминать характеристики и вектор развития почечной функции, ограничиваясь формулировкой: «Гидронефроз – это расширение собирательной системы почек».

В последнем издании Campbell-Walsh Urology 11th Edition [3] в главе посвященной определению обструкции рассматривается как «слишком ограниченное» определение данное Koff [4], в котором любое ограничение оттока мочи неизбежно приводит к потере почечной функции. Авторы предлагают рассматривать возможность разнонаправленности динамики почечной функции и только в случае ее снижения считать обструкцию подлежащей устранению.

Принятое в русскоязычной медицинской литературе определение гидронефроза существенно снижает актуальность широкого спектра исследований, выполняемых при выявлении у ребенка обструкции пиелоуретерального сегмента и направленных на поиск ответа на следующие вопросы: существующая степень обструкции будет ли в будущем необратимо негативно влиять на почечную функцию и определять снижение объема почечной паренхимы, высока ли вероятность развития в перспективе осложнений выявленной обструкции (рецидивирующего течения инфекции мочевых путей, камнеобразования, артериальной гипертензии).

2. ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ГИДРОНЕФРОЗА

Первое упоминание об обструкции почки относится к 1641 году, когда Tulp впервые описал обнаруженную при аутопсии обструкцию верхних моче-

вых путей [5]. В 1746 году Glass при посмертном исследовании MarryNix эвакуировал из верхних мочевых путей 30 галлонов жидкости[6].

Первые описания гидронефроза связаны с использованием терминов, подчеркивавших избыточное накопление жидкости в чашечно-лоханочной системе, но они не отражали причину нарушения оттока мочи. Так, в 1785 году Martineau использовал термин «*hydrops renis*», Frederick A. Walter in 1800 применил определение «*hydrops renalis*», James Johnson в 1816 предложил «*hydrorenal distension*» для описания гидронефроза.

Термин гидронефроз приходит на смену ранее использованным после публикации в 1841 году трактата Rayer «*Traite des Maladies des Reins*» [7]. Rayer не только впервые предложил термин гидронефроз, но и описал и иллюстрировал ключевые патологические изменения верхних мочевых путей, характерные для гидронефроза: застой мочи в почечной лоханке и чашечках, атрофические процессы в паренхиме почки и, главное, описал наличие суженного ПУС.

Впервые идею отражения в терминологии расширение почечных структур предложил Morris в 1894[8],использовав определение нефрэктазия для описания расширения всей почки. В 1895 году им предложено уточнение термина врожденный гидронефроз [9]. Перешивкин Н.С. в 1913 предлагает и использует термин «пиелозктазия» [10].

Albarran [11] первым из исследователей гидронефроза описал формирование заместительной гипертрофии контралатеральной почки на фоне атрофических процессов в гидронефротически измененной почке.

Первые фундаментальные исследования гидронефроза в начале XXвека опубликованы Hinman. Серия экспериментов была посвящена изучению роли факторов, влияющих на состояние почечной функции,и степени выраженности атрофических процессов в условиях обструкции [12,13]. Hinman изучал влияние обструкции и ее выраженность на скорость, глубину и обратимость процессов в паренхиме почки. Вторым важным направлением его исследований было изучение изменений гемодинамики в различных фазах течения обструкции.

Ninman изучил компенсаторные возможности почек, назвав их «почечным запасом прочности». Им высказано предположение о возможности увеличения и расширении функции сохранившейся почечной ткани на фоне существенной потери ее объема при обструкции.

В историческом разрезе изучение проблемы гидронефроза происходило параллельно с развитием методов визуализации верхних мочевых путей. Изначально исследования заболевания были направлены на устранение осложнений, связанных с обструкцией, но по мере развития понимания проблемы стало возможным выявлять и корректировать порок на раннем постнатальном этапе.

Первым шагом на этом пути было использование через год после открытия Рентгеном X-лучей обзорной рентгенографии (Guyon, 1896; Macintyre, 1897). Годом позже Tuffier в 1897 году удалось запечатлеть на снимке тень мочеочника, в который был введен катетер с металлической проволокой. Binz и Rath в 1928 г., работая над получением синтетического органического препарата, обладающего бактерицидным действием на стрептококковую инфекцию, открыли соединение йода с пиридиновым кольцом, назвав этот препарат *selektan-neutral*. Lichtuitz в 1929 году, используя *selektan-neutral* для холецистографии, неожиданно получил на рентгенограмме вместо изображения желчного пузыря картину почечных лоханок и чашечек. Так родилась экскреторная урография. Поскольку *selektan-neutral* все же обладал некоторым токсическим действием, Swick, Binz и Rath предприняли дальнейшие исследования по изысканию нового, лучшего препарата. В итоге был синтезирован уроселектан-А, впервые в 1929 г. испытанный в клинике Lichtenbergs положительным результатом. В Советском Союзе первая экскреторная урография (ЭУ) при помощи уроселектана-А была выполнена в том же 1929 г. в клинике С. П. Федорова. Было установлено, что уроселектан-А выделяется нормальными почками в 5% концентрации, вполне достаточной для того, чтобы выявить на рентгенограмме тени мочевых путей необходимой плотности. Препарат был назван сергозином и применялся в рентгенологии на протяжении 50 лет.

Следующей вехой в развитии диагностики и лечения гидронефроза стала разработка и внедрение в клиническую практику ультразвукового метода диагностики. Первое ультразвуковое исследование было проведено не так давно - в 1956 году. В июне 1958 Donald опубликовал статью «Исследование брюшных масс импульсным ультразвуком» [14], которая явилась вехой в разработке ультразвуковой диагностики. Эта работа описывает случай, в котором использование ультразвука кардинально изменило лечение 64-летней женщины. Donald при помощи ультразвука диагностировал кистозное образование, которое позже было успешно резецировано. Последующие два десятилетия характеризовались стремительным усовершенствованием технологии проведения ультразвукового исследования и его использование во многих медицинских специальностях стало рутинным. Как сказал в 1976г. Ian Donald: «Медицинский гидролокатор весьма внезапно вырос и достиг совершеннолетия; фактически, его всплеск роста в пределах последних нескольких лет был почти взрывом».

Роль ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике гидронефроза невозможно переоценить, широкое распространение метода позволило выявлять бессимптомно текущие формы гидронефроза. Внедрение УЗИ в повседневную акушерскую практику позволило антенатально выявлять расширение мочевых путей и перенести основные проблемы по лечению гидронефроза в ранний постнатальный период.

Пренатальные УЗИ начали широко использоваться для скрининга в Соединенных Штатах в начале 1980-ых. В 2000 году антенатальные исследования были выполнены приблизительно в 67 % беременностей, приводящих к рождению живых детей в США.

Практически одновременно с появлением УЗИ в 1956 Taplin и Winter предложили метод радиоизотопного исследования почек. В течение последующих десятилетий радиоизотопные методы диагностики из вспомогательных трансформировались в первоочередные по значимости для определения дальнейшей тактики лечения у пациентов с гидронефрозом. За последнее время появилось множество публикаций, направленных на стандартизацию исследо-

вания, что позволило сформулировать оптимальные условия для исследования функционального состояния почки на фоне обструкции.

В клиническую практику магнито-резонансные томографы были внедрены в начале 80-х годов прошлого века. Метод получил широкое распространение и в настоящий момент обрел чрезвычайную значимость в диагностике гидронефроза, за счет объединения возможностей по анатомической детализации и изучению функционального состояния почек и верхних мочевых при гидронефрозе.

Таким образом, в изучении гидронефроза осуществлен грандиозный скачок от случайных патологоанатомических находок до антенатального выявления и программирования управления обструктивным процессом в почках с первых дней после рождения.

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГИДРОНЕФРОЗА

Частота гидронефроза у новорожденных составляет 1:1000. А. Capello, В.А. Kogan [15] опубликовали работу, в которой проанализировали частоту выполнения пиелопластики у пациентов различных возрастных групп, в расчете на 100 000 населения. По их данным в течение первого года жизни пластика сегмента выполнена 160 детям, то есть встречаемость заболевания выше, чем принято считать, и составляет 1,6 на 1000.

John S. Wiener [16] приводит аналогичные сведения о частоте постнатально регистрируемого гидронефроза, согласно которым, клинически значимый гидронефроз регистрируется у одного из 500 новорожденных. При этом половина случаев связана с обструкцией ПУС.

Австралийские исследователи Tam JC et. al. [17] сообщают о результатах изучения эпидемиологии гидронефроза, в соответствии с которыми обструкция ПУС выявляется у 1:1000 новорожденных.

Данные приводимые израильскими коллегами В. Chertin, А. Fridmans [18] демонстрируют приблизительно такую же встречаемость постнатально подтвержденного гидронефроза: 0,2-0,4% среди всех новорожденных. В структуре

постнатально подтверждаемых пиелозктазий практически половина приходится на обструкцию ПУС.

Поданным Society for Fetal Urology (SFU) [19] гидронефроз выявляют при выполнении пренатального УЗИ в 1%-5% случаев, при этом обструкция ПУС выявлена у 10-30% этих пациентов.

Китайские коллеги [20] опубликовали работу в которой, приводят данные о результатах постнатального ультразвукового скрининга. Обструкция ПУС была выявлена у 0,78% новорожденных.

Приведенные результаты изучения эпидемиологии гидронефроза демонстрируют высокую частоту заболевания и ее существенную вариабельность (0,1% - 0,78%).

4.ЭМБРИОЛОГИЯ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

В процессе эмбриогенеза у млекопитающих развивается три почки предпочка, мезонефрос и метанефрос. Все три почки развиваются из промежуточной мезодермы, расположенной по обе стороны от средней линии. Предпочка, появляясь в течение 3 недели, претерпевает обратное развитие к концу 5 недели эмбриогенеза.

Мезонефрос, также являясь переходной выделительной структурой, реализует экскреторную функцию для эмбриона, в то время как окончательная почка, метанефрос, начинает свое развитие. Каудальная часть мезонефрального протока сливается с примитивной клоакой на 28 день развития эмбриона, после чего начинается процесс канализации мезонефрального протока. Этот процесс прогрессирует краниально. Мезонефральные пузырьки формируются в течение 4-й недели, вскоре после появления почечных каналов, этот процесс прогрессирует каудально и приводит к образованию от 40 до 42 пар мезонефральных канальцев, но только около 30 пар определяются одномоментно, поскольку краниально расположенные канальцы начинают редуцироваться, начиная примерно с 5-й недели. К 4-му месяцу, мезонефрос почти полностью исчезает, за ис-

ключением нескольких элементов, которые сохраняются в зрелости, как часть репродуктивного тракта.

Окончательная почка, или метанефрос, формируется в области крестца, соединяется на 28 день с мочеточниковыми ростками, отходящими от мезонефрального протока в дорсальном направлении. Росток мочеточника проникает в метанефральную мезенхиму и начинает делиться дихотомически. Дистальные участки делящегося мочеточника, так называемые ампулы, взаимодействует с метанефральной мезенхимой, вызывая формирование будущего нефрона.

В эмбриогенезе ПУС формируется в течение пятой недели. На этом этапе эмбрионального морфогенеза происходит образование ампуловидного расширения на краниальном конце протока метанефроса, которое формируется до вставания протока метанефроса в метанефрогенную бластему и является зачатком почечной лоханки. Из последних ветвлений ампуловидного расширения протока метанефроса образуются все чашечки и собирательные трубки. К 10-12 неделям беременности, образуется просвет мочеточникового зародыша, а область ПУС подвергается реканализации в последнюю очередь. Неадекватная реканализация этой области - главное эмбриологическое объяснение обструкции ПУС. Второе объяснение [21] формирования обструкции в ПУС базируется на представлении о восходящем характере дифференцировки гладкомышечных структур мочеточника. Начинаясь на уровне мочевого пузыря процесс распространяется вверх по мочеточнику и преждевременная остановка созревания леомиоцитов в области ПУС приводит к формированию обструкции. Несколько факторов роста могут управлять эмбриогенезом в области сегмента.

Американские генетики [22] исследовали частоту мутаций в 17 известных генах, ответственных за формирование врожденных аномалий развития почек и мочевых путей (ВАПМП) у 749 человек из 650 семей и выявили в 6% случаев мутации в генах ответственных за ВАПМП. У пациентов с обструкцией ПУС мутации выявлены в 5 из 12 генов определяющих формирование ВАПМП: EYA1, HNF1B, RET, ROBO2, SALL1. Авторы ожидают роста числа выявленных генов, влияющих на формирование ВАПМП, что позволит идентифициро-

вать в дальнейшем моногенные причины ВАПМП и позволит прогнозировать риск развития терминального поражения почек.

На основании генетических исследований активно изучаются механизмы влияния мутаций на различные этапы эмбриогенеза.

Ученые предполагают, что неправильная иннервация с уменьшением синаптических пузырьков может быть одним из факторов в развитии обструкции. Niedzielski et al анализируя иммуногистохимические показатели, выявили [23] существенное снижение концентрации нервной ткани у пациентов с обструкцией сегмента по сравнению с контрольной группой. При этом более существенное снижение отмечено у больных младших возрастных групп.

В резецированных сегментах обнаружен ряд факторов – PGP 9.5, белок S-100 и рецепторы фактора роста нервов, снижение которых имеет большое влияние на нейронное развитие ПУС.

Индукция почечной мезенхимы мочеточниковым зародышем определяется фактором транскрипции Pax-2. Другие факторы, типа c-ret, kdn-1, и wt1, также могут определять процесс индукции. Фактор роста β (TGF β), может инициировать патологическую трансформацию гладкой мускулатуры в обструктивной почечной лоханке [24,25].

Большой интерес представляю тданные, полученные американскими и немецкими авторами при изучении генотипа людей с врожденными аномалиями развития почек и мочевых путей, выявивших значимую корреляцию между встречаемостью врожденных аномалий мочевой системы и обнаружением мутации гена Agtr 2, отвечающего за существование рецепторов к ангиотензину II [26]. Известно влияние ангиотензина II на апоптоз мезенхимальных клеток, располагающихся вокруг зародыша мочеточника. Недостаточная реализация этого влияния может приводить к замедленному апоптозу недифференцированных мезенхимальных клеток, приводящему к ишемии в развивающемся мочеточнике за счет недостаточного прорастания сосудов. Формирующееся обеднение кровотока приводит к структурным (стенотическим) изменениям в стенке мочеточника [27].

Американские исследователи [28] проанализировали накопленную информацию о влиянии генетических мутации и нарушений различных факторов на формирование обструкции мочевых путей, в том числе в области ПУС. Авторы выделили три направления воздействия на эмбриогенез ПУС и почек, которые могут определять развитие обструкции ПУС. Первая группа факторов определяет нарушение в развитии гладкой мускулатуры мочеточника и лоханки и избыточное накопление коллагена (Ace; ADAMTS-1; AGTR1; Calcineurin; Dlg1; Id2; NFIA; Tshz3), вторая - вызывает уротелиальную дисплазию (UpkII, UpkIII), третья (Ren1; Nkcc2; AQP2)- ответственна за развитие полиурии и формирование гидронефроза за счет нарушений перистальтики в ПУС.

Однако для объяснения молекулярной природы обструкции сегмента необходимы дальнейшие исследования.

5. ЭТИОЛОГИЯ ВРОЖДЕННОЙ ОБСТРУКЦИИ ПИЕЛОУРЕТЕРАЛЬНОГО СЕГМЕНТА

Существует два типа состояний, вызывающих врожденную обструкцию ПУС. К первому типу - внутренние причины обструкции, относят причины, связанные со структурными изменениями стенки мочеточника и лоханки приводящие к нарушению уродинамики в области ПУС. Ко второму типу относят врожденные аномалии, определяющие внешнюю компрессию в области ПУС.

К внутренним причинам обструкции принято относить эмбриональные нарушения формирования гладкомышечного слоя мочеточника и нервных окончаний в области ПУС, повреждение холинэргической и адренэргической иннервации, высокое отхождение мочеточника, эмбриональные спайки.

Наружные причины обструкции могут формироваться в условиях вазоуретерального конфликта (пересекающий нижнеполярный сосуд, ретрокавальное расположение мочеточника), в том числе на фоне ротации почки и удвоения верхних мочевых путей.

6. МОРФОЛОГИЯ ОБСТРУКЦИИ НА ФОНЕ ВНУТРЕННИХ ПРИЧИН

Структурные изменения стенки мочеточника при обструкции ПУС затрагивают все слои, типы клеток и межклеточное пространство. Первые морфологические исследования были посвящены изучению состояния лейомиоцитов и коллагенового компонента при обструкции ПУС.

Starr et. all [29] опубликовал результаты исследования микроанатомии и морфометрии стенки мочеточника при гидронефрозе. По их данным в обструктивных сегментах выявлено увеличение числа продольных мышечных волокон и увеличение количества коллагена между мышечными пучками. Murakumo et. all [30] изучили морфологические особенности обструктивных ПУС и сообщили о выявленном ими истончении мышечных волокон, расширении межклеточных промежутков, повышенном скоплении в них коллагена, огрублении и уплотнении коллагеновых волокон. Yoonet. all [31] сравнили концентрацию коллагена I и III типов в области обструктивного ПУС у детей и взрослых. Авторы отмечают избыточное скопление коллагена I типа в межмышечном пространстве и коллагена III типа – в интрафасцикулярном пространстве. Корейские коллеги Kimet. all [32] оценили количественное соотношение коллаген – гладкомышечные структуры стенки мочеточника при различной степени выраженности атрофических изменений почечной паренхимы. Они установили, что повышенное содержание коллагена определяет более высокую степень снижения дифференциальной почечной функции и снижает потенциальную возможность ее восстановления после пиелопластики.

