На правах рукописи

БАЯЗИТОВ РИМИР РАДИКОВИЧ

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ

3.1.11 – Детская хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Зоркин Сергей Николаевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детской хирургии педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Меновщикова Людмила Борисовна

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сизонов Владимир Валентинович

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии " Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__ ___» «_____» 2023 года в «__ ___» часов на заседании диссертационного совета Д 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр.1 и на сайте http://www.nczd.ru

Автореферат разослан «__ ___» «_____» 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Первичный пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) возникает на фоне врожденной аномалии везико-уретерального сегмента, и может приводить к инфекциям мочевыводящих путей (ИМВП) и рефлюкс-нефропатии (Морозова О.Л., 2021, Capozza N., 2017, Payza A.D., 2019). В настоящее время существует множество вариантов лечения ПМР. Среди хирургических способов лечения ведущее место занимает эндоскопическая коррекция, являясь малоинвазивным и высокоэффективным методом. Золотым стандартом диагностики данной патологии является микционная цистоуретрография (МЦУГ). ПМР оценивается в соответствии с критериями Международного комитета исследования рефлюкса у детей. Однако при определении степени ПМР может присутствовать некоторая субъективность. Существует множество факторов, влияющих на клинические исходы, такие как возраст, пол и наличие двустороннего ПМР. Но наиболее часто используемым параметром по-прежнему является степень рефлюкса (Arlen A.M., 2015). В связи с этим возникла необходимость оптимизировать качество и количество данных, полученных от одной микционной цистоуретрографии, которые впоследствии возможно использовать в качестве предикторов (прогностических параметров) эффективности лечения. В литературе недостаточно разработаны и описаны предикторы эффективности эндоскопического и хирургического лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Прогнозирование результата эндоскопической коррекции рефлюкса является актуальной проблемой детской урологии, так как выявление предикторов эффективности эндоскопического лечения ПМР, позволит оптимизировать стратегию обследования и лечения детей с данной патологией.

Степень разработанности темы

Несмотря на то, что эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса широко применяется детскими урологами-андрологами России, до настоящего времени отсутствуют статистически обоснованные предикторы и прогностические модели эффективности данного метода лечения.

Тактика ведения ПМР по-прежнему вызывает споры из-за трудностей в определении потенциальных рисков и недопущении избыточного или недостаточного лечения (Sung J.,2012, Läckgren G., 2021). Исследователями продолжается поиск критериев селекции пациентов для эндоскопической коррекции (ЭКР) (Puri P., 2012, Pazeto C.L., 2018, Payza A.D., 2019). В настоящее время отсутствуют математические модели прогнозирования исхода эндопластики устья мочеточника.

В связи с вышеизложенным, мы считаем необходимым выявление предикторов успеха эндоскопической коррекции ПМР с разработкой метода индивидуального прогнозирования эффективности хирургического лечения.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей.

Задачи исследования

1. Модифицировать алгоритм проведения микционной цистоуретрографии с целью получения более информативной характеристики пузырно-мочеточникового рефлюкса;
2. Разработать предикторы эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса;
3. Разработать математическую модель и программу для прогнозирования эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса;
4. Провести клиническую валидацию предикторов и прогностической модели эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса;
5. Провести клиническую апробацию предикторов и прогностической модели эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Научная новизна

Разработан и внедрен модифицированный алгоритм выполнения микционной цистоуретрографии у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом.

Выполнено научное обоснование предикторов эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей.

Впервые создана предиктивная валидная прогностическая математическая модель и программа ЭВМ, позволяющая на основании разработанных дооперационных критериев предсказать исход эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Теоретическая и практическая значимость

Разработана и внедрена в практическую деятельность детского уролога модифицированная цистоуретрография у детей, во время выполнения которой врач получает расширенную характеристику о пузырно-мочеточниковом рефлюксе (патент на изобретение №2793533 от 21.01.2022 «Способ прогнозирования эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей»).

Использование результатов проведенного исследования позволит детским хирургам и детским урологам-андрологам на дооперационном этапе при проведении модифицированной микционной цистоуретрографии спрогнозировать результат лечения и определить тактику ведения пациента.

Полученные результаты важны для клинической практики, так как их использование обеспечивает достижение наилучшего исхода заболевания у пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом с применением эндоскопических технологий и минимального количества хирургических вмешательств.

Внедрение результатов работы в практику

Полученные в ходе исследования результаты и выводы внедрены в практическую деятельность урологического отделения с группами репродуктологии и трансплантации, хирургического отделения новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, урологического отделения ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» г.Уфы, детского уроандрологического отделения ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская детская клиническая больница № 17» г.Уфы.

Методология и методы исследования

Проведен тщательный анализ литературных данных по теме лечения пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Методология исследования включала в себя анализ ретро- и проспективных данных пациентов с применением эндоскопической коррекции рефлюкса, находившихся на лечении в урологическом отделении с группами репродуктологии и трансплантации и хирургическом отделении новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за период с февраля 2017 по август 2022 года. Работа выполнена в дизайне одноцентрового продольного нерандомизированного контролирумого ретроспективно-проспективного обсервационного исследования. В исследование вошли 275 пациентов, разделенные на 3 группы. На ретроспективной группе (150 детей) проводилась разработка предикторов эффективности ЭКР и построение прогностических моделей. На проспективных группах выполнена апробация (65 детей) и валидация (60 детей) разработанных предикторов и прогностических моделей.

Статистический анализ полученных данных проводили в соответствии с современными методиками, включая описательные статистические методы, оценку статистической значимости, регресионный анализ. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Оценку прогностической эффективности модели осуществляли при помощи анализа ROC-кривых, с вычислением показателя площади под ROC-кривой, называемым AUC (AreaUnderCurve). Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Модифицированная микционная цистоуретрография позволяет выявить дополнительные параметры пузырно-мочеточникового рефлюкса, влияющие на результативность лечения.

Данными показателями являются: момент возникновения заброса мочи в верхние мочевые пути и индекс дилатации мочеточника.

2. Момент возникновения рефлюкса и индекс дилатации мочеточника имеют бóльшую прогностическую ценность к успеху эндоскопической коррекции по сравнению со степенью рефлюкса

3. Применение эндоскопической коррекции наиболее обосновано у пациентов с рефлюксом высокого давления, низким индексом дилатации мочеточника и низкой степенью рефлюкса

4. Многофакторная математическая модель позволяет с высокой вероятностью спрогнозировать положительный результат эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса

5. Использование валидной вычислительной модели и разработанной программы, основанной на достоверных и практически значимых предикторах, приводит к увеличению эффективности лечения ПМР с 53,3% до 90,4%.

