ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БАЯЗИТОВ РИМИР РАДИКОВИЧ

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ

3.1.11 – Детская хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Зоркин Сергей Николаевич

Москва – 2023

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 4

ВВЕДЕНИЕ 5

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 13

1.1 Исторические аспекты лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса 13

1.2. Микционная цистоуретрография, как основной метод диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса 21

1.3. Предикторы эффективности лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса 23

1.4. Стратегии лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса (Настоящее состояние проблемы) 28

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 31

2.1 Дизайн исследования 31

2.2. Общая характеристика пациентов 33

2.3 Методы обследования 35

2.4 Техника выполнения эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей 43

2.5 Статистическая обработка данных 47

ГЛАВА 3. МОДИФИЦИРОВАННАЯ МИКЦИОННАЯ ЦИСТОУРЕТРОГРАФИЯ 49

ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ 53

4.1 Анализ потенциальных предикторов эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей 53

4.2 Отбор предикторов эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей 66

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТА ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ 69

5.1 Потенцирование прогностического эффекта предикторов 69

5.2 Прогнозирование результата лечения с помощью математического моделирования 70

5.3 Интерпретация полученных данных прогностических моделей 76

5.4 Мобильное приложение для расчета вероятности эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей .. 77

5.5 Клиническая валидация предикторов и прогностической модели эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей 81

5.6 Клиническая апробация предикторов и прогностической модели эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей 86

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 92

ВЫВОДЫ 101

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 103

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 104

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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы 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 [23, 50, 80, 104 , 110].

ПМР является одной из наиболее распространенных врожденных уропатий [34, 102]. По данным литературы, частота рефлюкса у детей составляет около 1%. Однако бессимптомное течение данного заболевания не позволяет достоверно оценить истинную встречаемость ПМР [132]. Установлена высокая частота ПМР у пациентов с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей – 15-64,5% [10, 34, 66, 102, 105, 130]. Формирование рефлюкс-нефропатии у пациентов с ПМР составляет до 60% [18, 118]. Потребность в проведении заместительной почечной терапии возникает у 5,1% пациентов с рефлюкс-нефропатией [7, 49, 101]. На основании всего выше изложенного в настоящее время продолжается поиск новых и совершенствование существующих методов хирургического и консервативного лечения ПМР [45, 85,90, 92, 99, 116, 134].

В настоящее время существует множество вариантов лечения ПМР. Среди хирургических способов лечения ведущее место занимает эндоскопическая коррекция, являясь малоинвазивным и высокоэффективным методом. При этом частота рецидивирования ПМР после эндоскопической коррекции достигает 20%, что нередко требует проведения повторных вмешательств [41].

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 [41]. Однако последующие исследования показали, что ПМР является более сложной комбинированной проблемой, на которую влияют сопутствующие аномалии, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря и кишечника [43].

Золотым стандартом диагностики данной патологии является микционная цистоуретрография (МЦУГ). ПМР оценивается в соответствии с критериями Международного комитета исследования рефлюкса у детей [132]. Однако при определении степени ПМР может присутствовать некоторая субъективность. Помимо потенциального стресса у ребенка и родителей, микционная цистоуретрография также подвергает пациентов воздействию лучевой нагрузки, хотя и в малых дозах [82].

В настоящее время проводится поиск и разработка методов, которые потенциально могут заменить рентгеновскую цистографию, например радиоизотопная цистография. Метод дает возможность оценить интенсивность и продолжительность рефлюкса, выявить интерметтирующий рефлюкс. Однако данная процедура рассматривается как дополнительная и не может полностью заменить стандартную МЦУГ, так как отсутствует возможность градации рефлюкса по степеням, затруднена визуализация обратного заброса мочи из мочевого пузыря в верхние мочевые пути при выраженном функциональном нарушении уродинамики [29].

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) спонтанного разрешения ПМР или 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 исследования

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 [96, 132]. Исследователями продолжается поиск критериев селекции пациентов для эндоскопической коррекции (ЭКР) [110, 111, 115]. 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 работы

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 исследования 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 $p < 0,05$.

Основные 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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Раздел написан в соответствии с материалам, опубликованными в собственной статье: 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. – Т. 101, № 2. – С. 92-95. [13].

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс - это обратный заброс мочи из мочевого пузыря в верхние мочевые пути, приводящей к рецидивирующим инфекциям мочевыводящих путей и рефлюкс-нефропатии [22, 32, 110].

1.1 Исторические аспекты лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса

1.1.1 Первые наблюдения

Первые описания анатомии мочеточника и функции пузырно-мочеточникового соустья встречаются в ранних экспериментальных работах Galen, рисунках Leonardo da Vinci и описаниях аутопсий John Sampson. Da Vinci описал антирефлюксный механизм для предотвращения заброса мочи в верхние мочевые пути [123]. John Sampson определил, что именно пузырный отдел мочеточника обеспечивает односторонний поток мочи [60]. В 1883 г. русский ученый В.И. Земблинов в своей диссертации в эксперименте доказал восходящий путь развития пиелонефрита [27]. В 1893 г. Samuel-Jean Pozzi впервые сообщил о том, что наблюдал заброс мочи из мочевого пузыря в дистальный отдел мочеточника при его пересечении во время нефрэктомии [61]. Однако только в 1950-х годах Hodson и Edwards доказали связь ПМР с нефросклерозом в результате бактериальной инфекции [60]. Это открытие было подкреплено множеством исследований, демонстрирующих экспоненциальную зависимость между количеством перенесенных инфекций мочевыводящих путей, степенью рефлюкса и склерозированием почек. Продолжая работы в рамках этой концепции, возникло опасение, что неконтролируемый рефлюкс в конечном итоге приведет к рефлюкс-нефропатии и хронической болезни почек.

1.1.2 Реимплантация мочеточника

В 1952 году Hutch провел первую антирефлюксную операцию у пациентов с параличом нижних конечностей. Его работа, посвященная изучению взаимосвязи между ПМР и повреждением верхних мочевых путей, проложила путь для разработки других методов реимплантации мочеточника [60]. В 1958 г. Politano и Leadbetter представили новую хирургическую операцию для коррекции ПМР: внутрипузырную реимплантацию мочеточника [114]. По сравнению с предыдущими хирургическими методами лечения, направленными на снижение резистентности шейки мочевого пузыря, реимплантация мочеточников отрицала представление о том, что резистентность выходного отдела мочевого пузыря является основной причиной рефлюкса [60]. Lich в 1961 году разработал и внедрил в практическую деятельность внепузырный доступ. В 1964 году Gregoir модифицировал операцию Lich, сообщив о 93% эффективности методики. Cohen в 1975 году опубликовал метод транстригональной реимплантации мочеточника [56]. Впоследствии были разработаны различные варианты реимплантации, но основной принцип хирургической коррекции остался прежним. Высокая эффективность данной операции обеспечила её распространенность во всем мире, и на долгие годы второй половины XX века она стала золотым стандартом лечения ПМР.

1.1.3 Смещение акцента на консервативное (нехирургическое) лечение

Реимплантация мочеточника считалась первостепенной задачей в лечении ПМР в течение почти 20 лет, пока не была опубликована работа Edwards [63]. В 1977 г. он сообщает о высокой частоте спонтанного разрешения (самоизлечения) рефлюкса (71%) при длительной антибиотикопрофилактике низкими дозами. Было отмечено, что высокая степень рефлюкса реже самостоятельно регрессирует, а также подчеркивалось, что при антибиотикопрофилактике снижается вероятность развития склерозирования почечной ткани. Идея длительной антибиотикопрофилактики без оперативного

лечения была также поддержана работами O'Donnell и Lenaghan [89] и многими другими именитыми урологами того времени. Необходимость снижения количества оперативных вмешательств была связана с очень высокой распространённостью рефлюкса. Реимплантация мочеточника, являющаяся травматичной операцией с высоким риском возможных осложнений, была единственным методом лечения в арсенале урологов.

Исследования демонстрировали, что дети с ПМР, которым проводилась непрерывная антибиотикотерапия, имели меньшее повреждение почек, чем те, кто получал эпизодическое лечение инфекций мочевыводящих путей. Непрерывная антибиотикопрофилактика до разрешения рефлюкса или хирургической коррекции стала рутинной.

Однако вскоре длительная антибиотикопрофилактика у детей стала предметом дискуссий. Малочисленность рандомизированных контролируемых исследований поставила под сомнение концепцию, согласно которой даже рефлюкс низкой степени требует постоянной антибиотикопрофилактики. Ранние рандомизированные контролируемые исследования, такие как Международное исследование рефлюкса и Бирмингемское исследование, сравнивали детей, получавших антибиотикотерапию, с детьми, перенесшими хирургическую коррекцию. Группа «без лечения» не была частью дизайна исследования из-за представления о том, что отсутствие лечения подвергает пациента с рефлюксом значительному риску и угрожает безопасности пациента. Начались клинические испытания, направленные на определение безопасности прекращения антибиотикопрофилактики в отдельных группах пациентов для определения ИМВП и/или развития нефросклероза [60]. Большая часть исследований показала, что профилактика бесполезна (а в некоторых случаях и вредна), в то время как другие исследования продемонстрировали, что непрерывная антибактериальная терапия снижает риск обострения инфекции мочевыводящих путей до 37%.

В Кокрановском обзоре 2019 года сообщается, что длительная антибиотикопрофилактика «практически не влияет на риск рецидива инфекции мочевыводящих путей» [97]. Впервые принято такое понятие как «комплаентность», то есть приверженность пациента (в данном случае родителей) лечению. Приверженность пациентов лечению, может объяснить некоторые различия между исследованиями, при этом реальные показатели соблюдения режима обычно значительно ниже, чем в клинических испытаниях. В 2017 году Hensle сообщил о соблюдении режима лечения только 17% пациентов, и риск рецидива ИМВП не отличается от группы детей без антибиотикопрофилактики [76].

Риск развития антибиотикорезистентности у детей, получающих профилактические антибиотики, является важным фактором при выборе варианта лечения. Другой возможный недостаток профилактики антибиотиками - пагубное воздействие на микробиом кишечника, которое может оказать значительное влияние на общее состояние здоровья пациентов. Эти аспекты сейчас осознаются в гораздо большей степени, чем 20-30 лет назад.

Анализ экономической эффективности антибактериальной терапии был проведен с использованием результатов исследования RIVUR [108]. Это исследование показало, что профилактика антибиотиками имеет несколько более высокие затраты, чем плацебо, при этом значительно снижает частоту инфекций. Другой анализ экономической целесообразности показал, что профилактика антибиотиками рентабельна только в том случае, если она назначается пациентам с ПМР IV степени; затраты на лечение у пациентов с ПМР I – III степени считались недопустимо высокими [125].

1.1.4 Эндоскопическое лечение.

Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса впервые описана Matouschek в 1981 году, когда был опубликован клинический случай введения тефлона восьмилетнему ребенку под устье мочеточника [89]. В 1984 году, после проведения экспериментальных работ на животных,

технология была обоснована и популяризирована O'Donnell и Puri [89]. Оригинальная процедура введения пасты тефлона (STING - subureteric Teflon injection) быстро распространилась по всему миру. Предлагаемое место вкола находится на 2–3 мм ниже пораженного устья мочеточника на 6 часах условного циферблата. Игла вводится в подслизистую оболочку мочевого пузыря и продвигается на 4-5 мм в подслизистую плоскость, создавая холмик, который удлиняет интрамуральный отдела мочеточника [12, 115].

Модифицированная процедура STING, позже известная как HIT (hydrodistention implantation technique), была представлена Kirsch в 2004 г. Суть обновленной методики заключается в введении иглы в подслизистый тоннель мочеточника путем предварительной гидродилатации устья. В исследовании сообщается о 92% эффективности процедуры HIT по сравнению с 79% при традиционной методике STING, с лучшими результатами у пациентов с рефлюксом высокой степени.

В последующие годы процедура HIT была модифицирована и включает выполнение двух инъекций в устье мочеточника: проксимально и дистально (HIT-2, double hydrodistention implantation technique) с 93% эффективностью коррекции ПМР [40, 51, 83, 119].

Одновременно с развитием методик эндоскопической коррекции, разрабатывались и объемообразующие вещества. В настоящее время насчитывается более 20 видов препаратов для эндопластики устья мочеточника. Наиболее часто используемыми являются: декстаномер/гиалуроновая кислота, бычий коллаген, политетрафторэтилен, кополимер полиакрилата и полиспирта, полидиметилсилоксан.

Политетрафторэтилен (ПТФЭ). Один из наиболее широко используемых биоматериалов в медицине. Медицинские применения ПТФЭ включают сосудистые трансплантаты, сердечные клапаны и тканевые заплаты [53]. ПТФЭ был первым биоматериалом, использованным для эндоскопического лечения ПМР, и широко применялся в европейских странах из-за его относительно недорогой цены и долговечности. Однако введение

ПТФЭ требует специального оборудования из-за его высокой вязкости. Размер молекулы ПТФЭ составляет всего около 4-100 мкм; таким образом, он имеет высокий риск миграции в другие органы. В экспериментальной модели частицы ПТФЭ обнаруживались в легких и головном мозге после введения под устье мочеточника. Хотя клинически не сообщалось о неблагоприятных неврологических эффектах, некоторые частицы могут попадать в головной мозг, где они могут нарушать церебральную микроциркуляцию [89].

Поперечно-сшитый бычий коллаген. Коллаген интенсивно использовался в медицинской промышленности для изготовления сердечных клапанов и кровоостанавливающих средств. Сшитый бычий коллаген можно вводить даже инъекционной иглой малого диаметра, и при местном введении он вызывает минимальную реакцию тканей. Инъекция этого соединения также индуцирует выработку коллагена за счет проникновения в клетки фибробластов и, следовательно, вызывает меньшее воспаление. Более того, частицы коллагена минимально мигрируют [53]. Благодаря этим свойствам, коллаген изначально казался перспективным препаратом для лечения ПМР. Однако Haferkamp и соавт. показали, что объем введенного коллагена уменьшается в долгосрочной перспективе. Эффективность коррекции составила 93% через 1 месяц после инъекции, со снижением до 35% через 1 год.

Полидиметилсилоксан. Представляет собой твердый эластомерный силиконовый материал для наполнения мягких тканей, который был включен в запатентованное медицинское устройство под названием Macroplastique. Средний диаметр частиц полидиметилсилоксана составляет 209 мкм. Поскольку он очень вязкий, для его введения требуется устройство (пистолет), способное выдерживать высокое давление. Чтобы свести к минимуму миграцию частиц, полидиметилсилоксан разработан для создания эластомера, вместо менее сшитых силиконовых гелей или несшитых силиконовых масел, используемых в грудных имплантатах. После инъекции его консистенция позволяет удерживать имплантат из полидиметилсилоксана на месте. Затем гель-носитель абсорбируется и заменяется естественным реактивным

транссудатом, в который фибробласты и макрофаги впоследствии откладывают коллаген, инкапсулируя таким образом имплантат. Абсорбированный гидрогель удаляется из места имплантации через ретикулоэндотелиальные клетки и выводится почками в неметаболизированном виде. В экспериментах на животных было обнаружено, что силикон мигрирует локально и отдаленно, кроме того, было обнаружено, что силиконовые частицы вызывают невропатию, вызывая фиброз вокруг нервных клеток. Из-за этого серьезного побочного эффекта его применение значительно сократилось [89].

Аутологичные хондроциты. Использование аутологичных хондроцитов для эндоскопического лечения ПМР было предложено после успешных экспериментов на животных. Caldamone и Diamond собрали хондроциты из хряща уха и инкубировали их в течение 6 недель. Однако необходимость проведения двух процедур под наркозом, первой, для забора хрящевых клеток для приготовления раствора для инъекций, и второй, для эндоскопической имплантации, снизила популярность препарата. Более того, довольно высокая частота рецидивов у детей старше 1 года поставила серьезный вопрос об эффективности этого вещества [53].

Декстаномер/гиалуроновая кислота. После того, как Stenberg и Lackgren представили его в 1995 г., данный препарат стал наиболее широко используемым для эндоскопического лечения ПМР. Это наиболее изученное объемообразующее вещество, имеется достаточно многолетних данных, чтобы оценить его эффективность. Препарат состоит из полимерных микросфер декстрана и гиалуроновой кислоты неживотного происхождения, смешанных для образования вязкого геля с 2 компонентами, каждый из которых состоит из молекул полисахаридов (на основе сахара). После инъекции декстраномерные микросферы вызывают отложение фибробластов и коллагена. Декстаномер/гиалуроновая кислота представляет собой биоразлагаемый материал, который можно легко вводить инъекционно, причем большинство его молекул крупнее 80 мкм, что снижает вероятность миграции в другие

органы. Кроме того, известно, что он не вызывает воспалений и мутаций, а через несколько лет распадается на воду и углекислоту [53, 81, 89, 97, 120, 138].

Кополимер полиакрилата и полиспирта. Синтетический продукт из семейства акриловых, не поддающийся реабсорбции, с высокой молекулярной массой, который при введении образует фиброзную капсулу благодаря своей стабильности и долговечности. Эти свойства, связанные с его биосовместимостью, являются основными преимуществами этого вещества по сравнению к биодеградируемым препаратам. Они имеют высокую скорость реабсорбции и связаны с более высокой частотой неэффективности лечения и аллергических реакций [111, 138]. Кополимер показал высокую эффективность, в том числе в сложных клинических случаях [52, 126, 137]. Среди известных осложнений введения этого сополимера описывают обструкцию мочеточника (раннюю или позднюю), контралатеральный рефлюкс и периуретеральный фиброз (осложняющий выполнение потенциальной реимплантации мочеточника при ее необходимости) [68, 93, 129, 133].

Обобщая данные о многообразии объемообразующих веществ следует вывод об отсутствии идеального геля. Устаревшие препараты имеют только историческую и научную ценность и не применяются в настоящее время. В тоже время есть необходимость дальнейших исследований современных препаратов.

Несмотря на то, что ЭКР описана еще в 1980-х годах, эта процедура завоевала популярность только в 2000 годах, когда был разработан и одобрен препарат декстраномер/гиалуроновой кислоты. Lendvay и соавт. исследовали развивающиеся тенденции в лечении ПМР с развитием доступности эндоскопической технологии. Это исследование продемонстрировало 143%-ое увеличение количества процедур ЭКР в период с 2001 по 2004 год в детских больницах США [77, 100]. Однако данная тенденция не была устойчивой, и фактически с 2008 по настоящее время наблюдалось значительное снижение использования эндоскопической коррекции [95].

1.1.5 Миниинвазивные реимплантации

Широкое внедрение эндохирургии и миниинвазивных методик повлияло и на развитие хирургических метолов лечения ПМР. Лапароскопические, пневмовезикоскопические и роботизированные методы набирают популярность и позволяют снизить инвазивность реимплантации мочеточника [2, 17, 46, 55, 73, 96, 127, 139]. Многоцентровый ретроспективный анализ лапароскопической реимплантации мочеточника, проведенный у пациентов с ПМР II – IV степени, показал эффективность в 96% случаев [94]. Опубликованные результаты роботизированной лапароскопической реимплантации мочеточника аналогичны открытым операциям, хотя существуют свидетельства того, что успешность этого метода около 80% при выполнении процедуры с двух сторон [37, 78]. Экономическая эффективность роботизированной реимплантации мочеточника подвергается сомнению из-за более высоких затрат и высокого уровня осложнений по сравнению с открытой операцией. Кривая обучения роботизированной хирургии может быть медленной и целесообразнее выполнять роботизированные операции в центрах с большим количеством пациентов [59, 113]. Кроме того, затраты, связанные с приобретением робототехнического оборудования, могут существенно ограничить доступность этого подхода.

1.2. Микционная цистоуретрография, как основной метод диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса

Микционная цистоуретрография (МЦУГ) является «золотым стандартом» диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса. Метод предоставляет подробную информацию об анатомическом состоянии мочевыводящих путей. Наиболее распространенной является классификация, предложенная P.E. Heikkel и K.V. Parkkulainen в 1966 году [19]. В 1985 году Международным комитетом по изучению рефлюкса (International Reflux Study Committee) данная классификация была адаптирована и принята всем урологическим сообществом [132]:

1 степень — заброс контрастного вещества из мочевого пузыря только в мочеточник

2 степень — контрастируется нерасширенные мочеточник и почечная лоханка

3 степень — легкое расширение мочеточника и чашечно-лоханочной системы

4 степень — мочеточник умеренно извитой и расширенный, чашечки значительно уплощены, происходит умеренное истончение паренхимы почек

5 степень — контрастируется коленообразно извитой, расширенный мочеточник и расширенная коллекторная система почки, без видимых сосочковых вдавлений.

Классификация рефлюкса позволила разделить его на низкие и высокие степени, что способствовало изучению различных методов лечения в зависимости от степени рефлюкса.

Стандартный протокол проведения МЦУГ долгие годы не теряет своей актуальности. В настоящее время проводится поиск и разработка методов, которые потенциально могут заменить МЦУГ: ультразвуковое и радиозотопное исследования выполненные с контрастированием и микцией [28, 54, 97, 106, 140].

Выполнение радионуклидной цистографии позволяет диагностировать кратковременный (интерметтирующий) ПМР, так как частой причиной отсутствия заброса контраста на стандартной микционной цистоуретрографии является его малая продолжительность [29]. Так же метод непрямой радионуклидной цистографии дает возможность оценить интенсивность и продолжительность рефлюкса. Однако данная процедура рассматривается как дополнительная и не может полностью заменить стандартную МЦУГ, так как при проведении радионуклидного исследования затруднена визуализация обратного заброса мочи из мочевого пузыря в верхние мочевые пути при выраженном функциональном нарушении уродинамики.

В настоящее время единый подход к диагностике ПМР обеспечивает только повсеместная рутинная МЦУГ выполненная по стандартной методике.

Тем не менее стандартный протокол МЦУГ имеет ряд недостатков. В литературе сообщается о значительных различиях в отношении протокола выполнения и интерпретации результатов МЦУГ [41, 107, 122]. Степень рефлюкса также является относительно субъективной характеристикой, например, в заключении МЦУГ можно встретить два значения (например, II-III или IV-V степень и др.) [38, 57].

Помимо потенциального стресса у ребенка и родителей, МЦУГ также подвергает пациентов воздействию лучевой нагрузки, хотя и в малых дозах [88]. Несмотря на то, что преимущества обычно перевешивают риски, возникла необходимость оптимизировать качество и количество данных, полученных при МЦУГ.

1.3. Предикторы эффективности лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса

Тактика ведения пациентов с ПМР по-прежнему вызывает споры из-за трудностей в определении потенциальных рисков осложнений, возможном избыточном или недостаточным лечении. В последние годы широко обсуждаются возможности моделирования и прогнозирования результатов исхода лечения ПМР, поиск его предикторов (прогностических параметров) [8, 43, 97, 121]. Существует множество факторов, влияющих на клинические исходы, такие как возраст, пол и двусторонний ПМР, но наиболее часто используемым параметром по-прежнему является степень рефлюкса [39]. В последние годы изучены новые параметры, измеряемые на МЦУГ, необходимые для более объективной оценки клинического прогноза с персонифицированным подходом лечения пациентов с ПМР.

1.3.1 Соотношение размера мочеточника в дистальном отделе

Анатомия уретеровезикального сегмента играет важную роль в патофизиологии первичного ПМР, а расширение дистальной части мочеточника считается более решающим фактором, чем дилатация чашечно-лоханочной системы и проксимальной части мочеточника [43].

Одним из параметров, определяемых в последние годы, является индекс дилатации мочеточника (ИДМ), в англоязычной литературе известен как ureteral diameter ratio - UDR [58, 135]. Рассчитывается как отношение диаметра дистального отдела мочеточника (мм) к расстоянию от нижней части тела L1 позвонка до верхней части тела L3 позвонка. Цель расчета этого параметра - исключить влияние изменений, связанных с ростом ребенка (например, различий в диаметре мочеточника в зависимости от возраста), и провести стандартизацию рентгенографического исследования, поскольку в детстве наблюдается линейный рост позвоночника [41, 58, 75, 110, 132, 135].

На практике разброс показателя ИДМ может составлять от 0,01 у пациентов с I степенью ПМР и стремиться к 0,99 у пациентов с V степенью ПМР.

Ряд исследований демонстрирует большую надежность показателя ИДМ в прогнозе спонтанного разрешения ПМР в сравнении с классификацией рефлюкса по степеням (коэффициент корреляции 0,95 и 0,87 соответственно) [132].

Arlen и соавт. сообщают об исследовании показателя ИДМ у 147 пациентов, где ни у одного ребенка с ИДМ выше 0,43 не наблюдалось спонтанного разрешения ПМР [41]. Это соотносится с ранее опубликованными данными, в которых спонтанное разрешение редко происходило с показателем ИДМ>0,35. Cooper и соавт. также сообщают о большей прогностической ценности ИДМ спонтанного разрешения рефлюкса в 3,7 раз, чем при классификации по степеням [57].

В других исследованиях высокие значения показателя ИДМ коррелируют со снижением вероятности успешной эндоскопической коррекции [110]. Таким образом, увеличение показателя ИДМ на 0,1 значительно снижает вероятность спонтанного разрешения ПМР и расширяет показания к хирургической коррекции [41, 132, 135]. Также высокий показатель ИДМ связан с риском развития рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей [39, 97].