Проведенные M.Hosgor et. all [33] иммуногистохимические исследования резецированных ПУС подтвердили структурные изменения гладкомышечных волокон у пациентов с врожденным гидронефрозом, повышенную концентрацию изоформ SM1 и SM2, которые по мнению авторов и определяют избыточную продукцию коллагена. Дальнейшие исследования [34] структурных изменений лейомиоцитов были продолжены в первое десятилетие нашего столетия

и констатировали гипоплазию гладкомышечных волокон и расширение межмышечных пространств.

Роль уроэпителия в формировании стриктуры ПУС еще недавно полностью отрицалась [35]. Houet. all [36] исследовали состояние уроэпителия у пациентов с обструкцией ПУС и обнаружили нарушение дифференцировки его клеток. Авторы высказали гипотезу о том, что за счет нарушения дифференцировки уротелия активируется уротелиально-мезенхимальное взаимодействие, которое может являться триггером стромального ремоделирования, приводящего к формированию обструкции в ПУС.

Механизмы транспорта мочи из почечной лоханки по мочеточнику в мочевой пузырь являются объектом исследовательского интереса в течение последних десятилетий. В рамках его реализации доказано наличие в мышечной стенке лоханки и мочеточника так называемых клеток Cajal, которые рассматриваются как стимуляторы спонтанного сокращения мышечных структур мочевых путей.

Снижение концентрации интерстициальных клеток Cajal при наличии обструкции в ПУС впервые обнаружено Solariet. all [37]. Авторы, исходя из представлений о роли клеток Кахаля в управлении спонтанной моторикой гладкомышечных структур, предположили, что уменьшение концентрации этих клеток в области обструкции определяет снижение сократительной способности гладкомышечных структур мочеточника. Yang et. all [38] изучили в аналогичном исследовании концентрацию клеток Cajal у пациентов с обструкцией ПУС и пришли к аналогичному выводу, что и Solari – снижение количества клеток Cajal может играть важную роль в этиологии и патогенезе обструкции пиелoureterального сегмента. Противоположенные результаты получены Koleda et. all [39] в 2012 г. Авторы сообщают о выявленной ими повышенной концентрации клеток Cajal в области обструкции и приводят данные о возрастном снижении их концентрации. Анализируя полученные результаты, высказано предположение о том, что повышение концентрации клеток Cajal является компенсаторным ответом на существование препятствия продвижению мочи, который

постепенно исчерпывается на фоне длительного существования обструкции. Одно из последних исследований [40], посвященное роли клеток СажаI в этиологии и патогенезе обструкции ПУС, ставит под сомнение ранее опубликованные данные. Авторы сообщают об отсутствии различий в концентрации клеток СажаI у пациентов с обструкцией и без нее. Анализ влияния возраста на концентрацию клеток СажаI не выявил достоверных различий в материалах, полученных в различных возрастных группах.

Иранские исследователи [41] изучали апоптоз гладкомышечных клеток в ПУС на фоне обструкции, по их данным индекс апоптоза гладкомышечных клеток в зоне обструкции был значительно выше по сравнению с нормальными ПУС. Они установили обратную корреляционную связь между индексом апоптоза и количеством нервных окончаний. Авторы полагают, что усиленная индукция апоптоза играет определенную роль в формировании обструкции. Они считают, что затухание возбуждения в нервных окончаниях может стимулировать апоптоз в лейомиоцитах стенки мочеточника.

Исследования внеклеточного матрикса в области обструкции, опубликованные Özelet. all[42], демонстрируют увеличение экспрессии фибронектина, ламинина и коллагенаIVтипа. Проведенные одновременно исследования выраженности апоптоза в зоне обструкции позволили высказать предположение о крайне незначительном значении этого процесса в патогенезе обструкции ПУС.

Результаты изучения экстрацеллюлярного матрикса опубликованы в 2010 году австрийскими исследователями [43]. Ими обнаружено растворение оболочки гладкомышечных волокон, избыточная продукция белков экстрацеллюлярного матрикса на фоне истощения иннервации в области обструктивных ПУС.

Подводя итоги анализу накопленных данных о морфологических нарушениях в области ПУС при гидронефрозе, необходимо отметить, что точно установленным является наличие диспластических изменений в гладкомышечных структурах стенки мочеточника, избыточное накопление коллагена в межмышечных пространствах, истощение иннервации в области ПУС, усиление апоп-

тоза лейомиоцитов, нарушение в дифференцировке уроэпителия и разнообразные изменения в экстрацеллюлярном матриксе. Однако, всеобъемлющего консенсуса в части этиологии и патогенеза морфологических изменений в ПУС на сегодняшний день не достигнуто, что делает актуальными исследования в этой области.

7. ВНЕШНИЕ ПРИЧИНЫ ОБСТРУКЦИИ

Наиболее частой «внешней» причиной обструкции ПУС является так называемый вазоуретеральный конфликт, развивающийся вследствие компрессии почечным сосудом зоны ПУС. В проекции передней стенки ПУС могут присутствовать два типа сосудов, питающих нижние сегменты почки. Первый тип – это почечные сосуды, отходящие от магистральных сосудов. Такие сосуды являются истинно аберрантными. Этот тип сосудов может брать свое начало из аорты или ее ветвей (а. spermatica, а. hepatica, а. iliaca и т.д.) Второй тип – это сосуды, берущие свое начало от почечной артерии и, соответственно, являющиеся сегментарными по отношению к ее основному стволу.

Роль аберрантных и сегментарных сосудов в формировании обструкции остается до конца не выясненной. Наибольшую клиническую значимость ответ на вопрос о влиянии «конфликтных» сосудов в формировании обструкции обрел в свете обсуждения эффективности использования эндопиелотомии. Часть авторов сообщают о низкой эффективности эндопиелотомии в присутствии «конфликтного» сосуда, другие, напротив, отрицают влияние сосуда на эффективность операции, тем самым косвенно отвергая роль «конфликтного» сосуда в обструкции.

Проведенные Zeltser и соавт.[44] исследования ПУС без признаков обструкции продемонстрировали, что в 19,2% случаев было выявлено присутствие сосудов.

С другой стороны, Sampaio [45] изучил анатомию 146 трупных почек в случаях, когда смерть не была связана с заболеваниями мочевых путей. При

этом тесная связь между передней поверхностью ПУС и сосудом была выявлена в 65,1% случаях, в 26,7% - выявлен контакт с задней поверхностью ПУС.

Проведенное Stern [46] измерение внутрилоханочного давления до и после перемещения «конфликтного» сосуда продемонстрировало его снижение после устранения вазоуретерального конфликта (ВУК), что свидетельствовало, по мнению автора, о негативном влиянии контакта с пересекающим сосудом на уродинамику верхних мочевых путей.

Приведенные результаты изучения проблемы «конфликтного» сосуда при обструкции ПУС демонстрируют, что сам факт контакта сосуда со стенкой сегмента не является достаточным для развития компрессии и, тем более, обструкции.

Роль ВУК в развитии обструкции у детей определяется анатомо-физиологическими особенностями почек различных возрастных групп.

Отрицание возможности реализации обструкции за счет «конфликтного» сосуда у детей впервые в доступной нам литературе можно обнаружить у Stewart [47], автор описывает развитие формы почки, сравнивая ее с «раскрывающимся бутонем цветка». У новорожденного почка имеет форму близкую к форме буквы «U», при которой полюса располагаются относительно близко друг от друга, и пересекающий сосуд находится как бы выше зоны ПУС, якобы, не нарушая уродинамику верхних мочевых путей. В процессе роста организма происходит постепенное раскрытие буквы «U», и полюса почки отдаляются друг от друга, что приводит к смещению пересекающего сосуда в зону ПУС и создает условия для формирования ВУК.

Частота выявления «конфликтного» сосуда, как причины обструкции ПУС, существенно варьирует у пациентов разных возрастных групп. Так, среди детей «конфликтные» сосуды регистрируются в 5,1-23,3% случаев гидронефроза, в то время как у взрослых ВУК выявляется в 16-44% наблюдений гидронефротической трансформации.

В работе Ross [48] изучена частота выявления ВУК у пациентов с антенатально и постнатально выявленным гидронефрозом. У пациентов с антенаталь-

но выявленным гидронефрозом добавочные сосуды не регистрировались в качестве причины обструкции сегмента. В постнатальной группе у пациентов с бессимптомным течением заболевания aberrантные сосуды выявлены у 12% пациентов, а в группе больных с клиническими проявлениями – у 30% больных.

Французские коллеги Braga и Liard [49] опубликовали результаты анализа лечения 74 детей, из которых 44 (59.4%) имели антенатальный диагноз обструкции ПУС, и только 30 (40.6%) - диагноз был поставлен постнатально, несмотря на то, что во всех случаях выполнялась эмбриональная ультрасонография. Авторы не выявили среди своих пациентов с антенатальным диагнозом гидронефроза больных с обструкцией на фоне ВУК. Справедливости ради следует отметить, что все вмешательства выполнялись из дорсального доступа, который значительно снижает вероятность визуализации сосудов.

Rooks [50] уже в 2001 г. заметил существенную разницу в частоте выявления «конфликтного» сосуда у детей с антенатально выявленным гидронефрозом и старших возрастных групп. Таким образом, среди детей раннего возраста частота выявления сосуда составила 11%, а у детей старших возрастных групп - около 50%. Приведенные данные в какой-то степени подтверждают гипотезу Stewart о проявлении обструктивного потенциала «конфликтного» сосуда по мере роста организма ребенка.

8. АНТЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИДРОНЕФРОЗА

Широкое внедрение антенатального УЗИ плода привело к значительному росту возможностей ранней диагностики пороков развития мочевых путей. Из всех пороков развития –аномалии мочевых путей занимают первое место по частоте выявления. В зависимости от используемых диагностических критериев и сроков беременности распространенность пороков развития почек и мочевых путей составляет от 0,6% до 5,4%. В большинстве случаев выявленный антенатально гидронефроз разрешается самостоятельно, и только в 36% случаях он обусловлен структурными нарушениями мочевых путей, которые требуют постнатального наблюдения, антибиотикопрофилактики и в части случаев хи-

рургического лечения [51]. В течение последних 25 лет происходило накопление и анализ опыта антенатальной диагностики, которое находило отражение в периодически обновляемых рекомендациях Ассоциации Фетальной Урологии Society for Fetal Urology. Последнее обновление было опубликовано в 2010 [52] и приведенные ниже рекомендации по ведению плодов и пациентов с антенатально выявленным гидронефрозом основаны на материалах этой работы.

Классификация антенатального гидронефроза основана на определении тяжести гидронефроза исходя из значений передне - заднего размера (ПЗР) лоханки и качественной оценки степени расширения лоханки, чашечек и атрофических изменениях в паренхиме почек.



Рис.1. Скан измерения передне-заднего размера лоханки плода

ПЗР лоханки измеряют в аксиальной плоскости в проекции почечной ножки (рисунок 1).

Различают легкую, умеренную и тяжелую степень тяжести гидронефроза, распределение по степеням основанно на значении ПЗР лоханки (таблица №1).

Таблица 1. Градация тяжести гидронефроза

Степень гидронефроза	СРОК БЕРЕМЕННОСТИ	
	II триместр	III триместр
легкая	4<7мм	7<9мм
умеренная	7≤10мм	9≤15мм
тяжелая	>10мм	>15мм

Анализ частоты выявления антенатального гидронефроза различной степени тяжести ожидаемо демонстрирует доминирование случаев гидронефроза легкой степени [53] (таблица №2).

Таблица 2. Частота степеней антенатального гидронефроза

Тяжесть гидронефроза	% антенатального гидронефроза
Легкая	56.7-88
Умеренная	10.2-29.8
Тяжелая	1.5-13.4

В 1993 [54] году Ассоциация Фетальной Урологии предложила 5 ступенчатую систему классификации гидронефроза, основанную на оценке расширения чашечек, лоханки и степени атрофических процессов в паренхиме почек (рисунок 2).

SFU классификация гидронефроза у детей						
Степень	характер расширения почечного синуса	Уро-грамма	УЛЬТРАЗВУКОВАЯ КАРТИНА			
SFU 0	не расщеплен					
SFUI	расширена только лоханка					
SFU II	внутрипочечное заполнение лоханки					
SFU II	расширение лоханки и больших чашечек					
SFU III	расширение лоханки и больших и малых чашечек, паренхима сохранена					
SFU IV	расширение лоханки и больших и малых чашечек, паренхима истончена					

Рис.2. Ультразвуковая классификация гидронефроза Ассоциации Фетальной Урологии.

Система градации гидронефроза несмотря на свое широкое применение имеет объективные недостатки, связанные с трудностью дифференцировки вовлеченности в расширение больших и малых почечных чашечек и отсутствие

объективных критериев истончения почечной паренхимы. Особенно выражены и значимы проблемы в дифференцировке степени атрофии почечной паренхимы при гидронефрозе IV степени по SFU. Отсутствие количественных критериев негативно влияет на экспертную оценку, особенно в случае формирования показаний к пиелопластике. Разделение IV степени по SFU на два уровня 4А и 4В было предложено с целью показать различные степени почечной атрофии. Open [55] с целью устранения описанных выше недостатков традиционной системы классификации гидронефроза предложил ее альтернативный вариант (рисунок 3)

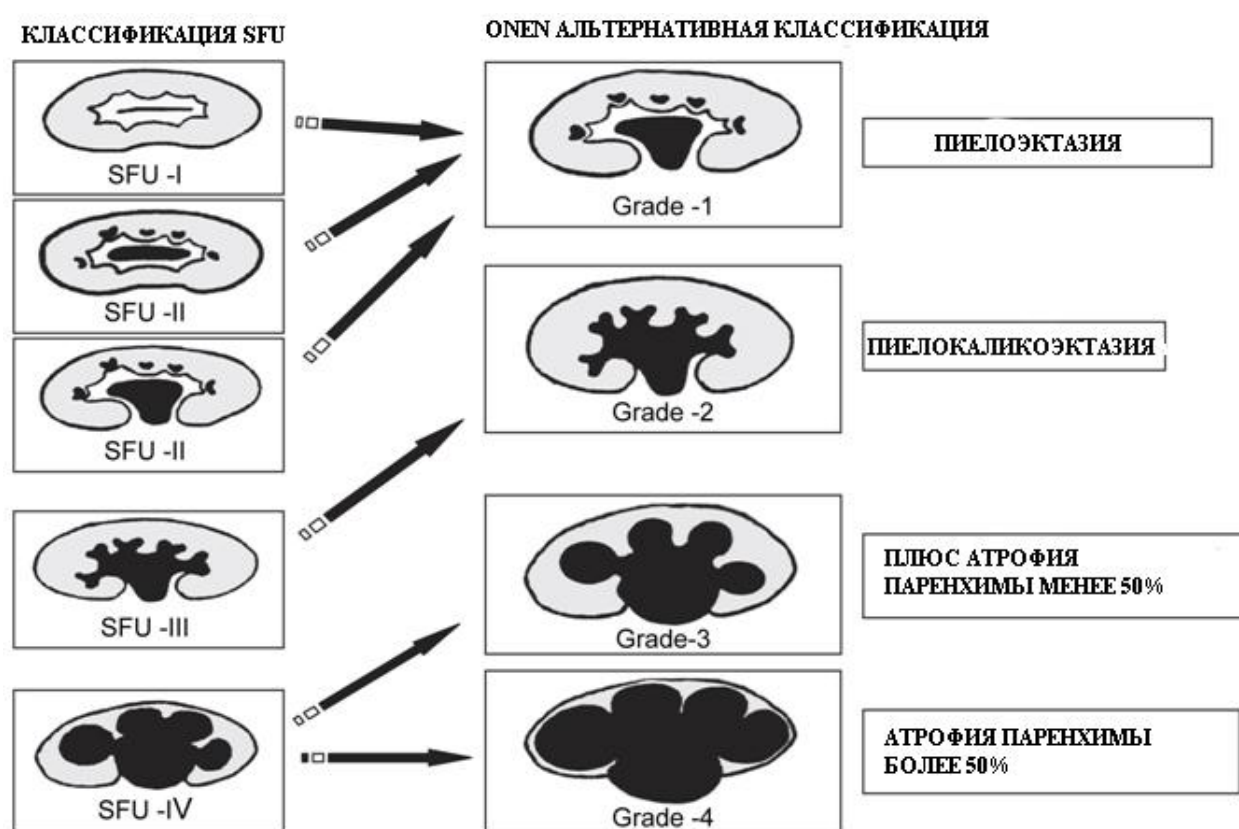


Рис.3. Альтернативная классификация гидронефроза Open.

Существенным преимуществом предложенной классификации является градация степени атрофии паренхимы, что облегчает наблюдение за динамикой гидронефротического процесса и позволяет точнее определить сроки для выполнения пиелопластики.

Многолетние исследования постнатального развития антенатально выявленного гидронефроза демонстрируют преобладание плодов с так называемым

транзиторным гидронефрозом. Обобщенные данные постнатальных исследований этиологии гидронефроза представлены в таблице 3.