Степень достоверности результатов

Исследование основывается на современных представлениях о диагностике и лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей, которые обсуждаются в отечественной и зарубежной литературе. Достоверность результатов диссертации определяется репрезентативностью выборки пациентов, подтверждается достаточным объемом полученных данных. Сформулированные в диссертации выводы, научные положения и рекомендации аргументированы и подкреплены убедительными фактическими данными системного анализа результатов выполненного исследования, наглядно представленного в таблицах и рисунках. Подготовка, анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на следующих конференциях: X Юбилейная Всероссийская Школа по детской урологии андрологии (Москва, 7-8 апреля 2022 г.); V Юбилейный Невский урологический форум (Санкт-Петербург, 2-3 июня, 2022 г.); 23 Ежегодный конгресс Европейской ассоциации детских хирургов, Израиль, Тель-Авив (24rd Annual Congress of European Pediatric Surgeons’ Association (EUPSA), Israel, Tel Aviv) 1 июля, 2022 г; III Съезд детских врачей Московской области с международным участием (Москва, 6-8 сентября, 2022 г.); IV Всероссийская научно-практическая конференция "Осенние Филатовские чтения - важные вопросы детского здоровья" (Смоленск, 8-9 сентября 2022); XXII Конгресс Российского Общества Урологов (Москва, 15-17 сентября 2022); 7 Конгресс Всемирной федерации ассоциаций детских хирургов, Прага, Чехия (7th World Congress of the World Federation of Associations of Pediatric Surgeons (WOFAPS), Prague, Czech Republic) 12-15 октября, 2022 г; Студеникинские

чтения-2022 (Москва, 2 декабря 2022 г.); II Евразийский конгресс урологов (Уфа, 16-18 марта 2023 г.). Работа была удостоена 1 места в Конкурсе молодых ученых в рамках XI Всероссийского научно-практического форума с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология» (15-17 февраля 2023 г, г. Москва).

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 5 в рецензируемых научных изданиях. Из них 3 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертации на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук по специальности «Детская хирургия»; патент на изобретение №2793533 от 21.01.2022 «Способ прогнозирования эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей»; свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2022662437 от 04.07.2022 «Калькулятор прогноза эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей». 7 тезисов и кратких сообщений о результатах в печатных изданиях.

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования, выполнена основная работа на всех этапах диссертации: написание обзора литературы, сбор данных, участие в обследовании и лечении пациентов, ассистирование и самостоятельное выполнение в хирургических вмешательствах, подготовка материала, статистическая обработка данных, интерпретация и анализ полученных результатов, оформление научных статей и тезисов, участие в научно-практических конференциях с постерными и устными докладами, внедрение в клиническую практику разработанных рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 119 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 140 источников, из них – 32 отечественных авторов и 108 - зарубежных. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 39 рисунками.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, протокол № 9 от 30.09.2021 г.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа была выполнена на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Директор – заслуженный врач Российской Федерации,

д.м.н., профессор А.П. Фисенко, главный врач – к.м.н. А.И. Корольков) в урологическом отделении с группами репродуктологии и трансплантации (заведующий отделением – д.м.н., профессор С.Н. Зоркин).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России 122040800146-2 «Разработка новых подходов к диагностике и лечению нарушения уродинамики у детей».

Объем, методы и дизайн исследования

В исследование включены 275 пациентов в возрасте от 1 месяца до 7 лет которым выполнена эндоскопическая коррекция ПМР за период с февраля 2017 по август 2022 года.

Так как ПМР может быть как односторонним, так и двусторонним процессом, то при оценке результатов учитывалось число пораженных мочеточников – 442.

В соответствии с дизайном исследования (рис.1) пациенты разделены на 2 группы. В состав основной клинической группы вошли 150 детей, которым была выполнена эндоскопическая коррекция ПМР в период с февраля 2017 по ноябрь 2020 года. В данной группе пациентов проводилась разработка предикторов эффективности ЭКР и построение прогностических моделей.

В состав группы клинической валидации вошли 65 детей, которым была выполнена ЭКР в период с декабря 2020 по сентябрь 2021 года. В данной группе пациентов выполнена клиническая валидация разработанных предикторов и прогностических моделей.

В состав группы клинической апробации вошли 60 детей, которые находились на лечении по поводу пузырно-мочеточникового рефлюкса в период с октября 2021 по август 2022 года. В данной группе пациентов было выполнено применение в клинической практике разработанных предикторов и прогностических моделей.

Критерии включения:

1. Возраст 1 месяц - 7 лет
2. Подтвержденный диагноз ПМР II-V степени
3. Выполнена эндоскопическая коррекция ПМР объемообразующим веществом состоящим из суспензии микрочастиц Декстраномера и поперечно сшитых молекул гиалуроновой кислоты неживотного происхождения
4. Отсутствие дисфункции мочевого пузыря и кишечника
5. Письменное информированное согласие родителей или законного опекуна пациента

Критерии невключения:

1. Перенесенное оперативное лечение по поводу пузырно-мочеточникового рефлюкса, включая эндоскопическую коррекцию
2. Патология центральной нервной системы

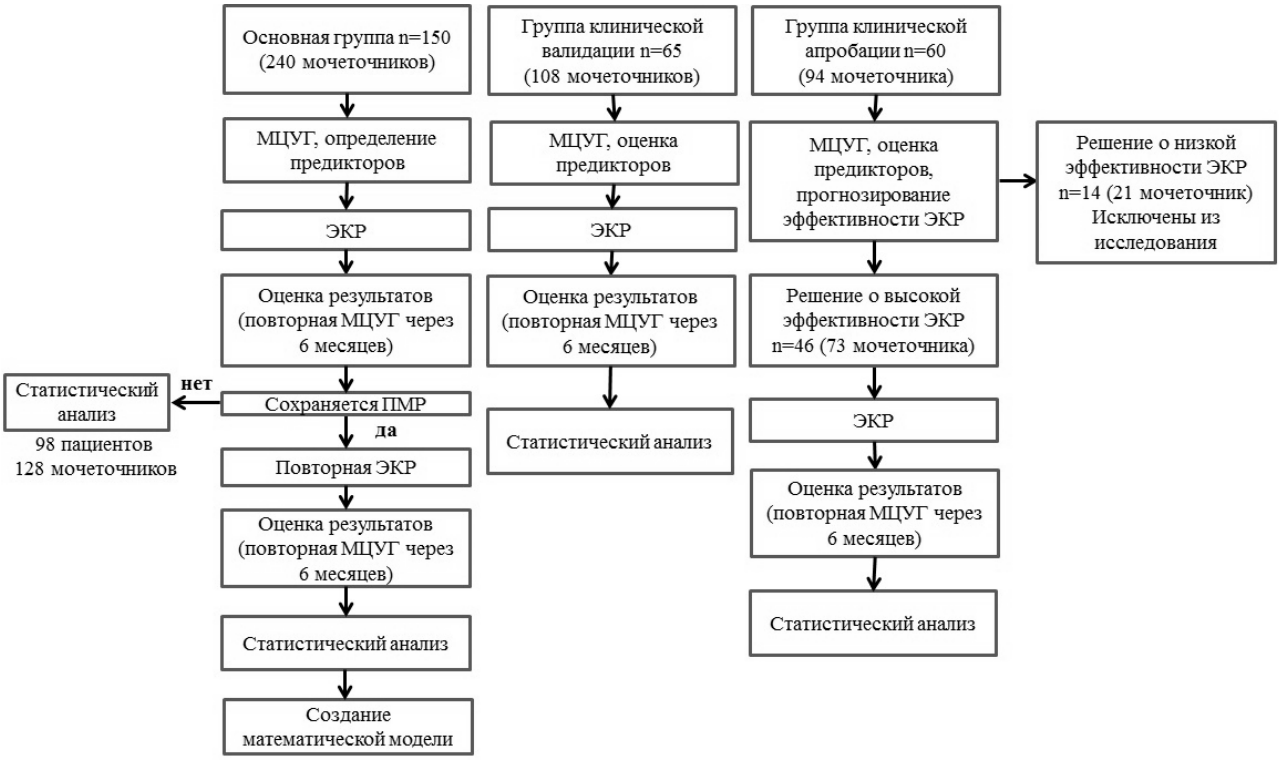


Рисунок 1. Дизайн исследования.