В отличие от традиционной классификации ПМР, при которой степень рефлюкса может колебаться в зависимости от субъективных факторов, показатель ИДМ с математической точки зрения более постоянен и имеет меньший риск ошибки вычисления. Надежно воспроизводимое значение ИДМ, при превышении которого спонтанное разрешение ПМР маловероятно, независимо от степени, может оказаться особенно полезным при консультировании родителей. Для определения такого порогового значения потребуется большее количество исследований, с гораздо более длительным периодом наблюдения за неоперированными пациентами.

1.3.2 Время возникновения рефлюкса на микционной цистоуретрографии.

Другим параметром, который можно оценить при проведении стандартной МЦУГ, является фаза выявления ПМР. Начало заброса контрастного вещества на МЦУГ при диагностике ПМР регистрируется либо во время фазы наполнения (пассивный рефлюкс), либо во время фазы мочеиспускания (активный рефлюкс). Пассивный рефлюкс, независимо от степени, считается прогностически худшим показателем для спонтанного разрешения. Кроме того, пациенты, у которых рефлюкс возникает в самом начале наполнения мочевого пузыря, с большей долей вероятности потребуют хирургического вмешательства. В то время как активный рефлюкс, связан с большей вероятностью спонтанного разрешения [42, 91, 131].

Этот результат можно объяснить с помощью модели «низкого давления» и «высокого давления», используемой для описания рефлюкса, которое происходит либо при низком давлении и малом объеме, либо при высоком давлении и большом объеме. Ряд исследований показали, что пассивный рефлюкс происходит при относительно меньшем объеме мочевого пузыря и давлении. Напротив, активный рефлюкс, возникающий из-за относительно большего объема и давления мочевого пузыря, вероятно, был бы связан с временной незрелостью нижних мочевых путей. Поэтому предполагалось, что пассивный рефлюкс представляет собой порок развития уретеровезикального

сегмента, который, возможно, с меньшей вероятностью разрешится спонтанно [72, 91, 98].

Пассивный ПМР связан с риском рецидива ИМВП в 1,5 раза. Авторами это объясняется тем, что рефлюкс, возникающий в фазе наполнения мочевого пузыря, увеличит риск пиелонефрита независимо от степени рефлюкса из-за увеличения продолжительности воздействия бактерий на верхние мочевыводящие пути по сравнению с рефлюксом, возникающим в поздней фазе наполнения мочевого пузыря или только в фазе мочеиспускания [35, 43].

При дальнейших исследования выявлено, что успешность эндоскопической коррекции в 3,2 раза выше для пациентов с активным рефлюксом [72]. Эта прогностическая ценность времени возникновения рефлюкса была даже выше, чем определение степени рефлюкса. Пациенты с ПМР высокой степени и активным рефлюксом имеют такой же процент успеха при эндоскопической коррекции, как и пациенты с ПМР низкой степени. А пассивный рефлюкс является прогностическим фактором для неудачных эндоскопических вмешательств с увеличением количества хирургических вмешательств в четыре раза.

1.3.3 Отсроченное выведение контраста из верхних мочевых путей

Еще одним параметром, который можно оценить на МЦУГ, является длительное выведение контраста из чашечно-лоханочной системы и мочеточников. Описано, что данное явление связано с повышенным риском ИМВП и ПМР высокой степени [109]. Хотя Garcia-Roig и соавт. сообщили, что наличие отсроченного дренирования верхних отделов мочевыводящих путей на МЦУГ является надежным параметром, они не смогли найти значимой взаимосвязи между отсроченным дренированием верхних мочевых путей и частотой ИМВП [69]. В последующем исследовании 2020 года Baydilli и соавт сообщают, что неэффективность ЭКР в 2,7 раза выше при наличии отсроченного дренирования [43]. Однако стоит отметить, что исследование пассажа контрастного вещества после проведения МЦУГ требует проведения

дополнительных рентенографий, таким образом увеличивая длительность радиологического обследования и дозу лучевой нагрузки.

1.3.4 Другие факторы

Возраст. В ранних исследованиях продемонстрировано, что возраст на момент постановки диагноза, является фактором успешного лечения ПМР. Сообщается о сокращении количества рецидивов в возрасте от 0 до 2,3–5 лет, а пациенты раннего возраста имеют склонность к спонтанному разрешению с большей вероятностью. Также увеличение возраста на 1 год статистически снижает вероятность раннего разрешения. В дальнейших исследованиях общий результат разрешения у детей младшего возраста статистически не отличался от такового у детей старшего возраста. Это может быть связано с тем, что, чем дольше сохраняется рефлюкс, тем больше вероятность того, что пациент перенесет хирургическое вмешательство [91].

Антенатальный гидронефроз. Ранее сообщалось об улучшении прогноза лечения ПМР при внутриутробно выявленном гидронефрозе [48]. Herndon и соавт. обнаружили, что даже пациенты с двусторонним рефлюксом высокой степени имеют высокий шанс на спонтанное разрешение. Knudson и соавт. подтверждают вывод о том, что дети с пренатальным гидронефрозом в анамнезе достигают спонтанного разрешения рефлюкса с большей вероятностью, чем другие дети, даже с учетом степени ПМР и возраста [91].

Двусторонний процесс. В ранних исследованиях от 1997 года сообщалось, что латеральность является предиктором разрешения рефлюкса 3 степени. Schwab и соавт. обнаружили, что односторонний рефлюкс разрешается быстрее при более низкой степени, но другие исследования не подтверждают этот вывод [124]. Хотя в более поздних исследованиях сообщалось о более быстром спонтанном разрешении при одностороннем рефлюксе, однако, при статистической обработке данные не были подтверждены [91].

Пол. Неоднократно описывалось, что у пациентов мужского пола имеется более перспективный прогноз в лечении ПМР [91]. Однако впоследствии

многомерный анализ, включающий исследования пассивного и активного рефлюкса, возраста, пренатального гидронефроза и двустороннего процесса, не продемонстрировал, что мужской пол влияет на разрешение ПМР. Это лишь отражает тот факт, что у мальчиков ПМР диагностируются в более раннем возрасте и чаще выявляется антенатальное расширение ЧЛС. Таким образом, пол не является существенным фактором, влияющим на исход заболевания.

Хотя ни один из факторов не предсказывает с абсолютной уверенностью клинический исход, необходимо комплексное использование всех параметров для наиболее точного прогноза течения заболевания и выбора персонифицированной тактики лечения.

1.4. Стратегии лечения ПМР (Настоящее состояние проблемы)

За последние 20 лет произошел сдвиг в сторону более консервативного лечения ПМР. В настоящее время больше внимания уделяется персонифицированному подходу, основанному на оценке риска лечения, отказу от длительной профилактики антибиотиками, сокращению использования инвазивных методов диагностики и уменьшению количества хирургических вмешательств [70, 97].

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов по лечению ПМР 2022 года позиционируются тезисы: «нет единого мнения по поводу оптимального ведения пациентов с ПМР, диагностических процедур, о сроках и виде хирургической коррекции; лечение должно быть адаптировано к различным группам риска; выбор лечения зависит от наличия клинического течения, степени рефлюкса, функции почек, билатеральности, функции мочевого пузыря, сопутствующих аномалий мочевыводящих путей, возраста, комплаентности к лечению и предпочтений родителей» [117]. Рекомендации Американской урологической ассоциации (AUA) обновленные в 2017 году, также включают комментарий о том, что «во многих случаях недостаточно данных для разработки строгих стандартов лечения» [112]. Аналогичного мнения придерживаются и в национальном руководстве по детской хирургии

2021 года под ред. А. Ю. Разумовского: «показания к лечению рефлюкса должны определяться с учетом возраста и причины рефлюкса» [25].

Таким образом, основная цель рекомендаций - обеспечить каждому пациенту наиболее подходящее вмешательство с учетом его индивидуальных особенностей. Это является базовым шагом к персонифицированной медицине [6, 24]. Ключевые пробелы в современных знаниях включают необходимость более точного выявления предикторов эффективности лечения, принятия решения о выборе оптимального метода лечения в конкретной клинической ситуации с учетом рисков и прогнозирования исходов лечения. Эти пробелы необходимо исследовать, чтобы индивидуальные потребности пациентов были удовлетворены в максимально возможной степени.

Прогностические модели предназначены для использования сложных числовых конструкций для решения многомерных задач, использующиеся во многих областях медицины [1, 31, 36, 62, 64, 67, 79]. В литературе данные модели известны как системы поддержки принятия врачебных решений [5, 26]. Эти модели позволяют вводить отдельные переменные, а на основе предыдущих данных модели создается прогноз результата. Разрабатываемые прогностические модели позволяют перейти от интуитивных соображений врача о возможных исходах лечения к математически обоснованному анализу. Особенно это актуально для клинической медицины, стремящейся к персонизированному подходу с индивидуальным подбором лечения с учетом особенностей каждого пациента. Но такая возможность в нашей стране используется недостаточно [9].

В литературе уже описаны различные алгоритмы прогнозирования спонтанного регресса ПМР на основе множества параметров и риска обострения ИМВП [24, 36, 65, 91, 112, 117]. Работы, посвященные прогнозу успеха эндоскопической коррекции, - единичны [8, 42]. Использование современных методик прогнозирования позволяет достигнуть уровня наиболее квалифицированного прогноза и значительно повысить его точность.

Поиск предикторов и индивидуальный прогноз эффективности хирургического лечения может помочь в принятии решений, уменьшить количество неудачных процедур, снизив риски формирования хронической болезни почек, улучшить качество жизни пациентов. Всё это во многом определило цель, задачи и направление настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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».

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

2.1 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.

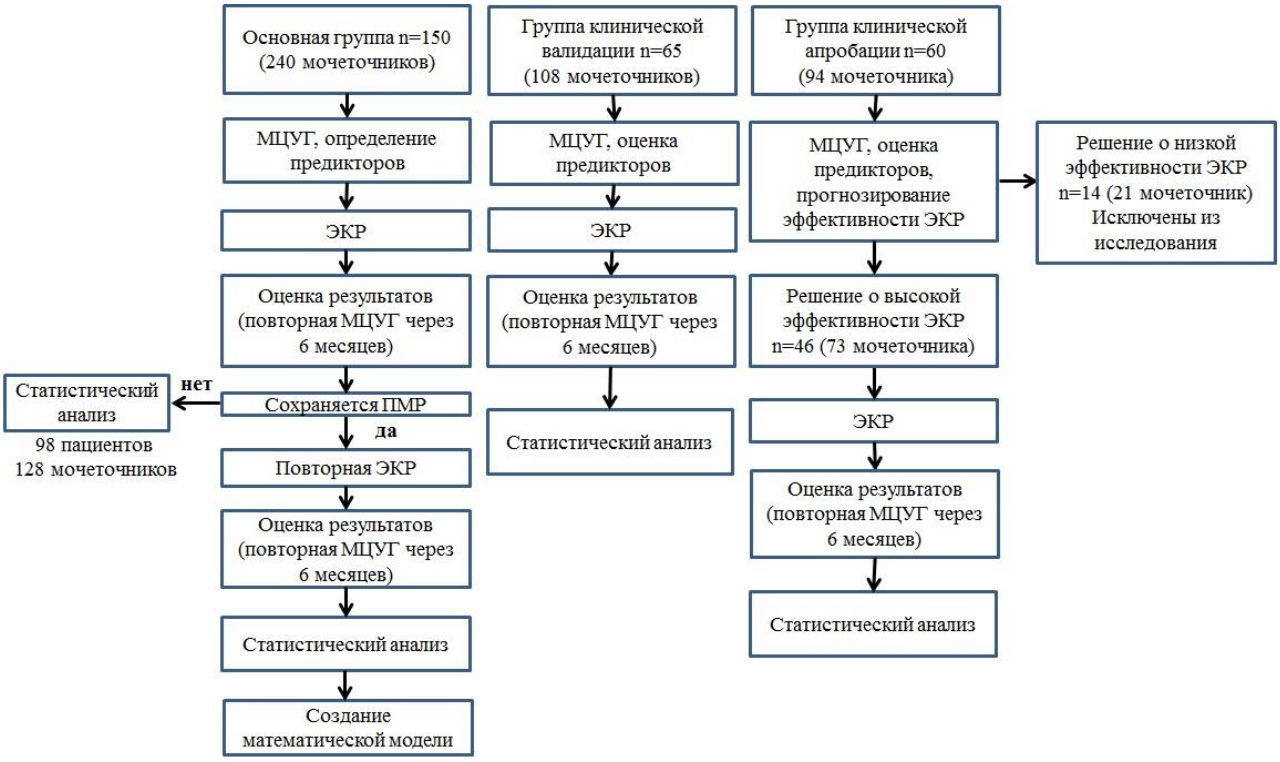


Рисунок 1. Дизайн исследования.

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
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

2.2. Общая характеристика пациентов

Распределение по возрасту (в годах) и полу представлено в таблице 1. 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 иметь двустороннее поражение, проведена описательная статистика с оценкой мочеточников (степени рефлюкса, двустороннего процесса, стороны поражения). Данные по всем группам представлены в таблице 2. 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 валидации.

Таблица 1. Распределение больных по возрасту и полу.

Показатели	Категории	Основная группа (n=150)		Группа клинической валидации (n=65)		Группа клинической апробации (n=60)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Пол	Мальчики	74	49,3	34	52,3	28	46,6
	Девочки	76	50,7	31	47,7	32	53,4
Возраст на момент операции (полных лет)	до 1 года	64	42,7	34	52,3	27	45,0
	от 1 до 2 лет	36	24,0	12	18,5	14	23,3
	от 2 до 3 лет	20	13,3	5	7,7	6	10,0
	от 3 до 4 лет	10	6,7	9	13,8	7	11,6
	от 4 до 5 лет	8	5,3	2	3,1	3	5,0
	от 5 до 6 лет	6	4,0	2	3,1	1	1,7
	от 6 до 7 лет	6	4,0	1	1,5	2	3,4

Таблица 2. Распределение мочеточников по степеням рефлюкса и стороне поражения, пациентов по двустороннему процессу.

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

Показанием для госпитализации у 27% (n=74) от общего числа пациентов была пренатальная ультразвуковая диагностика в виде выраженного

расширения чашечно-лоханочной системы или мочеточников, у 20% (n=55) стойкая дилатация верхних мочевых путей в динамике по данным УЗИ. Основным поводом для обращения являлась рецидивирующая инфекция мочевых путей, наблюдаемая у 69% (n=190) пациентов.

2.3 Методы обследования

2.3.1 Физикальное обследование

Физикальное обследование всех пациентов при поступлении в стационар проводилось по общепринятому плану: тщательный сбор анамнеза и клинический осмотр, оценка антропометрических данных и физического развития, осмотр по всем органам и системам, выявление жалоб на дизурические расстройства, наличие эпизодов рецидивов инфекции мочевыводящих путей в анамнезе.

2.3.2 Лабораторные методы исследования

Всем пациентам выполнялся стандартный набор лабораторных исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма. Особое внимание уделялось общему анализу мочи с бактериологическим посевом с определением титра выделенных микроорганизмов и определением чувствительности к антибиотикам. При наличии ИМВП проводилась санация мочевыделительной системы. С целью оценки функционального состояния почек определялся уровень мочевины и креатинина в крови.

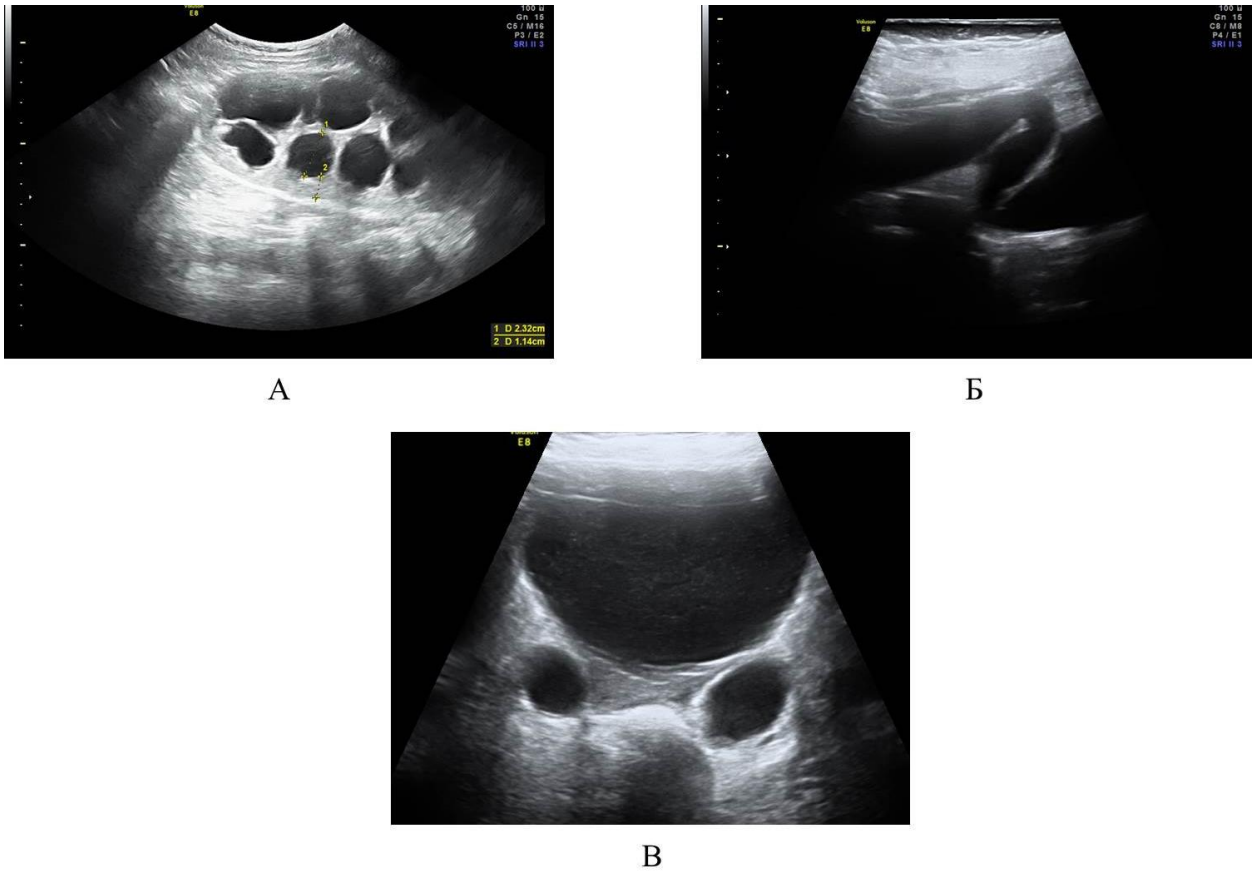
2.3.3. Инструментальные методы обследований

Ультразвуковое исследование с доплерографией

Ультразвуковое исследование проведено всем пациентам на аппаратах экспертного класса Voluson-E8 (General Electric, США) и MyLab Alpha (Esaote, Италия) с использованием конвекскного и линейного датчиков. УЗ-исследование проводилось последовательно в положении пациента на спине и на животе, до и после микции. Метод является неинвазивным широкодоступным скринингом для выявления различных типов обструктивных

уропатий и обладает низкой лучевой нагрузкой с высокою степенью информативности.

При ультразвуковом исследовании оценивается положение, размер (почек, чашечно-лоханочной системы, мочеточников), толщина паренхимы, объем мочевого пузыря и остаточной мочи после микции (рис. 2). По данным УЗИ возможно предположить о наличии ПМР по ретроградному забросу мочи из мочевого пузыря в верхние мочевые пути.

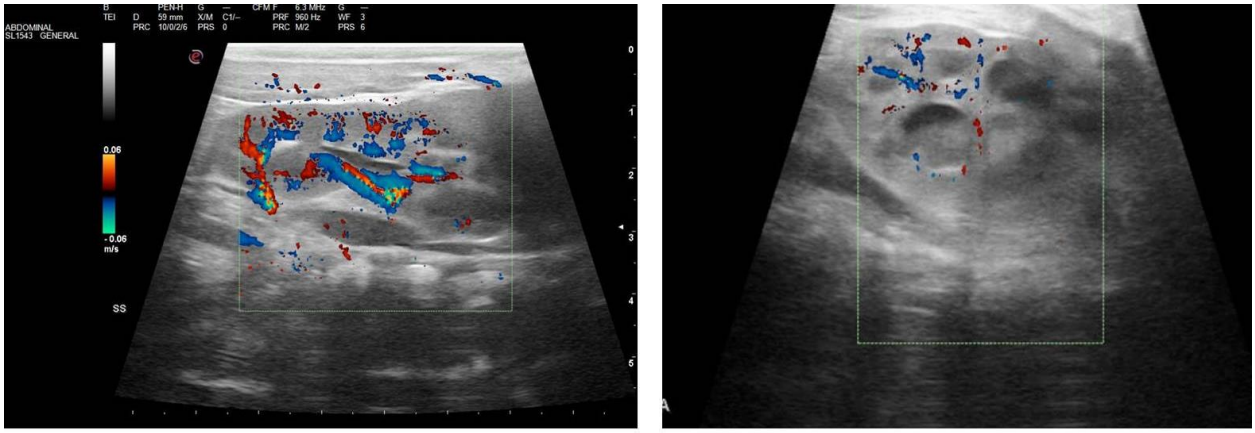


А Б

В

Рисунок 2. Сонограммы пациентов с ПМР А. Расширение чашечно-лоханочной системы почки. Б. Расширенный извитой мочеточник. В. Дилатация дистального отдела мочеточника с двух сторон.

Оценка васкуляризации паренхимы почки проводилась методом допплерографии сосудов почек в режиме цветового допплеровского картирования. Показателями для оценки гемодинамики являлись: состояние паренхиматозного кровотока в подкапсульной зоне, строение сосудистого дерева (рис. 3). [3, 4, 21]. При выраженном обеднении кровотока пациентам в обязательном порядке проводилось радионуклидное исследование.



А Б

Рисунок 3. Сонограммы пациентов. А. Почечный кровоток не изменен. Б. Обеднение кровотока в паренхиме.

Микционная цистоуретрография

Ключевым методом для диагностики ПМР было проведение микционной цистоуретрографии. Исследование проводилось на рентгендиагностическом комплексе Luminos dRF Max (Siemens, Германия). Метод МЦУГ позволил выявить ПМР, определить его степень (рис.4). Также МЦУГ дает возможность оценить форму и контуры мочевого пузыря, наличие дефектов наполнения и дивертикулов, визуализировать уретру, заподозрить нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря.

Стандартная методика микционной цистоуретрографии. В положении пациента на спине проводится катетеризация мочевого пузыря (катетер Нелатона Ch 6-8). Мочевой пузырь наполнялся в физиологическом объеме 15% раствором трийодсодержащего контрастного вещества подогретого до 37^{o}C. Расчет объема мочевого пузыря по формуле: емкость мочевого пузыря (мл) = 38 + (2,5 × возраст (мес); у детей с одного года жизни: емкость мочевого пузыря (мл) = 30 + 30n, где n — возраст в годах. При стандартной МЦУГ проводится два рентгенографических снимка – при заполнении мочевого пузыря (выявление пассивного ПМР) и во время микции (диагностика активного ПМР). Мальчикам второй снимок выполняется в положении разворота на бок на ¾ для визуализации уретры с целью исключения инфравезикальной обструкции.

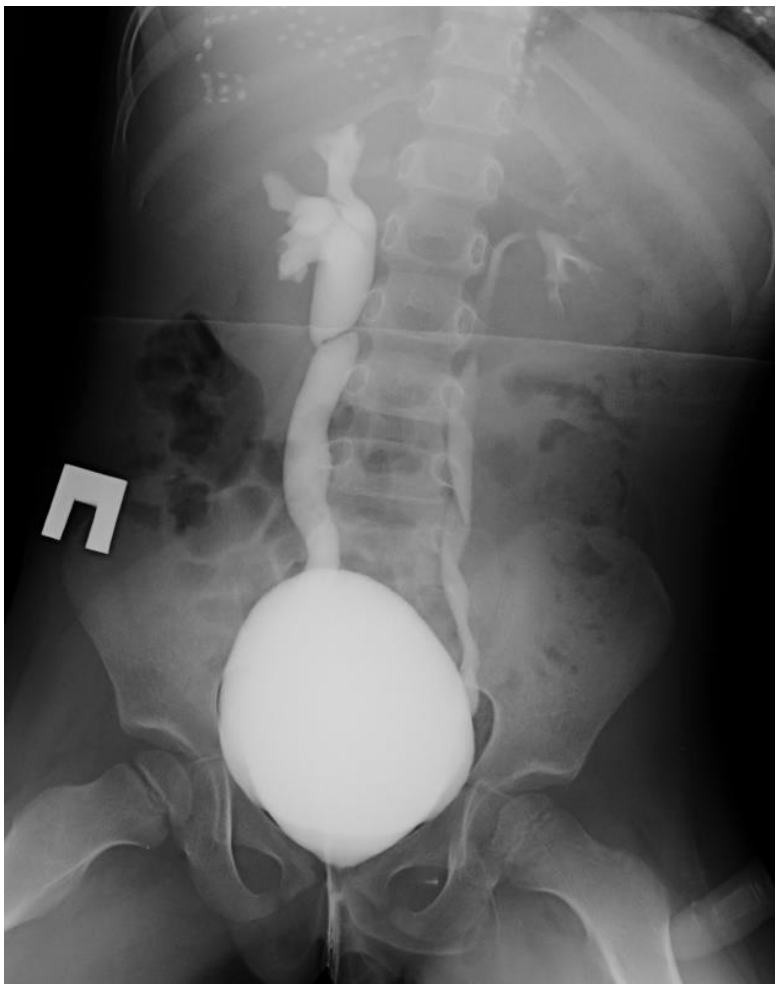
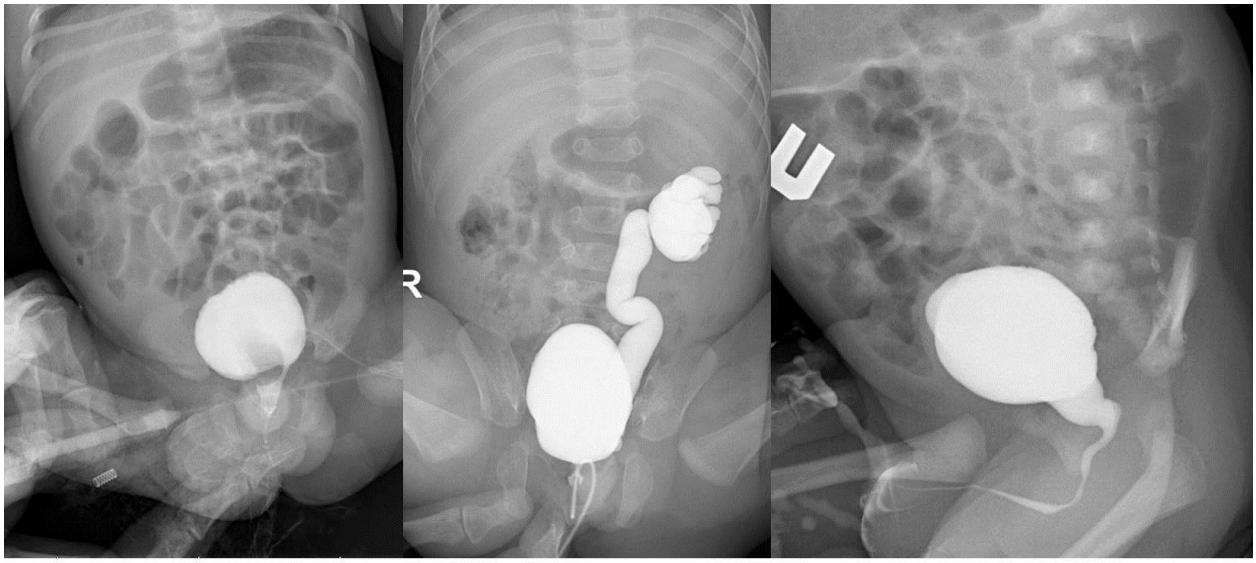


Рисунок 4. Цистограмма. ПМР 3 степени справа. ПМР 2 степени слева.