Таблица 3. Этиология антенатального гидронефроза

Этиология гидронефроза	частота
Транзиторный или физиологический гидронефроз	41-88%
Обструкция пиелоуретерального сегмента	10-30%
Везикоуретеральный рефлюкс	10-20%
Обструкция уретерovesикального сегмента	5-10%
Поликистозная дисплазия почек	4-6%
Клапан задней уретры	1-2%
Уретероцеле, удвоение мочевых путей	5-7%
Другие варианты аномалий мочевых путей	редко

Обструкция ПУС занимает второе место по частоте встречаемости после транзиторного гидронефроза среди причин антенатального гидронефроза. Для обструкции ПУС характерно одностороннее расширение лоханки и чашечек без расширения мочеточника. Считается, что только 19-25% детей с антенатально выявленным гидронефрозом нуждаются в последующем в пиелопластике [56,57].

Существовавшие системы классификации расширения верхних мочевых путей не в полной мере устраивали клиницистов, так как рассматривали в отдельности качественные и количественные показатели расширения верхних мочевых путей и степень вовлечения различных отделов мочевых путей.

Одной из наиболее удачных попыток устранения описанных недостатков стало создание классификации стратификации риска у пациентов с антенатально выявленным и постнатально подтвержденным гидронефрозом представленное Nguyen et all [58].

Авторы предложили существенно расширить перечень ультразвуковых симптомов учитываемых при определении группы риска пациента (Таблица 4).
Таблица N4. Ультразвуковые параметры, включенные в классификацию расширения мочевых путей.

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ПАРАМЕТРЫ		ЕДИНИЦЫ ИЗМЕРЕНИЯ, ВЫВОДЫ	ПРИМЕЧАНИЯ
ПЗР лоханки		мм	Измеряется в поперечном направлении максимальное значение диаметра лоханки
Расширение чашечек	большие чашечки малые чашечки	да/нет да/нет	
Толщина паренхимы		нормальная/ ненормальная	Субъективная оценка
Внешний вид паренхимы		нормальная/ ненормальная	Оценка эхогенной плотности, кортикомедулярной дифференцировки и наличия кист
Мочеточник		нормальный/ ненормальный	Расширение мочеточника считается ненормальным, однако транзиторное расширение, выявленное постнатально может считаться вариантом нормы
Мочевой пузырь		нормальный/ ненормальный	Оценка толщины стенки, наличия уретероцеле или расширения задней уретры

На основании оценки интегральных параметров авторами определены нормальные значения расширения мочевых путей на различных сроках гестации и в раннем постнатальном периоде (Таблица N5).

Таблица 5. Нормальные значения расширения мочевых путей.

ДАННЫЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ		
	16-27 нед	≥28 нед	Постнатально > 48ч
ПЗР лоханки	<4 mm	<7 mm	<10 mm
Расширение чашечек			
Большие	нет	нет	нет
Малые	нет	нет	нет
Толщина паренхимы	норма	норма	норма
Внешний вид паренхимы	норма	норма	норма
Мочеточник	норма	норма	норма
Мочевой пузырь	норма	норма	
Необъяснимое маловодие	нет	нет	

Все случаи пренатально выявленного расширения выходящие за рамки нормативных значений приведенных в таблице 5 классифицируются на группу низкого риска – A_1 и группу повышенного риска A_{2-3} .

Расширение мочевых путей, относящиеся к группе A_1 , определяют низкий риск постнатального формирования обструктивных уропатий. Расширения группы A_1 характеризуются переднее-задним диаметром от 4 до <7 мм до 28 недели гестации и от 7 до <10 мм начиная с 28 недели беременности. У эмбриона, относящегося к категории низкого риска A_1 , может регистрироваться расширение больших чашечек, при выявлении на фоне указанных выше значений ПЗР лоханки расширения малых чашечек относит эту категорию плодов к более высокой степени риска A_{2-3} . Почечная паренхима имеет нормальную толщину и внешний вид, мочеточник не виден, а мочевого пузыря в норме. У эмбрионов группы A_1 не должно регистрироваться необъяснимого маловодия. К эмбрионам с повышенной степенью риска постнатальной уропатии A_{2-3} , относят все плоды, у которых выявляется ПЗР лоханки ≥ 7 мм до 28 недели беременности и ≥ 10 мм при сроке гестации более 28 недель, выявляется расширение периферических чашечек, ненормальная толщина или внешний вид паренхимы, расширение мочеточника, нарушения анатомии мочевого пузыря, фиксируется маловодие ассоциированное с патологией мочевых путей плода (Таблица №6).

Таблица 6. Стратификация риска у плодов с антенатально выявленным расширением мочевых путей

ДАННЫЕ АНТЕНАТАЛЬНОГО УЗИ			
16-27 НЕД. ПЗР 4-7 ММ	≥ 28 НЕД. ПЗР 7<10 ММ	16-27 НЕД. ПЗР ≥ 7 ММ	≥ 28 НЕД. ПЗР ≥ 10 ММ
Отсутствие расширения чашечек или изолированное расширение больших чашечек		Расширение малых чашечек	
		Ненормальная толщина паренхимы	
		Ненормальная структура паренхимы	
		Расширение мочеточника	
		Анатомические нарушения со стороны мочевого пузыря	
		Маловодие	
Низкий риск A_1		Повышенный риск A_{2-3}	

Изначально предполагалось разделить эмбрионы с различными степенями риска формирования постнатально обструктивных уропатий на три группы A_1 -низкий уровень риска, A_2 – умеренный риск и A_3 – высокая степень риска. Однако, учитывая сложность дифференцировки между группами A_2 и A_3 , решено объединить их в группу A_{2-3} .

Постнатальное наблюдение детей с антенатальным гидронефрозом сводится к решению задачи о необходимости и сроках выполнения пиелопластики. Изучение корреляционных связей между дородовыми значениями ПЗР лоханки и постнатальным течением гидронефроза позволило нашим бразильским коллегам утверждать, что выявление при УЗИПЗР лоханки до родов более 18 мм и более 16 мм после родов в 100% случаев является индикатором неизбежности выполнения пиелопластики [59].

Накопленный опыт продемонстрировал недостаточность одного критерия для определения дальнейшей тактики ведения пациентов с постнатально подтвержденным гидронефрозом. И той же группой экспертов [58] предложена классификация стратификация рисков в постнатальном периоде.

При постнатальном обнаружении дилатации мочевых путей предложено использовать трехступенную стратификацию риска: низкий риск P_1 ; промежуточный уровень риска P_2 ; и высокий риск P_3 . P_1 характеризуется значениями ПЗР лоханки в интервале от 10 до <15 мм. Следует подчеркнуть, что первое послеродовое УЗИ должно быть сделано не ранее чем через 48 часов после рождения, для исключения ложно отрицательных результатов на фоне физиологической олигурии. В группе низкого риска P_1 , может определяться расширение больших чашечек, но выявление расширения малых чашечек автоматически увеличивает риск и требует отнесения новорожденного к группе более высокого промежуточного риска P_2 . Почечная паренхима должна иметь нормальную толщину и внешний вид, мочеточник не должен визуализироваться, не должно выявляться патологических отклонений в анатомии мочевого пузыря. К группе промежуточного риска P_2 относят новорожденных, у которых ПЗР лоханки составляет ≥ 15 мм, может выявляться расширение больших и малых чашечек,

возможна визуализация расширенного мочеточника. У пациентов группы P_2 толщина паренхимы и ее структура не изменены, не отмечается признаков отклонений со стороны анатомии мочевого пузыря. И, наконец, группа высокого риска - P_3 , у пациентов, относящихся к этой группе параметры ПЗР лоханки, расширение больших и малых чашечек, ультразвуковые признаки расширения мочеточника аналогичны описанным у пациентов группы P_2 . Однако для пациентов группы P_3 характерно наличие уменьшения толщины паренхимы, повышение её эхогенности, нарушение кортико-медулярной дифференцировки. У пациентов группы P_3 возможно выявление утолщения стенки мочевого пузыря, уретероцеле или расширение задней уретры. Пациенты, у которых ПЗР лоханки <15 мм, но выявляются изменения со стороны почечной паренхимы или патология мочевого пузыря должны быть классифицированы как относящиеся к группе P_3 (Таблица 7).

Таблица 7. Стратификация риска у новорожденных с расширением мочевых путей

ДАННЫЕ ПОСТНАТАЛЬНОГО УЗИ		
>48 часов ПЗР $10 < 15$ мм	> 48 часов ПЗР ≥ 15 мм	>48 часов ПЗР ≥ 15 мм
Расширение больших чашечек	Расширение малых чашечек	Расширение малых чашечек
	Ненормальная толщина паренхимы	Истончение паренхимы
	Ненормальная структура паренхимы	Нарушение структуры паренхимы
	Расширение мочеточника	Расширение мочеточника
		Патология со стороны мочевого пузыря
Низкий риск P_1	Промежуточный уровень риска P_2	Высокий риск P_3

На основании приведенной стратификации рисков разработан алгоритм ведения пациентов с постнатально подтвержденным расширением мочевых путей (Таблица №8).

Таблица 8. Ведения пациентов, на основе стратификации рисков.

Низкий риск P_1	Промежуточный уровень риска P_2	Высокий риск P_3
Ультразвуковой мониторинг: 1-6 мес.	Ультразвуковой мониторинг: 1-3 мес.	Ультразвуковой мониторинг: ежемесячно
Микционная цистография по клиническим показаниям	Микционная цистография по клиническим показаниям	Показана микционная цистография
Антибиотикопрофилактика по клиническим показаниям	Антибиотикопрофилактика по клиническим показаниям	Рекомендована антибиотикопрофилактика
Диуретическая ренография – не показана	Диуретическая ренография по клиническим показаниям	Диуретическая ренография по клиническим показаниям

Следует отметить, что предложенная классификация расширения мочевых путей основанная на стратификации рисков далека от совершенства, не учитывает возможность двухстороннего поражения, гендерные особенности течения обструктивных уропатий, особенности таковых при наличии клапана задней уретры, однако в отличие от более ранних вариантов она основывается на интегральных показателях включающих не только степень расширения чашечно-лоханочной системы, но и характеристику почечной паренхимы, состояние мочеточника и мочевого пузыря.

9. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОБСТРУКЦИИ ПИЕЛОУРЕТЕРАЛЬНОГО СЕГМЕНТА У ДЕТЕЙ

Клинические проявления обструкции ПУС утратили свое прежнее значение в диагностическом алгоритме, реализуемом сегодня на базе пре- и постнатального ультразвукового мониторингов. Однако с нашей точки зрения остановиться на симптомах обструкции целесообразно, так как порой ее яркие клинические проявления, не связываются с гидронефрозом, что обрекает пациентов либо на неоправданные операции с целью ревизии органов брюшной полости, либо на консервативную терапию мифических поражений желудочно-кишечного тракта.

К экзотическим симптомам гидронефроза следует отнести пальпируемую опухоль брюшной полости. В литературе это состояние относят к гигантскому

гидронефрозу, который впервые был приведен в 1939 году Stirling. Он предложил относить к гигантскому варианту те случаи гидронефроза, когда объем чашечно-лоханочной системы равен или превышает 1000 мл [60]. В современной литературе описано более 600 случаев гигантского гидронефроза, при этом большинство работ опубликованы в последние 15 лет [61].

Пальпируемая в животе опухоль в настоящее время редкий, но крайне выразительный симптом. Еще в начале 80-х годов прошлого века пальпируемая опухоль в подреберье считалась наиболее частым симптомом у детей раннего возраста [62,63]. По данным Кучера [64] пальпируемая опухоль в животе была выявлена у 10% пациентов. Редкость обнаружения симптома в настоящее время связана с широким применением пренатальной диагностики гидронефроза.

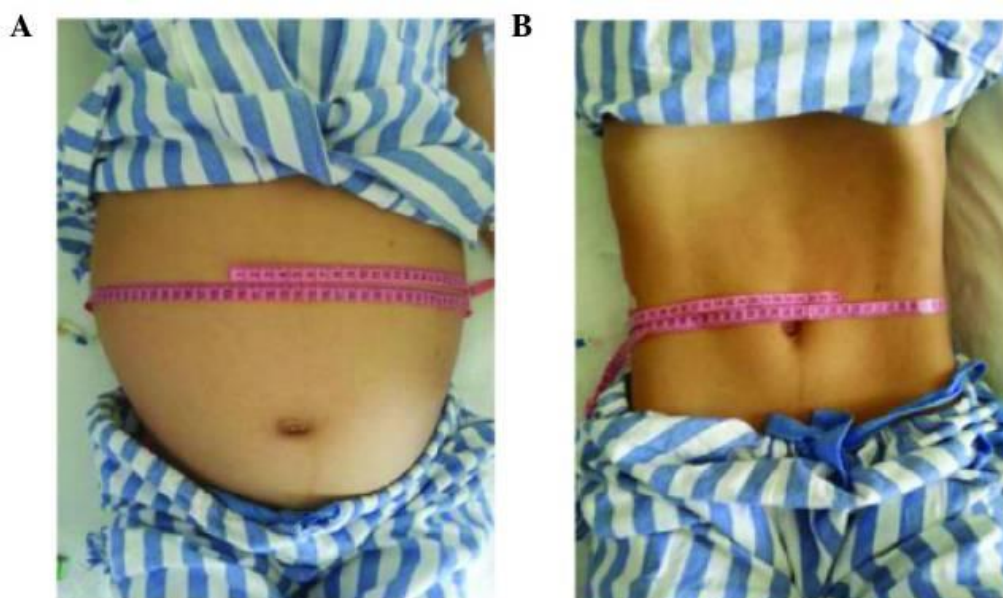


Рис.4. (А) Предоперационная фотография пациента с гидронефрозом правой почки, (В) фотография после операции. (иллюстрация из статьи [65])

За четверть века нами выполнено более 500 пиелопластик, симптом пальпируемой опухоли выявлен у 6 (1,2%) детей. В нашей практике был пациент 18 месячного возраста, у которого увеличение в объеме живота интерпретировалось как проявление «рахита», в процессе выполнения мальчику чрескожной пункционной нефростомии эвакуировано из чашечно-лоханочной системы 2,8 л мочи. У другой пациентки 16 лет увеличение в объеме живота вызвало предположение о возможной беременности. Интересно, что во всех случаях «опу-

холь» медленно увеличивалась в объеме. Справедливости ради следует отметить, что таких экзотических диагнозов, в эпоху широкого применения ультразвуковой диагностики мы практически не встречаем.

В подавляющем большинстве случаев у детей раннего возраста односторонняя обструкция ПУС протекает бессимптомно. У пациентов этой группы клинические проявления могут сводиться к манифестации инфекции мочевых путей вплоть до развития клиники уросепсиса.

У детей старшего возраста вероятность выявления клинических проявлений значительно повышается. В этом смысле интересны данные канадских коллег. Metcalfe et al [66] приводят анализ распределения пациентов, которым была выполнена пиелопластика по признаку наличия или отсутствия клинических проявлений. Представленные автором данные демонстрируют, что у 60% больных показания к операции формировались на фоне наличия клинических проявлений.

Наиболее частым симптомом гидронефроза является боль, в части случаев сопровождающаяся рвотой, по данным Metcalfe этот симптом был выявлен у 42% детей. Боль обусловлена увеличением внутрилоханочного давления [67]. Следует отметить, что частота выявления болей значительно выше у пациентов с обструкцией на фоне «конфликтного» сосуда, по сравнению с больными, обструкция у которых обусловлена внутренними причинами [68]. В 1864 году Josef Dietl впервые описал появление внезапных болей в животе, возникающих при обструкции в ПУС на фоне «конфликтного» сосуда, в дальнейшем этот синдром получил название кризис Dietl's [69]. По данным Weiss et al [70] боль как симптом выявлен у 71,8% детей с обструкцией на фоне «конфликтного» сосуда против 31,8% пациентов с внутренними причинами обструкции.

Инфекция мочевых путей является вторым по частоте клиническим проявлением у пациентов с гидронефрозом. Среди больных с гидронефрозом, которым выполнялась пиелопластика, инфекция мочевых путей была выявлена у каждого третьего ребенка (32%) [66].

По данным Song et al частота инфекции мочевых путей у детей с гидронефрозом III-IV степени по SFU [71] составила 30,7%. Анализ результатов позволил авторам утверждать, что у пациентов с тяжелым гидронефрозом проведение антибиотикопрофилактики целесообразно. Необходимость антибиотикопрофилактики подтвердили в своем исследовании и Lee et al [72]. При этом по их данным частота инфекции на фоне обструкции ПУС была существенно ниже, чем в публикации Song et al [71] (13% против 30,7%). Риск развития инфекции мочевых путей по данным Zareba et al [73] выше у пациентов с тяжелым гидронефрозом, девочек или необрезанных мальчиков. Авторы делают вывод о целесообразности проведения антибиотикопрофилактики при выявлении перечисленных факторов риска у пациентов с гидронефрозом. Braga et al [74], изучая эффективность антибиотикопрофилактики у детей с высокой степенью гидронефроза сделали вывод о снижении вероятности развития инфекции мочевых путей (14,6% в сравнении с 28,9 %; $p < 0,01$). Следует отметить, что существуют работы, ставящие под сомнение целесообразность и эффективность антибиотикопрофилактики [75-77]. Признавая необходимость дальнейших исследований, направленных на изучение эффективности и целесообразности антибиотикопрофилактики у детей с обструкцией ПУС, большинство авторов [78,79] считают необходимым ее проведение у пациентов с гидронефрозом III-IV степени по SFU и ПЗР лоханки более 10 мм.