3. Признаки нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, микроцистиса, макроцистиса, клапана задней уретры
4. Удвоение верхних мочевыводящих путей
5. Хронические запоры
6. Угрожающие жизни и терминальные состояния
7. Отказ пациента и/или его родителей от участия в исследовании

Большую часть больных во всех группах составили пациенты в возрасте до 3 лет (80%). Средний возраст в месяцах (Me (Q1-Q3)) в основной группе составил 13 (6–32); в группе клинической валидации составил 10 (5–20); в группе клинической апробации 12 (6–27). В основной группе и группе клинической апробации незначительно преобладали пациенты женского пола (50,7% и 53,4%), а в группе клинической валидации несколько превалировали пациенты мужского пола (52,3%).

Учитывая что ПМР может быть двусторонним, проведена описательная статистика с оценкой мочеточников (степени рефлюкса, двустороннего процесса, стороны поражения). Данные по всем группам представлены в таблице 1. Односторонний ПМР наблюдался в 40% случаев в первой группе, 33,8% во второй и 43,4% в третьей группе. По стороне поражения наблюдалось незначительное преобладание левостороннего рефлюкса: n=122 (50,8%) в основной группе, n=55 (51,0%) в группе валидации и n=51 (54,3%) в группе апробации.

Всем детям проведен комплекс урологического обследования, включающие как лабораторные, так и инструментальные методы исследования. Основным исследованием для

выявления ПМР была МЦУГ. С целью получения более информативной характеристики ПМР до операции нами разработана модифицированная МЦУГ (патент на изобретение №2793533 от 21.01.2022).

Таблица 1. Распределение мочеточников по степеням рефлюкса и стороне поражения, пациентов по двустороннему процессу

Показатели	Категории	Основная группа		Группа клинической валидации		Группа клинической апробации		Всего	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Степень ПМР (мочеточники)	2 степень	84	35,0	29	26,9	31	33,0	144	32,6
	3 степень	68	28,3	54	50,0	38	40,4	160	36,2
	4 степень	62	25,8	19	17,6	18	19,1	99	22,4
	5 степень	26	10,8	6	5,5	7	7,5	39	8,8
ПМР с двух сторон (пациенты)	Односторонний ПМР	60	40,0	22	33,8	26	43,4	108	39,3
	Двусторонний ПМР	90	60,0	43	66,2	34	56,6	167	60,7
Сторона поражения (мочеточники)	Слева	122	50,8	55	51,0	51	54,3	228	51,6
	Справа	118	49,2	53	49,0	43	45,7	214	48,4

Суть модификации заключается в видеорегистрации исследования в низкодозном режиме рентгеноскопии только в основных 3-5 точках исследования по 1 секунде, в зависимости от момента возникновения рефлюкса: заполнение мочевого пузыря контрастным раствором на 33% от физиологического объема, на 66% или на 100%. Также регистрируется момент микции и момент полного опорожнения мочевого пузыря. Таким образом, мы получили возможность расширить информацию о пассивном рефлюксе. Появление возможности диагностики рефлюкса в начале наполнения мочевого пузыря, как наиболее тяжелой формы нарушения анатомии уретеро-везикального соустья, позволило оценить степень его влияния на эффективность ЭКР [Harel M., 2015, Läckgren G., 2021]. Далее оценивается индекс дилатации мочеточника (ИДМ), как отношение диаметра дистального отдела мочеточника (мм) к расстоянию от нижней части тела первого поясничного позвонка (L1) до верхней части тела третьего поясничного позвонка (L3) (мм). Цель этого расчета - провести стандартизацию рентгенографического исследования, поскольку в детстве наблюдается линейный рост позвоночника [Arlen A.M., 2015, Swanton A.R., 2017, Payza A.D., 2019, Victoria L.T., 2021]. Эффективная эквивалентная доза модифицированной МЦУГ - от 0.0051 до 0.0085 мЗв, доза лучевой нагрузки при стандартном протоколе проведения микционной цистографии 0.06 – 0.09 мЗв.

Таким образом, в ходе разработки модифицированной микционной цистоуретрографии нами выполнены следующие задачи:

1) значительное (в среднем в 10 раз) снижение лучевой нагрузки по сравнению со стандартной МЦУГ;

2) помимо оценки только степени рефлюкса при стандартной МЦУГ, возможность выявления дополнительных параметров ПМР – момента возникновения заброса мочи в верхние мочевые пути и индекса дилатации мочеточника.

В нашем исследовании использовались стандартные методики имплантации объемообразующего вещества при ЭКР. В качестве импланта у всех пациентов вводился Декстраномер/Гиалуроновая кислота. Всего выполнено 533 эндоскопических коррекций ПМР. Из них 421 первичных процедур, 112 повторных эндопластик устья мочеточника. По выполненным методикам распределение следующее: STING – 224 (42,0%) мочеточника, HIT – 210 (39,4%), double-HIT - 99 (18,6%).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.9 (разработчик - ООО "Статтех", Россия) и программы MS Excel из пакета MS Office 2007.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми признавали различия показателей при уровне $p<0,05$ (степень доверия 5%).

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Определение валидности - критерий согласия Хосмера-Лемешова, позволяющий установить, насколько модель согласуется с исходными данными. При $p>0,05$ принималась гипотеза о согласованности модели. Для сравнения и определения статистической

значимости между двумя ROC-кривыми проведён тест Делонга. При значении p<0,05 оценивается как большая разница между двумя кривыми ROC-кривыми. Оценку прогностической эффективности модели осуществляли при помощи анализа ROC-кривых, с вычислением показателя площади под ROC-кривой, называемым AUC (AreaUnderCurve). Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ и отбор предикторов эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей

На основной группе (n=150) с целью оценки возможности использования в качестве предикторов эффективности лечения нами проанализированы следующие параметры: пол, возраст манифестации заболевания, двусторонний рефлюкс, степень рефлюкса, ИДМ, момент регистрации рефлюкса по данным МЦУГ, расширение чашечно-лоханочной системы и мочеточника по данным УЗИ, наличие ИМВП в анамнезе.