А Б В

Рисунок 5. Цистограммы пациентов. А. Дефект заполнения мочевого пузыря – уретероцеле. Б. ПМР в нижний сегмент левой удвоенной почки. В. Клапан задней уретры.

При выявлении клапана задней уретры, уретероцеле и признаков удвоений верхних мочевыводящих путей пациенты исключались из исследования (рис. 5).

МЦУГ проводилась всем пациентам до вмешательства на этапе диагностики и через 6 месяцев после проведения эндоскопической коррекции ПМР. В нашем исследовании с целью увеличения информативности исследования МЦУГ была модифицирована, суть модификации описана в главе 3.

Внутривенная экскреторная урография

Экскреторная урография метод позволяющий оценить анатомию верхних мочевых путей и функцию почек. Однако обнаружение ПМР по данным микционной цистографии в большинстве случаев устраняет необходимость проведения экскреторной урографии, так как мало влияет на тактику лечения больного [30]. Учитывая лучевую нагрузку, нефротоксичность йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и риск провоцирования контраст-индуцированной нефропатии, проведение урографии выполнялось по строгим показаниям, а именно: подозрение по данным УЗИ на удвоение верхних мочевыводящих путей, оценка функции сегментов удвоенной почки, гидронефроз или обструктивный мегауретер с контралатеральной стороны. Внутривенная экскреторная урография проведена 34 (12,5%) пациентам (рис.6) При выявлении сопутствующей патологии пациенты не включались в исследование.

Исследование проводилось на рентгендиагностическом комплексе Luminos dRF Max (Siemens, Германия). Внутривенно вводится йодированное рентгеноконтрастное средство из расчета 1,5-2 мл/кг, затем выполняли рентгенографию на 5, 15, 30 минутах. При контрастировании слабой интенсивности проводили отсроченные рентгенограммы (через 60 и 360 минут

от момента введения контрастного вещества).



А Б В

Рисунок 6. Экскреторные урограммы пациентов А. Неполное удвоение верхних мочевых путей справа, полное удвоение верхних мочевых путей слева с отсутствием функции верхнего сегмента левой почки (ПМР в верхний сегмент). Б. Удвоение левой почки у пациента с ПМР в нижний сегмент с сохраненной функцией верхнего сегмента. В. Гидронефроз справа у пациента с ПМР 3 степени слева.

Мультиспиральная компьютерная томография

Детям со сложной анатомией, наличием сочетанных пороков мочевыделительной системы проводилась компьютерная томография с внутривенным контрастированием. Исследование выполнено 7 (2,5%) пациентов. При подтверждении удвоения почки, эктопии мочеточника, отсутствия функции сегмента почки, дистопии почки пациенты не включались в исследование.

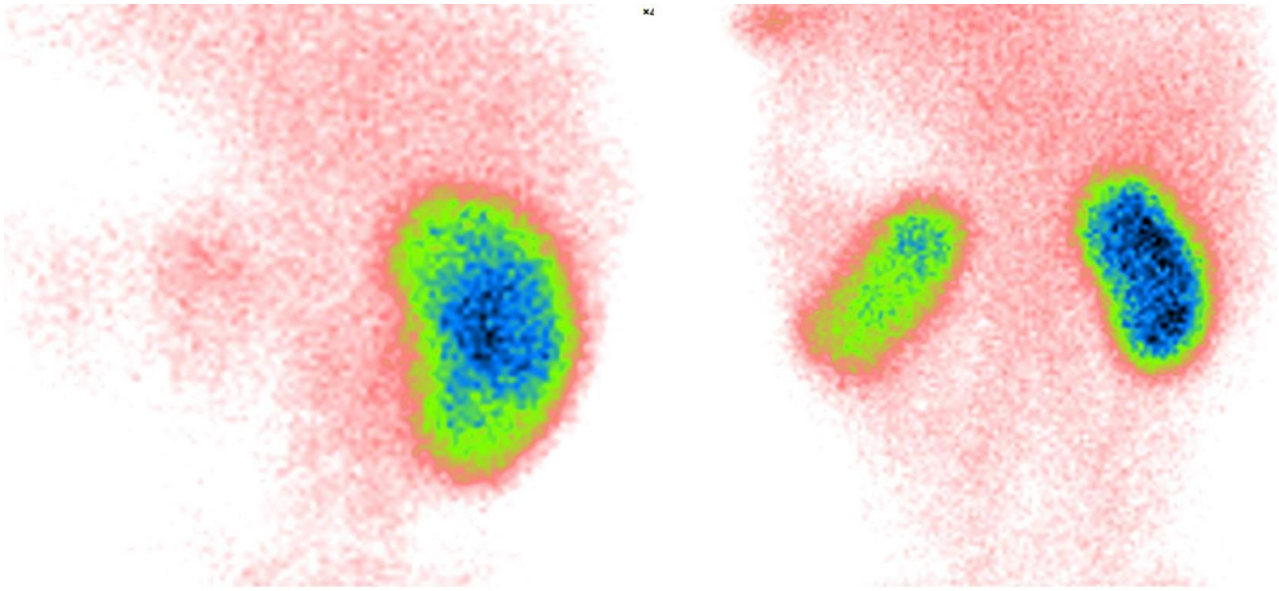
Радиоизотопное исследование почек

При необходимости оценки ренальной функции выполнялись радионуклидные исследования на Гамма-камере GE Millennium MG (США). Исследование позволяет определить объем функционирующей почечной паренхимы (статическая нефросцинтиграфия), оценить секреторную и выделительную функцию каждой почки (динамическая нефросцнтиграфия).

Для проведения статическую нефросцинтиграфии использовали

радиофармпрепарат Технемек-Tc99m (комплекс с 2,3-димеркаптоянтарной кислотой ^{99m}Tc-DMSA).

Динамическую нефросцинтиграфию выполняли с радиофармпрепаратом Технемаг-Tc99m (комплекс с меркаптоацетилтриглицерином ^{99m}Tc-MAG3). Данные исследования проводили при выраженном снижении ренального кровотока по данным допплерографии, подозрении на потерю или снижении функции почки, при двустороннем ПМР высокой степени (рис. 7). Исследование выполнено 124 (45%) пациентам. При выявлении полной потери функции почки на фоне рефлюкс-нефропатии, пациентам не выполнялась эндоскопическая коррекция рефлюкса (исключались из исследования).



А Б

Рисунок 7. Результаты статической нефросцинтиграфии. А. Грубое снижение функции уменьшенной левой почки на фоне рефлюкс-нефропатии. Б. Диффузные изменения левой почки у ребенка с ПМР 5 степени слева и 3 степени справа.

Уродинамика нижних мочевых путей

Функциональное состояние нижних мочевых путей оценивалось при проведении уродинамических методов исследования, которые включали сбор ритма спонтанных мочеиспусканий, урофлоуметрию, цистометрию.

Сбор ритма спонтанных мочеиспусканий проводился всем пациентам путем ведения дневника родителями пациента в течение 3 дней. Обязательным

компонентом исследования являлось определение остаточной мочи в мочевом пузыре по УЗИ (после 3-4 мочеиспусканий).

При подозрении на нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря обследование дополнялось проведением аппаратной урофлоуметрии и цистометрии (у детей старше 3-х лет).

Урофлоуметрия выполнялась на аппарате Medtronic Duet Logic Urodynamic System (США) 54 (19,6 %) пациентов. Определялся тип и характер мочеиспускания, скорость и изменения потока мочи, объем выделенной и оставшейся мочи.

При выявлении пузырнозависимой формы мегауретера пациентам назначалась консервативная терапия и они исключались из исследования (рис. 8 и 9).

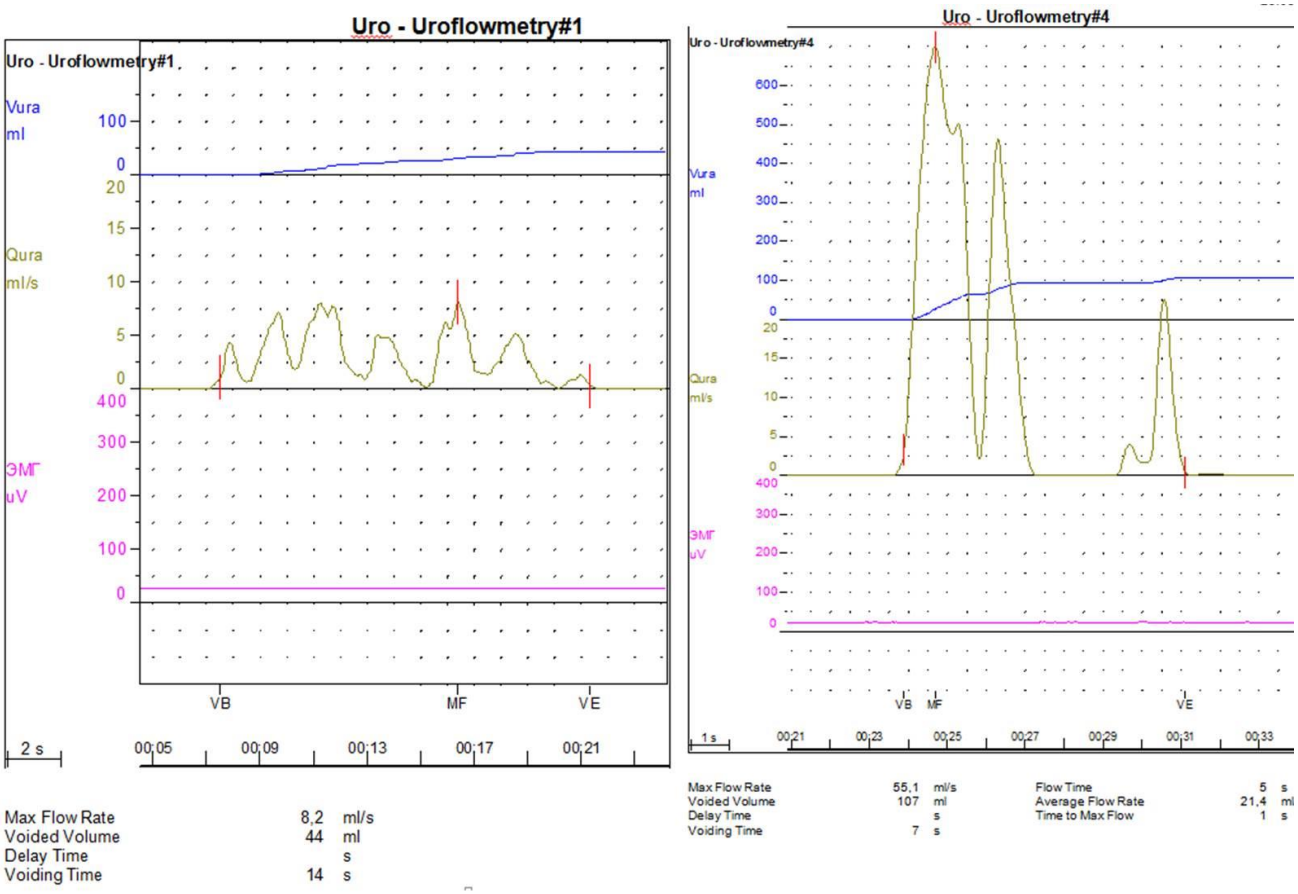


Рисунок 8. Результаты урофлоуметрии у пациентов с дисфункциональным типом мочеиспускания.

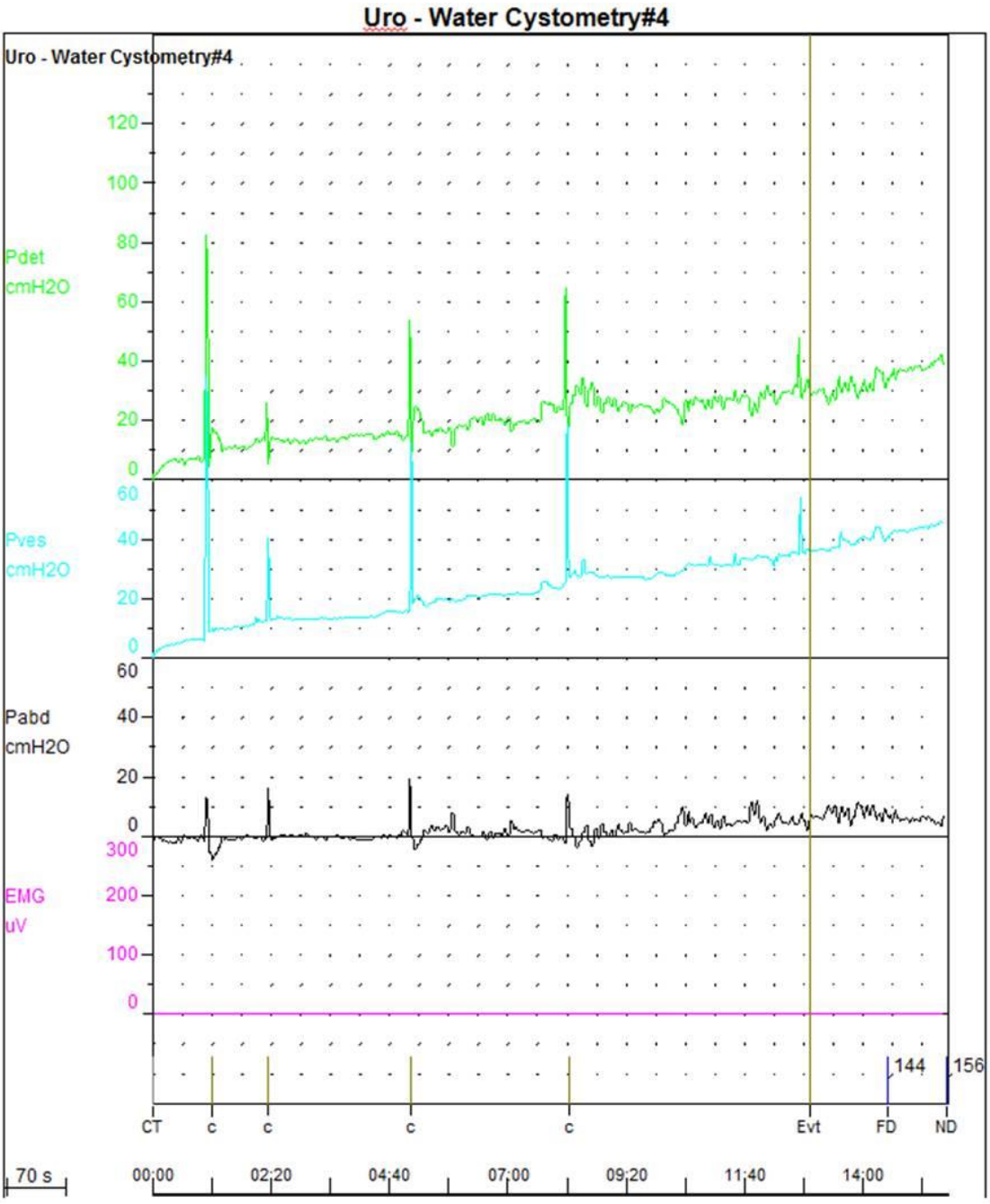


Рисунок 9. Результаты цистометрии у пациентов нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря по гипертоническому типу.

2.4 Техника выполнения эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей

При эндоскопической коррекции ПМР объемообразующее вещество вводится под устье мочеточника или в подслизистую часть рефлюксирующего мочеточника с целью создания или укрепления клапанного механизма и препятствия обратному току мочи.

В нашем исследовании цистоскопию выполняли под аппаратно-масочным наркозом в литотомическом положении набором детских цистоскопов Karl Storz® (Германия) размерами Ch7-9-11 (в зависимости от возраста). Первым этапом выполняли диагностическую цистоскопию с оценкой положения, формы, степени зияния устья мочеточников, положение валика объемообразующего вещества после первой и второй ЭКР. При диагностике исключающих критериев (удвоение, эктопия устья, уретероцеле, клапан задней уретры, рефлюкс-стеноза, парауретерального дивертикула) пациенты не включались в исследование. Затем выполнялось непосредственно эндоскопическое лечение ПМР.

Согласно классификации Lyon R (1969) оценивали положение устьев мочеточников: 1) Норма; 2) Умеренная латерализация; 3) Выраженная латерализация [40]. При выраженной латерилизации пациенты не включались в исследование.

В нашем исследовании использовались стандартные методики имплантации объемообразующего вещества (рис.10). В качестве импланта у всех пациентов вводился Декстраномер/Гиалуроновая кислота.

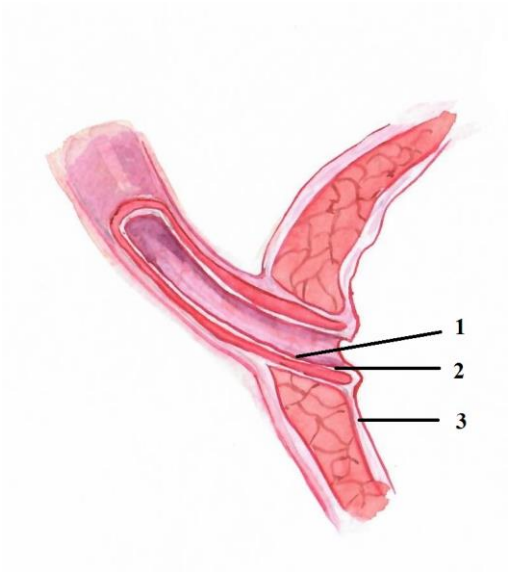


Рисунок 10. Точки введения объемообразующих веществ. 1 – проксимальная инъекция HIT. 2 – дистальная инъекция HIT. 3 – инъекция по STING

Методика STING (Subureteric Teflon Injection) – традиционная процедура субуретеральной иньекции импланта (рис.11). По технике STING игла вводится под слизистую оболочку мочевого пузыря на 2-3 мм ниже устья мочеточника на 6 часах условного циферблата. После вкола, игла проводится глубже на 3-4 мм и вводится гель до формирования валика и смыкания устья мочеточника.

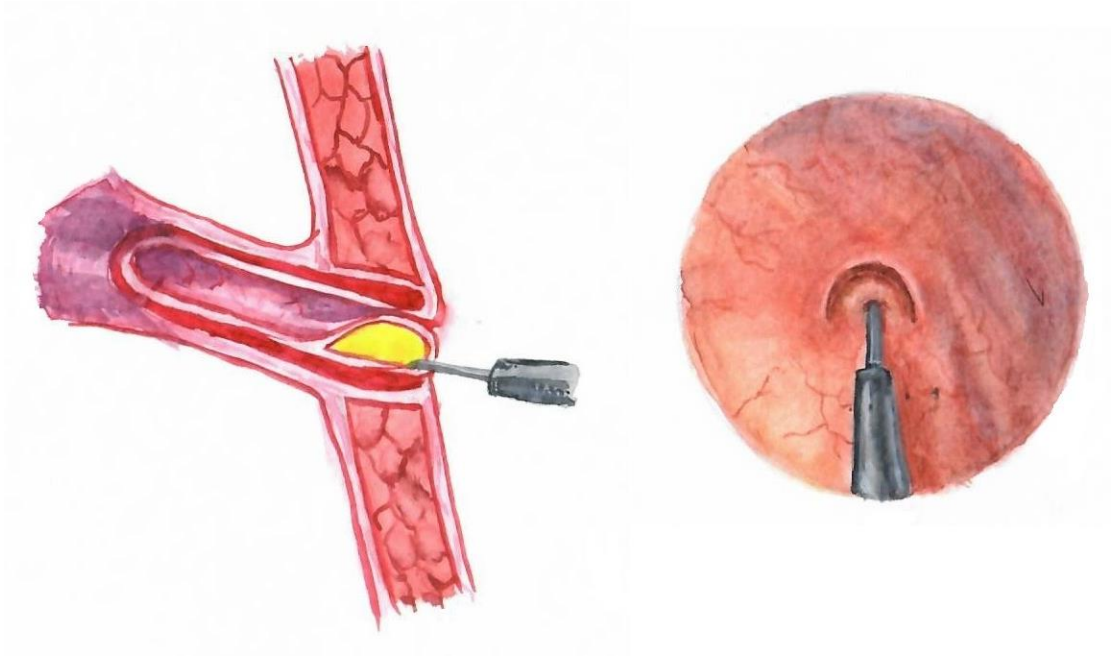


Рисунок 11. Методика STING

Техника гидродистензии-имплантации HIT (Hydrodistension Implantation Technique) – игла вводится в слизистую интрамурального отдела дистальной части мочеточника (на расстоянии 1-2 мм от устья) (рис.12).

Усовершенствованная методика HIT-2 (Double Hydrodistension Implantation Technique) - выполнение двух интрауретеральных инъекций (в проксимальную и дистальную часть слизистой интрамурального отдела мочеточника) (рис.13).

Для выбора методик HIT и HIT-2 обязательным является оценка степени гидродилатации устья мочеточника (рис.14). Гидродилатация проводится кончиком цистоскопа введенным в устье мочеточника под потоком жидкости (раствор нитрофурала 0.02%).