Гематурия является симптомом широкого круга заболеваний, но у детей среди состояний, не связанных с гломерулярной патологией, гидронефроз является одной из самых частых причин макрогематурии.

В широких пределах варьируют данные о частоте гематурии у пациентов с гидронефрозом. Kelalis [80] и Williams [81] сообщают о выявлении гематурии у 25% детей с гидронефрозом после незначительной травмы поясничной области. По данным AhmadiShare среди всех больных с гидронефрозом гематурия выявлена в 10% случаев [82]. Макроскопическая гематурия по данным Кучера, имела место у 20% больных [64].

Достаточно редко упоминается как симптом обструкции ПУС артериальная гипертензия. Нефрологи отмечают, что у каждого десятого ребенка с обструкцией ПУС артериальную гипертензию [83]. Waard et all [84] проанализировали частоту артериальной гипертензии среди 227 пациентов, оперированных по поводу обструкции ПУС, и сообщил о 11(4,8%) детях с повышением артериального давления. При этом у семи пациентов артериальная гипертензия явилась основным показанием к пиелопластике. У 10 из 11 детей после пиелопластики артериальное давление нормализовалось и не требовало использования гипотензивных препаратов. Эти данные демонстрируют необходимость акцентированного изучения артериального давления у детей с обструкцией пиелoureterального сегмента, так как наличие артериальной гипертензии может рассматриваться как показание к выполнению пиелопластики.

Таблица 9. Клинические проявления гидронефроза

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИДРОНЕФРОЗА НА ФОНЕ ОБСТРУКЦИИ ПИЕЛОУРЕТЕРАЛЬНОГО СЕКМЕНТА	ПАЛЬПИРУЕМАЯ ОПУХОЛЬ В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ БОЛЬ В ЖИВОТЕ РВОТА ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ МАКРОГЕМАТУРИЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
ПОКАЗАНИЯ К АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКЕ	ГИДРОНЕФРОЗ III-IV ПО SFU

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ГИДРОНЕФРОЗА

Важнейшей вехой в совершенствовании диагностики и лечения гидронефроза стала разработка и внедрение в клиническую практику ультразвукового метода диагностики. Роль УЗИ в диагностике гидронефроза невозможно переоценить, широкое распространение метода позволило выявлять бессимптомно текущие формы заболевания. Внедрение УЗИ в повседневную акушерскую практику дало возможность антенатально диагностировать гидронефроз.

При УЗИ изучают продольный и поперечный размеры почки, толщину и структуру паренхимы, размеры чашечно-лоханочного комплекса. Нормативные значения размеров почек у детей различного возраста приведены в таблице 10 [85].

Таблица 10. Нормативные значения размеров почек у детей

Возраст	Левая почка			Правая почка		
	длина	ширина	толщина	длина	ширина	толщина
Новорожденный	48,5±12,2	20,4±6,2	20,6±6,8	47,9±11,0	21,5±7,8	21,7±5,6
4-15 дней	48,8±9,6	20,2±6,2	20,9±6,4	48,7±8,0	21,0±5,6	21,7±5,4
16-29 дней	51,4±8,8	21,4±4,2	22,9 ± 5,4	50,5±7,6	22,0±6,2	23,6±7,4
1-2 мес.	55,5±15,6	23,5±7,6	23,4±6,8	53,9±15,0	23,7±7,8	23,7±5,8
3-6 мес.	59,5±12,6	24,0±6,8	24,8±5,8	58,2±12,6	25,0±6,8	24,7±5,6
7-11 мес.	62,3±15,2	25,0±7,8	25,4±5,6	61,3±14,2	25,7±5,4	25,4±6,0
1-2 года 11 мес.	70,2±14,6	27,8±8,6	27,6±6,4	68,5±13,8	28,1±7,2	27,0±6,6
3-4 года 11мес.	76,7±14,0	30,2±8,2	29,8±6,8	75,7±14,4	30,9±8,0	28,5±7,0
5-6 лет 11 мес.	83,2±16,2	32,1±8,6	32,0±10,6	80,9±14,6	32,6±8,4	31,1±7,4
7-9 лет 11 мес.	87,4±16,2	35,0±9,0	34,0±7,0	85,5±17,8	35,5±9,0	31,7±7,8
10-13 лет 11мес.	95,2±20,8	37,5±10,2	36,7±9,6	94,0±19,6	38,3±10,4	34,3±8,8
14-16 лет 6мес.	105,9±21,0	41,7±10,00	41,1±10,8	104,4±10,6	43,7±12,8	38,3±10,2
Старше 17 лет	108,9±21,2	44,6±9,8	42,9±8,8	107,6±19,4	45,7±15,0	39,2±10,8

В послеродовом ведении пациентов с антенатально диагностированным гидронефрозом существенное значение имеет степень расширения лоханки, выявленная пренатально. Дородовые параметры определяют сроки и кратность постнатального УЗИ.

Сроки первого постнатального УЗИ определяются физиологическими особенностями функционирования почек новорожденного. Относительно низкий диурез и плотность мочи в первые дни после рождения определяют вероятность регистрации ложно-негативных данных о степени расширения чашечно-лоханочной системы почки. В 21-28% случаев при раннем выполнении первого постнатального УЗИ не подтверждались результаты полученные антенатально, а в 45% случаев последующее УЗИ выявляло расширение чашечно-лоханочной системы [86]. Общепринято, что при отсутствии антенатально ультразвуковых признаков тяжелого двухстороннего нарушения уродинамики мочевых путей, первое постнатальное исследование целесообразно выполнять в интервале 2-7 сутки после родов [87].

Второй по важности вопрос в оценке результатов постнатального УЗИ – это значение расширения лоханки, которое позволит сформировать группу детей для дальнейшего пристального наблюдения, основываясь на вероятности выполнения у них в дальнейшем пиелопластики. В 2009 году Masson et all [88]

сообщили о результатах постнатального течения гидронефроза, выявленного антенатально. Авторы продемонстрировали, что при выявлении пренатально передне - заднего размера (ПЗР) лоханки 15 мм и более существует высокая вероятность необходимости проведения пиелопластики в дальнейшем. В 2013 Dias et all [89] опубликовали материалы, в которых демонстрируют высокий риск хирургического вмешательства на ПУС при выявлении ПЗР лоханки 16 мм и более антенатально и 18 мм и более постнатально.

Несомненно абсолютные значения ПЗР лоханки в предоперационном периоде важны для определения тактики лечения. Однако, несмотря на множество проведенных исследований, общепринятых значений ПЗР лоханки, которые бы являлись показанием к пиелопластике выработать не удалось. Dhillon [90]

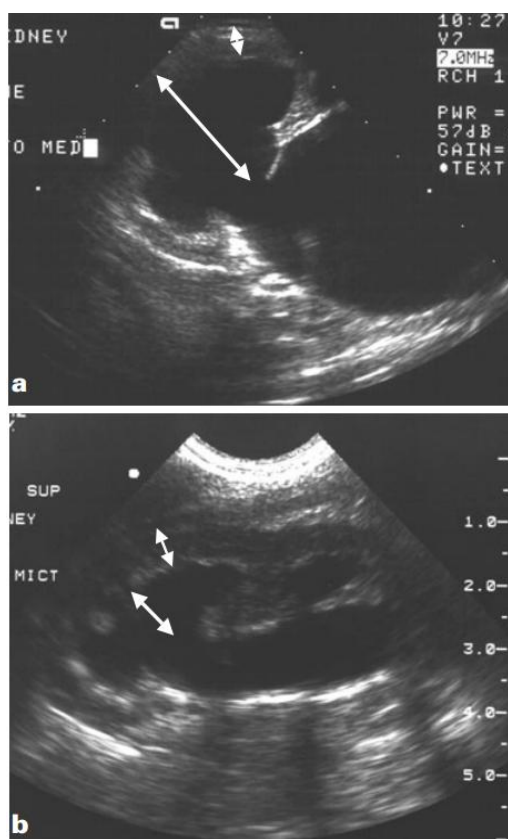


Рис.6. Методика измерения для расчета отношения размера почечной чашечки к толщине паренхимы до и после операции (иллюстрация Imaji)

предлагает оперировать пациентов с расширением лоханки 20 мм. и более. Другие авторы рубежом с точки зрения разделения пациентов на группу консервативного наблюдения и группу, нуждающихся в пиелопластике, считают ПЗР лоханки 35 мм [91]. Однако авторы этих публикаций указывают, что ПЗР лоханки не может быть единственным критерием отбора пациентов для пиелопластики. С целью учета степени повреждения почечной паренхимы на фоне обструкции Imaji et all [92] предложили использовать коэффициент взаимоотношения между размером чашечки и толщиной паренхимы почки. Авторы отметили, что по мере увеличения расширения чашечно-лоханочной системы почек отмечается рост величины коэффициента, напротив после

пиелопластики авторы отметили уменьшение значения коэффициента (рисунок 6).

Rodríguez et all [93] предложили учитывать отношение площади почечной паренхимы и площади почечной лоханки с целью отбора пациентов для пиелопластики. Авторы продемонстрировали, что при уменьшении коэффициента



Рис.7. Диуретическая рено-сонография

отношения площади паренхимы к площади почечной лоханки менее 1,6 высоковероятна необходимость хирургического лечения гидронефроза. Ramesh et all [94] изучили соотношение ПЗР лоханки к толщине паренхимы как показатель, на который можно опереться при формировании тактики ведения больного с гидронефрозом. При коэффициенте 8 и менее пациенты нуждались лишь в динамическом наблюдении. При значениях коэффициента 8-12 хирургия потребовалась в 40% случаев. Все больные с коэффициентом более 12 нуждались в пиелопластике.

К сожалению, приведенные серии работ посвященные анализу возможностей УЗИ как единственного метода при определении показаний к пиелопластике, не получили широкого распространения и не дали возможности отказаться от изотопных исследований при формировании показаний к пиелопластике.

С целью определения показаний к оперативному вмешательству в сомнительных случаях мы используем диуретическую рено-сонографию (рисунок 7). Методология исследования основана на публикациях Ларионова

И.Н. [95]. УЗИ выполняется до введения лазикса и через 15, 30 и 45 минут после его введения. К обструктивным вариантам, требующим пиелопластики, относят

случаи, когда через 15-45 минут после введения диуретика ПЗР лоханки не уменьшались до стартовых значений.

Оригинальная методика определения обструкции связана с регистрацией частоты выброса мочи из устья мочеточника с больной и здоровой стороны с помощью цветного доплеровского картирования. Bessa et all [96] установили, что уменьшение частоты выбросов мочи на стороне гидронефроза на 25% и более по сравнению со здоровой стороной свидетельствует о выраженной обструкции и эта группа пациентов нуждается в хирургическом лечении.

Очередная попытка отказаться от изотопных исследований при формировании показаний к пиелопластике была предпринята рядом авторов, которые посчитали возможным использовать как альтернативу динамику индекса резистентности до и после диуретической нагрузки. Методика определения индекса резистентности до и после фуросемидной нагрузки предложена в 1995 году Palmer et. all [97]. Авторы предлагали рассматривать значение индекса резистентности 0,71 до и 0,74 после фуросемидной нагрузки, как уровень, характерный для обструкции ПУС. По их данным на стороне, где обструкция отсутствовала индекс резистентности был равен 0,65.

Дальнейшие исследования динамики индекса резистентности при обструкции ПУС[98] продемонстрировали, что существенно более чувствительным и специфичным является изменение индекса резистентности на 10 и более процентов по сравнению с исходными данными до и после введения фуросемида.

Специфичность и чувствительность метода настолько высоки, что Liere [99] предложил заменить радиоизотопное исследование доплеровским картированием в условиях нагрузки фуросемидом. Однако проведенные в дальнейшем исследования продемонстрировали невозможность полностью отказаться от диуретической ренографии из стандарта обследования детей с обструкцией ПУС.

Подводя итоги анализа современных стандартов ультразвуковой диагностики гидронефроза, мы сочли важным выделить основные положения, кото-

рые позволяют максимально корректно проецировать данные реносонографии на тактику ведения пациентов с гидронефрозом.

Таблица 11. Ультразвуковая диагностика гидронефроза

АНТЕНАТАЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ГИДРОНЕФРОЗА НА ОСНОВЕ ПЗР	II ТРИМЕСТР легкий 4<7мм; средней тяжести 7≤10мм; тяжелый >10мм III ТРИМЕСТР легкий 7<9мм; средней тяжести 9≤15мм; тяжелый >15мм
КЛАССИФИКАЦИЯ ГИДРОНЕФРОЗА ПО SFU	SFU I – пиелозктазия; SFU II – пиелокаликотктазия без расширения малых чашечек; SFU III – пиелокаликотктазия с расширением малых чашечек; SFU IV с атрофией паренхимы
СРОКИ ПЕРВОГО ПОСТНАТАЛЬНОГО УЗИ	48 ЧАСОВ- 7 СУТКИ
ЗНАЧЕНИЯ ПРЕНАТАЛЬНОГО ПЗР КАК ПРЕДИКТОР ВЫСОКОГО РИСКА ХИРУРГИИ ПОТНАТАЛЬНО	>16 MM
ЗНАЧЕНИЯ ПРЕНАТАЛЬНОГО ПЗР КАК ПРЕДИКТОР ВЫСОКОГО РИСКА ХИРУРГИИ ПОТНАТАЛЬНО	>18 MM
ПОСТНАТАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ПЗР ПРИ КОТОРЫХ ВЕРОЯТНОСТЬ ХИРУРГИИ ПРАКТИЧЕСКИ АБСОЛЮТНА	>35 MM
ДИУРЕТИЧЕСКАЯ РЕНОСОНОГРАФИЯ	СОХРАНЯЮЩЕЕСЯ БОЛЕЕ 45 МИН. УВЕЛИЧЕНИЕ ПЗР ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДИУРЕТИКА НЕОБХОДИМО ПРИНИМАТЬ ВО ВНИМАНИЕ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ КАК ПРИЗНАК ЗНАЧИМОЙ ОБСТРУКЦИИ

10. ДИУРЕТИЧЕСКАЯ РАДИОИЗОТОПНАЯ РЕНОГРАФИЯ

Диуретическая ренография является вторым столпом в изучении состоянии почек и степени нарушения транспорта мочи у пациентов с обструкцией пиелоуретерального сегмента. Необходимость ее выполнения связана с невозможностью оценить функциональное состояние почки на стороне поражения и степень выраженности обструкции на основании только ультразвукового исследования. Важность исследования определяется широким использованием динамического наблюдения, как способа ведения пациентов с обструкцией

ПУС, и необходимостью мониторинга функционального состояния почек для своевременной коррекции тактики ведения пациентов.

Метод динамической нефросцинтиграфии имеет ряд несомненных преимуществ по сравнению с радиоизотопной ренографией: выполнение динамических нефросцинтиграмм не связано с ошибкой, обусловленной неправильной центрацией детекторов, поскольку в поле видения кристалла гамма-камеры находится вся область возможного расположения почек; ренографические прямые свободны от ошибки, обусловленной неточной калибровкой каналов, которая имеет место при использовании стандартных ренографов, что позволяет проводить более точную количественную оценку состояния функции почек.

В настоящий момент наиболее широко используются в качестве радиофармпрепаратов ^{99m}Tc - пентатех (диэтилентриаминпентаацетат, зарубежный аналог ($\text{Tc}^{99m}\text{-DPTA}$)) и ^{99m}Tc – технемаг (^{99m}Tc S-бензоилмеркаптоацетилтриглицин, импортный аналог ($\text{Tc}^{99m}\text{-MAG3}$)). Пентатех выделяется клубочковым аппаратом почек, а технемаг в процессе канальцевой секреции, учитывая незрелость клубочкового аппарата почек у детей раннего возраста ^{99m}Tc – технемаг ($\text{Tc}^{99m}\text{-MAG3}$) является препаратом выбора.

Общепринято, что оптимальным сроком первого изотопного исследования почек является возраст ребенка 4-6 недель [100].

Стандартизация процедуры диуретической ренографии является важным фактором, повышающим диагностическую значимость и сопоставимость полученной в результате информации. Последняя редакция стандартов выполнения исследования опубликована в 2011 году [101]. Авторы детально освещают все нюансы технологии выполнения исследования с учетом колоссального опыта, накопленного за последние десятилетия.

В отличие от предыдущих рекомендаций авторы не настаивают на необходимости внутривенной гидратации пациентов перед исследованием, считая допустимым ограничиться выполнением перед исследованием кормления для детей раннего возраста и обильным питьем для пациентов старших возрастных групп. В предшествующих рекомендациях [102] с целью снижения частоты

ложноположительных результатов рекомендовалось внутривенное введение 10-15 мл/кг физиологического раствора за 30 минут до введения мочегонного препарата.

Существовавшее представление об обязательной катетеризации мочевого пузыря на период исследования в настоящее время претерпело изменения, и в настоящее время считается достаточным самостоятельное мочеиспускание ребенка младшего возраста, которое практически обязательно наступает после введения диуретика. Для пациентов старшего возраста необходимо предложить осуществить микцию перед исследованием. Катетеризация мочевого пузыря необходима только в случаях, когда существуют функциональные нарушения со стороны мочевого пузыря, при подозрении на наличие везикоретерального рефлюкса и обструктивного мегауретера.