Анализ показал, что статистически значимыми являются показатели (p<0,05): возраст на момент диагностики заболевания, возраст на момент лечения, степень рефлюкса, момент возникновения рефлюкса, индекс дилатации мочеточника, расширение чашечно-лоханочной системы по данным УЗИ, расширение мочеточника по данным УЗИ (табл. 2).

Таблица 2. Анализ результатов лечения в зависимости от предполагаемых предикторов

Показатель	Значение p
Пол	0,141
Возраст на момент диагностики заболевания	0,048*
Возраст на момент лечения	0,029*
Двусторонний рефлюкс	0,874
Степень рефлюкса	< 0,001*
Момент возникновения рефлюкса	< 0,001*
Индекс дилатации мочеточника	< 0,001*
Расширение чашечно-лоханочной системы по УЗИ	< 0,001*
Расширение мочеточника по УЗИ	< 0,001*
Инфекция мочевыводящих путей	0,086

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Для оценки диагностической ценности статистически значимых параметров (p<0,05) при прогнозировании эффективности лечения, применялся метод анализа ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic). Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Результаты представлены в таблице 3 и проиллюстрированы на рисунке 2.

Таблица 3. ROC анализ предполагаемых предикторов эффективности эндоскопической коррекции ПМР

Показатель	AUC	95% ДИ	p	Cut-off	Se (%)	Sp (%)
Возраст манифестации заболевания	0,631±0,033	0,528–0,735	p = 0,006	0,608	75,8	58,0
Возраст на момент операции	0,686±0,034	0,620–0,753	p = 0,005	0,589	64,1	66,1
Степень рефлюкса	0,887±0,021	0,845–0,930	p < 0,001	0,603	93,0	70,5
Момент возникновения рефлюкса	0,932±0,017	0,899–0,965	p < 0,001	0,816	92,2	87,5
Индекс дилатации мочеточника	0,962±0,012	0,937–0,986	p < 0,001	0,749	86,7	95,5
Расширение ЧЛС по УЗИ	0,803±0,028	0,748–0,858	p < 0,001	0,538	85,2	67,0
Расширение мочеточника по УЗИ	0,750±0,031	0,689–0,811	p < 0,001	0,749	66,4	65,2

Примечание: *AUC (AreaUnderCurve) – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; p – достоверность различий; cut-off – пороговое значение; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность*

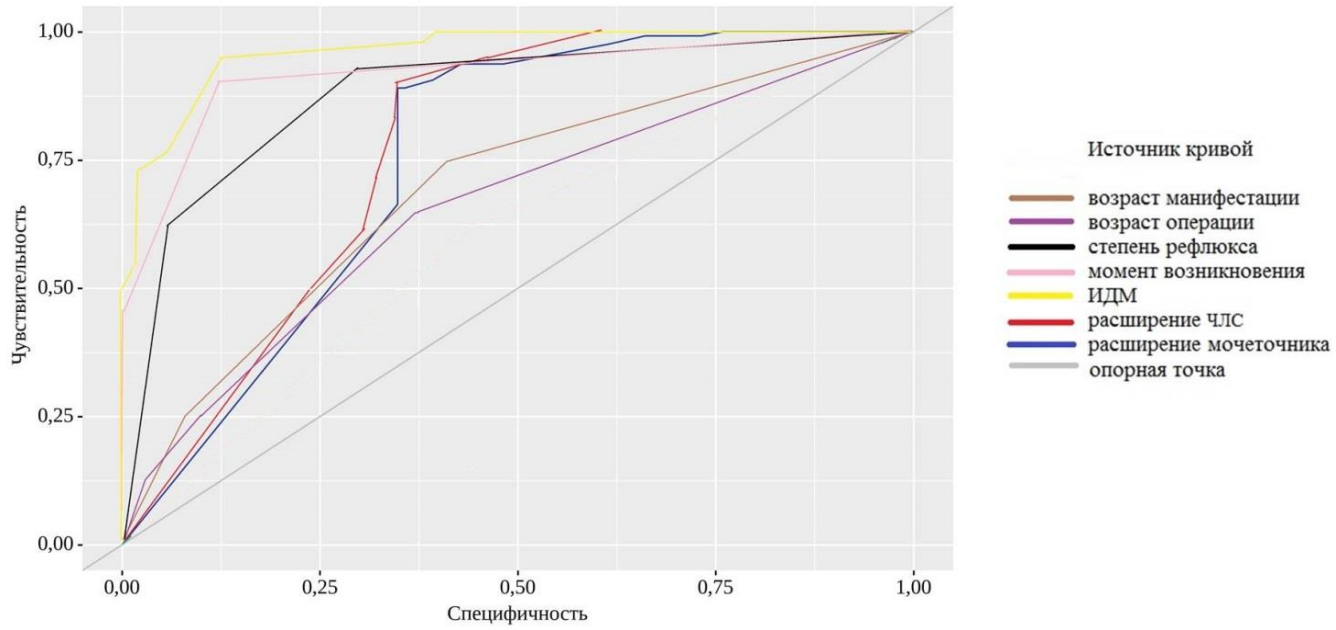


Рисунок 2. ROC анализ предполагаемых предикторов эффективности ЭКР

Результаты нашего исследования показывают, что пассивный рефлюкс возникающий на 1/3 объема мочевого пузыря, является предиктором неудач ЭКР. Установлено, что при пассивном

рефлюксе возникающем в начале наполнения мочевого пузыря, эффективность ЭКР составила 6,9%, тогда как при активном ПМР – 100% (рис. 3). При ROC-анализе площадь под кривой составила 0,932 (95%ДИ 0,899–0,965), p<0,001.

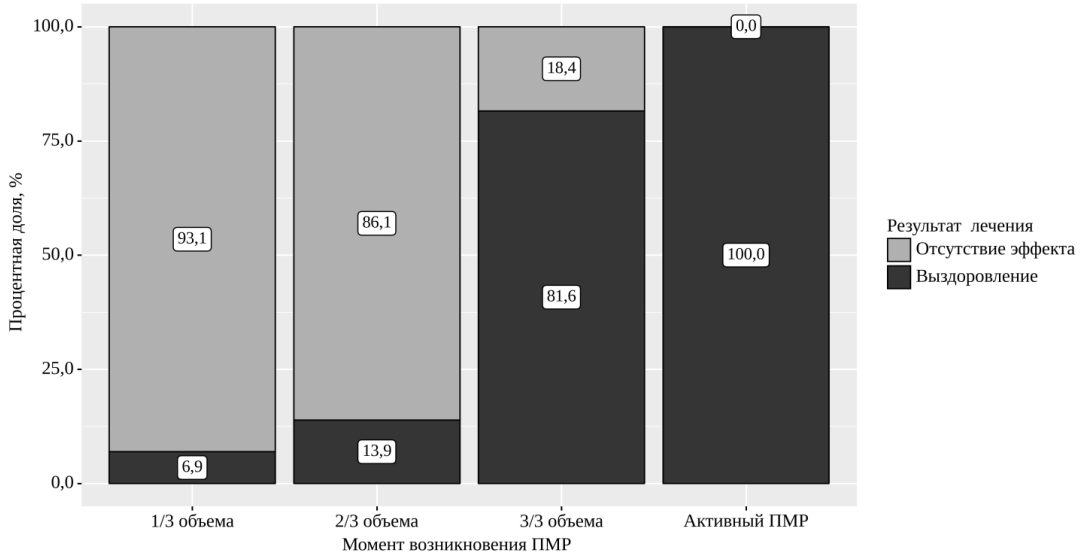


Рисунок 3. Анализ результата ЭКР в зависимости от момента возникновения рефлюкса

Установлено, что ИДМ менее 0,33 указывает на высокую вероятность успешной эндоскопической коррекции ПМР. Тогда как при показателе более 0,45 следует ожидать отсутствие эффекта (рис. 4). При ROC-анализе площадь под кривой составила 0,962 (0,937–0,986), p<0,001.