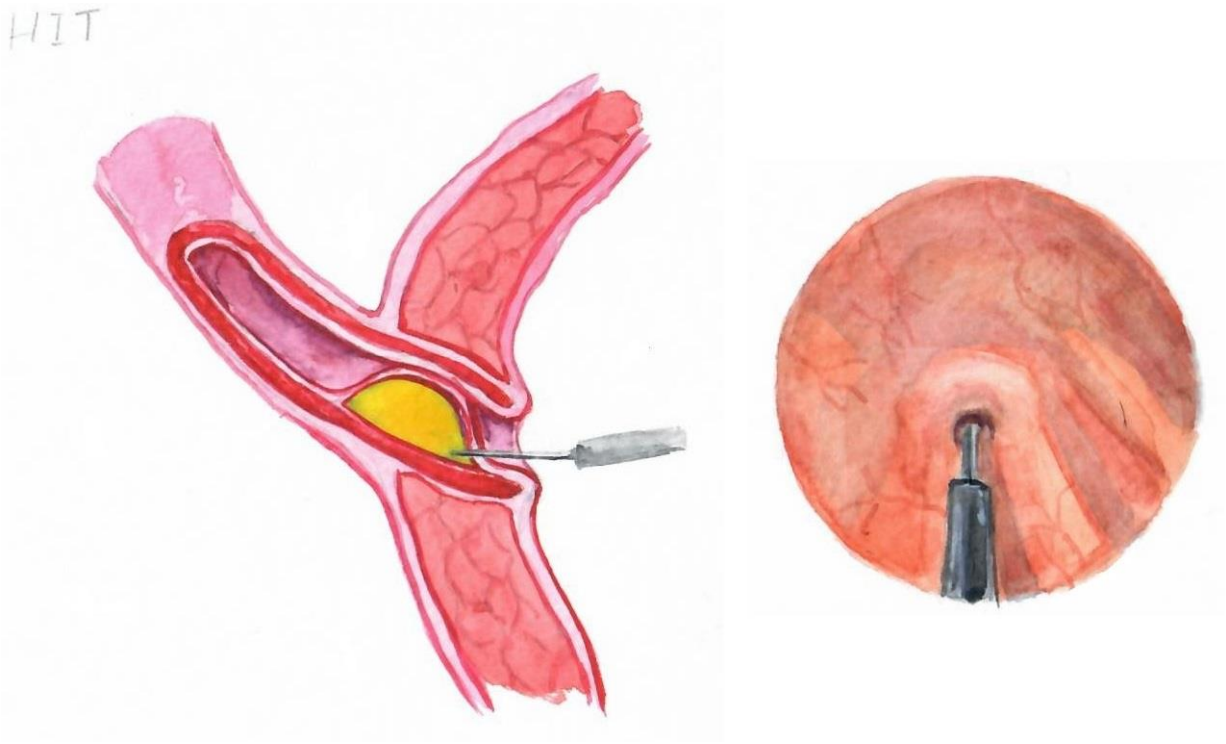


Рисунок 12. Методика HIT

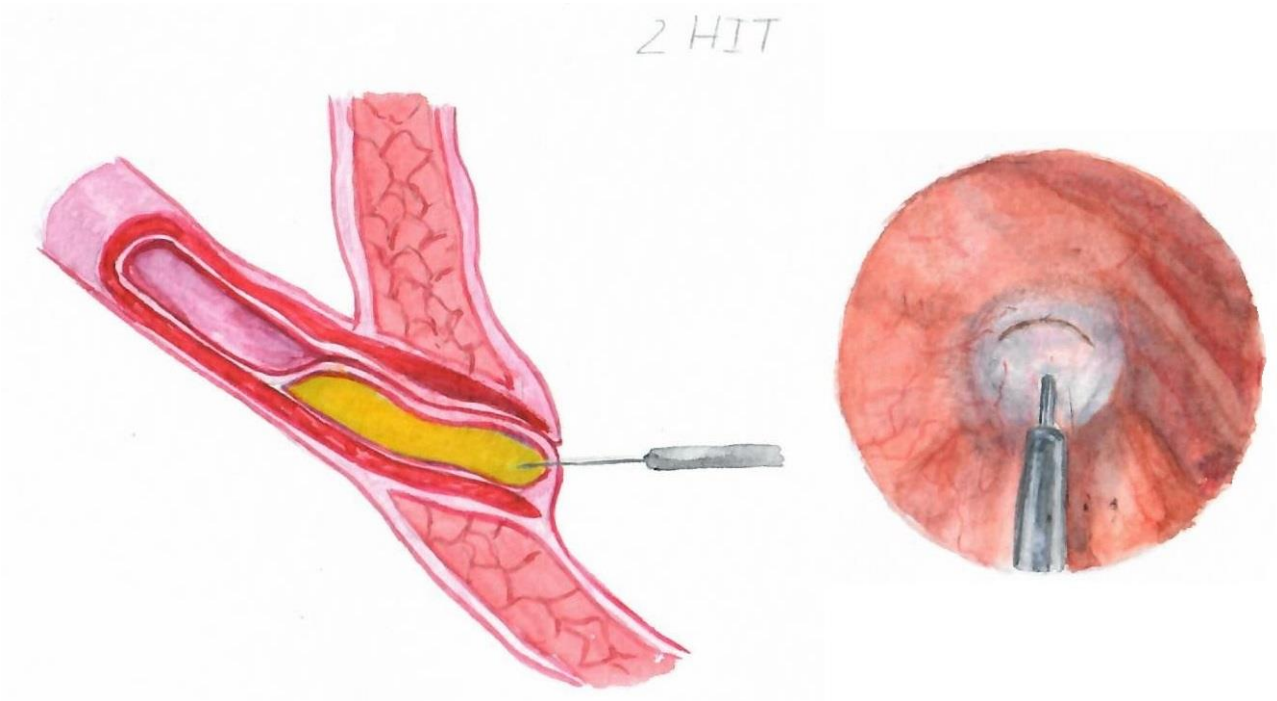


Рисунок 13. Методика HIT-2

H0 – устье при гидродилатации не раскрывается;

H1 – устье раскрывается, не виден интрамуральный отдел мочеточника;

H2 – устье раскрывается и визуализируется интрамуральный отдел мочеточника;

H3 – устье раскрывается, виден интрамуральный отдел мочеточника, расширение позволяет ввести тубус цистоскопа

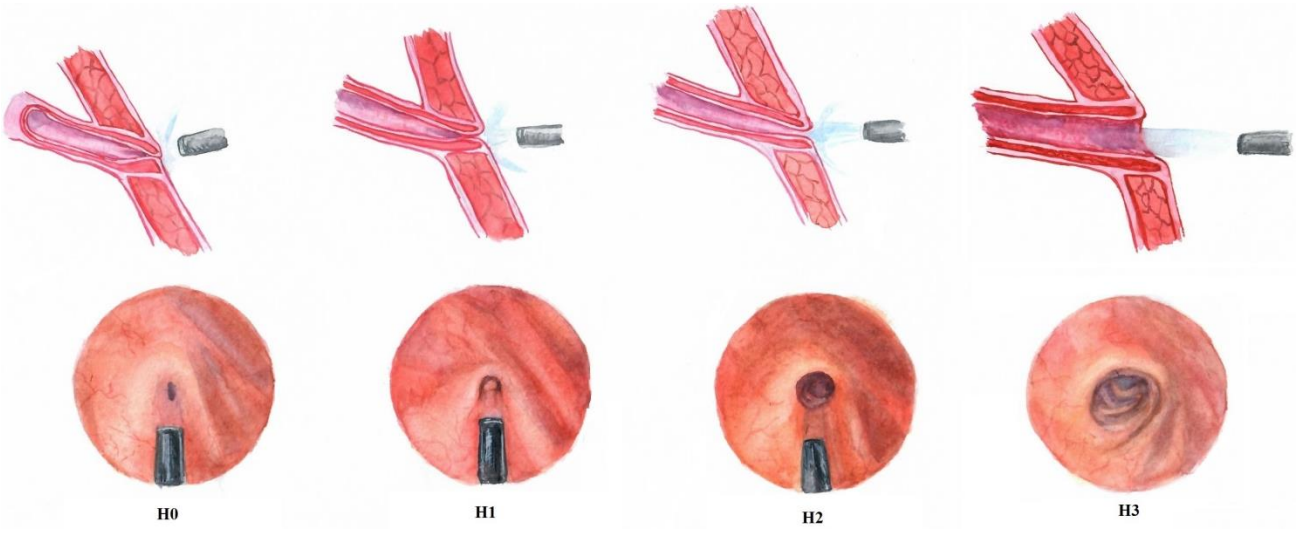


Рисунок 14. Степени гидродилатации устья мочеточника

При степени гидродилатации H0 применялась методика STING; при H1 и H2 - методика HIT; при H2 и H3 – методика HIT-2.

В нашем исследовании 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%).

Осложнения отмечались в 15 (2,9%) случаях ЭКР. Обострение пиелонефрита наблюдалось у 9 пациентов, купированное на фоне антибактериальной терапии. В 6 случаях отмечалась умеренная гематурия длительностью 1–2 дня.

2.5 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%).

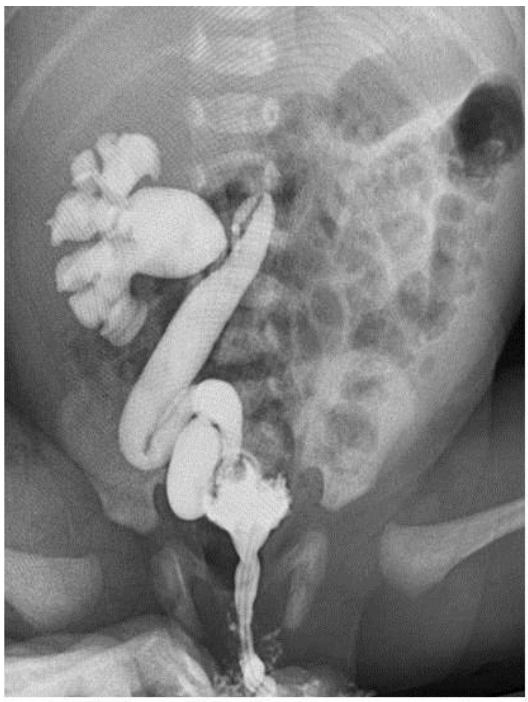
Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Определение валидности - 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.

ГЛАВА 3. МОДИФИЦИРОВАННАЯ МИКЦИОННАЯ ЦИСТОУРЕТРОГРАФИЯ

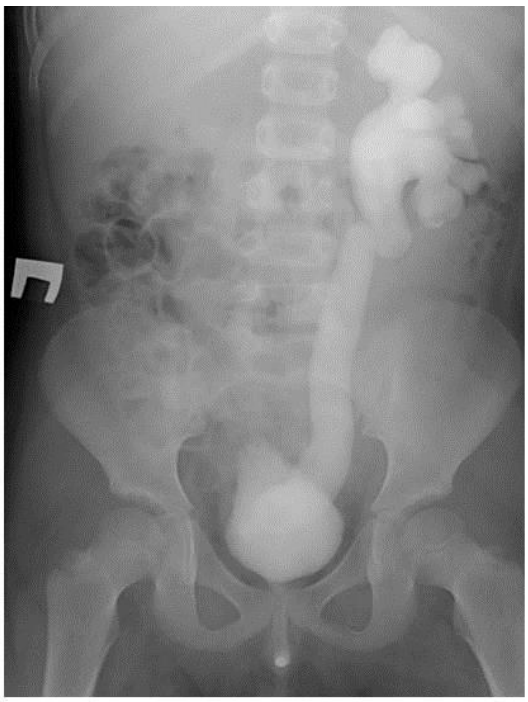
С целью расширения информации о характеристике пузырно-мочеточникового рефлюкса нами поставлена задача усовершенствовать алгоритм проведения микционной цистоуретрографии на дооперационном этапе.

В ходе нашего исследования разработана модифицированная микционная цистоуретрография (патент на изобретение №2793533 от 21.01.2022) [16].

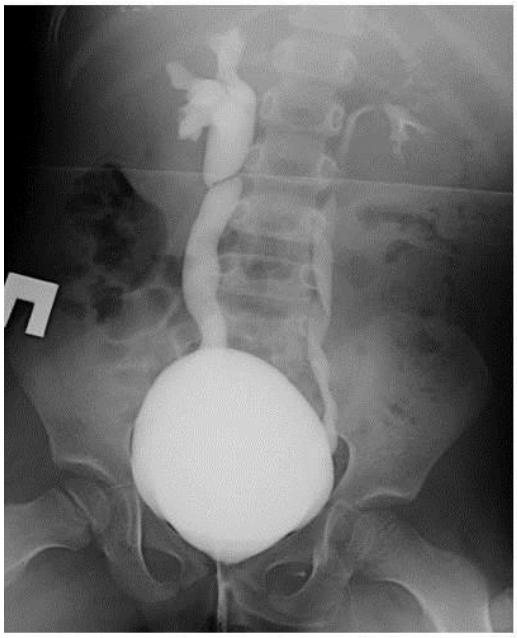
При стандартном протоколе МЦУГ пациенту выполняется от 2 до 3 рентгенограмм (средняя эффективная эквивалентная доза (ЭЭД) 1 рентгенограммы составляет 0.03 миллизиверта (мЗв), всего исследования – 0.06 – 0.09 мЗв). Также при стандартной МЦУГ диагностируется только пассивный (фаза наполнения) и активный (фаза опорожнения) ПМР. 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% (рис.15). Также регистрируется момент микции (у мальчиков с разворотом на бок на ¾ для визуализации уретры) и момент полного опорожнения мочевого пузыря. Таким образом, расширяется информация о пассивном рефлюксе. Известно, что пассивный ПМР прогностически является отягощенным критерием для успешного эндоскопического лечения или спонтанного разрешения рефлюкса [42, 98, 131]. В нашем исследовании мы расширили информацию о пассивном рефлюксе и учитывали объем контрастного вещества, при котором возникает обратный заброс мочи. 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 эндоскопической коррекции [72, 91, 98].



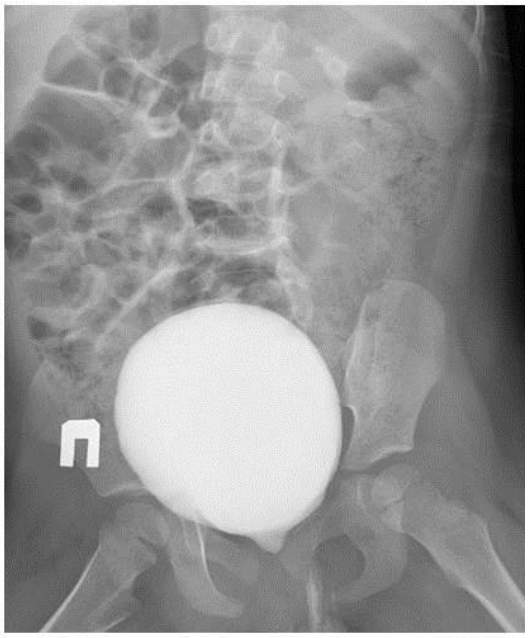
А



Б



В



Г

Рисунок 15. Цистограммы пациентов. А. Пассивный ПМР, возникающий на 0-33% наполнения мочевого пузыря. Б. Пассивный ПМР, возникающий на 34-66% наполнения мочевого пузыря. В. Пассивный ПМР, возникающий на 67-100% наполнения мочевого пузыря. Г. Активный ПМР.

Общая продолжительность видеофиксации составляет от 3 до 5 секунд в зависимости от момента возникновения рефлюкса. Средняя ЭЭД 1 секунды исследования составляет 0.0017 мЗв. Эффективная эквивалентная доза модифицированной микционной цистоуретрографии - от 0.0051 до 0.0085 мЗв, что значительно меньше (в 10 раз) дозы лучевой нагрузки при стандартном протоколе проведения микционной цистографии. Емкость мочевого пузыря рассчитывалась по следующей формуле: емкость мочевого пузыря (мл) = 38 + (2,5 × возраст (мес); у детей с одного года жизни: емкость мочевого пузыря (мл) = 30 + 30n, где n — возраст в годах.

Далее оценивался индекс дилатации мочеточника (ИДМ, в англоязычной литературе ureteral diameter ratio - UDR), как 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) (рис.16).

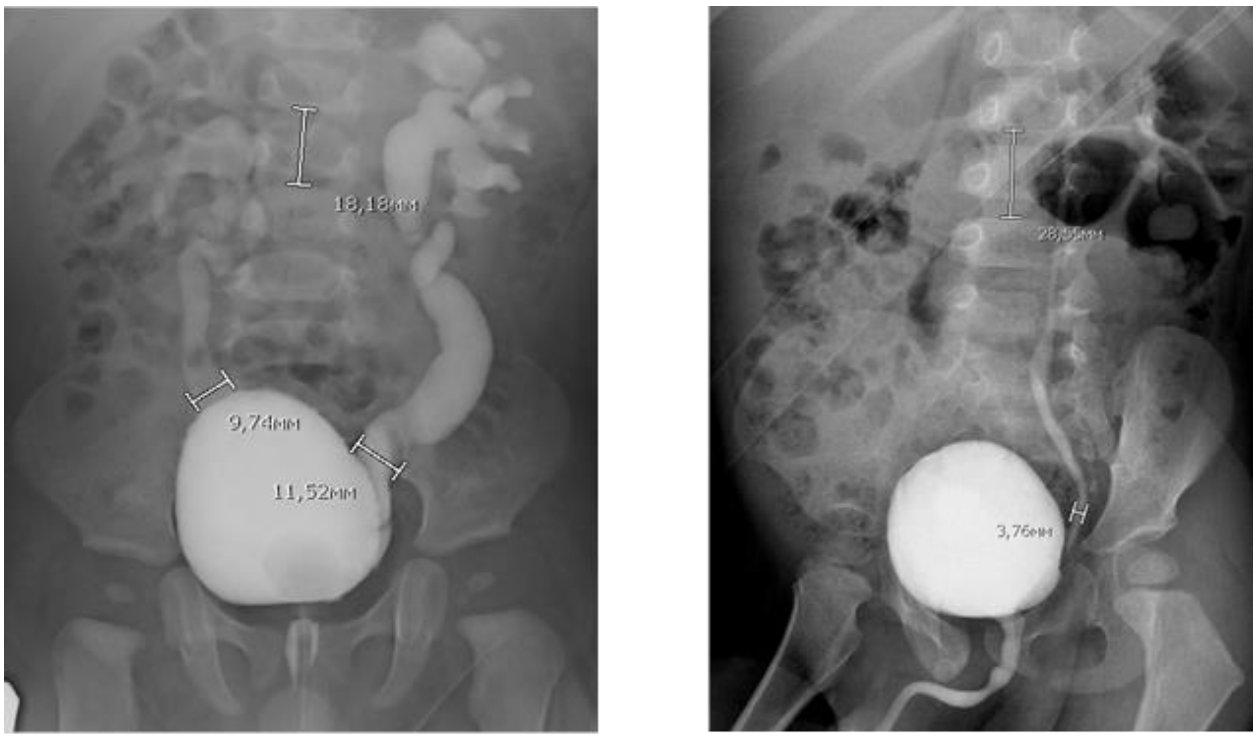
Диаметр мочеточника (как расширенного, так и неизмененного) меняется в зависимости от возраста и некорректно сравнивать данные показатели у детей разных возрастных групп. Цель этого расчета - провести стандартизацию рентгенологического исследования поскольку в детстве наблюдается линейный рост позвоночника [41, 58, 75, 110, 132, 135].

Пример расчета (Рис 16. Б). Ширина мочеточника в дистальном отделе по данным цистографии составляет 3,76 мм. Расстояние от нижней границы первого поясничного позвонка до верхней границы третьего поясничного позвонка 28,55 мм. Соотношение 3,76/28,55 = 0,13. Индекс дилатации левого мочеточника для данного пациента с ПМР 2 степени составляет 0,13.

Модифицированная МЦУГ выполнена всем пациентам в нашем исследовании.

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

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



А Б

Рисунок 16. Цистограммы пациентов с расчетом индекса дилатации мочеточника. А. ИДМ справа 0,53; слева 0,63. Б. ИДМ слева 0,13.

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

Выявленные дополнительные характеристики ПМР изучены на предмет значимости прогноза эффективности эндоскопического лечения.

ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ

Раздел написан в соответствии с материалам, опубликованными в собственной статье: 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. [14].

4.1 Анализ потенциальных предикторов эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей

В качестве возможных предикторов эффективности лечения в основной группе (n=150, 240 мочеточников) оценивались такие показатели как: пол, возраст манифестации заболевания, возраст на момент операции, двусторонний/односторонний процесс, степень рефлюкса, индекс дилатации мочеточника, момент регистрации рефлюкса по данным МЦУГ, расширение чашечно-лоханочной системы и мочеточника по данным УЗИ, наличие инфекции мочевыводящих путей (ИМВП).

Результат лечения оценивался как выздоровление или отсутствие эффекта.

4.1.1 Пол ребенка

Учитывая имеющиеся литературные данные о влиянии пола на исход лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса, проведен анализа результата лечения в зависимости от пола ребенка (Табл. 3 и рис. 17).

Таблица 3. Анализ результата лечения в зависимости от пола ребенка

Показатель	Категории	Пол		p
		Мальчики	Девочки	
Результат лечения	Отсутствие эффекта	57 (51,8)	55 (42,3)	0,141
	Выздоровление	53 (48,2)	75 (57,7)	

Согласно представленной таблице не удалось выявить статистически значимых различий (p = 0,141) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

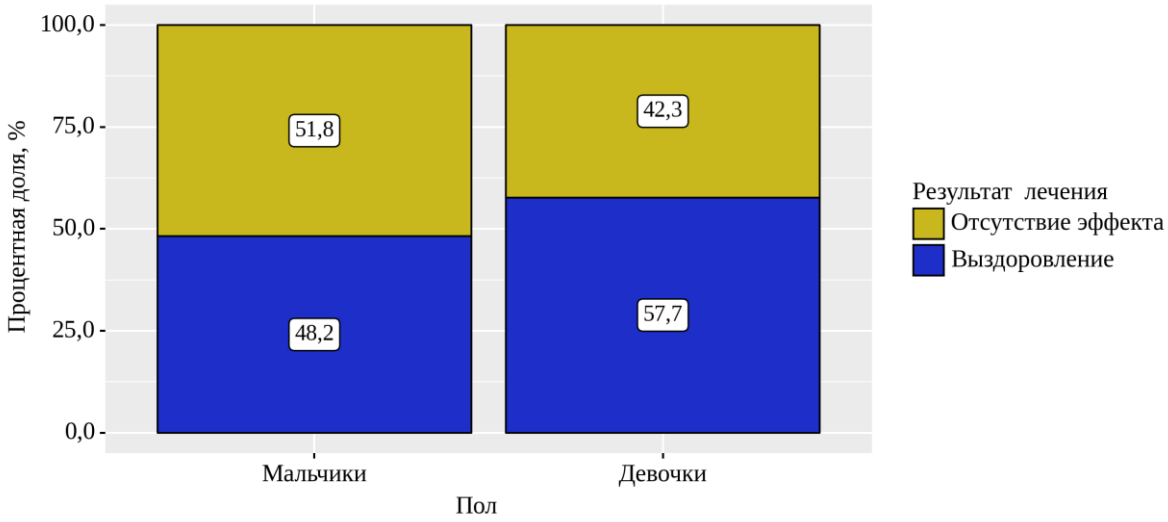


Рисунок 17. Анализ результата лечения в зависимости от пола ребенка

Шансы выздоровления в группе девочек были выше в 1,467 раза, по сравнению с группой мальчиков, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,880 – 2,444).

4.1.2 Возраст на момент диагностики заболевания

При оценке возраста на момент диагностики заболевания показателя учитывались данные внутриутробной (расширения собирательной системы почек и мочеточников) и постнатальной (изменения по данным УЗИ, признаки инфекции мочевыводящих путей) диагностики. В зависимости от возраста дебюта заболевания после рождения (признаки инфекции мочевыводящих путей, изменения по данным УЗИ) пациенты разделены на подгруппы: антенатальная диагностика, до 1 года, от 1 года до 2 лет, от 2 до 3 лет, от 3 до 4 лет, от 4 до 5 лет.

Проведен анализ результата лечения в зависимости возраста манифестации заболевания (Табл. 4 и рис. 18). Согласно полученным данным при анализе результата лечения в зависимости от возраста манифестации заболевания, нами были установлены статистически значимые различия (p = 0,048) *(используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)*. При постановке диагноза при антенатальном скрининге вероятность успешной однократной эндоскопической коррекции достигает 30,6%, что существенно ниже, чем в

других возрастных категориях. С увеличением возраста манифестации ПМР, увеличивается и шанс на успешную однократную коррекцию.

Таблица 4. Анализ результата лечения в зависимости от возраста ребенка на момент проявления заболевания.

Показатель	Категории	Возраст манифестации заболевания						p
		Антенатальная диагностика	До 1 года	От 1 года до 2 лет	От 2 до 3 лет	От 3 до 4 лет	От 4 до 5 лет	
Результат лечения	Отсутствие эффекта	50 (69,4)	15 (62,5)	40 (39,2)	5 (19,2)	2 (16,7)	0 (0,0)	0,048*
	Выздоровление	22 (30,6)	9 (37,5)	62 (60,8)	21 (80,8)	10 (83,3)	4 (100,0)	

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

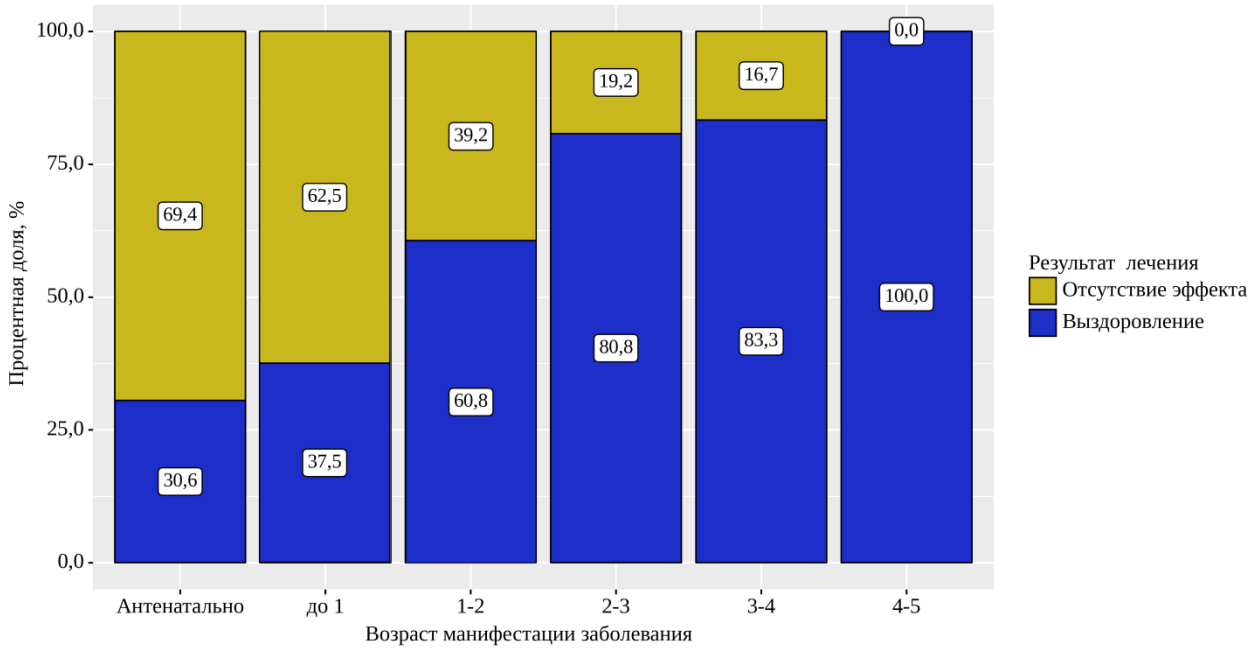


Рисунок 18. Анализ результата лечения в зависимости от возраста ребенка на момент проявления заболевания.