Дифференциальная почечная функция изучается в интервале между первой и второй минутой после введения радиофармпрепарата исчисляется нормальной при ее значении в диапазоне 45-55% [103]. Однако в части случаев отмечается парадоксальное увеличение почечной функции на стороне поражения выше 55%. В ряде публикаций [104-106] предпринимается попытка объяснения физиологии явления. Авторы связывают увеличение ДПФ с увеличением клубочковой фильтрации, гипертрофией нефрона и компенсаторным ответом на повышение внутрилоханочного давления через систему ренин-ангиотензин. Однако авторы [107] солидарны в том, что увеличение селективной почечной функции не является благоприятным прогностическим критерием с точки зрения вероятности хирургии и не может быть основанием для отказа от пиелопластики.

Мочегонный препарат (фуросемид) вводится из расчета 1 мг/кг. Существует три варианта сроков введения диуретика: F+20 – диуретик вводится через 20 минут после введения радиофармпрепарата, F 0 – вводится одновременно и F – 15 инъекция фуросемида осуществляется за 15 минут до начала исследования. Несмотря на разницу в сроках инъекции диуретика при любом варианте анализ периода полувыведения осуществляется по одинаковым стандартам.

Если период полувыведения ($T^{1/2}$) наступает до 10 минут после введения диуретика то проба считается отрицательной и данных за обструкцию у пациента нет (рисунок 8).

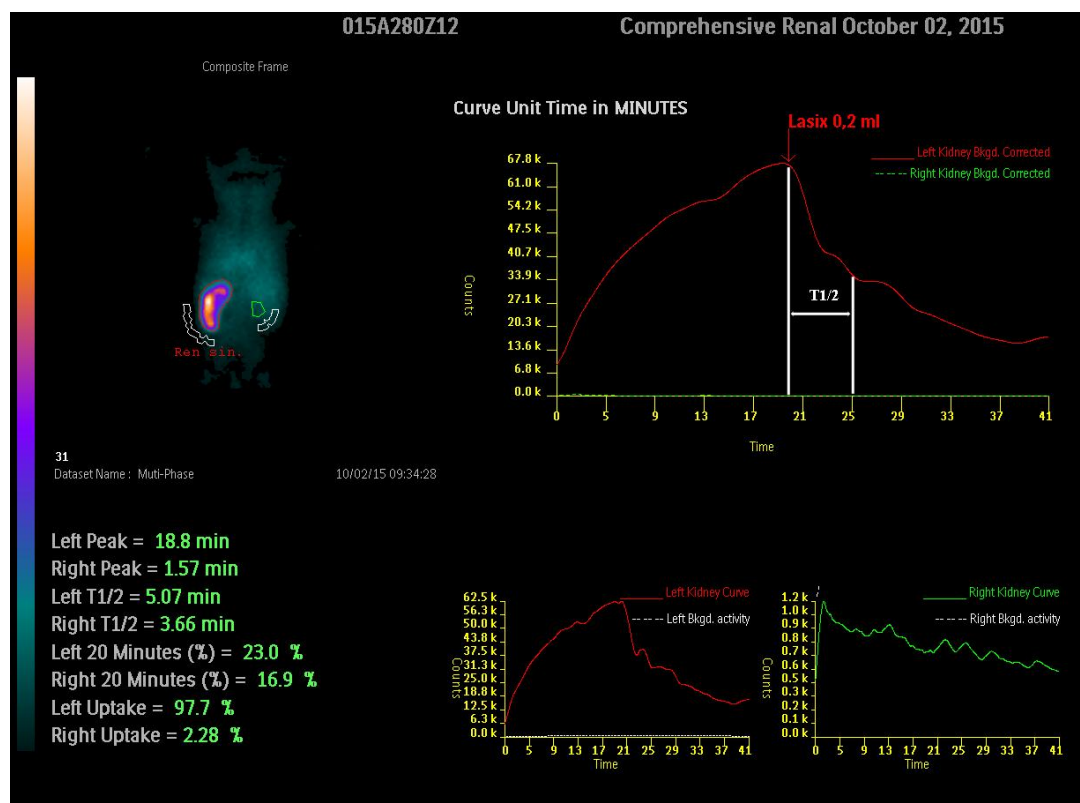


Рис. 8. Диуретическая нефросцинтиграфия – отрицательная диуретическая проба

Если $T^{1/2}$ наступает между 10 и 20 минутой исследования, то проба считается сомнительной (рисунок 9).

При $T^{1/2}$ более 20 минут – проба положительная, что позволяет диагностировать обструкцию верхних мочевых путей (рисунок 10).

Существующая дискуссия между сторонниками различного времени введения диуретика в процессе исследования нашла отражение в публикации Babu et al [108]. Авторы сравнили три протокола по частоте регистрации сомнительных кривых и прерванных исследований. При использовании протоколов F+0 и F-15 достоверно реже регистрировались сомнительные кривые. Прерванные исследования реже регистрировались при использовании протокола F+0. Полученные результаты позволили авторам утверждать, что протокол F+0 имеет преимущества по сравнению с протоколами F+20 и F-15.

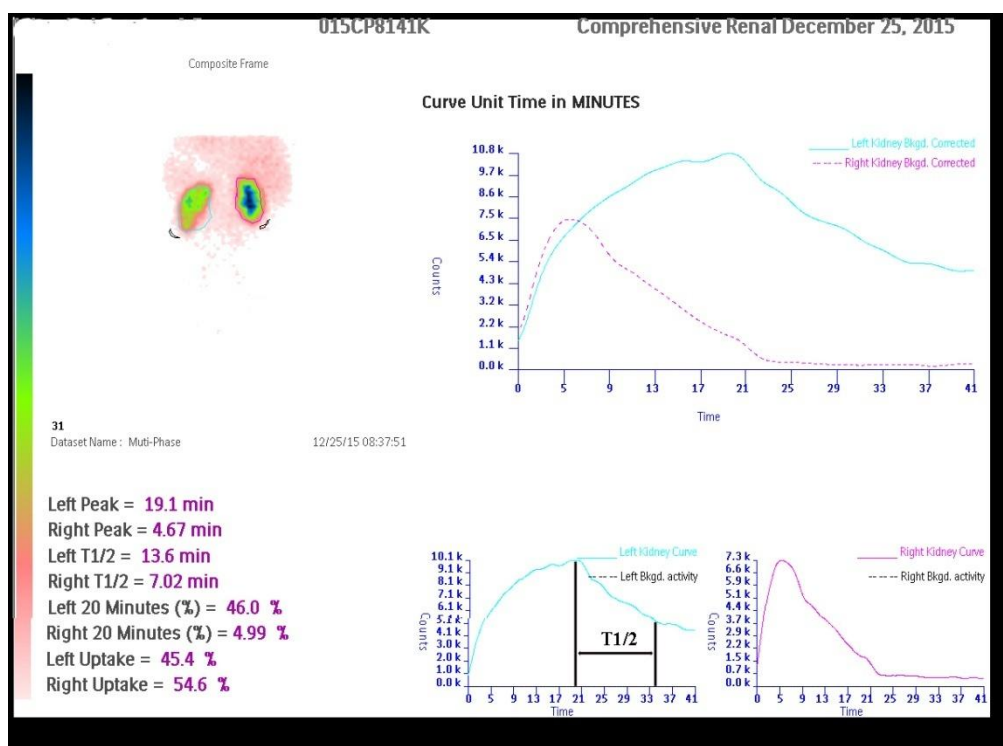


Рис.9. Диуретическая нефросцинтиграфия – сомнительная диуретическая проба

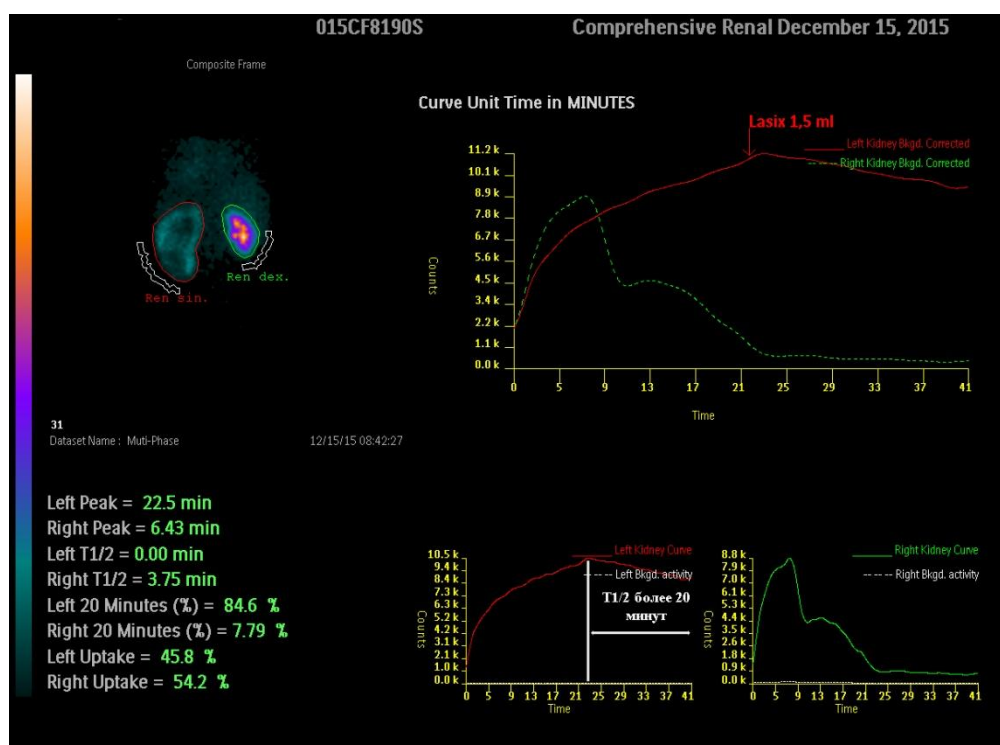


Рис.10. Диуретическая нефросцинтиграфия – положительная диуретическая проба

В таблице №12 приведены обобщенные современные подходы к изотопным исследованиям при гидронефрозе.

Таблица № 12 Изотопная диагностика гидронефроза

СРОКИ ПЕРВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ДЕТЕЙ	ПОСЛЕ 4-6 НЕДЕЛИ ЖИЗНИ
МЕТОД ВЫБОРА	ДИНАМИЧЕСКАЯ НЕФРОСЦИНТИГРАФИЯ
ПРЕПАРАТ ВЫБОРА	^{99m} Tc – ТЕХНЕМАГ (Tc ^{99m} -MAG3)
ГИДРАТАЦИЯ ПАЦИЕНТА	ДОСТАТОЧНО ПЕРОРАЛЬНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ ЖИДКОСТИ
ДРЕНИРОВАНИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	В СЛУЧАЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ПОДОЗРЕНИЯ НА НАЛИЧИЕ ВЕЗИКОУРЕТЕРАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА. СТАРШИЕ ДЕТИ ДОЛЖНЫ ОСУЩЕСТВИТЬ МИКЦИЮ ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА
НОРМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ	45-55%
ГИПЕРНОРМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ	>55% (НЕ МОГУТ СЛУЖИТЬ ПРИЧИНОЙ ОТКАЗА ОТ ПИЕЛОПЛАСТИКИ ПРИ НАЛИЧИИ ОБСТРУКЦИИ ПО ДАННЫМ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ)
ВРЕМЯ ВВЕДЕНИЯ ФУРОСЕМИДА	F-15F+0F+20 (ЦЕЛЕСООБРАЗНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПРОТОКОЛ F+0)
УЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ	T ^{1/2} <10 МИНУТ – ОТРИЦАТЕЛЬНАЯ 10 МИНУТ<T ^{1/2} <20 МИНУТ – СОМНИТЕЛЬНАЯ T ^{1/2} > 20 МИНУТ - ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ

11. МИКЦИОННАЯ ЦИСТОГРАФИЯ

Целесообразность выполнения микционной цистографии у пациентов с обструкцией пиелоуретерального сегмента является предметом дискуссии, интерес к которой не утихает с момента первых публикаций посвященных изучению клинических ситуаций возникающих при наличии у одного пациента и обструкции пиелоуретерального сегмента и везикоуретерального рефлюкса. Hollowell et all [109] в 1989 году впервые предложили считать обязательным выполнение микционной цистографии у пациентов с обструкцией ПУС, они сообщили о выявлении ими рефлюкса у 14% детей с обструкцией ПУС. Kim et all в 2001 году опубликовали работу в которой поставили под сомнение необходимость выполнения микционной цистографии всем пациентам с обструкцией пиелоуретерального сегмента. Авторы рекомендовали выполнение микционной цистографии только у детей с обструкцией ПУС, у которых выявляли по дан-

ным УЗИ мочевого пузыря расширение тазового отдела мочеточника. Коллеги считали эти симптомы признаком наличия высокой степени рефлюкса. При низких степенях везикоренального рефлюкса отмечалось спонтанное его разрешение, что позволяло отказаться от обязательного выполнения цистографии [110].

Вторым показанием к выполнению микционной цистографии у детей с обструкцией ПУС, является наличие в анамнезе указаний на один и более эпизодов инфекции мочевых путей [111].

В отечественной литературе, описывающей диагностические алгоритмы при обструкции пиелоуретерального сегмента, мы не находим упоминания о необходимости выполнения микционной цистографии [112].

Таблица № 13 Микционная цистография в диагностике обструкции ПУС

<p>ПОКАЗАНИЯ К МИКЦИОННОЙ ЦИСТОГРАФИИ</p>	<p>РАСШИРЕНИЕ ТАЗОВОГО ОТДЕЛА МОЧЕТОЧНИКА ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И НАЛИЧИЕ В АНАМНЕЗЕ УКАЗАНИЙ НА ИМЕВШИЙ МЕСТО ЭПИЗОД ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ</p>
--	---

12. СПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Компьютерная томография была разработана и внедрена в клиническую практику Hounsfield в 1973 году, ценность ее как инструмента визуализации в детской урологии, в том числе и в диагностике обструкции ПУС, с годами неуклонно возрастает. Основными преимуществами компьютерной томографии по сравнению с магнито - резонансной томографией не связаны с объемом и качеством диагностической информации, а определяются более широкой доступностью, скоростью выполнения, относительной дешевизной и меньшей необходимостью седации (рисунок 11).



Рис.11. Обструкция пиелoureтерального сегмента справа.

Методом выбора компьютерная томография считается только в случаях, когда обструкция ПУС осложнена наличием конкрементов в чашечно-лоханочной системе и в случаях травматического повреждения гидронефротически измененной почки.

К достоинствам компьютерной томографии можно отнести достаточно высокую точность оценки тяжести атрофических процессов в паренхиме на фоне обструкции пиелoureтерального сегмента. Компьютерная томография позволяет уточнить анатомические особенности при так называемых внешних причинах обструкции: наличие ротации почки (рисунок 12), пересекающих сосудов, обструкцию при ретрокавальном расположении мочеточника, гидронефрозе на фоне подковообразной почки.



Рис.12. Обструкция ПУС, гиперротация правой почки.

Вторая по частоте встречаемости причина обструкции ПУС – пересекающий сосуд. Предоперационная диагностика данной причины обструкции чрезвычайно важна при планировании эндоскопических методов лечения. Проведенные Khaira et all [113] исследования продемонстрировали высокую чувствительность (91%) и специфичность (100%) спиральной компьютерной томографии с контрастным усилением при дооперационной диагностике пересекающего сосуда.

Таблица 14. Компьютерная томография в диагностике обструкции ПУС

<p>ПОКАЗАНИЯ К КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ</p>	<p>МЕТОДОМ ВЫБОРА КОМПЬЮ-ТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЧИ-ТАЕТСЯ ТОЛЬКО В СЛУЧАЯХ, КОГДА ОБСТРУК- ЦИЯ ПИЕ-ЛОУРЕТЕРАЛЬНОГО СЕКМЕНТА ОСЛОЖНЕНА НАЛИЧИЕМ КОНКРЕМЕНТОВ В ЧАШЕЧНО-ЛОХАНОЧНОЙ СИСТЕМЕ И ПРИ ТРАВМЕ ГИДРОНЕФРОТИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННОЙ ПОЧКИ</p>
---	---

13. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ (МРТ)

Развитие технологии МРТ в последние годы позволяет предположить, что в ближайшем будущем исследование встанет на вторую по диагностической важности ступень после ультразвукового исследования.

Функциональная МРТ позволяет объединить преимущества анатомической детализации, характерные для компьютерной томографии и оценку функционального состояния почек, исследуемую в настоящий момент с помощью радиоизотопного исследования почек. Преимущества МРТ включают отсутствие ионизирующего излучения, высокую степень анатомической детализации почек и мочевых путей, возможность функциональной оценки в соответствии с современными требованиями к диуретической ренографии и потенциал для более конкретной функциональной оценки на основе исследования характери-

стик тканей и метаболических факторов. Ограничения широкого использования метода включают высокую стоимость, ограниченную доступность, отсутствие опытных специалистов владеющих соответствующими технологиями, необходимость седации.

Текущее состояние, используемой при функциональной МРТ, дифференциальной функции почек при гидронефрозе у детей и их соответствие результатам диуретической ренографии оценены Boss et all [114]. Авторы сообщают о высокой степени корреляции результатов функциональной МРТ (коэффициент корреляции $r=0,95$) и данных полученных при использовании «золотого стандарта» исследования функции почек – динамической нефросцинтиграфии.