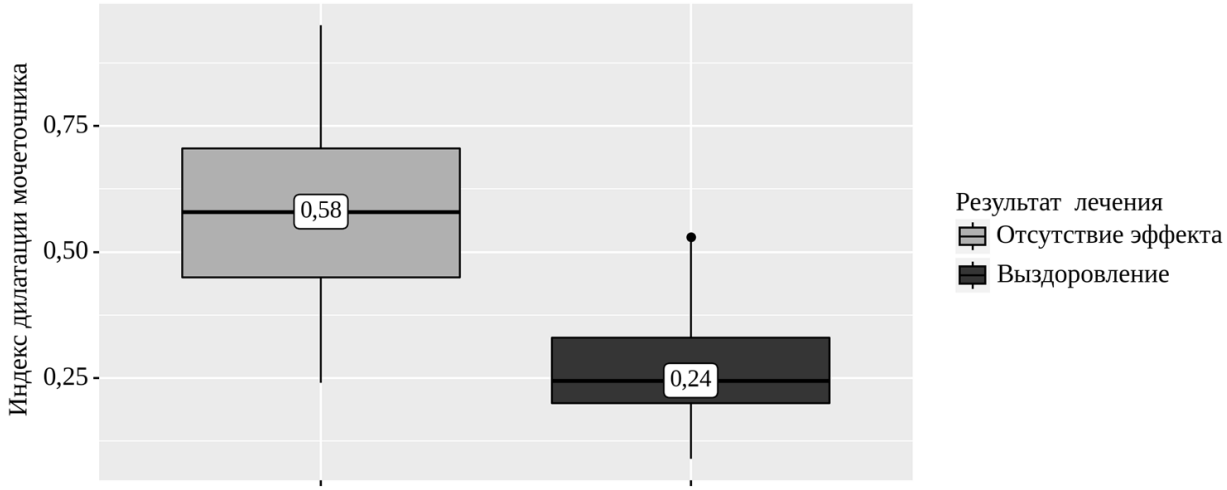


Рисунок 4. Анализ результата лечения в зависимости от индекса дилятации мочеточника

Наличие расширения верхних мочевых путей до операции по УЗИ значимо влияет на прогноз лечения. Установлено, что шансы успеха у пациентов с расширением лоханки были ниже в 8,147 раза, по сравнению с пациентами с отсутствием дилатации, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,123; 95% ДИ: 0,066 – 0,227). Шансы успешной эндопластики у

пациентов с расширением мочеточника были ниже в 12,122 раза, по сравнению с пациентами с отсутствием расширения мочеточника, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,082; 95% ДИ: 0,043 – 0,158).

В нашей работе наблюдается тенденция к снижению эффективности эндоскопического лечения при увеличении степени рефлюкса. Эффективность однократной эндоскопической коррекции ПМР при 2 степени составила 92,9%, при 3 степени – 60,3%, 4 степени - 12,9%, 5 степени - 3,8%. Отмечена тенденция к увеличению результативности после повторных вмешательств, однако для 5 степени вероятность успешного лечения остается низкой после 2 попытки (7,6%). При ROC-анализе площадь под кривой составила 0,887 (0,845–0,930), $p < 0,001$.

Наши результаты показали, что ИДМ и момент возникновения рефлюкса по данным МЦУГ имеют более значимую прогностическую ценность по сравнению с традиционной оценкой степени ПМР.

Таблица 4. ROC-анализ предикторов по отдельности и в различных комбинациях

	AUC, (95% ДИ), значение p
Степень ПМР	0,887 (0,845–0,930), p < 0,001*
Индекс дилатации мочеточника (ИДМ)	0,962 (0,937–0,986), p < 0,001*
Момент возникновения рефлюкса	0,932 (0,899–0,965), p < 0,001*
УЗИ лоханки	0,803 (0,748–0,858), p < 0,001*
УЗИ мочеточника	0,750 (0,689–0,811), p < 0,001*
Степень ПМР + ИДМ	0,980 (0,961 – 0,998), p < 0,001*
Степень ПМР + Момент возникновения рефлюкса	0,951 (0,922 – 0,980), p < 0,001*
Степень ПМР + ИДМ + Момент возникновения рефлюкса	0,983 (0,966 – 1,000), p < 0,001*
ИДМ + Момент возникновения рефлюкса	0,983 (0,966 – 1,000), p < 0,001*
Степень ПМР + УЗИ мочеточника + Момент возникновения рефлюкса	0,954 (0,925 – 0,982), p < 0,001*
Степень ПМР + ИДМ + Момент возникновения рефлюкса + УЗИ мочеточника	0,983 (0,966 – 1,000), p < 0,001*
Степень ПМР + ИДМ + Момент возникновения рефлюкса + УЗИ мочеточника + УЗИ лоханки	0,985 (0,967 – 1,000), p< 0,001*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

По данным проведенного ROC-анализа ряд параметров имели статистическую значимость менее 0,001 и площадь под кривой более 0,750; принято решение включить их в дальнейшее исследование. Таким образом, учитывая достигнутый уровень статистической значимости отобраны показатели: степень ПМР, момент возникновения рефлюкса, ИДМ, расширение лоханки

и мочеточника по данным УЗИ. Данные показатели могут быть успешно использованы в качестве предикторов эффективности эндоскопической пластики устья мочеточника.

На следующем этапе исследования нами выполнено увеличение предсказательной ценности выявленных предикторов путем потенцирования (синергизма) прогностического эффекта. Предикторы проанализированы в различных сочетаниях с помощью ROC-анализа (табл.4).

Наибольшее повышение значения площади под кривой (AUC) получено при одновременном использовании всех предикторов (степень ПМР, момент возникновения рефлюкса, ИДМ, расширения лоханки и мочеточника по данным УЗИ): 0,985 ± 0,007 с 95% ДИ: 0,967 – 1,000 ($p<0,001$). Полученные нами данные схожи с данными мировой литературы. Baydilli и соав. сообщают, о комбинации с высокой прогностической ценностью: пассивный/активный рефлюкс, ИДМ, отсроченное выведение контраста из верхних мочевых путей. В нашей работы мы использовали пять наиболее значимых дооперационных предикторов, исключив исследование пассажа контрастного вещества после проведения микционной цистографии, так как оно сопровождается дополнительной лучевой нагрузкой.