4.1.3 Возраст на момент эндоскопического лечения

В зависимости от возраста на момент оперативного лечения пациенты разделены на подгруппы: до 1 года, от 1 года до 2 лет, от 2 до 3 лет, от 3 до 4 лет, от 4 до 5 лет, от 5 до 6 лет, от 6 до 7 лет. В соответствии с представленной таблицей 5 при оценке результата эндоскопической коррекции в зависимости от показателя "возраст на момент операции", были выявлены существенные различия (p=0,029) *(используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).*

Прослеживается динамика успешной эндоскопической коррекции ПМР в возрастных группах от 1 года до 6 лет (рис.19). Низкая эффективность в группе до 1 года, вероятно, обусловлена антенатальным формированием патологии уретеро-везикального соустья и более высокой степенью рефлюкса. Однако ограничением данного исследования является небольшое количество пациентов старше четырех лет.

Таблица 5. Анализ результата лечения в зависимости от возраста ребенка на момент эндоскопической коррекции.

Показатель	Категории	Возраст на момент операции							p
		До 1 года	От 1 года до 2 лет	От 2 до 3 лет	От 3 до 4 лет	От 4 до 5 лет	От 5 до 6 лет	От 6 до 7 лет	
Результат лечения	Отсутствие эффекта	70 (62,5)	23 (41,1)	9 (30,0)	2 (11,1)	4 (40,0)	4 (50,0)	0 (0,0)	0,029*
	Выздоровление	42 (37,5)	33 (58,9)	21 (70,0)	16 (88,9)	6 (60,0)	4 (50,0)	6 (100,0)	

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

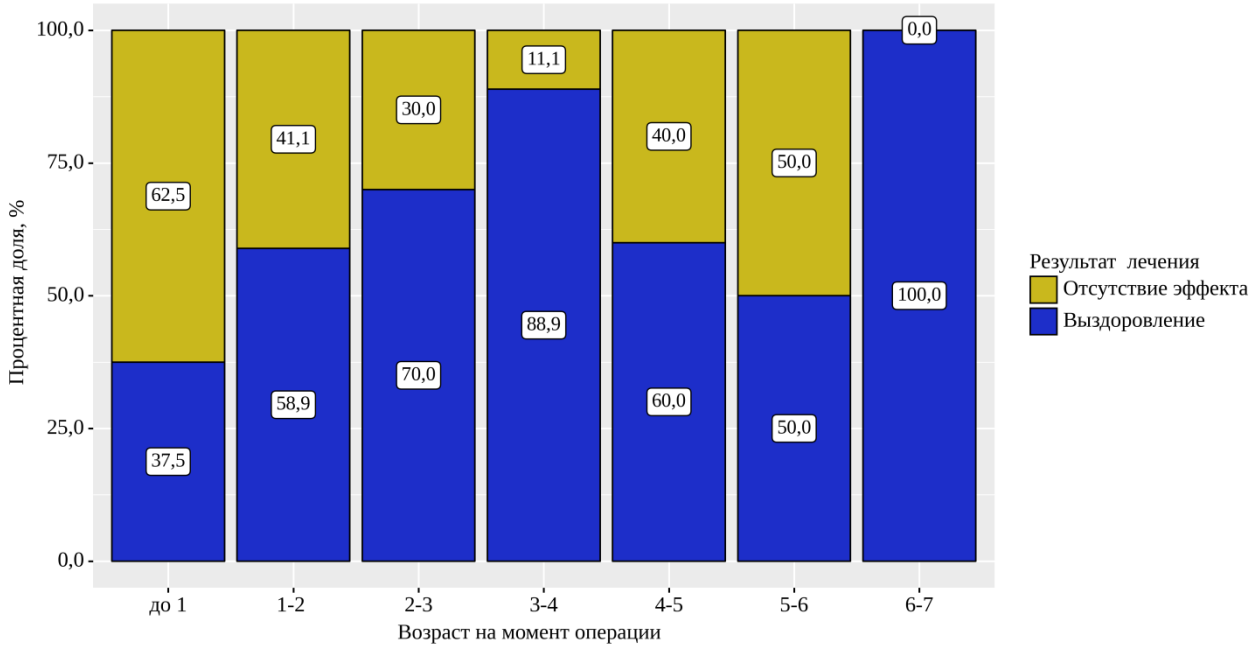


Рисунок 19. Анализ результата лечения в зависимости от возраста ребенка на момент операции.

4.1.4 Двусторонний ПМР

При проведении анализа результата лечения в зависимости от одностороннего или двустороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса, нам не удалось установить статистически значимых различий (p=0,874) (табл.6 и

рис. 20) *(используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)*. Независимо от одностороннего или двустороннего процесса эффективность однократной инъекции объемообразующего вещества составляла чуть более 50%. Шансы выздоровления в подгруппе двустороннего ПМР были выше в 1,048 раза, по сравнению с подгруппой одностороннего рефлюкса, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,586 – 1,876).

Таблица 6. Анализ результата лечения в зависимости от двустороннего рефлюкса.

Показатель	Категории	ПМР с двух сторон		p
		Односторонний ПМР	Двусторонний ПМР	
Результат лечения	Отсутствие эффекта	29 (47,5)	83 (46,4)	0,874
	Выздоровление	32 (52,5)	96 (53,6)	

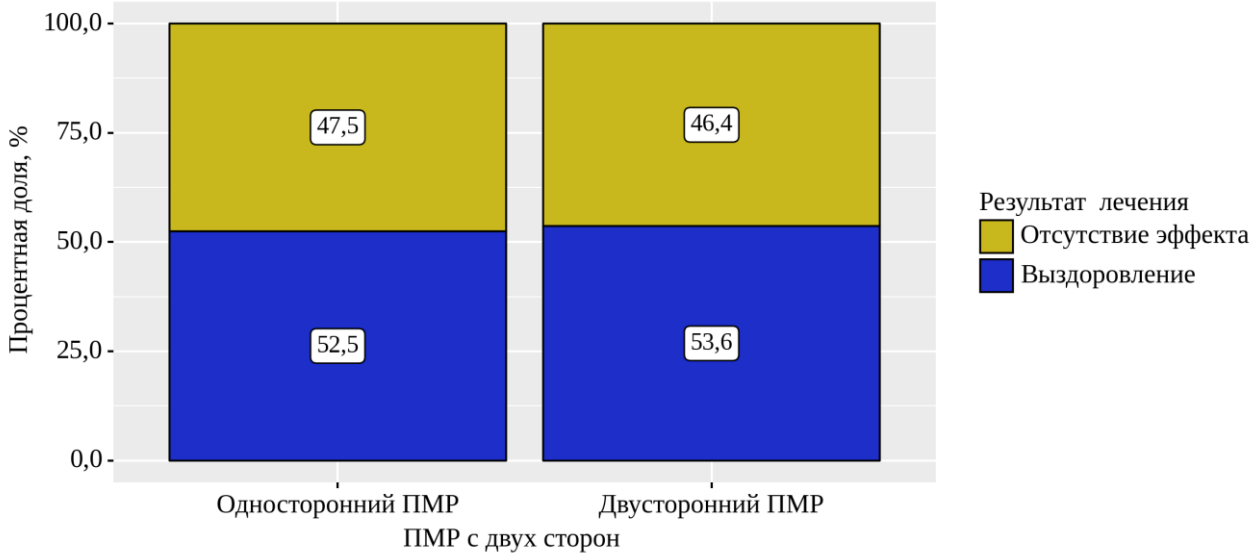


Рисунок 20. Анализ результата лечения в зависимости от двустороннего рефлюкса.

4.1.5 Степень рефлюкса

Проведен анализ результата лечения в зависимости от степени ПМР (Табл. 7 и рис. 21). Были установлены существенные различия (p<0,001) *(используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)*. Наблюдается тенденция к снижению эффективности эндоскопического лечения при увеличении степени пузырно-мочеточникового 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%. Общая эффективность составила 53,3%.

Таблица 7. Анализ результата эндоскопической коррекции в зависимости от степени ПМР.

Показатель	Категории	Степень ПМР				p
		2 степень ПМР	3 степень ПМР	4 степень ПМР	5 степень ПМР	
Результат лечения	Отсутствие эффекта	6 (7,1)	27 (39,7)	54 (87,1)	25 (96,2)	<0,001*
	Выздоровление	78 (92,9)	41 (60,3)	8 (12,9)	1 (3,8)	

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

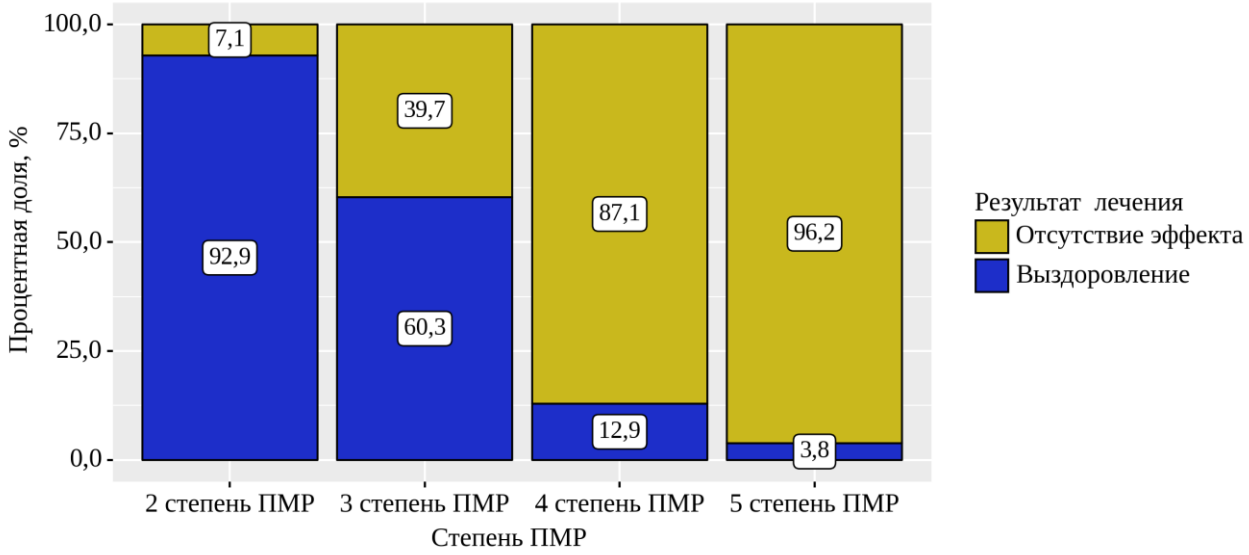


Рисунок 21. Анализ результата эндоскопической коррекции в зависимости от степени ПМР.

4.1.6 Момент возникновения рефлюкса

В соответствии с модифицированной МЦУГ в зависимости от момента регистрации заброса контрастного вещества рефлюкс имел следующие характеристики: пассивный ПМР возникающий на 1/3 объема; пассивный ПМР возникающий на 2/3 объема; пассивный ПМР возникающий на 3/3 объема; активный ПМР.

Нами был проведен анализ результата лечения в зависимости от показателя "момент возникновения ПМР" (табл.8 и рис.22). Были установлены

статистически значимые различия (p<0,001) *(используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).* При оценке данного предиктора наблюдается четкая тенденция к низкой эффективности эндоскопической коррекции при пассивном рефлюксе возникающем в начале заполнения мочевого пузыря при проведении МЦУГ.

Таблица 8. Анализ результата лечения в зависимости от момента возникновения рефлюкса.

Показатель	Категории	Момент возникновения ПМР				p
		Пассивный ПМР возникающий на 1/3 объема	Пассивный ПМР возникающий на 2/3 объема	Пассивный ПМР возникающий на 3/3 объема	Активный ПМР	
Результат лечения	Отсутствие эффекта	67 (93,1)	31 (86,1)	14 (18,4)	0 (0,0)	<0,001*
	Выздоровление	5 (6,9)	5 (13,9)	62 (81,6)	56 (100,0)	

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

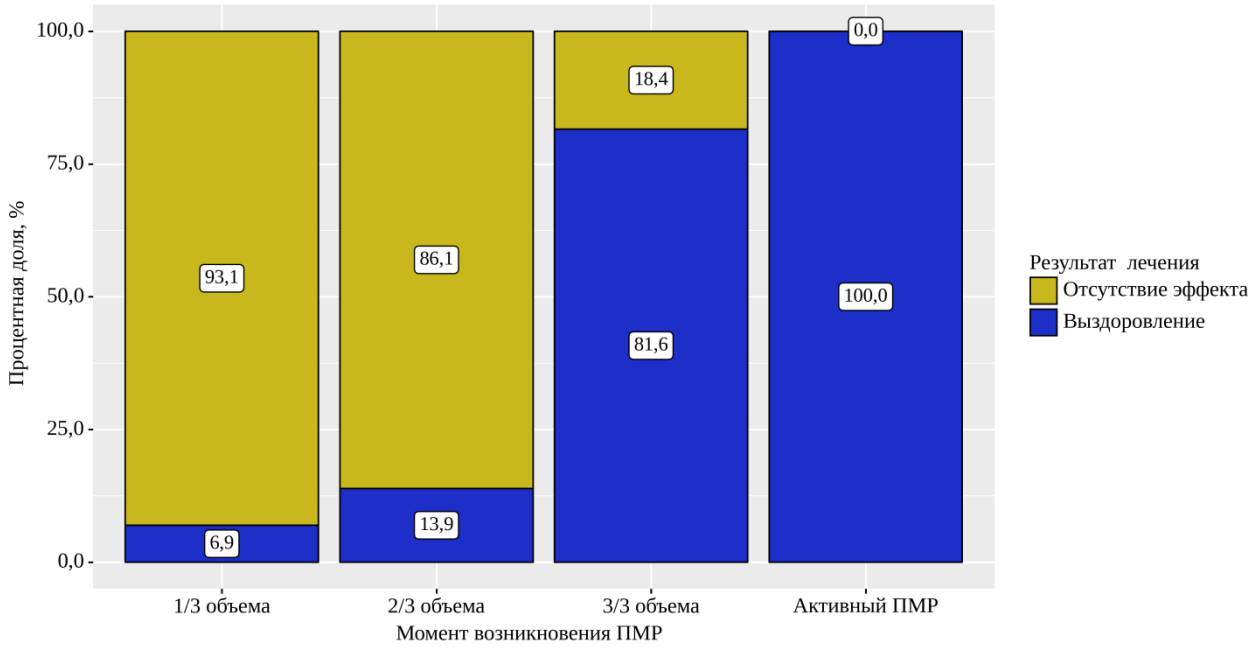


Рисунок 22. Анализ результата лечения в зависимости от момента возникновения рефлюкса.

4.1.7 Индекс дилатации мочеточника

В соответствии с модифицированной МЦУГ, выполнялся расчет ИДМ (табл. 9), затем выполнен статистический анализ в зависимости от эффективности лечения

Таблица 9. Описательная статистика показателя индекса дилатации мочеточника.

Показатель	Me	$Q_1 – Q_3$	n	min	max
Индекс дилатации мочеточника	0,38	0,24 – 0,58	240	0,09	0,95

Таблица 10. Анализ результата лечения в зависимости от индекса дилатации мочеточника.

Показатель	Категории	Индекс дилатации мочеточника			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Результат лечения	Отсутствие эффекта	0,58	0,45 – 0,70	112	<0,001*
	Выздоровление	0,24	0,20 – 0,33	128	

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

Согласно представленной таблице 10 была получена статистическая значимость (p<0,001) *(используемый метод: U–критерий Манна–Уитни)*. Показатель соотношения размера дистального отдела мочеточника (мм) к расстоянию между поясничными позвонками L1 и L3 (мм) менее 0,33 указывает на высокую вероятность успешной однократной эндоскопической коррекции ПМР. Тогда как при показателе более 0,45 следует ожидать отсутствие эффекта (рис.23).

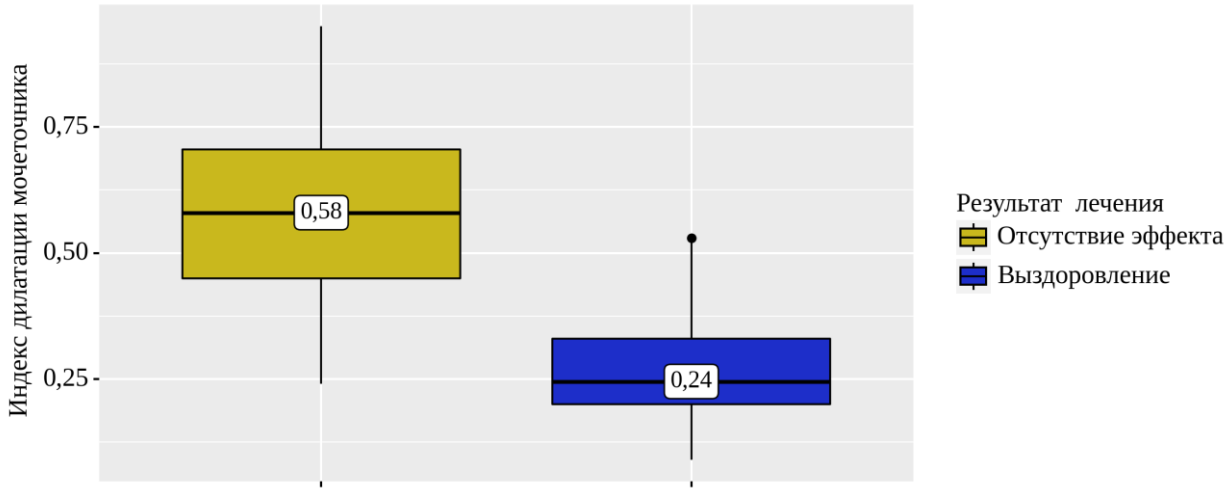


Рисунок 23. Анализ результата лечения в зависимости от индекса дилятации мочеточника

4.1.8 Расширение чашечно-лоханочной системы по данным УЗИ

При отборе в качестве предиктора расширения собирательной системы почки анализ выполнялся по двум критериям: наличие/отсутствие расширения и величина передне-заднего размера лоханки в мм. В основной группе пациентов увеличение размеров собирательной системы почки отмечалось в 144 (60%) почечных единицах. При отсутствии расширения лоханки по данным УЗИ величина трактовалась нормальным возрастным значением (табл.11). В норме у детей раннего возраста, ширина лоханки не превышает 3 мм, у 4-5 летних детей – 5 мм [20].

Таблица 11. Описательная статистика размера лоханки.

Показатель	Me	$Q_1 – Q_3$	n	min	max
Размер лоханки (мм)	7	3 – 12	240	3	28

Был проведен анализ показателя результата лечения в зависимости от наличия или отсутствия расширения чашечно-лоханочной системы (табл. 12 и рис.24).

Таблица 12. Анализ результата лечения в зависимости от наличия или отсутствия расширения чашечно-лоханочной системы по данным УЗИ.

Показатель	Категории	УЗИ ЧЛС		p
		Отсутствие расширения ЧЛС	Расширение ЧЛС	
Результат лечения	Отсутствие эффекта	18 (18,8)	94 (65,3)	< 0,001*
	Выздоровление	78 (81,2)	50 (34,7)	

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

В соответствии с представленной таблицей нами были установлены статистически значимые различия (p< 0,001) *(используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)*.

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).

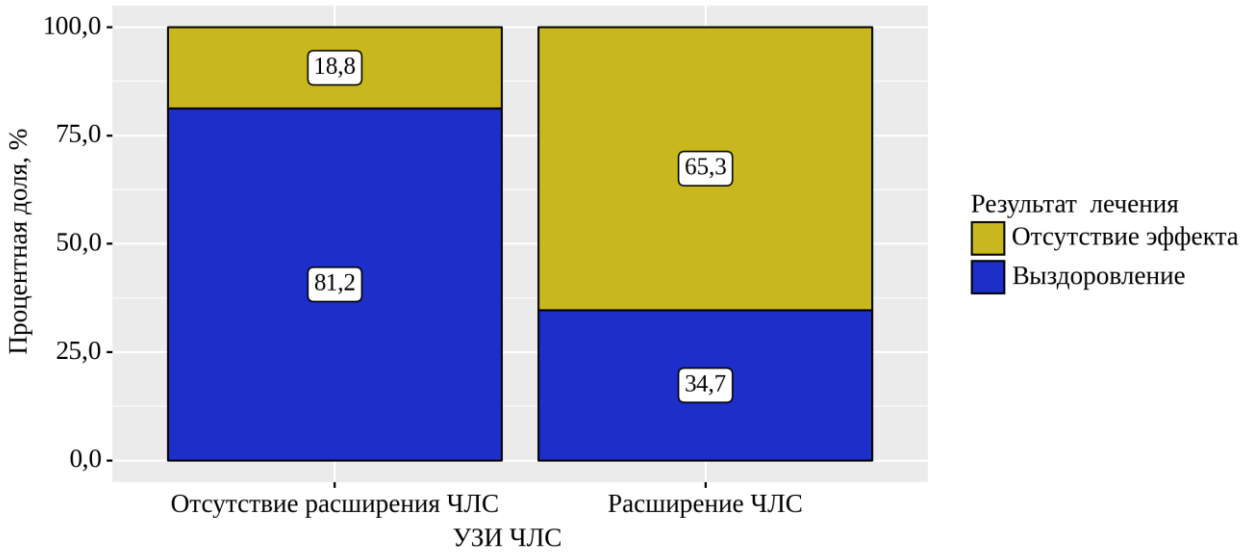


Рисунок 24. Анализ результата лечения в зависимости наличия или отсутствия расширения по данным УЗИ.

Таблица 13. Анализ показателя размера лоханки в зависимости от результата лечения.

Показатель	Категории	УЗИ чашечно-лоханочной системы (мм)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Результат лечения	Отсутствие эффекта	11	7 – 19	112	< 0,001*
	Выздоровление	3	3 – 7	128	

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

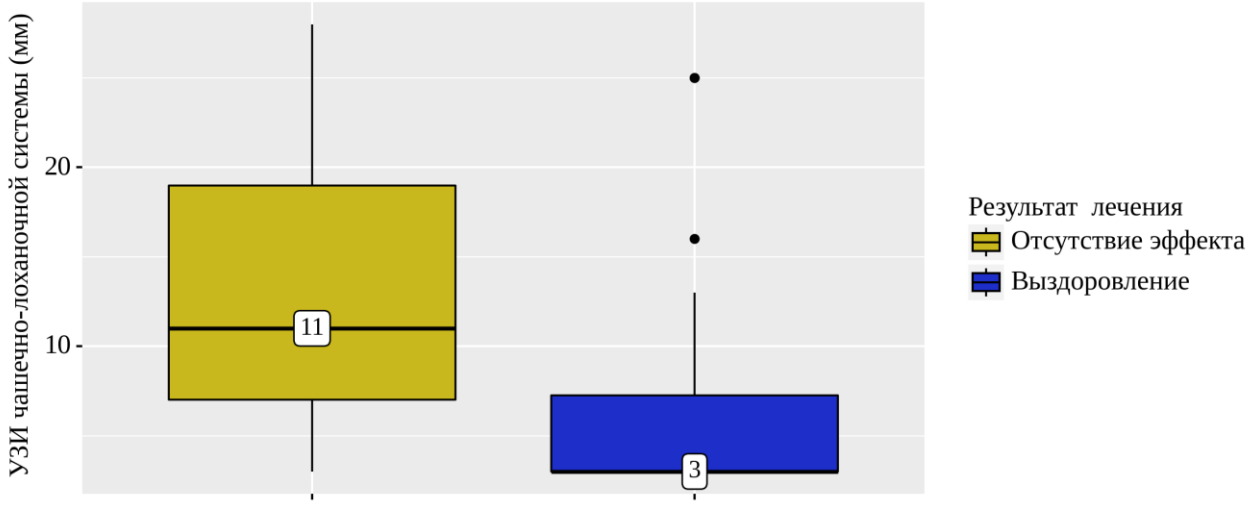


Рисунок 25. Анализ показателя размера лоханки в зависимости от результата лечения.

Затем нами был выполнен анализ количественного показателя расширения лоханки в зависимости от результата ЭКР (табл. 13 и рис. 25). Исходя из полученных данных были установлены существенные различия ($p < 0,001$) *(используемый метод: U–критерий Манна–Уитни)*.

4.1.9 Расширение мочеточника по данным УЗИ

При отборе в качестве предиктора расширения мочеточника оценка осуществлялась по двум критериям: наличие дилатации или его отсутствие, и наибольший диаметр мочеточника в мм. В основной группе пациентов расширение мочеточника отмечалось в 87 (36%) случаях. При отсутствии расширения по данным УЗИ размер трактовался нормальным возрастным значением (табл.14). 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 [102].

Таблица 14. Описательная статистика размера мочеточника.

Показатели	Me	$Q_1 – Q_3$	n	min	max
Размер мочеточника (мм)	2	2 – 8	240	2	17

Проведен анализ показателя результата лечения в зависимости от наличия/отсутствия расширения мочеточника (табл. 15 и рис. 26). В ходе статистического анализа нами выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) *(используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)*.

Таблица 15. Анализ результата лечения в зависимости от наличия или отсутствия расширения мочеточника.