При проведении функциональной МРТ урографии исследуется объемная и Patlak дифференциальная почечная функция. Объемная дифференциальная почечная функция изучается путем сравнения существующего объема с нормативными значениями. Максимальное накопление определяется оператором в момент начала перехода контраста в просвет чашечно-лоханочной системы. Patlak дифференциальная почечная функция рассчитывается на основании показателей скорости клубочковой фильтрации и имеет преимущества перед другими методами при двухсторонней обструкции и наличии выраженного нефросклероза.

Второй важной функциональной характеристикой исследуемой при выполнении МРТ является время почечного перехода (RTT), которое соответствует интервалу времени от момента начала перемещения контраста из почечной паренхимы в проксимальный отдел мочеточника [115]. Если RTT меньше 245 сек данных за обструкцию в области ПУС нет, если RTT в интервале 245-490 сек – проба сомнительная, пациент нуждается в пристальном динамическом наблюдении с целью мониторинга дифференциальной почечной функции. При удлинении RTT более 490 сек – констатируется обструктивный тип уродинамики в области ПУС, требующий выполнения пиелопластики (рисунок 13).

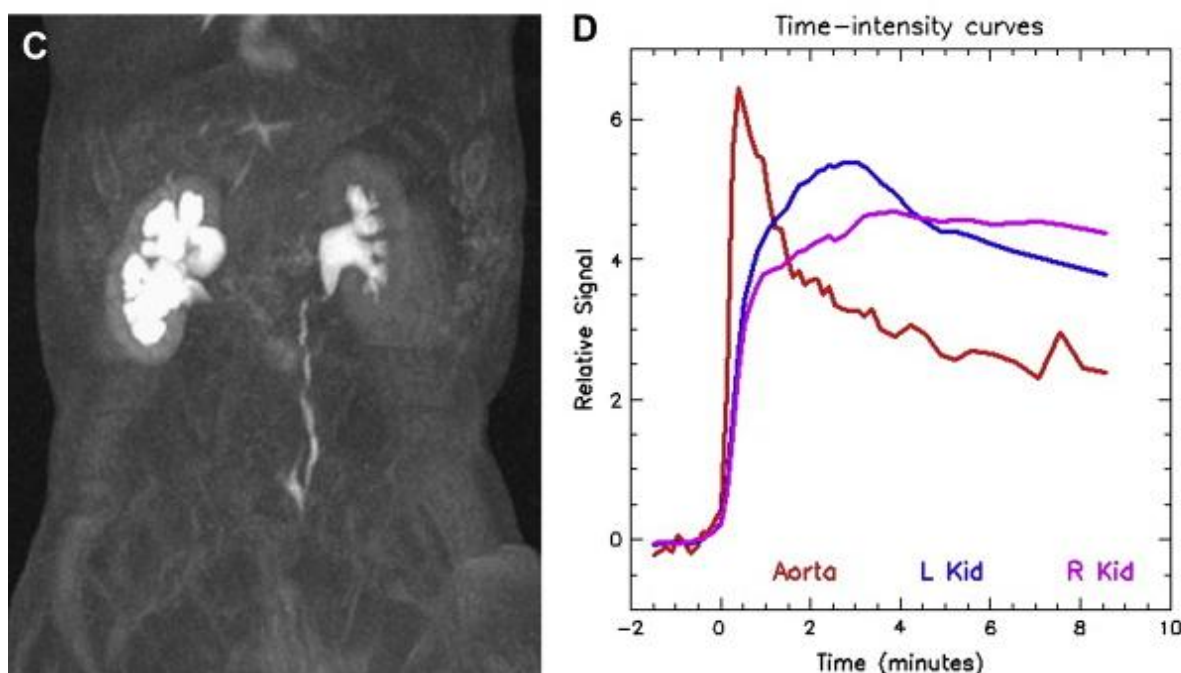


Рис.13. Результаты функциональной МРТ, обструктивный тип справа (оригинальная иллюстрация [115]).

Несмотря на огромные потенциальные возможности функциональной МРТ существуют важные ограничения широкого применения метода в клинической практике. К сожалению, отсутствие стандартизированных протоколов является основой ограничивающей точность и воспроизводимость результатов клинических исследований [117].

Одним из важных потенциальных преимуществ функционального МРТ является возможность исследования напряженности кислорода, уровня натрия, энергетического потребления в тканях в совокупности с деталями анатомии, что позволит изучать закономерности клеточного ответа на нарушение уродинамики в том числе и в области ПУС[118,119].

Таблица № 15 МРТ в диагностике обструкции ПУС

<p>ПОКАЗАНИЯ К МАГНИТО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ</p>	<p>ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МРТ МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АНАТОМИЧЕСКОЙ ДЕТАЛИЗАЦИИ ГИДРОНЕФРОЗА, ИССЛЕДОВАНИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ И ИССЛЕДОВАНИЯ УРОДИНАМИКИ В УСЛОВИЯХ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ</p>
--	---

14. УРОДИНАМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Внедрение в практику УЗИ существенно упростило выявление расширения верхних мочевых путей и достаточно быстро появилось понимание различий между большими размерами лоханки и обструкцией последних. Одним из способов дифференциальной диагностики в неоднозначных клинических ситуациях является уродинамическое исследование верхних мочевых путей, предложенное в 1973 году Whitaker[120,121]. Метод основан на определении разницы между внутрилоханочным давлением, измеряемым через предустановленный нефростомический дренаж, и внутрипузырным давлением на фоне перфузии жидкости со скоростью 10 мл/мин (рисунок 14).

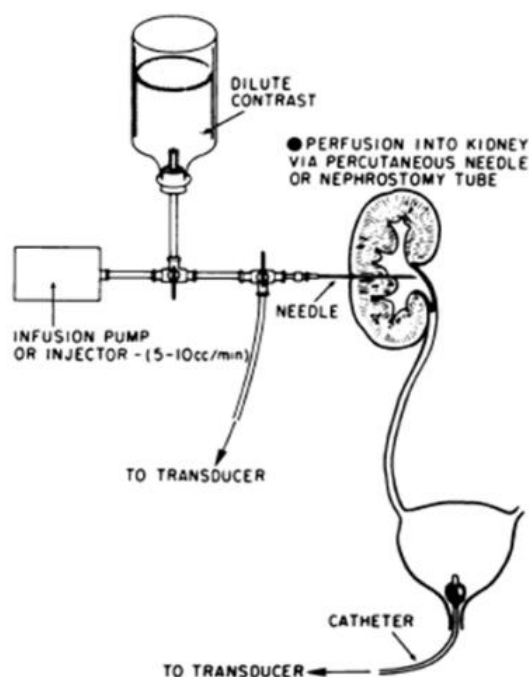


Рис.14. Тест Whitaker (иллюстрация из статьи Johnston RB, Porter C. The Whitaker test. *Urol J.* 2014 Jul 8;11(3):1727-30[122])

Проведенные Whitaker исследования позволили ему классифицировать 5 типов уродинамических моделей верхних мочевых путей.

1. Необструктивная система когда при давлении в мочевом пузыре менее 25 см. вод. ст. разница между лоханочным и пузырным давлением составляет менее 15. см. вод. ст.

2. Обструктивный вариант – при нормальном внутрипузырном давлении разница между лоханочным и внутрипузырным давлением превышает 22 см. вод. ст.

3. Гипертоничный мочевой пузырь – внутрипузырное давление выше 25 см. вод. ст., при этом разница между пузырным и внутрилоханочным давлением менее 15.см.вод.ст.

4. Сочетание обструкции верхних мочевых путей и гипертоничного мочевого пузыря, при этом отмечается повышение и абсолютных и относительных значений давления.

5. Сомнительная обструкция диагностируется при разнице давлений между лоханкой и мочевым пузырем в интервале от 15 до 22 см.вод.ст.

Лучшим доказательством востребованности метода является периодическое появление в литературе публикаций посвященных опыту использования теста Whitaker в клинике. Так Lupton et. all [123] доложили результаты применения метода у 143 пациентов. Авторы приводят сведения о сопоставимости полученных результатов теста Whitaker и диуретической ренографии в 72% случаев, и у 84% полученные данные определили дальнейшую лечебную тактику.

Тест Whitaker в течение 40 лет с момента своего появления вызывает споры о целесообразности его использования в диагностики обструкции верхних мочевых путей. Сам факт существования дискуссии демонстрирует, что несмотря на всю сложность и инвазивность метода он сохраняет свое место в линии диагностических методов определения обструкции. О роли метода нельзя сказать лучше чем сам автор: «Это не панацея от всех обструкций и его не следует использовать в качестве кратчайшего пути к быстрой диагностики. Тем не менее, каждому конкретному пациенту с трудной диагностической проблемой не должно быть отказано в исследовании, так как оно вполне может быть единственным в настоящее время средством формирования правильной лечебной тактики».

Таблица 16. Тест Whitaker в диагностике обструкции пиелоуретерального сегмента

<p>ПОКАЗАНИЯ К ВЫПОЛНЕНИЮ ТЕСТА WHITAKER</p>	<p>СОМНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МЕНЕЕ ИНВАЗИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, БО- ЛЕВОЙ СИНДРОМ НА ФОНЕ ОТРИЦА- ТЕЛЬНЫХ ДАННЫХ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ РЕОГРАФИИ, ВЫРАЖЕННАЯ ДИЛАТА- ЦИЯ С УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫМИ ДАННЫМИ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ РЕНО- ГРАФИИ</p>
---	---

15. БИХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОБСТРУКЦИИ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Диагностический комплекс при обструкции ПУС не всегда позволяет достоверно ответить на вопрос о необходимости хирургической коррекции. Получаемые данные радиоизотопных и ультразвуковых исследований не всегда однозначны и в ряде случаев требуют повторного выполнения исследований. Описанные проблемы определили необходимость поиска неинвазивного метода диагностики, который мог бы помочь в прогнозировании дальнейшей динамики дифференциальной почечной функции и определении оптимальных сроков хирургической коррекции. С этой целью были проведены оценки информативности исследования различных биохимических маркеров. Первыми маркерами, рассмотренными с точки зрения оценки их информативности при обструктивных уропатиях, были ацетил-бета-D-глюкозаминидаза и инсулин-подобный фактор роста [124,125]. Исследования не позволили выявить высокочувствительный маркер, уровень концентрации которого достаточно прочно коррелировал с обструкцией верхних мочевых путей.

В настоящее время к наиболее важным биомаркерами обструкции верхних мочевых путей относят: трансформирующий фактор роста-бета 1 (TGF- β 1), эпидермальный фактор роста (EGF), эндотелин-1 (ET-1), мочевые канальцевые ферменты (N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы (NAG), γ -глутамилтранспептидаза (GGT) и щелочная фосфатаза (ALP)) и микропротены (β 2 микроглобулина (β 2 M), микроальбумина (M.Alb) и micrototal белка (M.TP)).

В настоящей работе мы детально остановимся на роли TGF- β 1 в диагностике обструкции мочевых путей.

В 1997 году Palmer et al [126] впервые показали, что уровень мочевого трансформирующего фактора роста β (TGF- β 1) значительно выше у пациентов с обструкцией ПУС, чем у контрольной группы, что и послужило началом исследований TGF- β 1 как биохимического маркера обструкции верхних мочевых путей.

TGF- β 1 синтезируется эпителиальными клетками почечных канальцев, макрофагами и фибробластами интерстиция [127] и является основным модулятором процесса заживления после повреждения тканей [128], на фоне обструктивной уропатии на первый план выходит роль TGF- β 1 как профибротического цитокина [129-132].

Furness et al [133] исследовали уровень TGF- β 1 в пузырной и лоханочной моче детей с обструкцией ПУС и в контрольной группе здоровых детей. Среднее значение TGF- β 1 в пузырной моче оказалось в 4 раза выше у пациентов с обструкцией ВМП, чем в контрольной группе (195 ± 29 против 47 ± 7 pg/mg креатинина, $p < 0,001$). В группе детей с обструкцией ПУС уровень TGF- β 1 в лоханочной моче оказался в два раза выше, чем в пробах взятых из мочевого пузыря (378 ± 86 pg/mg креатинина ($p = 0,02$)). Авторы сделали вывод о том, что TGF- β 1 является маркером обструкции ВМП с чувствительностью более 90%, и прогнозируют, что проведение дальнейшего изучения, позволит использовать его в качестве дополнительного неинвазивного теста в диагностике обструкции ПУС у детей.

El-Sherbiny et al [125] в 2002 году опубликовали результаты, дополнившие исследование Furness et al. Авторы измеряли уровень TGF- β 1 в моче пузырной и лоханочной пациентов, которым выполнялась пиелопластика, повторное изучение показателей пузырной мочи выполняли через три месяца после операции. Контрольную группу составили дети с необструктивными, по данным радиоизотопного исследования, расширениями верхних мочевых путей и больные с остаточным гидронефрозом, по поводу которого год назад и более

выполнялась успешная пиелопластика. Проведенные исследования выявили существенное увеличение уровня TGF- β 1 в моче детей с обструктивными формами расширения верхних мочевых путей по сравнению с детьми, имевшими необструктивные варианты расширения ЧЛС. При этом чувствительность метода оставила 80%, а специфичность 82%. Авторы отметили снижение уровня TGF- β 1 в моче после успешной пиелопластики и предположили возможность использования в дальнейшем этого параметра для дополнительной оценки эффективности операции.

Almodhen [134] проспективно оценил роль концентрации TGF- β 1 у новорожденных с изолированным пренатально диагностированным односторонним гидронефрозом, дизайн исследования позволил изучать однородные группы и свести к минимуму последствия смешанных факторов. Были изучены уровни TGF- β 1 у пациентов, которым выполнялась пиелопластика, и у детей, находившихся под динамическим наблюдением. В группе наблюдения снижение степени гидронефроза по данным реносонографии было ассоциировано с параллельным снижением уровня концентрации TGF- β 1 в пузырной моче. Эта корреляция может иметь важное значение в дальнейшем при наблюдении за пациентами с антенатальным гидронефрозом.

Чувствительность теста в исследовании Almodhen et al (82%) оказалась ниже, чем сообщили Furness et al (92%)[133], что авторы объяснили разницей в структуре контрольной группы. Furness et al и соавторы включили в контрольную группу детей без расширения ВМП. Подтверждением этого является чувствительность полученная в исследовании El-Sherbiny et al [125], авторы сообщили об аналогичной чувствительности теста при использовании контрольной группы детей с дилатационной, но необструктивной патологией верхних путей.

В своей работе Almodhen et al не обнаружил связь между уровнем ДПФ и уровнем концентрации TGF- β 1 в пузырной моче, что соответствует данным полученным ранее [135]. Авторы подчеркивают, что исследование подтверждает роль концентрации TGF- β 1 в пузырной моче в качестве дополнительного

полезного неинвазивного теста, который значительно коррелирует с степенью гидронефроза по SFU, но не может предсказать вероятности необходимости пиелопластики.

Одновременно с Almodhen et al в 2009 году Sager et al и соавторы [136] опубликовали данные об исследовании концентрации TGF- β_1 в пузырной и лоханочной моче у 19 детей с врожденным односторонним гидронефрозом до и после операции и данные о концентрации TGF- β_1 в пузырной моче 19 здоровых детей. Авторы сообщили о существенном увеличении концентрации TGF- β_1 в лоханочной моче ($122,3 \pm 43,9$ pg/ml) и пузырной моче ($95,2 \pm 16,8$ pg/ml) у больных с врожденным гидронефрозом по сравнению с концентрацией TGF- β_1 в пузырной моче детей контрольной группы ($35,8 \pm 16,2$ pg/ml.). Через три месяца после пиелопластики изучали концентрацию TGF- β_1 в пузырной моче и выявили существенное ее снижение ($95,2 \pm 16,8$ pg/ml против $48,7 \pm 13,1$ pg/ml). Все это позволило авторам предположить, что концентрация TGF- β_1 в пузырной моче выше 39,75 pg/ml в 4,25 раза повышает риск наличия у ребенка обструктивного гидронефроза и определяет высокую вероятность необходимости пиелопластики.

Подводя итоги двух десятилетий изучения патофизиологии обструктивных уропатий и параллельного изучения TGF- β_1 и других биомаркеров, Chevalier [132] в 1996 году писал о необходимости проведения обширных многоцентровых исследований для уточнения чувствительности, специфичности и прогностической ценности биомаркеров, в том числе, TGF- β_1 .

Спустя 15 лет была опубликована новая обзорная статья [137], посвященная роли мочевых биомаркеров в диагностике антенатально выявленного одностороннего гидронефроза. Авторы указывают на потенциальную диагностическую ценность исследования концентрации TGF- β_1 в моче. Оценивая существующий уровень знания, датские исследователи вынуждены вновь указывать на недостаточное количество существующих исследований.

16. ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОБСТРУКЦИЕЙ ПУС

Выше мы детально остановились на современных принципах диагностики обструкции ПУС у детей, описав роль различных методов визуализации на всех этапах развития ребенка, начиная от антенатального периода. Несмотря на существование огромного количества публикаций, посвященных данной проблеме нет единого общепринятого диагностического алгоритма, особенно касающегося тех случаев обструкции, которые являются пограничными в части выбора между пиелопластикой и дальнейшим динамическим наблюдением. Мы суммируя приведенные выше данные позволили себе предложить нижеприведенный вариант последовательности диагностических тестов при подозрении на обструкцию ПУС у детей (рисунок 15).