Прогнозирование результата эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса

Дальнейший этап работы заключался в создании моделей, при помощи которых можно прогнозировать вероятности успеха двух попыток эндоскопической коррекции ПМР. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии.

Прогностическая модель успеха первой процедуры эндоскопической коррекции ПМР описывается уравнением:

$$\mathbf{P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%}$$

$$\mathbf{z = 5{,}650 + 0{,}612X_{Степень\ ПМР} + 1{,}248X_{Момент\ возникновения\ ПМР} - 30{,}524X_{ИДМ} - 0{,}036X_{УЗИ\ лоханки} + 0{,}034X_{УЗИ\ мочеточника}}$$

где P – вероятность выздоровления, $X_{Степень\ ПМР}$ – Степень ПМР, $X_{Момент\ возникновения\ ПМР}$ – Момент возникновения ПМР, $X_{ИДМ}$ – Индекс дилатации мочеточника, $X_{УЗИ\ ЧЛС\ в\ мм}$ – передне-задний размер лоханки в мм по УЗИ, $X_{УЗИ\ мочеточника}$ – УЗИ диаметр мочеточника в мм по УЗИ. Число e - математическая константа равная 2,718281. Момент возникновения рефлюкса закодирован в виде чисел: пассивный ПМР возникающий на 1/3 объема мочевого пузыря – 1; пассивный ПМР возникающий на 2/3 объема – 2; пассивный ПМР возникающий на 3/3 объема – 3; активный ПМР – 4. При отсутствии расширения лоханки и мочеточника, показатель кодируется нормальным возрастным значением. В норме у детей раннего возраста, ширина лоханки не превышает 3 мм, у 4-5 летних детей – 5 мм. Средние значения диаметра мочеточника в норме у

детей грудного возраста находятся в диапазоне 3-4 мм, возрастом 3-6 лет – 3,6-4,3 мм [Люгай О.О., 2017].

Площадь под ROC-кривой составила 0,985 ± 0,013 с 95% ДИ: 0,967 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой (p<0,001). Чувствительность и специфичность модели составили 92,2% и 96,4%, соответственно. При значении логистической функции выше 0,516 прогнозируется успех эндоскопической коррекции ПМР.

Аналогичным образом построена прогностическая модель для оценки эффективности лечения после второй коррекции рефлюкса.

Зависимость после второй попытки эндоскопической пластики устья мочеточника описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 4{,}132 - 0{,}378X_{\text{Степень ПМР}} - 13{,}450X_{\text{ИДМ}} + 1{,}468X_{\text{Момент возникновения ПМР}} - 0{,}045X_{\text{УЗИ лоханки}} + 0{,}144X_{\text{УЗИ мочеточника}}$$

Площадь под ROC-кривой составила 0,939 ± 0,028 с 95% ДИ: 0,884 – 0,993. Полученная модель является статистически значимой (p<0,001). Пороговое значение логистической функции составило 0,487. Выздоровление прогнозировалось при значении выше данной величины. Чувствительность модели 89,5%, специфичность 86,7%.

По нашим данным коэффициент детерминации Найджелкерка, модели объясняют 88,1%, 83,8% (после первой, второй попытки коррекции, соответственно) наблюдаемой дисперсии результата после эндоскопического лечения рефлюкса у детей.

Данные значения точности прогноза является высоким. Поэтому для прогнозирования эффективности результата эндопластики устья мочеточника возможно использование полученной модели.

Математическое моделирование показало, что наиболее значимым предиктором эффективности эндоскопической коррекции ПМР является ИДМ, при этом показатель отношения шансов (ОШ) составил 9,230 (95% 9,052 – 9,434). Исходя из полученных данных при увеличении показателя ИДМ на 0,1 шансы выздоровления уменьшались в 9,23 раза. На втором ранговом месте по значимости предиктора – момент возникновения рефлюкса по данным МЦУГ, при этом ОШ для активного ПМР составляет 21,614 (95% ДИ 5,836 – 80,122). Так, при наличии у пациента активного рефлюкса, при неизменных значениях других переменных в модели, шансы на выздоровление выше в 21,6 раз, по сравнению с пациентом с пассивным рефлюксом возникающим в начале заполнения мочевого пузыря. Степень ПМР находится только на третьем ранговом месте по уровню статистической значимости. Прогнозируемый положительный исход после однократной ЭКР у пациентов со 2 степенью ПМР выше на 88,3%, чем у пациентов 3 степенью (ОШ 0,117; 95% ДИ 0,045 – 0,306). Расчет по формуле: 100-(100×exp(B); 100-(100×0.117)=88.3.

Прогнозируемая эффективность эндопластики у пациентов со 2 степенью ПМР выше на 97,9%, чем у пациентов 4 степенью (ОШ 0,021; 95% ДИ 0,004 – 0,035) и на 99,7%, чем при 5 степени (ОШ 0,003; 95% 0,000 – 0,027).

В целях упрощения расчетов по разработанным уравнениям бинарной логистической регрессии в условиях практического здравоохранения врача нами разработано мобильное приложение для операционной системы iOS «Калькулятор прогноза эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей». Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022662437 от 04.07.2022.

Клиническая валидация предикторов и прогностической модели эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса

Принимая во внимание современные требования к моделям клинического прогнозирования, проведено тестирование полученной модели расчета вероятности исхода ЭКР. Поставленная задача выполнена на группе клинической валидации (тестирования модели). В состав группы вошли 65 детей (108 мочеточников) которым была выполнена эндоскопическая коррекция ПМР в период с декабря 2020 по сентябрь 2021 года.

Разработанные предикторы (степень ПМР, момент возникновения рефлюкса, ИДМ, расширение лоханки и мочеточника по данным УЗИ) проанализированы в зависимости от результата лечения на тестовой группе

Для оценки полученной прогностической модели проведен классификационный анализ с построением ROC-кривой, вычислением площади под кривой (AUC), созданием матрицы неточностей.

Для каждого мочеточника выполнен расчет вероятности успешной первой ЭКР с использованием полученного уравнения логистической регрессии. Учитывая, что полученное пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,516 (описано выше). При получении значения вероятности менее 51% (включительно) – результат расценивался как отрицательный исход (отсутствие эффекта), при получении моделью значения вероятности более 51% – результат предсказывался как положительный исход (выздоровление). Полученные данные позволили построить и оценить матрицу неточностей (табл.5), в которой в виде таблицы сопряженности представлены переменные с реальным значением исхода и со спрогнозированным исходом.

Для оценки модели в классификационной таблице используются такие метрики как чувствительность, специфичность, безошибочность, точность, F-мера.

Чувствительность – это доля правильно определенных истинно-положительных решений. Расчет по формуле TP/(TP + FN). Чувствительность модели составила 70,4%.