Показатель	Категории	Расширение мочеточника по УЗИ		p
		Отсутствие расширения мочеточника	Расширение мочеточника	
Результат лечения	Отсутствие эффекта	41 (26,8)	71 (81,6)	< 0,001*
	Выздоровление	112 (73,2)	16 (18,4)	

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

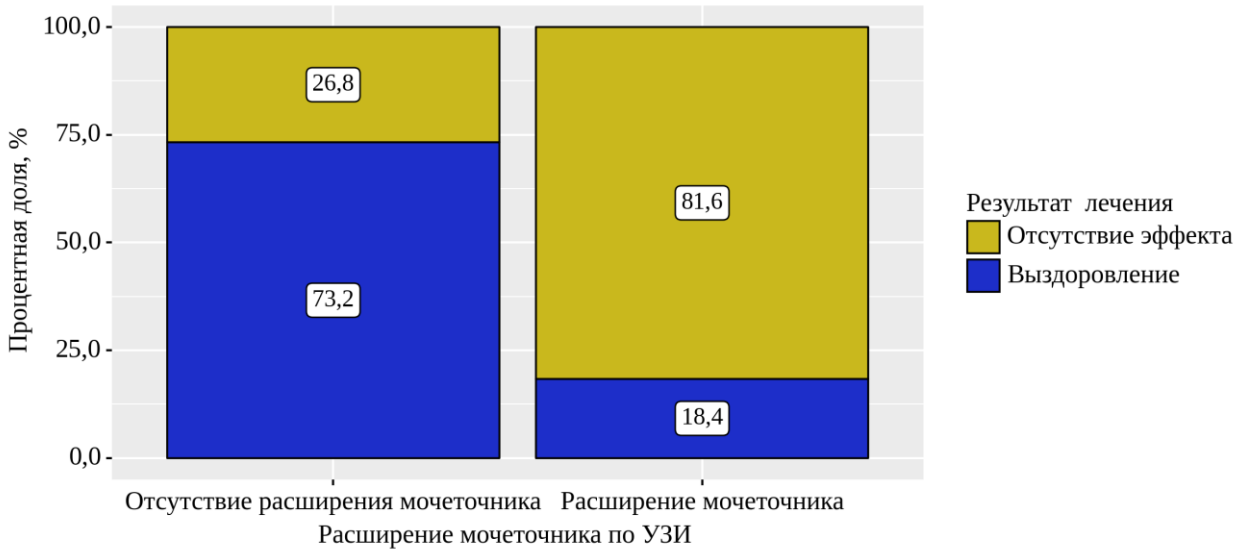


Рисунок 26. Анализ результата лечения в зависимости от наличия или отсутствия расширения мочеточника

Шансы успешной однократной 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).

Следующим этапом выполнен анализ количественного показателя расширения мочеточника в зависимости результата лечения (табл. 16 и рис. 27)

Таблица 16. Анализ показателя размера мочеточника в зависимости от результата лечения.

Показатель	Категории	УЗИ мочеточника (мм)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Результат лечения	Отсутствие эффекта	8	5 – 11	112	< 0,001*
	Выздоровление	2	2 – 3	128	

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

Исходя из полученных данных при анализе установлены статистически значимые различия (p<0,001) *(используемый метод: U–критерий Манна–Уитни)*.

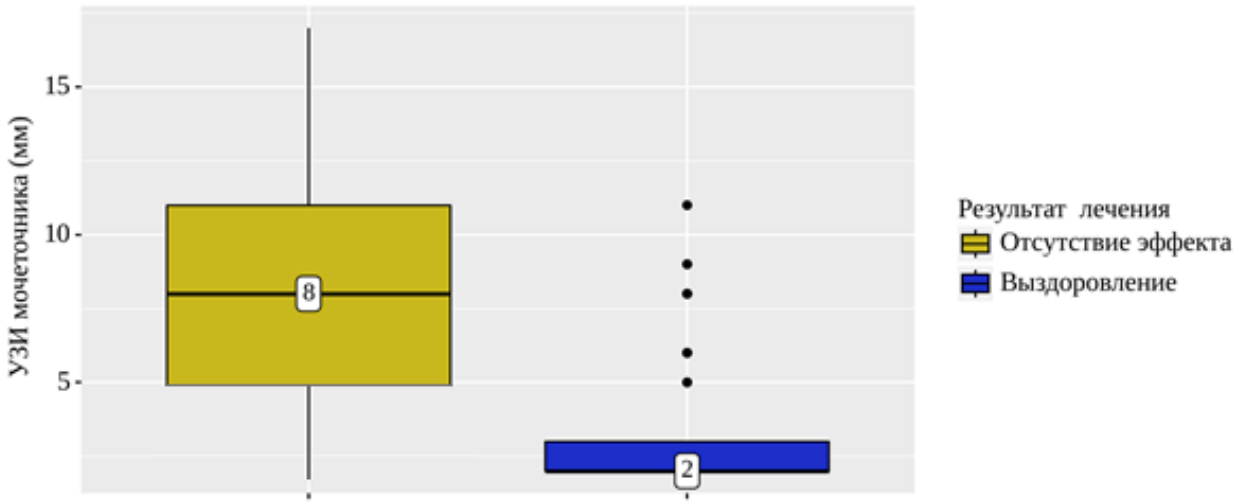


Рисунок 27. Анализ показателя размера мочеточника в зависимости от результата лечения

4.1.10 Инфекция мочевыводящих путей

В связи с тем, что мочевой синдром является одним из самых распространенных неспецифических проявлений ПМР, нами проведена оценка ИМВП в качестве потенциального предиктора.

Оценка данного предиктора проводилась в соответствии наличию или отсутствию эпизодов ИМВП. Подтвержденные в анамнезе эпизоды пиелонефрита с лихорадкой, бессимптомная лейкоцитурия, положительный микробиологический посев мочи наблюдались в 77,5% случаев.

Выполнен анализ результата эндоскопического лечения ПМР в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе эпизодов ИМВП (табл. 17 и рис. 28). По результатам оценки не удалось установить статистически значимых различий (p =0,086) *(используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)*.

Таблица 17. Анализ результата лечения в зависимости от наличия или отсутствия инфекция мочевыводящих путей

Показатель	Категории	Инфекция мочевыводящих путей		p
		Отсутствие инфекции	Инфекция	
Результат лечения	Отсутствие эффекта	19 (36,5)	93 (50,0)	0,086
	Выздоровление	33 (63,5)	93 (50,0)	

Шансы выздоровления у пациентов с подтвержденной ИМВП были ниже в 1,737 раза, по сравнению с ее отсутствием, различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,576; 95% ДИ: 0,306 – 1,085).

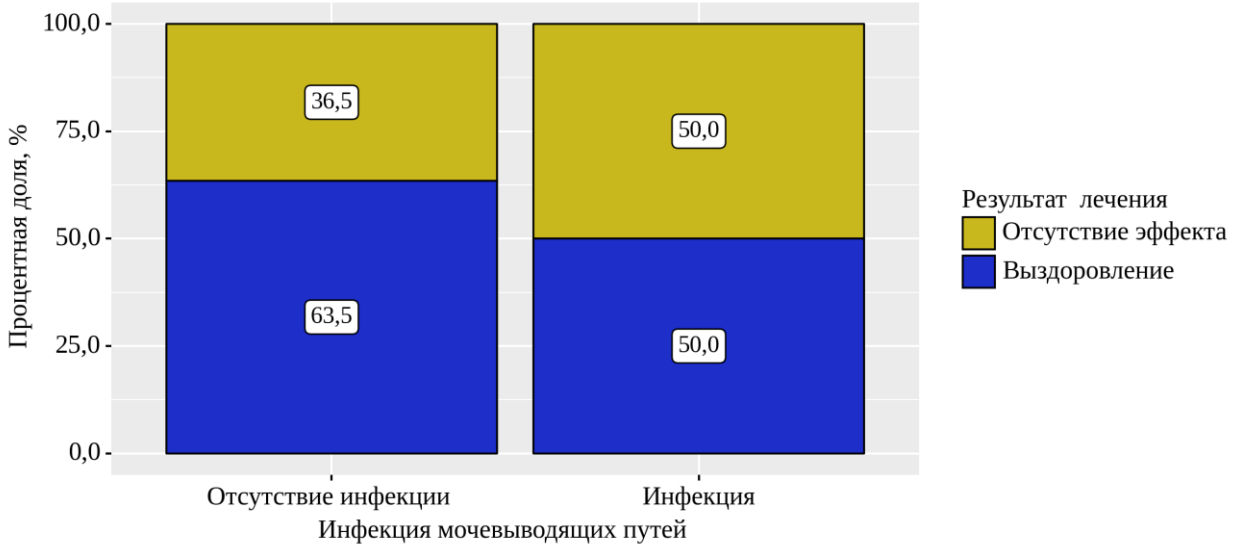


Рисунок 28. Анализ результата лечения в зависимости от наличия или отсутствия инфекция мочевыводящих путей

4.2 Отбор предикторов эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей

Нами проанализированы 10 потенциальных предикторов эффективности эндоскопического лечения ПМР у детей (табл.18). 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.

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 19 и проиллюстрированы на рисунке 29.

Таблица 18. 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 ($p < 0,05$)

Таблица 19. 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*

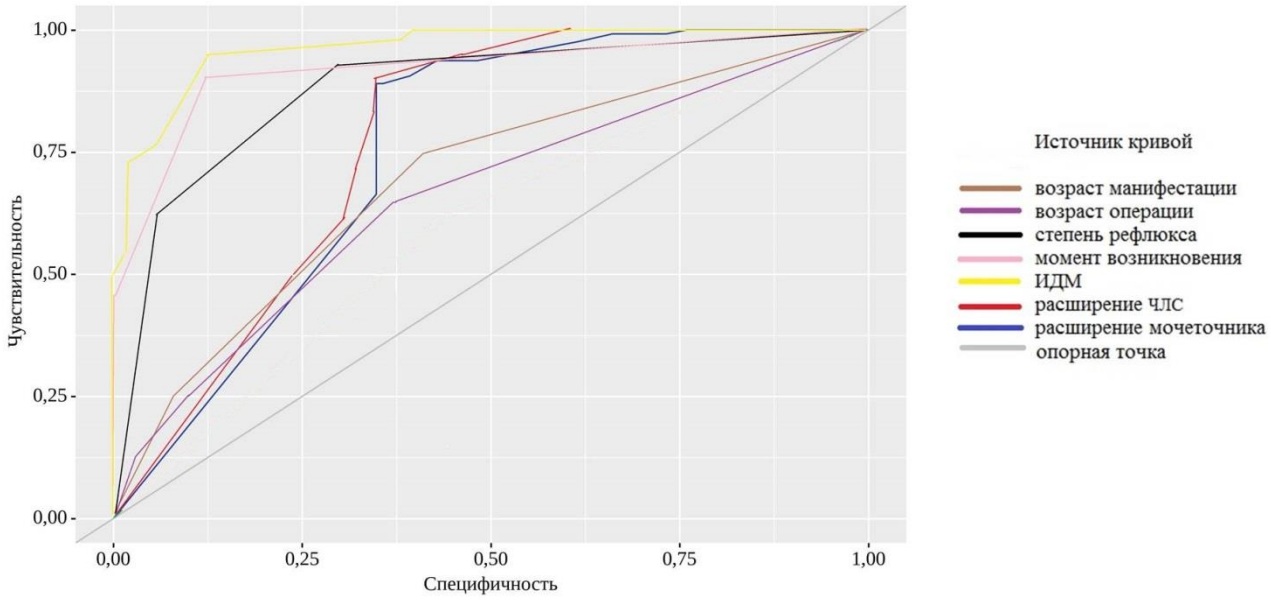


Рисунок 29. ROC анализ предполагаемых предикторов эффективности эндоскопической коррекции ПМР.

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.

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТА ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ

Раздел написан в соответствии с материалам, опубликованными в собственной статье: 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. [15].

5.1 Потенцирование прогностического эффекта предикторов

Моделирование индивидуального прогноза лечения пациента основывается на оценке и анализе обширной информации и выявлении прогностических параметров, именуемых предикторами. Предикторы могут вносить самостоятельный вклад в прогнозирование исхода лечения или иметь потенцирующий эффект. Потенцирование (синергизм) наблюдается при комбинированном применении предикторов, когда один усиливает эффект другого.

Таблица 20. 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*

На этом этапе исследования увеличения прогностической ценности ранее выбранные и статистически обоснованные предикторы проанализированы в различных сочетаниях с помощью ROC-анализа (табл.20).

При анализе в различных комбинациях наблюдается увеличение прогностического эффекта. Наибольшее повышение значения площади под кривой (AUC) получено при одновременном использовании всех предикторов - 0,985 ± 0,007 с 95% ДИ: 0,967 – 1,000 (p< 0,001).

5.2 Прогнозирование результата лечения с помощью математического моделирования

В основной группе выполнено 352 ЭКР. Из них 240 первичных процедур, 112 повторных эндопластик устья мочеточника. Результаты представлены в таблице 21. Суммарная эффективность составила 53,3% после первой коррекции и 64,1% после второй.

Таблица 21. Анализ результатов лечения в зависимости от степени ПМР.

Показатели	Категории	Степень ПМР мочеточники (%)				Общая эффективность, %
		II степень	III степень	IV степень	V степень	
Результат после 1 коррекции	Отсутствие эффекта	6 (7,1)	27 (39,7)	54 (87,1)	25 (96,2)	53,3
	Выздоровление	78 (92,9)	41 (60,3)	8 (12,9)	1 (3,8)	
Результат после 1+2 коррекции	Отсутствие эффекта	4 (4,8)	10 (14,7)	48 (77,4)	24 (92,3)	64,1
	Выздоровление	80 (95,2)	58 (85,3)	14 (22,6)	2 (7,6)	

На рисунке 30 проиллюстрирована динамика эффективности лечения в зависимости от попыток коррекции и степени рефлюкса. Стоит отметить тенденцию увеличения результативности после повторных вмешательств, однако для 5 степени вероятность успешного лечения остается низкой даже после 2 попытки (7,6%).

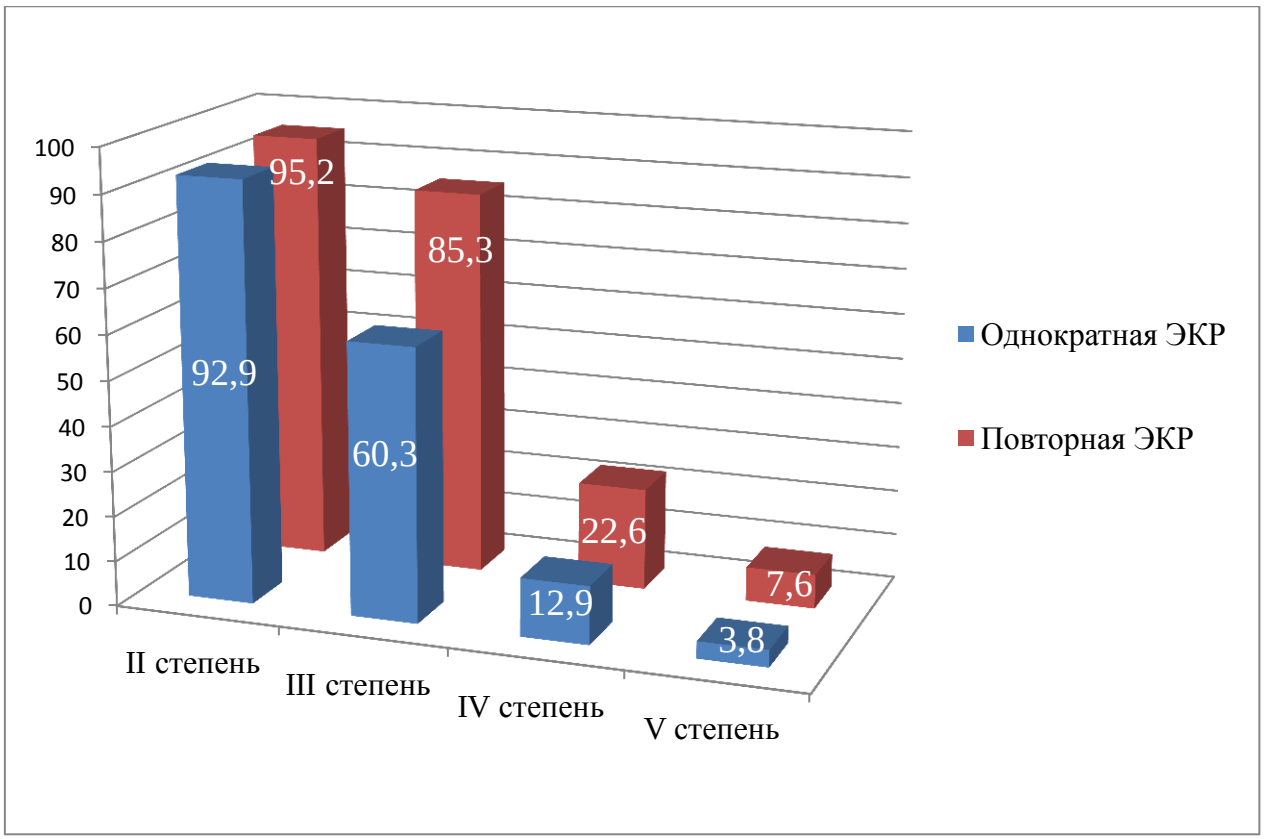


Рисунок 30. Анализ результатов лечения в зависимости от степени ПМР и попыток ЭКР.

Следующим этапом была разработана прогностическая модель для определения вероятности результатов двух попыток эндоскопической коррекции используя выбранные предикторы (степень рефлюкса, индекс дилатации мочеточника, момент возникновения рефлюкса, расширение собирательной системы почки и мочеточника по данным УЗИ). При создании прогностической модели использовалась пара исходов выздоровление/отсутствие эффекта (снижение степени расценено как отсутствие эффекта). Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Использование метода предполагает построение логистической регрессионной модели, её оценку и проведение классификационного анализа. При работе с регрессионными моделями применяется термин “количество событий на переменную” (Events Per Variable). Рекомендуется использовать не менее 10 исходов на одну переменную, однако, некоторые авторы описывают более консервативный

подход и предлагают не менее 20 исходов на каждую переменную [44, 74, 86, 103, 128]. В нашем исследовании количество событий на переменную (предиктор) составило 48 и 22 (после первой, второй ЭКР, соответственно) что дает достаточную статистическую мощность для планируемой процедуры моделирования.

Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Классификационный анализ логистической регрессионной модели включал построение ROC-кривой, определение наилучшего порогового значения. Метод анализа ROC-кривых применялся для оценки диагностической значимости признаков при прогнозировании определенного исхода. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

5.2.1 Модель прогнозирования результата однократной эндоскопической коррекции ПМР

Прогностическая модель успеха первой процедуры эндоскопической коррекции ПМР описывается уравнением:

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

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

где P – вероятность выздоровления, $X_{\text{Степень ПМР}}$ – Степень ПМР, $X_{\text{Момент возникновения ПМР}}$ – Момент возникновения ПМР, $X_{\text{ИДМ}}$ – Индекс дилатации мочеточника, $X_{\text{УЗИ ЧЛС в мм}}$ – передне-задний размер лоханки в мм по УЗИ, $X_{\text{УЗИ мочеточника}}$ – 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 [20].

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка – 0,881, модель объясняет 88,1% наблюдаемой дисперсии.

Дискриминирующую способность математической модели при оценке зависимости вероятности выздоровления от значения логистической функции P использовали ROC-анализ. Показатель площади под ROC-кривой проиллюстрирован на рисунке 31.

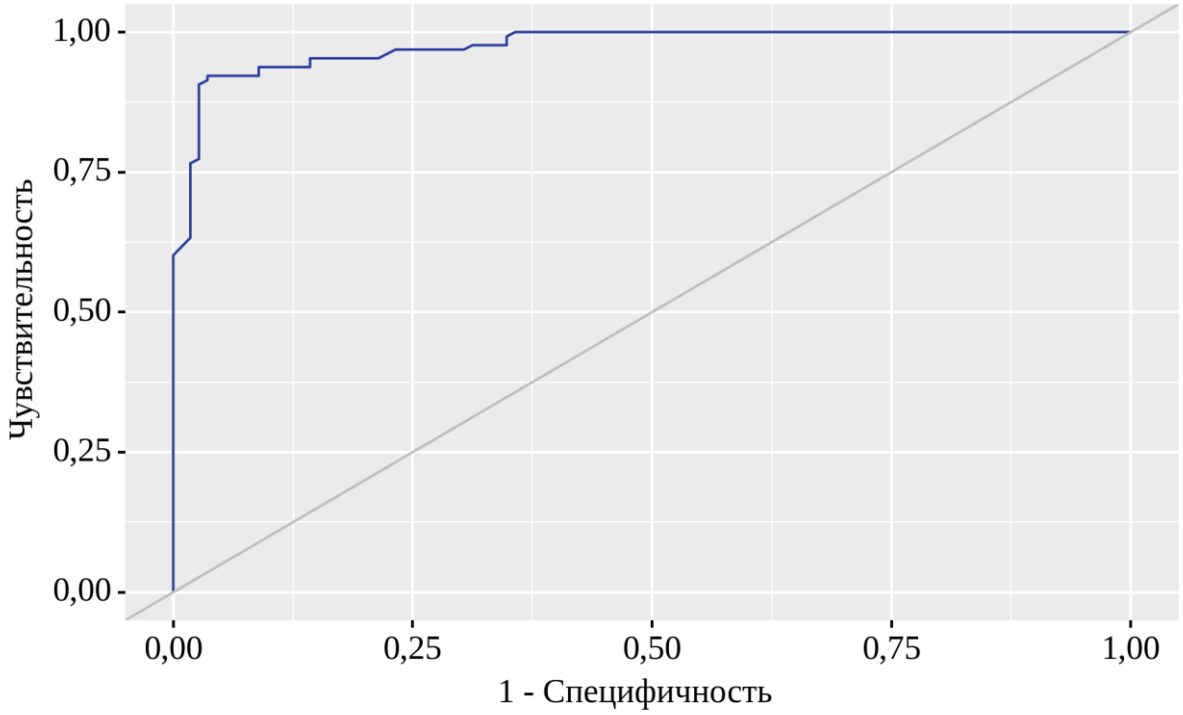


Рисунок 31. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности эффективности после однократной ЭКР от значения логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила 0,985 ± 0,013 с 95% ДИ: 0,967 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому

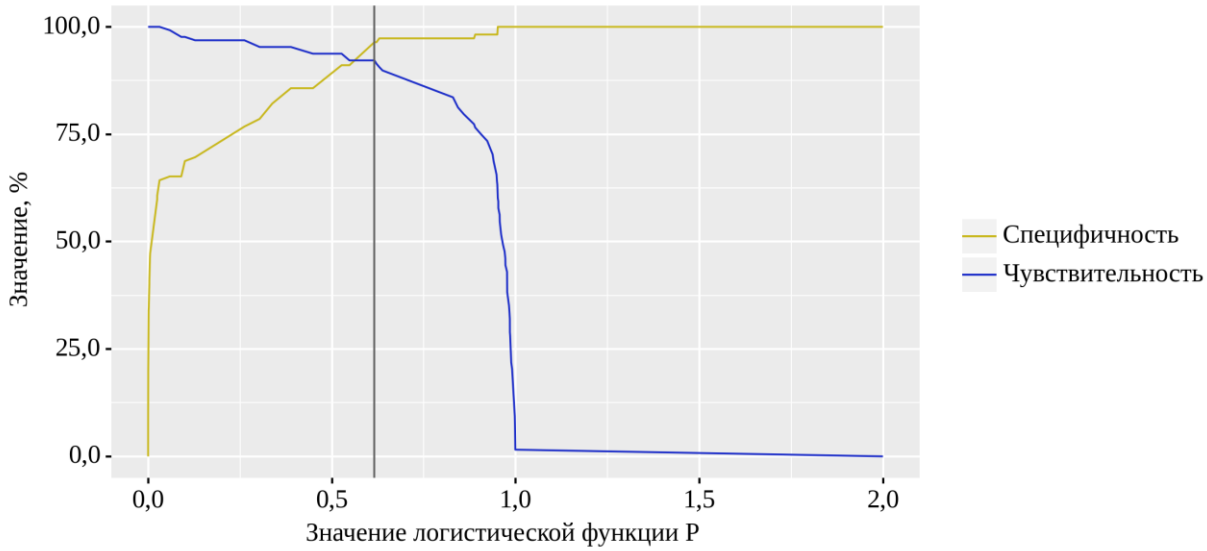


Рисунок 32. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,516 (рис. 32). Выздоровление прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 92,2% и 96,4% соответственно.

5.2.2 Модель прогнозирования результата двукратной ЭКР

Зависимость после второй попытки эндоскопической пластики устья мочеточника описывается уравнением:

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

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

Полученная регрессионная модель также является статистически значимой ($p < 0{,}001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка - 0,838; модель объясняет 83,8% наблюдаемой дисперсии результата после повторной ЭКР.

При оценке зависимости вероятности выздоровления от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис.33).

Площадь под ROC-кривой составила 0,939 ± 0,028 с 95% ДИ: 0,884 – 0,993. Полученная модель является статистически значимой ($p < 0{,}001$).