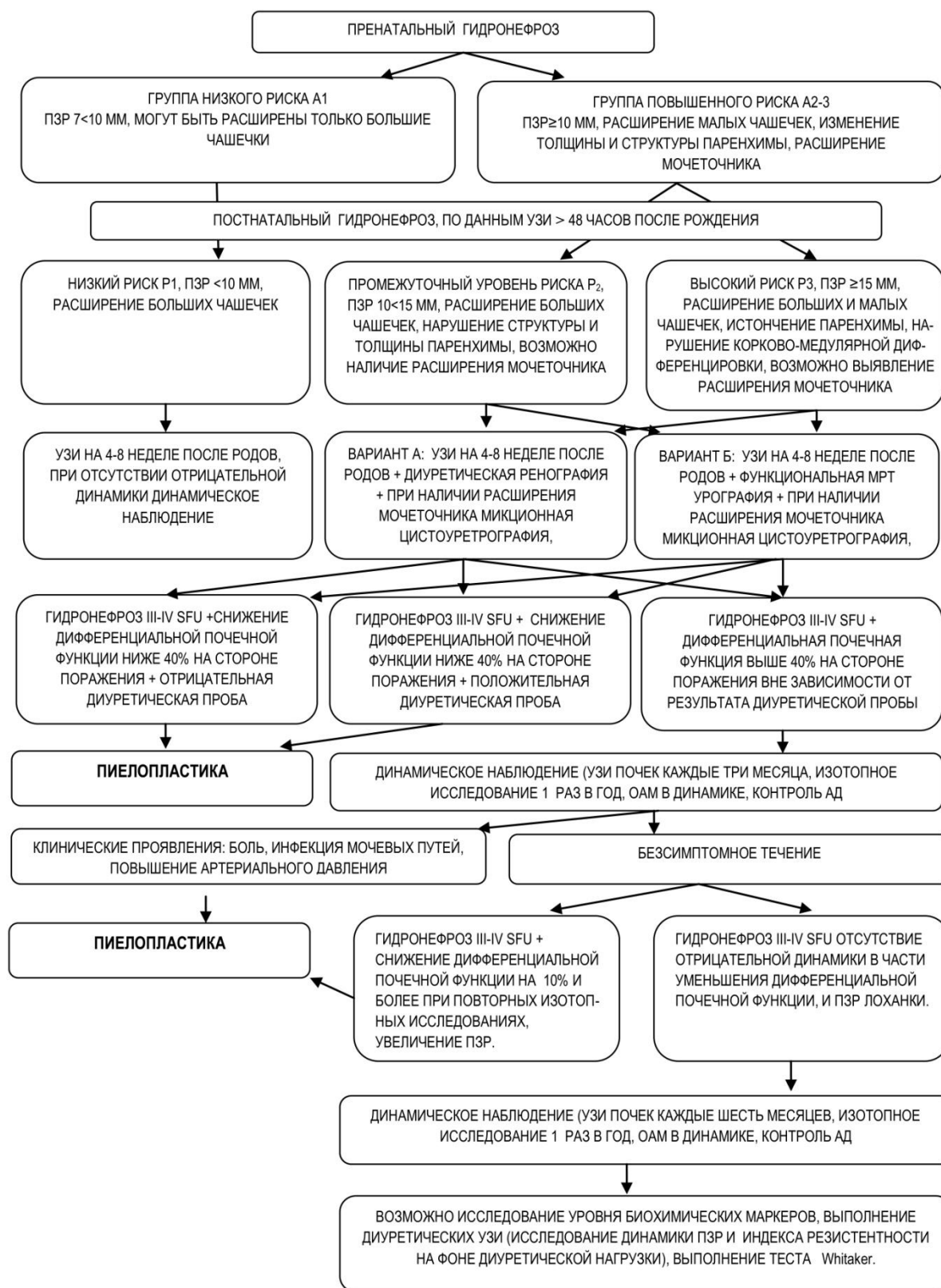


Рис.15. Диагностический алгоритм обструкции ПУС у детей

Литература

1. Детская хирургия: национальное руководство / под ред. Ю.Ф.Исакова. – М.: ГЕОТАР - Медиа, 2009. -1168 с.
2. Pediatric Surgery/ edited by A. G. Coran, A. Caldamone, N. S. Adzick[et al]. - 7th Edition-Elsevier Health Sciences, 2012.-848p.
3. Campbell-Walsh Urology / edited by J.A.Wein,L.R. Kavoussi, A.W. Partin A. [et al.]. -11th Edition.- Elsevier Health Sciences, 2016. - 4176 p.
4. Koff S.A. Pathophysiology of ureteropelvic junction obstruction. Clinical and experimental observations / S.A. Koff // Uro.l. Clin. North Am.- 1990.- Vol.17.-P. 263-272.
5. Tulp N. Observationes medicae / N. Tulp. - Apud D. Elsevirium, 1672. - 392 p.
6. Ашкрафт К.Е. Детская хирургия: в 3 т. Т 2/ К.Е. Ашкрафт., Т.М. Холдер.– СПб., 1997.- 387 с.
7. Murphy LJT: The History of Urology / C.C. Thomas. - Springfield, Ill, 1997. – 197 p.
8. Surgical Diseases of the Kidney and Ureter: Vol. 1 of 2. /Morris. –Forgotten Books, 1902. - 406p.
9. Douglas R. Surgical diseases of abdomen. / R. Douglas –Philadelphia: P. Blakiston`s son & co, 1909. – 517p.
10. Заболевания почек и мочевых путей / под ред. Пытель Ю.А.- М., 1969.- 712 с.
11. Albarran J. L'hypertrophie compensatrice en pathologie rénale /J. Albarran // Presse. Med.-1899.- Vol. 7. - P.85—87.
12. Hinman F. Experemental hydronephrosis: Repaer following ureterocystostomy in white rats with complete ureteral obstruction/ F. Hinman //J. Urol.-1919.-Vol.3. - P.147-152.
13. Hinman F. Experimental hydronephrosis: the effect of changes in blood pressure and in blood flow on its rate of development ii. Partial Obstruction of the Renal Artery: Diminished Blood Flow; Diminished Intrarenal Pressure and Oliguria/ F. Hinman, A.B. Hepler// Arch. Surg., 1925. - Vol.11, №.5.- P. 649-659.

14. Donald I. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound/ I. Donald, J. Macvicar, T.G. Brown // Lancet. – 1958. – Vol. 7, №1. – P.1188-1195.
15. Prenatal ultrasound has led to earlier detection and repair of ureteropelvic junction obstruction / S.A. Capello, B.A. Kogan, L.J. Giorgi[et al.] //J. Urol.- 2005. –Vol. 174, №4, Pt. 1.- P. 1425-1428.
16. Are modern imaging techniques over diagnosing ureteropelvic junction obstruction /J.S. Wiener, G.K. Emmert, H.G.Mesrobian [et al.]//J. Urol.- 1995.- Vol.154,№2, Pt. 2.-P. 659-661.
17. Postnatal diagnosis and outcome of urinary tract abnormalities detected by antenatal ultrasound /J.C.Tam, E.M.Hodson, K.K.Choong [et al.] // Med. J. Aust. – 1994. – Vol.160. – P.633-637.
18. Does early detection of ureteropelvic junction obstruction improve surgical outcome in terms of renal function?/B. Chertin,A. Fridmans, M. Kniznik [et al.]//J. Urol.- 1999.-P.1037-1040.
19. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis /H.T. Nguyen, C.D. Herndon, C. Cooper [et al.]//Journal of Pediatric Urology.- Vol. 6, № 3.-P.212 – 231.
20. Incidence, diagnosis and treatment of children's congenital abnormalities of the kidney and urinary tract detected in ultrasound screening / B.Zhang, H.Wang, N.Sun[et al.]// Zhonghua Er Ke Za Zhi.–2011. – Vol.49,№ 7.-P.534-538.
21. ParkJ.M. The pathophysiology of UPJ obstruction. Current concepts /J.M. Park, D.A. Bloom //Urol. Clin. North. Am. – 1998.-Vol.25, №2.-P.161-169.
22. Mutations in 12 known dominant disease-causing genes clarify many congenital anomalies of the kidney and urinary tract /D-Y. Hwang, G.C. Dworschak, S. Kohl [et al.] //Kidney international. –2014- Vol.85, №6.- P.1429-1433.
23. Niedzielski J.K. Innervation of narrowed segment of upper ureter in children with ureteropelvic junction obstruction / J.K. Niedzielski // J. Pediatric Surg. -2005.- Vol.40.-P.1219.

24. Ureteral structure and ultrastructure: Part II. Congenital ureteropelvic junction obstruction and primary obstructive megaureter / M.K. Hanna, R.D. Jeffs, J.M. Sturgess [et al.] // J. Urol. - 1976. - Vol. 116. - P. 725-730.
25. Seremetis G.M. TGF-beta mRNA expression in the renal pelvis after experimental and clinical ureteropelvic junction obstruction / G.M. Seremetis, M. Maizels // J. Urol. - 1996. - Vol. 156. - P. 261-266.
26. Role of angiotensin in the congenital anomalies of the kidney and urinary tract in the mouse and the human / E. Yerkes, H. Nishimura, Y. Miyazaki [et al.] // Kidney Int. 67. - 1998. - P. 75-77
27. How They Begin and How They End / J.C. Pope, J.W. Broch, M.C. Adams [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. - 1999. - Vol. 10. - P. 2018-2028.
28. Chen F. Genetic and Developmental Basis for Urinary Tract Obstruction / F. Chen // Pediatric nephrology. - 2009. - Vol. 24, № 4. - P. 1621-1632.
29. Microanatomy and morphometry of the "obstructed" renal pelvis in asymptomatic infants / N.T. Starr, M. Maizels, P. Chou [et al.] // J. Urol. - 1992. - Vol. 148, № 2, Pt. 2. - P. 519-24.
30. Structural changes of collagen components and diminution of nerves in congenital ureteropelvic junction obstruction / M. Murakumo, K. Nonomura K, T. Yamashita [et al.] // J. Urol. - 1997. - Vol. 157, № 5. - P. 1963-1968.
31. Collagen studies for pediatric ureteropelvic junction obstruction / J.Y. Yoon, J.C. Kim, T.K. Hwang [et al.] // Urology. - 1998. - Vol. 52, № 3. - P. 494-497.
32. Collagen-to-smooth muscle ratio helps prediction of prognosis after pyeloplasty / W.J. Kim, S.J. Yun, T.S. Lee [et al.] // J. Urol. - 2000. - Vol. 163, № 4. - P. 1271-1275.
33. Structural changes of smooth muscle in congenital ureteropelvic junction obstruction / M. Hosgor, I. Karaca, C. Ulukus [et al.] // J. Pediatr. Surg. - 2005. - Vol. 40, № 10. - P. 1632-1636.
34. Structural alterations of the smooth muscle and of the EGFR expression and C-kit in congenital pyeloureteral stenosis. Relationship with its pathogenesis / Cruz V. Vargas, A. García Ceballos, C. Ruiz Hierro [et al.] // Cir. Pediatr. - 2010. - Vol. 23, № 2. - P. 82-87.

35. The roles of extracellular matrix proteins, apoptosis and c-kit positive cells in the pathogenesis of ureteropelvic junction obstruction / S.K. Özel, H. Emir, S. Dervişoğlu[et al.]/ J. Pediatr. Urol. - 2010. –Vol. 6, №2. – P.125-129.
36. Aberrant differentiation of urothelial cells in patients with ureteropelvic junction obstruction / T. Hou, X. Yang, B. Hai[et al.]/ J. Clin. Exp. Pathol. int. – 2014. –Vol.15, №9. – P.5837-5845.
37. Solari V. Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction / V. Solari, A.P. Piotrowska, P. Puri //J. Urol. – 2003. – Vol.70. – P. 2420–2422.
38. Yang X. The expression of Cajal cells at the obstruction site of congenital pelvi-ureteric junction obstruction and quantitative image analysis /X. Yang, Y.Zhang, J.Hu// J. Pediatr. Surg. – 2009. – Vol.44, №12. – P.2339-2342.
39. Changes in interstitial cell of Cajal-like cells density in congenital ureteropelvic junction obstruction / P. Koleda,W. Apoznanski, Z.Wozniak[et al.] // Urol. Nephrol. Int. – 2012. – Vol.44, №1. – P.7-12.
40. The distribution of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction / W. Apoznanski, P. Koleda, Z. Wozniak[et al.] // Urol. Nephrol. Int. - 2013. – Vol.45, № 3. – P. 607-612.
41. Smooth muscle cell apoptosis and defective neural development in congenital ureteropelvic junction obstruction / A.M. Kajbafzadeh, S. Payabvash, A.H. Salmasi[et al.]/ J. Urol. – 2006. – Vol.176, № 2. – P. 718-723.
42. The roles of extracellular matrix proteins, apoptosis and c-kit positive cells in the pathogenesis of ureteropelvic junction obstruction / S.K. Özel, H. Emir, S. Dervişoğlu [et al.]/J. Pediatr. Urol. - 2010. – Vol.6, № 2. - P.125-129.
43. Extracellular matrix degradation and reduced neural density in children with intrinsic ureteropelvic junction obstruction /C. Kaya, G. Bogaert,D. de Ridder[et al.]/ Urology. - 2010. - Vol.76, № 1. – P.185-189.
44. Zeltser I.S.The incidence of crossing vessels in patients with normal ureteropelvic junction examined with endoluminal ultrasound / I.S. Zeltser, J.B. Liu, D.H. Bagley // J. Urol. - 2004.- Vol.172, Issue 6. – P.2304-2307.

45. Sampaio F. J. Renal artery: anatomic study for surgical and radiological practice / F.J. Sampaio, M.A. Possos // Surg. Radiol. Anat.-1992.-Vol. 14. – P. 113-117.
46. Functional assessment of crossing vessels as etiology of ureteropelvic junction obstruction/J.M. Stern, S.Park, J.K. Anderson[et al.]// Urology. – 2007. – Vol.69, № 6. – P.1022-1024.
47. Stewart H.H. A new operation for the treatment of hydronephrosis in association with a lower polar (or aberrant) artery / H.H. Stewart // British Journal of Surgery.-1947.-Vol.35,№ 137. – P.51-57.
48. The absence of crossing vessels in association with ureteropelvic junction obstruction detected by prenatal ultrasonography /J.H. Ross, R. Kay, N.C. Knipper[et al.]//J. Urol. – 1998. – Vol.160. – P.973-975.
49. Ureteropelvicjunctionobstructioninchildren: twovariantsofthesamecongenitalanjmaly? /H.P. BragaLuis, A. Liard, B. Bachy[et al.]// InternationalBraz.J.Urol. -2003. – Vol. 29, № 6. –P.528-534.
50. RooksV.J.Extrinsicureteropelvicjunctionobstructionfromacrossingrenalvessel: demographyandimaging /V.J. Rooks, R.L. Lebowitz // Pediatr. Radiol. - 2001.–Vol. 31, № 2. – P.120-124.
51. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcomee: a meta-analysis / R.S. Lee, M. Cendron, D.D. Kinnamon [et al.]// Pediatrics. - 2006. – Vol.118, № 2. – P.586-593.
52. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis / H.T. Nguyen, C.D. Herndon, C. Cooper[et al.]// J. Pediatr. Urol. – 2010. –Vol.6, № 3. –P.212-231.
53. Sargent M.A. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? /M.A. Sargent // Pediatr.Radiol. - 2000. – Vol. 30, № 9. – P.587-593.
54. Fernbach S.K.Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology / S.K. Fernbach, M. Maizels, J.J. Conway// Pediatr. Radiol. – 1993. – Vol.23, № 6. – P.478-480.

55. Onen A. An alternative grading system to refine the criteria for severity of hydronephrosis and optimal treatment guidelines in neonates with primary UPJ-type hydronephrosis / A. Onen // J. Pediatr. Urol. – 2007. – Vol.3, № 3. – P.200-205.
56. Dhillon H.K. Prenatally diagnosed hydronephrosis: the Great Ormond Street experience. / H.K. Dhillon // Br. J. Urol. – 1998.–Vol. 81,(Suppl. 20). - P.39-44.
57. Antenatally detected pelviureteric junction obstruction. Is non-operation safe? / N.P. Madden, D.F. Thomas, A.C. Gordon[et al.]// Br. J. Urol. – 1991. – Vol. 68, № 3. - P.305-310.
58. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system) / H.T. Nguyen, C.B. Benson, B. Bromley [et al.] // J. Pediatr. Urol. – 2014. – Dec. – Vol. 10, № 6. – P.982-998.
59. Diagnostic accuracy of renal pelvic dilatation for detecting surgically managed ureteropelvic junction obstruction / C.S. Dias, J.M. Silva, A.K. Pereira[et al.]// J. Urol. – 2013. – Vol.190, № 2. –P.661-666.
60. Crooks K.K. Giant hydronephrosis in children / K.K. Crooks, W.H. Hendren, R.C. Pfister// J. Pediatr. Surg. – 1979. – Vol. 14, № 6. – P.844-850.
61. Hu G. Giant hydronephrosis secondary to ureteropelvic junction obstruction in adults: report of a case and review of literatures / G. Hu, M. Luo, Y. Xu // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 4715-4717.
62. Prenatal diagnosis of unilateral hydronephrosis with early postnatal obstruction / J. Mandell, H.W. Kinard, C.A. Mittlestedt[et al.]// J. Urol. – 1984. – Vol. 132, № 2. - P.3003-3307.
63. Valayer J. Hydronephrosis due to pelviureteric junction in infancy / J. Valayer, G. Adda // J. Pediatric Surg. – 1976. – Vol. 11. – P.57-60.
64. Кучера Я. Хирургия гидронефроза и уретерогидронефроза / Я.Кучера. - Прага.: Государственное издательство медицинской литературы, 1963.-221 с.
65. Giant hydronephrosis due to ureteropelvic junction obstruction: A rare case report, and a review of the literature / Q-F.Wang, G. Zeng, L. Zhong [et al.]// Molecular and Clinical Oncology. - 2016. – Vol. 5, № 1. - P.19-22.