Таблица 5. Матрица ошибок классификации

Показатель	Категории	Фактический исход (результат)	
		Выздоровление	Отсутствие эффекта
Спрогнозированный исход	Выздоровление	57 **TP**	4 **FP**
	Отсутствие эффекта	24 **FN**	23 **TN**

Примечание к таблице. TP (true positive) - истинные положительные решения. TN (true negative) - истинные отрицательные решения. FP (false positive) - ложные положительные решения. FN (false negative) - ложные отрицательные решения.

Специфичность – это доля правильно определенных истинно-отрицательных решений. Расчет по формуле TN/(TN + FP). Специфичность модели составила 85,2%.

Безошибочность – отношение суммы всех правильных результатов к количеству всех случаев (TP + TN)/(TP + TN + FP + FN). Безошибочность модели составила 74,0%

Точность (прогностическая ценность положительного решения) определяется как доля истинно-положительных решений среди всех положительных решений TP/(TP + FP). Точность модели составила 93,4%.

F-мера - взвешенное гармоническое среднее полноты и точности. Этот показатель демонстрирует как много случаев прогнозируется моделью правильно и сколько истинных экземпляров модель не пропустит. Показатель F-меры рассчитывается на основании показателей точности и чувствительности по формуле 2x((точность x чувствительность)/(точность + чувствительность)). Этот показатель (с теоретическим максимальным значением равным 1) стремится к нулю, если точность или полнота стремится к нулю. Показатель F-меры модели составил 0,8. Результаты убедительно демонстрируют, что такую модель возможно использовать в клинической практике по причине достаточно высоких показателей модели, особенно чувствительности (70,4%), специфичности (85,2%), предсказательной ценности положительного результата (точности) (93,4%) и F-меры (0,8).

Проведен ROC-анализ. Площадь под кривой (AUC) составила 0,841 ± 0,038 с 95% ДИ: 0,766 – 0,916. AUC для модели в основной группе составил 0,985, AUC для модели в тестовой группе 0,841 (рис. 5).

В обоих случаях показатели являются достаточно высокими. Учитывая, что площадь под кривой в основной группе выше, для сравнения и определения статистической значимости между двумя ROC-кривыми проведён тест Делонга (p=0,0845). Для проверки согласованности моделей с используемыми данными применялся критерий согласия Хосмера–Лемешева (p=0,15). Отсутствие статистической значимости в тесте Делонга и критерии Хосмера-Лемешева свидетельствует об удовлетворительной калибровке модели и хорошей внешней валидности. Таким образом, модель (приложение-калькулятор) может быть успешно использована для прогнозирования результата

эффективности эндоскопической коррекции у любого пациента с ПМР при расчете предлагаемых предикторов. Наша вычислительная модель впервые ассимилирует все значимые факторы в удобном формате для любого врача с высокой степенью точности.

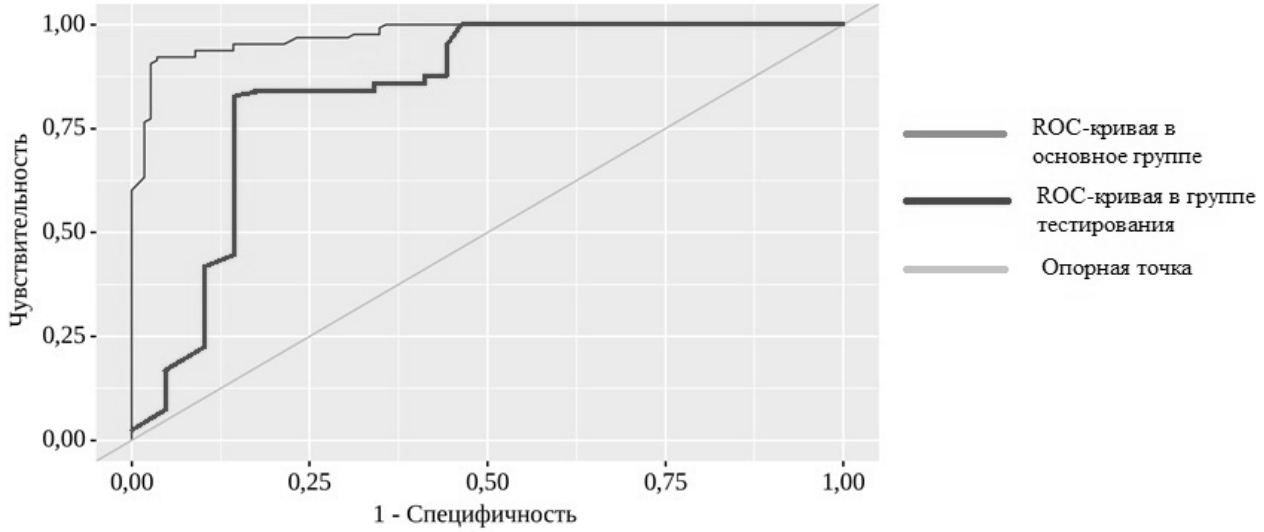


Рисунок 5. Сравнение ROC-кривых моделей в основой группе и в группе тестирования

Клиническая апробация предикторов и прогностической модели эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса

В целях определения эффективности разработанных предикторов и прогностической модели выполнено их клиническое испытание. В состав группы вошли 60 детей (94 мочеточника), которые находились на лечении по поводу пузырно-мочеточникового рефлюкса в период с октября 2021 по август 2022 года. Всем пациентам была выполнена модифицированная МЦУГ с расчетом предикторов. В дальнейшем данные вносились в разработанную программу «Калькулятор прогноза эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей» (№2022662437). При значении прогностического коэффициента более 0,516 представителю пациенту предлагалось выполнить ЭКР, при значении менее 0,516 – отказаться от ЭКР и выполнить миниинвазивную реимплантацию мочеточника.

Коллегиальным решением с учетом прогноза математической модели выполнено 73 ЭКР у 46 пациентов. Остальным пациентам (n=14) выполнена миниинвазивная реимплантация мочеточника (n=21). В случае получения одновременно положительного и отрицательного прогноза у пациентов с двусторонним рефлюксом отдавалось предпочтение выполнению ЭКР. Данная ситуация наблюдалась у 4 пациентов.

После внедрения программы прогностической модели в практику суммарная эффективность ЭКР достоверно увеличилась с 53,3% до 90,4%. Для подтверждения статистической достоверности улучшения результатов лечения ПМР после внедрения программы использовался критерий Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса. Как показали результаты

применения критерия, эффективность ЭКР в группе клинической валидации статистически достоверно выше, чем в группе больных до применения предикторов и прогностической модели ($\chi 2 = 31.101$; $p < 0,001$).