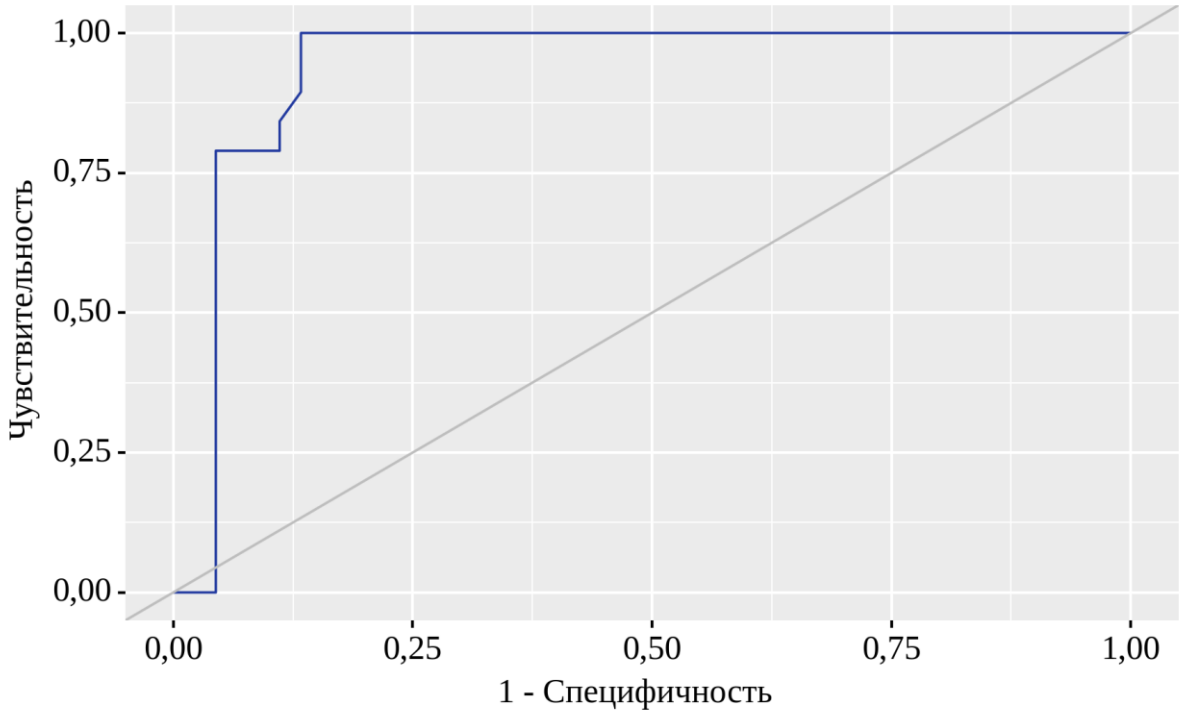


Рисунок 33. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности эффективности после двукратной ЭКР от значения логистической функции P

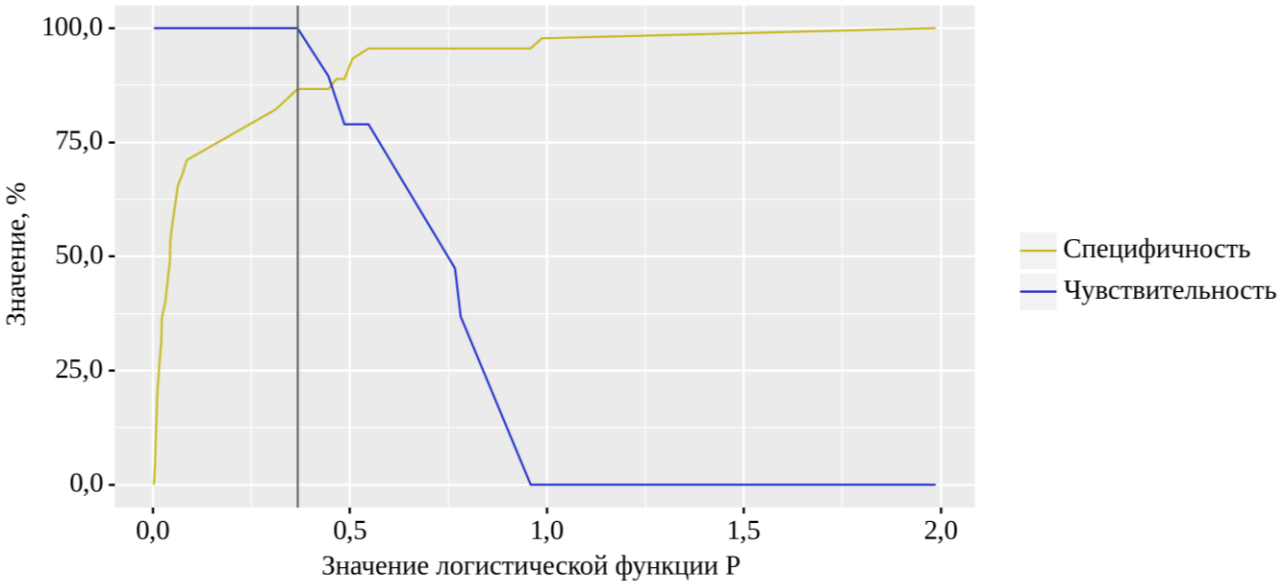


Рисунок 34. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,487 (рис. 34). Выздоровление прогнозировалось при значении логистической функции P

выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 89,5% и 86,7% соответственно.

5.3 Интерпретация полученных данных прогностических моделей

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). Расширение чашечно-лоханочной системы по УЗИ в качестве предиктора находится на четвертом ранговом месте по уровню статистической значимости. ОШ 1.265 (95% ДИ 1.144-1.481). Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что при увеличении расширения передне-заднего размера лоханки на 1 мм, при неизменных значениях других переменных в модели, шансы выздоровления уменьшались в 1,265 раза. Для дилатации мочеточника по данным УЗИ ОШ составляет 0,671 (95% ДИ 0,600 – 0,751). При увеличении диаметра мочеточника на 1 мм шансы выздоровления уменьшались в 1,490 раза.

Для оценки качества математической модели вычисляется коэффициент детерминации Найджелкерка (R2). Коэффициент детерминации принимает значения от 0 до 1. Сила модели тем сильнее, чем ближе значение коэффициента к 1. При оценке регрессионных моделей это интерпретируется как соответствие модели данным. Для приемлемых моделей предполагается, что коэффициент детерминации должен быть хотя бы не менее 50% (в этом случае коэффициент множественной корреляции превышает по модулю 70%). Модели с коэффициентом детерминации выше 80% считаются достаточно хорошими (коэффициент корреляции превышает 90%).

По нашим данным коэффициент апроксимации квадрата Найджелкерка модели объясняют 88,1%, 83,8% (после первой и второй попыток коррекции соответственно) наблюдаемой дисперсии результата после эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей.

Данные значения точности прогноза являются высоким и поэтому для прогнозирования эффективности результата ЭКР возможно использование полученных моделей.

5.4 Мобильное приложение для расчета вероятности эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей

В целях упрощения расчетов по разработанным уравнениям бинарной логистической регрессии в условиях практикующего врача было разработано мобильное приложение «Калькулятор прогноза эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей». Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022662437 от 04.07.2022 [11].

Калькулятор разработан на языке программирования Swift при помощи программы Xcode 13.3 в виде одиночного приложения. Объектно-ориентированный интерфейс включает в себя диалоговое пользовательское окно и набор стандартных управляющих элементов. Запуск модуля осуществляется напрямую путем запуска приложения со смартфона операционной системы iOS (7 и выше).

В используемом программном обеспечении хранится прогностическая модель для определения вероятности результатов двух попыток эндоскопической коррекции в зависимости от введенных предикторов, указанных на экране устройства. Для каждой попытки в модели хранится уникальная формула для расчёта результатов.

Основными целями разработки специализированной программы для ЭВМ являлись:

- обеспечение быстрого и удобного представления результатов прогноза лечения при помощи мобильного приложения на операционной системе iOS (7 и выше);

- возможность быстрого анализа результатов прогноза лечения при варьировании выбранных критериев (предикторов).

Программный комплекс включает в себя блоки: постоянный (не редактируемых пользователей), интерактивный, выходные и информационные данные.

Общая схема файловой структуры комплекса с указанием назначения файловых блоков и путей обмена данными представлены на рисунке 35.

Блок постоянных входных данных представляет собой названия вводимых предикторов и текстовые поля, имеющие числовую клавиатуру для удобства ввода. Текстовые поля располагаются строго напротив соответствующего предиктора. Пользователь вносит изменения в этом блоке данных.

Интерактивный блок представляет собой элемент, при нажатии на который производятся расчеты по формулам, после чего публикуется результат в блоке выходных данных.

Блок выходных данных представляет собой поля с результатами расчета на используемой базе банных при заданной выборке исследуемых параметров пациента.

Информационный блок данных включает в себя текстовое поле, в котором размещена информация для корректной интерпретации вводимых параметров.

При разработке пользовательского интерфейса в качестве основных целей были определены простота и однозначность функций выбранных элементов (Рис. 36 и табл. 22).

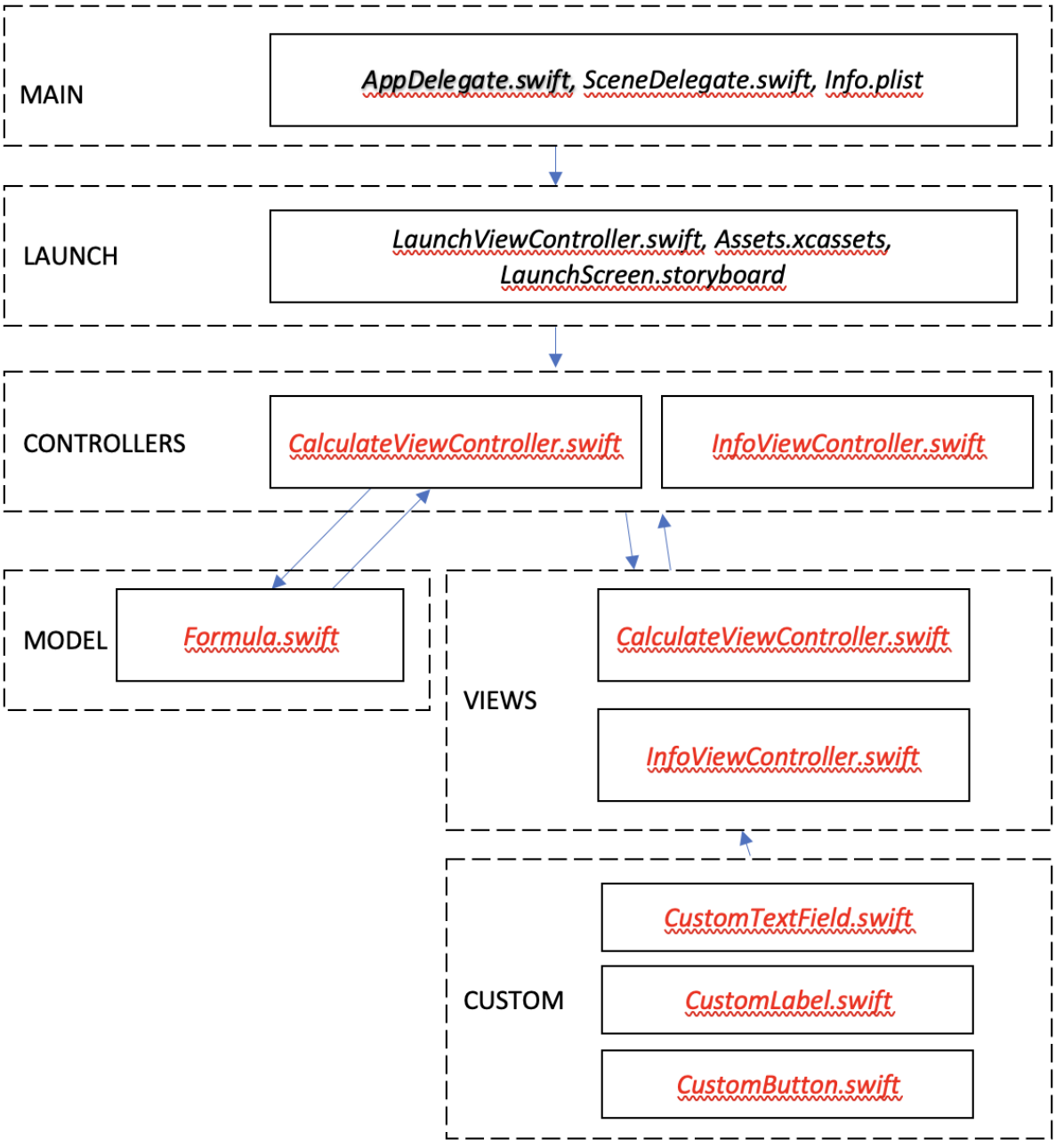


Рисунок 35. Схема файловой структуры комплекса.



Рисунок 36. Пользовательский интерфейс.

Таблица 22. Описание пользовательского интерфейса.

Номер элемента (рисунок N)	Тип элемента (iOS)	Количество	Описание
1	UITextField	5	Набор текстовых полей для ввода входных параметров.
2	UIButton	1	Кнопка, при нажатии на которую, запускается расчет вероятности, учитывая введенные данные.
3	UILabel	2	Набор текстовых полей, показывающих результат после подсчета в формулах.
4	UILabel	5	Набор текстовых полей, указывающих название предиктора, установлены напротив соответствующих текстовых полей.

Прогнозирование результата ЭКР имеет особое значение для определения тактики лечения. На рисунке 37 представлен пример расчета вероятности успеха ЭКР у пациента А. 1 года и 2 месяцев со 2 степенью ПМР и пациента Б.

7 месяцев с 4 степенью. Как видно из примера, программа ЭВМ демонстрирует высокую эффективность однократной эндоскопической коррекции у пациента А. с низкой степенью рефлюкса. И, наоборот, у пациента Б. с высокой степенью рефлюкса вероятность успеха резко повышается при второй попытке эндопластики устья мочеточника. Данный калькулятор позволяет быстро получить индивидуальный прогноз лечения, а при необходимости своевременно изменить метод и тактику лечения.

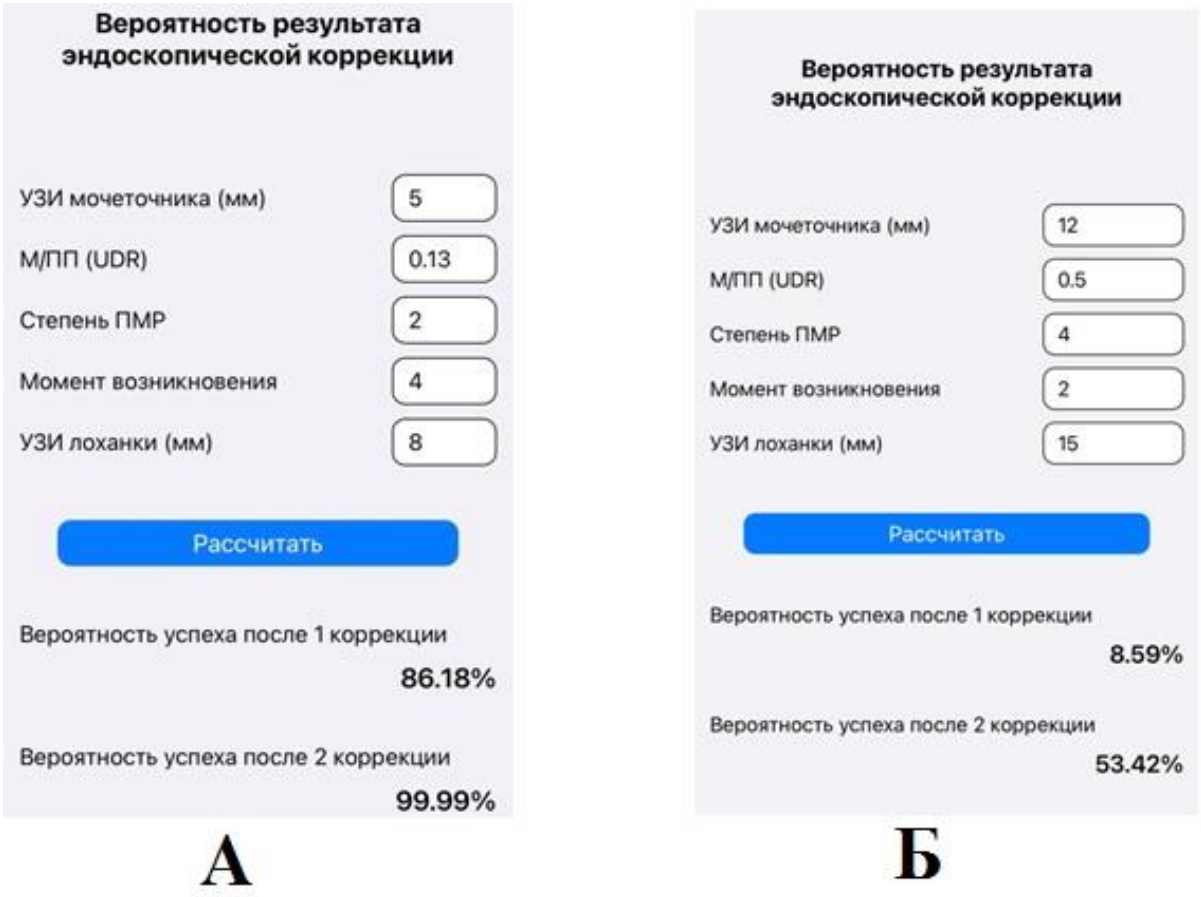


Рисунок 37. Пример расчета вероятности успеха ЭКР на калькуляторе. Пациенты А. и Б.

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

Принимая во внимание современные требования к моделям клинического прогнозирования, проведено тестирование полученной модели расчета вероятности исхода ЭКР [33, 71, 136]. 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. Суммарная эффективность после однократной эндопластики устья мочеточника составила 75% (81 мочеточник).

Таблица 23. Анализ результатов лечения в зависимости категориальных переменных.

Показатели	Категории	Результат		p
		Отсутствие эффекта	Выздоровление	
Степень ПМР	2 степень	1 (3,5)	28 (96,5)	< 0,001* $p_{2\text{ степень ПМР} - 4\text{ степень ПМР}} = 0,005$ $p_{2\text{ степень ПМР} - 5\text{ степень ПМР}} < 0,001$ $p_{3\text{ степень ПМР} - 4\text{ степень ПМР}} < 0,001$ $p_{3\text{ степень ПМР} - 5\text{ степень ПМР}} < 0,001$
	3 степень	8 (14,9)	46 (85,1)	
	4 степень	12 (63,2)	7 (36,8)	
	5 степень	6 (100,0)	0 (0,0)	
Момент возникновения рефлюкса	Пассивный ПМР возникающий на 1/3 объема	13 (86,7)	2 (13,3)	< 0,001* $p_{\text{Пассивный ПМР возникающий на 1/3 объема} - \text{Пассивный ПМР возникающий на 2/3 объема}} = 0,006$ $p_{\text{Пассивный ПМР возникающий на 1/3 объема} - \text{Пассивный ПМР возникающий на 3/3 объема}} < 0,001$ $p_{\text{Пассивный ПМР возникающий на 1/3 объема} - \text{Активный ПМР}} < 0,001$ $p_{\text{Пассивный ПМР возникающий на 2/3 объема} - \text{Пассивный ПМР возникающий на 3/3 объема}} = 0,021$ $p_{\text{Пассивный ПМР возникающий на 2/3 объема} - \text{Активный ПМР}} < 0,001$ $p_{\text{Пассивный ПМР возникающий на 3/3 объема} - \text{Активный ПМР}} = 0,033$
	Пассивный ПМР возникающий на 2/3 объема	10 (58,9)	7 (41,1)	
	Пассивный ПМР возникающий на 3/3 объема	4 (9,5)	38 (90,5)	
	Активный ПМР	0 (0,0)	34 (100,0)	

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

Разработанные предикторы (степень ПМР, момент возникновения рефлюкса, ИДМ, расширение лоханки и мочеточника по данным УЗИ) проанализированы в зависимости от результата лечения на тестовой группе, данные представлены в таблице 23 и 24

Таблица 24. Анализ результатов лечения в зависимости количественных переменных.

Показатели	Категории	Результат слева			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Индекс дилатации мочеточника	Отсутствие эффекта	0,51	0,46 – 0,54	27	< 0,001*
	Выздоровление	0,32	0,28 – 0,38	81	
Размер лоханки по УЗИ (мм)	Отсутствие эффекта	6	5 – 11	27	< 0,001*
	Выздоровление	3	3 – 4	81	
Размер мочеточника по УЗИ (мм)	Отсутствие эффекта	6	4 – 8	27	< 0,001*
	Выздоровление	3	2 – 3	81	

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

В ходе статистического анализа нами получены статически значимые различия (p < 0,001) для всех предикторов (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона для качественных показателей и U–критерий Манна–Уитни для количественных переменных). Полученные данные свидетельствуют о правильности отбора предикторов в контрольной 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.25), в которой в виде таблицы сопряженности представлены переменные с реальным значением исхода и со спрогнозированным исходом.

Таблица 25. 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.

Для оценки модели в классификационной таблице используются такие метрики как чувствительность, специфичность, безошибочность, точность, F-мера [44, 128].

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

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-меры - 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.

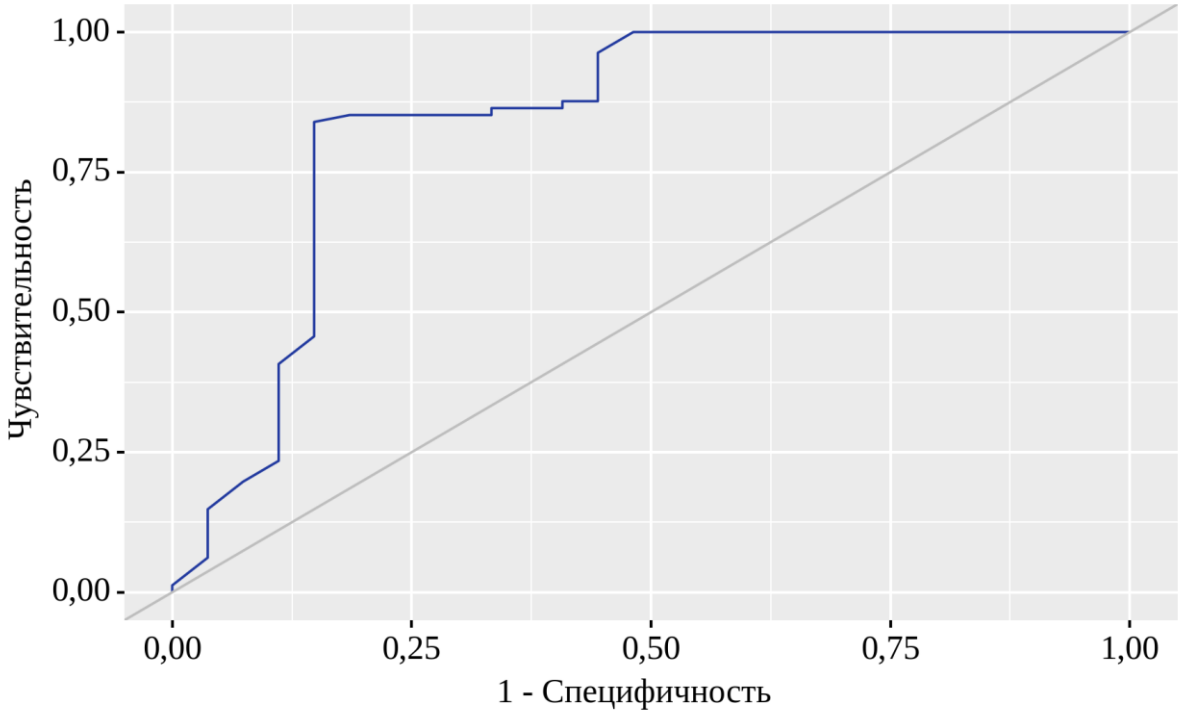


Рисунок 38. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности эффективности после ЭКР от значения логистической функции P в группе сравнения

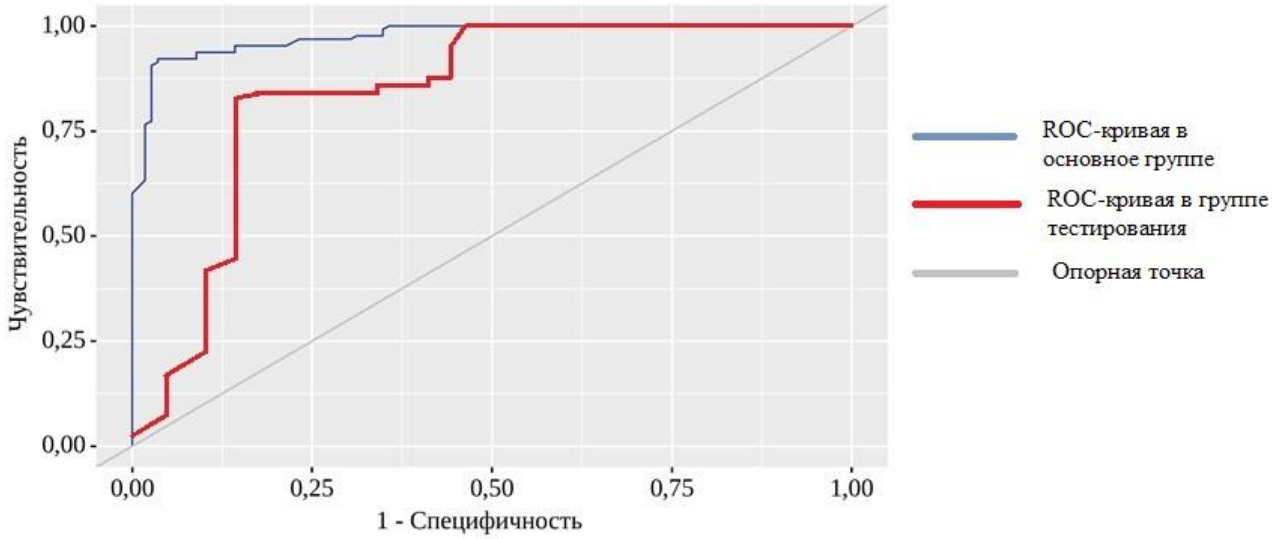


Рисунок 39. Сравнение ROC-кривых моделей в основой группе и в группе тестирования

Результаты убедительно показывают, 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 (рис. 38). 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. 39). 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 ЭКР у любого пациента с ПМР при расчете предлагаемых предикторов.