66. Metcalfe P.D. Symptomatic versus asymptomatic pyeloplasties: A single institution review / P.D. Metcalfe, M. Assmus, D. Kiddoo // Canadian Urological Association Journal. - 2014 – Vol. 8. – P. 428-431.
67. Shokeir A.A. Renal colic: pathophysiology, diagnosis and treatment / A.A. Shokeir // Eur. Urol. – 2001. – Vol. 39. - P. 241-249.
68. Сизонов В.В. Роль конфликтного сосуда в обструкции пиелoureterального сегмента у детей / В.В. Сизонов, М.И. Коган // Детская хирургия. – 2011. - №6. – С. 25-29.
69. Belman A.B. Ureteropelvic junction obstruction as a cause for intermittent abdominal pain in children / A.B. Belman // Pediatrics. – 1991. – Vol. 88. – P. 1066-1069.
70. Detection of crossing vessels in pediatric ureteropelvic junction obstruction: Clinical patterns and imaging findings / A.D. Weiss, S. Kadakia, R. Kurzweil [et al.] // Journal of Pediatric Urology. – 2015. - Vol. 11, № 4. – P. 173-173.
71. Is antibiotic prophylaxis necessary in infants with obstructive hydronephrosis? / S.H. Song, S.B. Lee, Y.S. Park [et al.] // J. Urol. – 2007. – Vol. 177, № 3. – P. 1098-1101.
72. Nonrefluxing neonatal hydronephrosis and the risk of urinary tract infection / J.H. Lee, H.S. Choi, J.K. Kim [et al.] // J. Urol. - 2008. – Vol. 179, № 4. – P. 1524-1528.
73. Zareba P. Risk factors for febrile urinary tract infection in infants with prenatal hydronephrosis: comprehensive single center analysis / P. Zareba, A.J. Lorenzo, L.H. Braga // J. Urol. - 2014. – Vol. 191, № 5. – P. 1614-1618.
74. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in antenatal hydronephrosis / L.H. Braga, H. Mijovic, F. Farrokhyar [et al.] // Pediatrics. – 2013. – Vol. 131, № 1. – P. 251-261.
75. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study / E.H. Garin, F. Olavarria, V. Garcia Nieto [et al.] // Pediatrics. - 2006. – Vol. 117. – P. 626-632.
76. . Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial / G. Montini, L. Rigon, P. Zucchetta [et al.] // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122. - P. 1064-1071.

77. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children /J.C. Craig, J.M. Simpson, G.J. Williams[et al.]// N. Engl. J. Med. - 2009. – Vol. 361. - P.1748-1759.
78. Revised guidelines on management of antenatal hydronephrosis /A. Sinha, A. Bagga, A. Krishna [et al.] // Indian Journal of Nephrology. - 2013. – Vol. 23, № 2. – P.83-97.
79. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU / R. Stein, H.S. Dogan, P. Hoebeke [et al.] // Eur. Urol. - 2015. – Vol. 67, № 3. – P. 546-558.
80. Ureteropelvic obstruction in children: Experiences with 109 cases / P.P. Kelalis, O.S. Culp, G.B. Stickler [et al.] // J. Urol. – 1971. – Vol. 106. – P.418-422.
81. Williams D.I.The prognosis of pelviureteric obstruction in childhood: A review of 190 cases / D.I. Williams, M.M. Kenawi // Eur. Urol. – 1976. –Vol. 2. – P.57-63.
82. AhmadAlShare. Гидрокаликонефроз у детей: особенности диагностики и лечения: дис. ... док. мед:AhmadAlShare. – Кишинев, 2007.-111 с.
83. Barratt T.M. Pediatric Nephrology /T.M. Barratt, E.D. Avner, W.E. Harmon, - 4th ed. - Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999. – P. 1010.
84. Hypertension is an indication for surgery in children with ureteropelvic junction obstruction /D. Waard, P. Dik, M.R. Lilien [et al.] // J.Urol. - 2008. – Vol. 179, № 5. – P.1976-1978.
85. Дворяковский И.В.Эхография внутренних органов у детей / И.В.Дворяковский. – М.: Рос. ассоц. врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии, 1994. – 455 с.
86. Postnatal management of infants with antenatally detected hydronephrosis / N. Aksu, O. Yavaşcan, M. Kangin[et al.] // Pediatr. Nephrol. - 2005. – Vol. 20, № 9. – P.1253-1259.
87. Wiener J.S.Optimal timing of initial postnatal ultrasonography in newborns with prenatal hydronephrosis /J.S. Wiener, S.M. O'Hara // J. Urol. – 2002. – Vol.168,№4, Pt. 2. - 1826-1829.
88. Postnatal investigation and outcome of isolated fetal renal pelvis dilatation /P. Masson, G. De Luca, N. Tapia [et al.] //Arch. Pediatr. - 2009. – Vol.16, № 8. – P.1103-1110.

89. Dias C.S. Diagnostic accuracy of renal pelvic dilatation for detecting surgically managed ureteropelvic junction obstruction /C.S. Dias, J.M. Silva, A.K. Pereira [et al.] // J. Urol. - 2013. – Vol. 190, (Suppl. 2). – P.661-666.
90. Dhillon H.K. Prenatally diagnosed hydronephrosis: the Great Ormond Street experience / H.K. Dhillon// Br. J. Urol. – 1998. – Vol.81, № 2. - P.39-44.
91. Postnatal management of antenatally diagnosed ureteropelvic junction obstruction / A.Ismail, A. Elkholy, O. Zaghmout [et al.] // J. Ped. Urol. - 2006. –Vol. 2. –P.163-168.
92. Imaji R. Calyx to parenchyma ratio in pelvi-ureteric junction obstruction / R. Imaji, P.A. Dewan // BJU Int. - 2002. – Vol. 89, № 1. - P.73-77.
93. Evaluation of sonographic renal parenchymal area in the management of hydronephrosis /L.V.Rodríguez, J. Lock, W.A. Kennedy [et al.] // J.Urol. – 2001. – Vol. 165, № 2. – P.548-551.
94. Ramesh B. Pelvis/cortex ratio: A sonographic marker of pelvi ureteric junction obstruction in children /B. Ramesh, V.V Sai// Indian J. Urol. – 2010. – Vol. 26, № 4. – P. 494–496.
95. Ларионов И.И. Диуретическое УЗИ почек у детей – новый метод диагностики обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента / И. И. Ларионов, А.И. Демин, В.М. Кузнецов // VIII Всероссийский съезд урологов. –Свердловск, 1988. - С.136.
96. Diagnostic accuracy of color Doppler sonographic study of the ureteric jets in evaluation of hydronephrosis / J.Jr. Bessa, F.T. Dénes, M.C. Chammas[et al.] // J. Pediatr. Urol. - 2008. –Vol. 4, № 2. - P. 113-117.
97. Palmer J.M. Diuretic Enhanced Duplex Doppler Sonography in 33 Children Presenting with Hydronephrosis: A Study of Test Sensitivity, Specificity and Precision/J.M.Palmer, M. DiSandro// J.Urol. - 1995. –Vol. 154, № 5. –P.1885-1888.
98. Renal diuretic duplex Doppler sonography in childhood hydronephrosis /D. Akata, M. Haliloglu, M. Caglar [et al.] // Acta. Radiol.- 1999. – Vol. 40, № 2. – P. 203-206.

99. Liepe K. Canrenal doppler sonography replace diuretic radionuclide renography in infants with hydronephrosis?/ K. Liepe, H. Taut-Sack//Turk.J.Pediatr. – 2006. –Vol. 48, № 3. – P.221-227.
100. Consensus on diuresis renographyfor investigating the dilated upper urinary tract / P. O,Reilly, M. Aurell, K. Britton [et al.] //J.Nucl.Med. – 1996. –Vol. 37, №11 - P.1872-1876.
101. Gordon I.Auspices of Paediatric Committee of European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for standard and diuretic renogram in children /I. Gordon, A. Piepsz, R. Sixt // Eur.J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2011. – Vol. 38, № 6. – P.1175-1188.
102. Shulkin B.L.Procedure guideline for diuretic renography in children 3.0. /B.L Shulkin, G.A. Mandell, J.A. Cooper [et al.] // J. Nucl. Med. Technol. - 2008. – Vol. 36, № 3. - P.162-168.
103. Consensus report on quality control of quantitative measurements of renal function obtained from renogram: International Consensus Committee from the Scientific Committee of Radionuclides in Nephrourology / A.Prigent, P. Cosgriff, G.F. Gates [et al.] // Semin. Nucl. Med. – 1999. – Vol. 91. – P.46–59.
104. Supranormalrenographic differential renal function in congenital hydronephrosis: fact, not artifact /G. Capolicchio, R. Jednak, L. Dinh [et al.]// J. Urol. – 1999. – Vol. 161. – P.1290-1294.
105. Increased nephron volume is not a cause of supranormal renographic differential renal function in patients with ureteropelvic junction obstruction/ W.S. Ham, H.J. Jeong, S.W. Han [et al.]// J.Urol. – 2004. – Vol. 172, № 3. - P.1108-1110.
106. The change in renal function in the supranormal hydronephrotic kidney after pyeloplasty / C. Song, H. Park, S. Park [et al.]// BJU Int. – 2007. –Vol. 99, № 6. – P.1483-1486.
107. The prognostic value of relative renal function greater than 51% in the pelvi-uretericjunction-obstructed kidney on 99mtechnetium mercaptoacetyltriglycine study/ D. Ben-Meir, J.M. Hutson, S. Donath [et al.]// J. Pediatr. Urol. – 2007. - Vol. 3, №3. – P.184-188.

108. Babu R.F+0 diuretic protocol is superior to F-15 and F+20 for nuclear renogram in children / R. Babu, D. Venkatsubramaniam, E. Venkatachalapathy // Indian Journal of Urology. – 2015. – Vol. 31, № 3. – P. 245-248.
109. Coexisting ureteropelvic junction obstruction and vesicoureteral reflux: diagnostic and therapeutic implications /J.G. Hollowell, H.G. Altman, H.M. Snyder 3rd [et al.]/J. Urol. – 1989. – Vol.142, № 2, Pt. 2. – P.490-493.
110. Does every patient with ureteropelvic junction obstruction need voiding cystourethrography? /Y.S. Kim, S.H. Do, C.H. Hong[et al.]/ J.Urol. – 2001. – Vol. 165, № 6,Pt. 2. – P. 2305-2307.
111. Revised guidelines on management of antenatal hydronephrosis /A. Sinha, A. Bagga, A. Krishna[et al.] // Indian Journal of Nephrology. - 2013. – Vol. 23, № 2. – P.83-97.
112. Детская хирургия: национальное руководство / под ред. Ю.Ф.Искакова, А.Ф.Дронова. – М.: ГЕОТАР - Медиа,2009. - 1168 с.
113. Helical computed tomography for identification of crossing vessels in ureteropelvic junction obstruction-comparison with operative findings / H.S.Khaira, J.F. Platt, R.H. Cohan [et al.]/ Urology. – 2003. – Vol. 62, № 1. – P. 35-39.
114. Dynamic MR urography in children with uropathic disease with a combined 2D and 3D acquisition protocol—comparison with MAG3 scintigraphy [Электрон. ресурс] / A. Boss, P. Martirosian, J. Fuchs [et al.] // The British Journal of Radiology. – 2014. - Vol. 87, № 1044.– Режим доступа: <http://doi.org/10.1259/bjr.20140426> [21.09.2016].
115. Renal transit time with MR urography in children / R.A. Jones, M.R. Perez-Brayfield, A.J. Kirsch [et al.]/ Radiology. – 2004. –Vol. 233. –P. 41-50.
116. Grattan-Smith J.D.Magnetic resonance urography in children / J.D. Grattan-Smith, R.A. Jones // Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am. – 2008. – Vol. 16, № 3. - P. 515-531.
117. Measurement of glomerular filtration rate with magnetic resonance imaging: principles, limitations, and expectations /N. Grenier, I. Mendichovszky, B.D. de Senneville [et al.]/Semin. Nucl. Med. – 2008. – Vol. 38, № 1. – P. 47-55.

118. Detection of evolving acute tubular necrosis with renal ^{23}Na MRI: studies in rats /N. Maril, R. Margalit, S. Rosen[et al.]//Kidney Int. – 2006. – Vol. 69, № 4. – P.765-768.
119. Reduced oxygenation in diabetic rat kidneys measured by T2* weighted magnetic resonance micro-imaging / J. Edlund, P. Hansell, A. Fasching [et al.]//Adv. Exp. Med. Biol. – 2009. –Vol. 645. – P.199-204.
120. Whitaker R.H. Methods of assessing obstruction in dilated ureters / R.H. Whitaker // Br. J. Urol. – 1973. –Vol. 45, № 1. – P. 15-22.
121. Whitaker R.H. The Whitaker test / R.H. Whitaker // Urol. Clin. North. Am. – 1979. –Vol. 6, № 3. – P. 529-539.
122. Johnston R.B.The Whitaker test / R.B. Johnston, C. Porter // Urol. J. – 2014. –Vol. 8,11, № 3. – P.1727-1730.
123. Lupton E.W.The Whitaker test: 35 years on / E.W. Lupton, N.J. George // BJU Int. – 2010. –Vol. 105, № 1. – P. 94-100.
124. Bottinger E.P. TGF- β signaling in renal disease /E.P. Bottinger, M. Bitzer// J. Am. Soc. Nephrol.- 2002. –Vol. 13, № 10.- P. 2600-2610.
125. Role of Urinary Transforming Growth Factor- β 1 Concentration in the Diagnosis of Upper Urinary Tract Obstruction in Children /M.T. El-Sherbiny, O.M. Mousa, A.A. Shokeir [et al.]// J. Urol. – 2002. –Vol. 168, № 4. -P. 1798-1800.
126. Urine levels of transforming growth factor-beta 1 in children with ureteropelvic junction obstruction / L.S. Palmer,M. Maizels, W.E. Kaplan [et al.]// Urology. – 1997. –Vol. 50, №5.- P.769-773.
127. Misseri R.Mediators of fibrosis and apoptosis in obstructive uropathies / R. Misseri, K.K. Meldrum // Curr. Urol. Rep. – 2005. –Vol. 6, № 2. – P.140-145.
128. Pelvi-ureteric junction obstruction in children: the role of urinary transforming growth factor-beta and epidermal growth factor / M.A. Taha, A.A. Shokeir, H.G. Osman [et al.]// BJU Int. – 2007. –Vol. 99, № 4. – P.899-903.
129. Chronic unilateral ureteral obstruction is associated with interstitial fibrosis and tubular expression of transforming growth factor-beta /E.J. Wright, A.P.McCaffrey, E.D. Robertson [et al.]// Lab. Invest. – 1996. –Vol. 74, № 2. – P.528-537.

130. Seremetis G.M. TGF-beta mRNA Expression in the Renal Pelvis After Experimental and Clinical Ureteropelvic Junction Obstruction / G.M. Seremetis, M.J. Maizels // Urol. – 1996. – Vol. 156, № 1. – P. 261-266.
131. Kaneto H. Increased expression of TGF-beta 1 mRNA in the obstructed kidney of rats with unilateral ureteral ligation / H. Kaneto, J. Morrissey, S. Klahr // Kidney Int. – 1993. – Vol. 44, № 2. – P. 313-321.
132. Chevalier, R.L. Growth factors and apoptosis in neonatal ureteral obstruction / R.L. Chevalier // J. Am. Soc. Nephrol. – 1996. – Vol. 7, № 8. – P. 1098-1105.
133. Elevated bladder urine concentration of transforming growth factor-beta 1 correlates with upper urinary tract obstruction in children / P.D. Furness, M. Maizels, S. W. Han [et al.] // J. Urol. – 1999. – Vol. 162, № 3. – P. 1033-1036.
134. The role of bladder urine transforming growth factor-beta 1 concentrations in diagnosis and management of unilateral prenatal hydronephrosis / F. Almodhen, O. Loutchin, J.P. Capoli [et al.] // J. Urol. – 2009. – Vol. 182, № 1. – P. 292-298.
135. Factors associated with the outcomes of children with unilateral ureteropelvic junction obstruction / Y.Y. Chiou, N.T. Chiu, S.T. Wang [et al.] // J. Urol. – 2004. – Vol. 171, № 1. – P. 397-402.
136. Urinary transforming growth factor- β 1 in children with obstructive uropathy / J. Zieg, K. Blahova, T. Seeman [et al.] // Nephrology (Carlton). – 2011. – Vol. 16, № 6. – P. 595-598.
137. Urinary biomarkers in prenatally diagnosed unilateral hydronephrosis / M. Madsen, G. R. Norregaard, J. Frokir [et al.] // J. ped. Urol. – 2011. – Vol. 7, № 2. – P. 105-112.

— ✧ —