Таким образом, по результатам исследования мы разработали валидную многофакторную математическую модель прогнозирования эффективности эндоскопической коррекции первичного ПМР у определенного пациента. И использование дополнительных параметров раскрывает новые возможности в диагностике и лечении ПМР у детей. Комбинация внедрения предикторов эффективности ЭКР в практическую деятельность увеличивает прогностическую значимость лечения и позволяет оптимизировать алгоритмы ведения детей с рефлюксом за счёт снижения рисков нежелательных последствий и позволяет предотвратить избыточное лечение пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная и внедренная в клиническую практику модифицированная микционная цистоуретрография позволяет выявить дополнительные параметры рефлюкса, влияющие на результативность лечения. Данными параметрами являются: момент возникновения заброса мочи в верхние мочевые пути и индекс дилатации мочеточника. Момент возникновения заброса оценивается в зависимости от объема контрастного вещества при котором возникает пассивный пузырно-мочеточниковый рефлюкс: заполнение мочевого пузыря на 33% от физиологического объема, на 66% или на 100%, затем регистрируется момент микции (активный рефлюкс). Индекс дилатации мочеточника - отношение диаметра дистального отдела мочеточника (мм) к расстоянию от нижней части тела первого поясничного (L1) позвонка до верхней части тела третьего поясничного (L3) позвонка (мм).
2. Момент возникновения рефлюкса и индекс дилатации мочеточника имеют бóльшую прогностическую ценность к эффективности эндоскопической коррекции по сравнению со степенью рефлюкса (AUC=0,962 для индекса дилатации мочеточника; AUC=0,932 для момента возникновения рефлюкса; AUC=0,887 для степени рефлюкса).
3. Пассивный рефлюкс, возникающий на 3/3 объема наполнения мочевого пузыря, и активный рефлюкс позволяют с высокой степенью вероятности прогнозировать положительный результат эндоскопической коррекции: эффективность составила 81,6 и 100%, соответственно ($p<0,001$). При возникновении пассивного рефлюкса на 1/3 и 2/3 объема наполнения мочевого пузыря эффективность эндоскопической коррекции составила 6,9% и 13,9%, соответственно ($p<0,001$), что является предиктором неудовлетворительного результата эндоскопической коррекции рефлюкса.
4. Показатель индекса дилатации мочеточника менее 0,33 является предиктором успешной эндоскопической коррекции рефлюкса (эффективность 93,4%, $p<0,001$). При индексе дилатации

мочеточника более 0,45 результат эндоскопической коррекции рефлюкса будет отрицательным (эффективность 9,1%, p<0,001).

5. Многофакторная математическая модель позволяет с высокой вероятностью спрогнозировать положительный результат эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса (p<0,001). При прогнозе эффективности лечения менее 51,6%, следует рассмотреть проведение реимплантации мочеточника.

6. Вычислительная модель и разработанное программное обеспечение демонстрирует высокую валидность при проведении классификационного анализа (чувствительность - 70,4%, специфичность - 85,2%, точность - 93,4%, безошибочность -74,0%, AUC=0,841, p<0,001).

7. Использование прогностической модели и разработанной программы, основанной на достоверных и практически значимых предикторах, приводит к увеличению эффективности лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса с 53,3% до 90,4%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса целесообразно выполнять модифицированную микционную цистоуретрографию.

2. При оценке пузырно-мочеточникового рефлюкса помимо степени рефлюкса следует оценивать индекс дилатации мочеточника и момент возникновения заброса контрастного вещества в верхние мочевые пути.

3. Для оптимизации показаний к проведению эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей рекомендуется использовать разработанную высокоточную прогностическую математическую модель

4. В целях упрощения расчетов по разработанной модели в условиях практикующего врача рекомендуется использовать разработанное мобильное приложение «Калькулятор прогноза эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей».

5. В случае прогноза неэффективности эндопластики устья мочеточника, ребенку показано выполнение миниинвазивной реимплантации

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Зоркин С.Н., Гурская А.С., Баязитов Р.Р., Борисова С.А., Карпачев С.А., Шахновский Д.С., Уваров Б.Н., Галузинская А.Т., Никулин О.Д. Предикторы эффективности лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2022; 101 (2): 92–95.**
2. **Зоркин С.Н., Баязитов Р.Р., Гурская А.С., Степанов Ф.Р. Калькулятор прогноза эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у**

детей Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2022662437, 04.07.2022. Заявка № 2022661352 от 21.06.2022.

3. **Зоркин С.Н., Гурская А.С., Баязитов Р.Р., Шахновский Д.С. Предикторы успеха эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2022. Т. 101. № 6. С. 8-14.**
4. **Зоркин С.Н., Гурская А.С., Баязитов Р.Р., Шахновский Д.С. Прогнозирование результатов лечения первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Медицинский вестник Башкортостана. 2022. Т. 17. № 1 (97). С. 5-9.**
5. **Зоркин С.Н., Гурская А.С., Цыгина Е.Н., Баязитов Р.Р., Борисова С.А., Карпачев С.А., Шахновский Д.С., Уваров Б.Н. Способ прогнозирования эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Патент на изобретение RU 2713956 C1, 11.02.2020. Заявка № 2019110664 от 09.04.2019.**
6. Зоркин С.Н., Гурская А.С., Баязитов Р.Р., Шахновский Д.С. Предикторы успеха эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Сборник тезисов. X Юбилейная всероссийская школа по детской урологии-андрологии. г. Москва 7–8 апреля 2022 г. Тезисы. С.10-11.
7. Zorkin S., Gurskaya A., Bayazitov R., Shakhnovskiy D. Predictors of vesicoureteral reflux endoscopic correction success. Abstract book 23rd European Paediatric Surgeons' Association (EUPSA) Congress, Israel, Tel Aviv, 1 июля, 2022 г. p.173
8. Зоркин С.Н., Гурская А.С., Баязитов Р.Р., Шахновский Д.С. Прогнозирование результатов лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Сборник тезисов. IV Всероссийская научно-практическая конференция "Осенние Филатовские чтения - важные вопросы детского здоровья" Смоленск, 8-9 сентября 2022. Российский педиатрический журнал. 2022. Т. 25. № 4. С. 261.
9. Зоркин С.Н., Баязитов Р.Р. Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей: факторы успеха. Материалы VIII Форума детских хирургов России, 10–12 ноября 2022 г., Москва. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 12. № S. С. 65.
10. Zorkin S., Gurskaya A., Bayazitov R., Shakhnovskiy D. Predictors of vesicoureteral reflux endoscopic correction success. Abstract book 7th World Congress of the World Federation of Associations of Pediatric Surgeons (WOFAPS) Prague, Czech Republic 12-15 октября, 2022 г, p.38
11. Баязитов Р.Р. Прогнозирование результатов эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Сборник тезисов. Студеникинские чтения-2022. Москва, 2 декабря 2022 г. Российский педиатрический журнал. 2022. Т. 25. № 6. С. 386.

12. Зоркин С.Н., Гурская А.С., Баязитов Р.Р., Шахновский Д.С. Моделирование исходов эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Сборник Тезисов Материалы XXII Конгресса Российского Общества Урологов 14-17 сентября 2022, Москва. С.90-91.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИМВП – инфекция мочевыводящих путей

ИДМ – индекс дилатации мочеточника

МЦУГ – микционная цистоуретрография

ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧЛС – чашечно-лоханочная система

ЭКР – эндоскопическая коррекция рефлюкса