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

В соответствии со статьей 36.1 Федерального закона №323-ФЗ от 21.11.2011 клиническая апробация представляет собой практическое применение разработанных и ранее не применявшихся методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации для подтверждения доказательств их эффективности. В целях определения эффективности разработанных предикторов и прогностической модели выполнено их клиническое испытание. Поставленная задача выполнена на группе клинической апробации. 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. В данной группе пациентов было выполнено применение в клинической практике разработанных предикторов и прогностических моделей.

Всем пациентам с ПМР выполнялась МЦУГ с расчетов предикторов (степень ПМР, момент возникновения рефлюкса, ИДМ, расширение лоханки и мочеточника по данным УЗИ). Данные представлены в таблице 26 (количественные переменные) и таблице 27 (качественные переменные).

Таблица 26. Описательная статистика количественных переменных

Показатели	Me	$Q_1 – Q_3$	n	min	max
Индекс дилатации мочеточника	0,32	0,26 – 0,40	94	0,18	0,65
Размер лоханки по УЗИ (мм)	3	3 – 9	94	3	22
Размер мочеточника по УЗИ (мм)	3	3 – 4	94	3	18

Таблица 27. Описательная статистика категориальных переменных в группе клинической апробации.

Показатели	Категории	Абс.	%
Степень ПМР	2 степень	31	33,0
	3 степень	38	40,4
	4 степень	18	19,1
	5 степень	7	7,4
Момент возникновения ПМР	Пассивный ПМР возникающий на 1/3 объема	14	14,9
	Пассивный ПМР возникающий на 2/3 объема	12	12,8
	Пассивный ПМР возникающий на 3/3 объема	29	30,9
	Активный ПМР	39	41,5

Среднее значение ИДМ составило 0,32; 0,26 – 0,40 (Q_1–Q_3). По степеням отмечалось следующее распределение: 2 степень - 33% случаев (n=31), 3 степень - 40,4% (n=38), 4 степень – 19,1 (n=18), 5 степень – 7,4% (n=7). В зависимости от момента регистрации заброса контрастного вещества рефлюкс имел следующие характеристики: пассивный ПМР возникающий на 1/3 объема имелся в 14,9% случаев (n=14), пассивный ПМР возникающий на 2/3 объема –

12,8% (n=12), пассивный ПМР возникающий на 3/3 объема – 30,9% (n=29); активный ПМР зарегистрирован в 41,5% случаев (n=39).

В целях определения оптимальной тактики лечения пациентов данные предикторов вносились в разработанную программу «Калькулятор прогноза эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей» (№2022662437). Среднее значение составило логистической функции P составило 0,535; 0,244–0,812 (Q_1–Q_3). 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.

В таблице 28 и 29 представлены данные предикторов и значения прогностического коэффициента у пациентов в зависимости от выбранного метода лечения ($p < 0,05$). Во всех значениях получены статистические значимые различия. Среднее значение прогностического коэффициента у пациентов которым выполнена ЭКР составило 0,560; у пациентов которым выполнена реимплантация мочеточника – 0,073.

Введение объемообразующего вещества выполнено по методике STING в 51 устье мочеточника (70%), HIT-1 – 16 (22%) и HIT-2 – 6 (8%).

Реимплантация мочеточника выполнена пневмовезикоскопическим доступом по методике Коэн, у 4 пациентов оперативное вмешательство выполнено одновременно на двух мочеточниках. Эффективность лечения составила 92,8% (n=13). При проведении контрольного обследования через 6 месяцев в одном случае выявлен ПМР 1 степени. Учитывая отсутствие

клинических симптомов ИМВП показаний к повторному оперативному вмешательству не выявлено.

Таблица 28. Описательная статистика количественных переменных в группе клинической апробации в зависимости от выбранного метода лечения.

	Реимплантация мочеточника (n=21)				ЭКР (n=73)				p
Показатели	Me	Q1 – Q3	min	max	Me	Q1 – Q3	min	max	
ИДМ	0,55	0,45 – 0,59	0,40	0,65	0,30	0,25 – 0,33	0,18	0,40	< 0,001*
Размер лоханки по УЗИ (мм)	11	5 – 13	4	22	3	3 – 6	3	14	0,002*
Размер мочеточника по УЗИ (мм)	8	3 – 11	3	18	3	3 – 3	3	7	0,014*
Значение логистической функции Р	0,073	0,037 – 0,189	0,013	0,208	0,560	0,527 – 0,817	0,214	0,891	< 0,001*

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)
используемый метод: U–критерий Манна–Уитни

Таблица 29. Описательная статистика категориальных переменных в группе клинической апробации в зависимости от выбранного метода лечения.

		Реимплантация мочеточника (n=21)		ЭКР (n=73)		p
Показатели	Категории	Абс.	%	Абс.	%	
Степень ПМР	2 степень	-	0	31	42,5	< 0,001*
	3 степень	-	0	38	52,1	
	4 степень	14	66,7	4	5,5	
	5 степень	7	33,3	-	0	
Момент возникновения ПМР	Пассивный ПМР возникающий на 1/3 объема	14	66,7	-	0	< 0,001*
	Пассивный ПМР возникающий на 2/3 объема	5	23,8	7	9,6	
	Пассивный ПМР возникающий на 3/3 объема	2	9,5	27	37,0	
	Активный ПМР	-	0	39	53,4	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)
используемый метод: Хи-квадрат Пирсона

Суммарная эффективность после эндопластики устья мочеточника в данной группе пациентов составила 90,4% (66 мочеточников). При статистическом анализе предикторов в зависимости от результата лечения не выявлено

достоверных различий (p>0,05), что свидетельствует о правильности выбранного метода лечения. Полученные данные представлены в таблице 30 и 31. ЭКР преимущественно выполнена при с рефлюксе высокого давления, низком индексе дилатации мочеточника и низкой степени рефлюкса.

Таблица 30. Анализ результата ЭКР в группе клинической апробации в зависимости от предикторов

Показатели	Категории	Результат		p
		Отсутствие эффекта	Выздоровление	
Степень ПМР	2 степень ПМР	3 (9,7)	28 (90,3)	0,543
	3 степень ПМР	3 (7,9)	35 (92,1)	
	4 степень ПМР	1 (25,0)	3 (75,0)	
Момент возникновения ПМР	Пассивный ПМР возникающий на 2/3 объема	1 (14,3)	6 (85,7)	0,087
	Пассивный ПМР возникающий на 3/3 объема	5 (18,5)	22 (81,5)	
	Активный ПМР	1 (2,6)	38 (97,4)	

Таблица 31. Анализ результата ЭКР в группе клинической апробации в зависимости от предикторов

Показатели	Категории	Результат			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
ИДМ	Отсутствие эффекта	0,31	0,26 – 0,33	7	0,881
	Выздоровление	0,30	0,25 – 0,34	66	
Размер лоханки по УЗИ (мм)	Отсутствие эффекта	3	3 – 3	7	0,076
	Выздоровление	3	3 – 6	66	
Размер мочеточника по УЗИ (мм)	Отсутствие эффекта	3	3 – 3	7	0,369
	Выздоровление	3	3 – 3	66	

Из представленных результатов работы видно, что после внедрения программы прогностической модели в практику суммарная эффективность ЭКР 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 ($\chi 2 = 31.101$; $p < 0,001$).

Проведенное клиническое испытание исследование с использованием разработанной нами программы позволяет отметить ее непосредственную эффективность и значимость в практике врача детского хирурга и детского уролога-андролога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса остается сложной задачей в детской урологии-андрологии. Минимально инвазивная хирургия, реимплантация мочеточника, профилактическое лечение антибиотиками и динамическое наблюдение - наиболее распространенные варианты лечения. Эндоскопическая коррекция ПМР, выполненная впервые в 1981 году, обрела популярность, в большинстве случаев заменив реимплантацию мочеточника [97].

Однако присутствует вероятность того, что многим детям выполняются многократные безуспешные попытки ЭКР с последующим проведением традиционной антирефлюксной операции. Интервал между эндокоррекциями в большинстве случаев составляет 6-8 месяцев. В случае неэффективных процедур длительное сохранение ПМР увеличивает риск развития рефлюкс-нефропатии с исходом в хроническую почечную недостаточность и манифестацией артериальной гипертензии [87]. Индивидуальный прогноз эффективности хирургического лечения ПМР может помочь в принятии решений, уменьшить количество неудачных процедур, снизив риски формирования хронической болезни почек и инвалидизации пациентов.

Традиционными прогностическими факторами успешного лечения ПМР считаются возраст до двух лет, мужской пол, антенатально диагностированный гидронефроз, низкая степень рефлюкса и односторонний процесс. Среди этих параметров наиболее широко используемым фактором является степень ПМР [64, 84, 97, 135]. Стандартная оценка рефлюкса основана на рентгенологических изображениях верхних мочевых путей по данным микционной цистографии. Однако степень рефлюкса является относительно субъективной, например, в заключении МЦУГ можно встретить два значения (например, II-III или IV-V степень) [38, 57]. Кроме того, прогностическая ценность только степени рефлюкса недостаточна, особенно у пациентов с рефлюксом высокой степени [57]. По этой причине все еще существует потребность в индивидуальном подходе выбора методов лечения пациентов с

ПМР, основанном на оценке рисков и дополнительных параметров, которые могут иметь лучшее прогностическое значение, чем степень рефлюкса [38].

Наша работа основана на опыте лечения 275 детей с ПМР в период с 2017 по 2022 годы. В соответствии с дизайном исследования (рис.1) пациенты разделены на 3 группы. 261 пациенту проведена эндоскопическая пластика устья мочеточника одним объемообразующим веществом (микрочастицы Декстраномера и гиалуроновой кислоты). Результат оценивался при проведении повторной МЦУГ через 6-8 месяцев после каждого вмешательства.

В состав основной клинической группы вошли 150 детей, которым была выполнена эндоскопическая коррекция ПМР в период с февраля 2017 по ноябрь 2020 года. При сохранении рефлюкса выполнялась эндоскопическая коррекция второй раз. 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.

На первом этапе исследования с целью получения более информативной характеристики ПМР до операции нами разработана МЦУГ (патент на изобретение №2793533 от 21.01.2022). 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 [72, 91, 98]. Далее оценивается 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 [41, 58, 75, 110, 132, 135].

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

На втором этапе 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.

Установлено, что при оценке результата статистическую значимость имеют такие параметры как: степень ПМР, момента возникновения рефлюкса, ИДМ, расширение лоханки и мочеточника по данным УЗИ (значение p для всех параметров составило $p<0,001$). Для оценки диагностической ценности

параметров при прогнозировании эффективности лечения применялся метод анализа ROC-кривых.

Результаты нашего исследования также 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%. При ROC-анализе площадь под кривой составила 0,932 (95%ДИ 0,899–0,965), p<0,001. Полученные результаты подтверждаются данными других исследований. Han и соав. отмечают, что успешность эндопластики в 3,2 раза выше у пациентов с активным рефлюксом [72]. Также описано, что пассивный рефлюкс, возникающий на ранней фазе наполнения мочевого пузыря, увеличивает вероятность ИМВП в 1,5 раза и снижает вероятность спонтанного разрешения ПМР и увеличивает необходимость хирургического вмешательства [43]. Поскольку пассивный рефлюкс возникает при относительно меньшем объеме мочевого пузыря и давлении, он, вероятно, представляет собой аномалию развития уретеровезикального сегмента. В силу этого у данных пациентов следует прибегать к реконструктивному вмешательству без выполнения многократных безуспешных ЭКР.

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. При ROC-анализе площадь под кривой составила 0,962 (0,937–0,986), p < 0,001.

Helmy и соав. описывают аналогичные данные: ИДМ лучше предсказывает успех эндопластики по сравнению с одной только степенью рефлюкса [75]. Таким образом, множество публикаций показало, что ИДМ является более объективным, надежным, легче измеряемым и полезным параметром, чем классическая степень рефлюкса, что подтверждается и результатами нашего исследования [38, 132].

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).

Установлено, что пол ребенка, двусторонний рефлюкс, наличие инфекции мочевыводящих путей не влияют на результаты эндоскопической коррекции ПМР ($p>0,05$).

По нашим данным при наличии расширения чашечно-лоханочной системы на антенатальном скрининге вероятность успешной однократной эндоскопической коррекции достигает 30,6%, что существенно ниже, чем в других возрастных категориях ($p=0,048$). С увеличением возраста манифестации ПМР, увеличивается и шанс на успешную однократную коррекцию ($p=0.029$). Низкая эффективность в группе до 1 года вероятно обусловлена антенатальным формированием патологии уретеро-везикального соустья и более высокой степенью рефлюкса.

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.

Таким образом, 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. 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 [43]. 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.

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.

Нами построена прогностическая модель для оценки эффективности после первой ЭКР методом бинарной логистической регрессии. 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. 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 эндоскопластики устья мочеточника возможно использование полученной модели.

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». Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022662437 от 04.07.2022.

Следующим этапом исследования было проведение валидации прогностической модели. 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.

Для каждого мочеточника выполнен расчет вероятности успешной первой эндоскопической коррекции с использованием полученного уравнения логистической регрессии. На основании полученных данных мы построили матрицу неточностей, в которой в виде таблицы сопряженности представлены переменные с реальным значением исхода и спрогнозированным исходом.

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. 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.

Завершающим этапом исследования было проведение клинической апробации предикторов и прогностической модели. 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 и выполнено 73 ЭКР у 46 пациентов. Остальным пациентам (n=14) выполнена миниинвазивная реимплантация мочеточника (n=21). После внедрения программы прогностической модели в практику суммарная эффективность ЭКР достоверно увеличилась с 53,3% до 90,4% ($p < 0,001$).

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бузаев И.В. Выбор метода реваскуляризации миокарда при ишемической болезни сердца: дис. … д-ра мед. наук : 14.01.26. Бузаев Игорь Вячеславович. Уфа. 2017.
2. Врублевский А.С., Поддубный И.В. Эндовидеохирургические вмешательства при патологии пузырно-мочеточникового соустья у детей. Детская хирургия. 2017;21(1):38-4.
3. Гуревич А.И. Допплерографическая оценка обструктивных уропатий у новорожденных: Автореф. дис. … канд. мед. наук. Москва. 2002.
4. Гуревич А.И. Комплексная ультразвуковая диагностика обструктивных уропатий у детей раннего возраста: Автореф. дис. … д-ра. мед. наук. Москва. 2006.
5. Гусев А.В., Зарубина Т.В. Поддержка принятия врачебных решений в медицинских информационных системах медицинской организации. Врач и информационные технологии. 2017;2:60–72.
6. Дедов И.И. Персонализированная медицина. Вестник Российской академии медицинских наук. 2019;74(1):61-70.
7. Добросельский М.В. Оптимизация эндоскопического лечения первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей: дисс.канд.мед.наук: 14.01.19, 14.01.23. Добросельский Максим Владимирович. Ростов-на-Дону. 2016.
8. Дубров В.И., Сизонов В.В., Каганцов И.М., Негматова К.Н., Бондаренко С.Г. Прогнозирование результатов однократной эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса с использованием декстраномера гиалуроновой кислоты. Выбор оптимальной прогностической модели. Вестник урологии. 2021;9(2):45-55.
9. Жукова О.В. Методология оценки и прогнозирования потребления лекарственных препаратов на основе клинико-экономического анализа с учетом принципов доказательной медицины: дис. … д-ра мед. наук : 14.03.06. Жукова Ольга Вячеславовна. Нижний Новгород. 2021.

10. Зайкова Н.М. Закономерности формирования и прогнозирование течения рефлюкс-нефропатии у детей в обосновании ранней ренопротективной терапии (клинико-экспериментальное исследование): дис. … д-ра мед. наук : 14.01.08. Зайкова Наталья Михайловна. Москва. 2021.
11. Зоркин С.Н., Баязитов Р.Р., Гурская А.С., Степанов Ф.Р. «Калькулятор прогноза эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей». Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2022662437 от 04.07.2022.
12. Зоркин С.Н., Борисова С.А. Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Лечащий врач. 2013;1.
13. 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.
14. 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;101(6):8-14.
15. 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;17(1):5-9.
16. 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 хирургического лечения аневризмальных кист костей у детей. Патент РФ № RU2793533; 21.01.2022.
17. Карпачев С.А., Зоркин С.Н., Гурская А.С., Тарзян А.О., Баязитов Р.Р., Жамынчиев Э.К., Галузинская А.Т. Первый опыт пневмовезикоскопической реимплантации мочеточников у детей раннего возраста. Детская хирургия. 2020;24(5):303-306.

18. Лавренчук О.В., Багдасрова И.В. Хроническая болезнь почек: рефлюкс-нефропатия у детей. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2016;9(3):13-16.
19. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс. М.: Медицина. 1990. 208 с.
20. Люгай О.О. Возможности применения гибридных диагностических технологий у детей с обструктивными уропатиями: дисс.канд.мед.наук: 14.01.13, 14.01.23. Люгай Ольга Олеговна. Москва. 2017.
21. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике: общая ультразвуковая диагностика. Брюховецкий Ю.А. и др. М.:Видар-М. 2005. 720 с.
22. Морозова О.Л., Морозов Д.А., Лакомова Д.Ю., Яковлева В.В., Ростовская В.В., Будник И.А., Мальцева Л.Д. Рефлюкс-нефропатия у детей: ранняя диагностика и мониторинг. Урология. 2017;4:107-112.
23. Морозова О.Л., Лакомова Д.Ю., Захарова Н.Б., Мальцева Л.Д., Манасова З.Ш., Морозов Д.А. Рефлюксная нефропатия у детей: патогенез и прогноз. Часть 1. Урология. 2021;3:150-154.
24. Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Толкачев Б.Е. Персонализированная медицина: эволюция методологии и проблемы практического внедрения. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2016;57(1):3-11.
25. Разумовский А.Ю. Детская хирургия: Национальное руководство / ЮВ Аверьянова, АД Акиньшина, МД Алиев и др. – 2-е изд., перераб. и доп. – М: ГЭОТАР-Медиа. 2021. 1280 с.
26. Реброва О.Ю. Жизненный цикл систем поддержки принятия врачебных решений как медицинских технологий. О.Ю. Реброва. Врач и информационные технологии. 2020;1:27-37.
27. Рябцева А.В. Новые подходы к диагностике и тактике пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей: дисс.канд.мед.наук: 14.01.19. Рябцева Анастасия Владимировна. Москва. 2010.

28. Рябцева А.В., Фомин Д.К., Яцык С.П., Шарков С.М., Абрамов К.С. Исторические аспекты изучения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Педиатрическая фармакология. 2008;5(6):67-74.
29. Рябцева А.В., Фомин Д.К., Яцык С.П. Новые подходы к диагностике пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Педиатрическая фармакология. 2010;7(3):95-97.
30. Цыгина Е.Н. Оптимизация визуализационных методов исследований в детской уронефрологии: дис. … д-ра мед. наук : 14.01.08. Цыгина Елена Николаевна. Москва. 2011.
31. Ягудина Р.И., Тищенко Д.Г. Валидация прогностической фармакоэкономической модели включения лекарственного препарата ибрутиниб в практику терапии хронического лимфолейкоза на территории российской федерации. Фармакоэкономика: теория и практика. 2015;3(3):37–40.
32. Яцык С.П., Сенцова Т.Б., Фомин Д.К. Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков. М.:МИА. 2007. 176 с.
33. Adibi A., Sadatsafavi M., Ioannidis J.P.A. Validation and Utility Testing of Clinical Prediction Models: Time to Change the Approach. JAMA. 2020;324(3):235–236.
34. Alberici I., La Manna A., Pennesi M., Starc M., Scozzola F., Nicolini G., Toffolo A., Marra G., Chimenz R, Sica F. Maringhini S, Monasta L, Montini G. First urinary tract infections in children: the role of the risk factors proposed by the Italian recommendations. Acta Pediatric. 2019;108(3):544-550.
35. Alexander S.E., Arlen A.M., Storm D.W., Kieran K., Cooper C.S.. Bladder volume at onset of vesicoureteral reflux is an independent risk factor for breakthrough febrile urinary tract infection. J Urol. 2015;193(4):1342-1346.
36. Arlen A.M., Alexander S.E., Wald M., Cooper CS. Computer model predicting breakthrough febrile urinary tract infection in children with primary vesicoureteral reflux. J Pediatr Urol. 2016;12(5):288.e1-e5.

37. Arlen A.M., Broderick K.M., Travers C., Smith E.A., Elmore J.M., Kirsch A.J. Outcomes of complex robot-assisted extravesical ureteral reimplantation in the pediatric population. J Pediatr Urol. 2016;12:169.e1–e6.
38. Arlen A.M., Cooper C.S. New trends in voiding cystourethrography and vesicoureteral reflux: Who, when and how? Int. J. Urol. 2019;26:440-445.
39. Arlen A.M., Kirsch A.J., Leong T., Cooper C.S.Validation of the ureteral diameter ratio for predicting early spontaneous resolution of primary vesicoureteral reflux. J Pediatr Urol. 2017;13(4):383.e1-e6.
40. Arlen AM, Leong T, Guidos PJ, Alexander S.E., Cooper C.S. Distal Ureteral Diameter Ratio is Predictive of Breakthrough Febrile Urinary Tract Infection. J. Urol. 2017; 198 (6):1418-1423.
41. Arlen A.M., Scherz H.C., Filimon E., Leong T., Kirsch A.J. Is routine voiding cystourethrogram necessary following double hit for primary vesicoureteral reflux? J Pediatr Urol. 2015;11(1):40.e1-e5.
42. Arsanjani A., Alagiri M. Identification of filling versus voiding reflux as predictor of clinical outcome. Urology. 2007;70(2):351-354.
43. Baydilli N., Selvi I., Pinarbasi A.S., Akinsal E.C., Demirturk H.C., Tosun H., Demirci D. Additional VCUG-related parameters for predicting the success of endoscopic injection in children with primary vesicoureteral reflux. J Pediatr Urol. 2021;17(1):68.e1-e8.
44. Bertolaccini L., Pardolesi A., Solli P. The biostatistical minimum. J Thorac Dis. 2017;9(10):4131-4132.
45. Bhandari S., Ives N., Brettell E.A., Valente M., Cockwell P., Topham P.S., Cleland J.G., Khwaja A., El Nahas M. Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial. Nephrol. Dial Transplant. 2016;31:255-261.
46. Bondarenko S. Laparoscopic extravesical transverse ureteral reimplantation in children with obstructive megaureter. J. Pediatr. Urol. 2013;9(4):437–441.

47. Boysen W.R., Akhavan A., Ko J., Ellison J.S, Lendvay T.S., Huang J., Garcia-Roig M., Kirsch A., Koh C.J., Schulte M., Noh P., Monn M.F., Whittam B., Kawal T., Shukla A., Srinivasan A., Gundeti M.S. Prospective multicenter study on robot-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplantation (RALUR-EV): outcomes and complications. J Pediatr Urol. 2018;14:262.e1–e6.
48. Brophy M.M., Austin P.F., Yan Y., Coplen D.E. Vesicoureteral reflux and clinical outcomes in infants with prenatally detected hydronephrosis. J Urol. 2002; 168(4 Pt 2):1716-1719.
49. Calderon-Margalit R., Golan E., Twig G., Leiba A., Tzur D., Afek A., Skorecki K., Vivante A. History of childhood kidney disease and risk of adult end-stage renal disease. New England Journal of Medicine. 2018;378 (5):428-438.
50. Capozza N., Gulia C., Bateni Z.H., Zangari A., Gigli S., Briganti V., Tursini S., Koh C.J., Gaffi M., Baldassarra S., Signore F., Porrello A., Piergentili R. Vesicoureteral reflux in infants: what do we know about the gender prevalence by age? Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2017;21(23):5321-5329.
51. Cerwinka W.H., Scherz H.C., Kirsch A.J. Dynamic hydrodistention classification of the ureter and the double hit method to correct vesicoureteral reflux. Arch Esp Urol. 2008;61:882–887.
52. Chertin B., Abu Arafeh W., Kocherov S. Endoscopic correction of complex cases of vesicoureteral reflux utilizing Vantris as a new non-biodegradable tissue-augmenting substance. Pediatr Surg Int. 2014;30:445–448.
53. Chertin B., Kocherov S., Chertin L., Natsheh A., Farkas A., Shenfeld O.Z., Halachmi S. Endoscopic bulking materials for the treatment of vesicoureteral reflux: a review of our 20 years of experience and review of the literature. Adv Urol. 2011;309626.
54. Chua M.E., Mendoza J.S., Ming J.M, Dy J.S., Gomez O. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced voiding urosonogram using second-generation contrast

with harmonic imaging (CEVUS-HI) study for assessment of vesicoureteral reflux in children: a meta-analysis. World J Urol. 2019;37:2245–2255.

55. Chung K.L.Y., Sihoe J., Liu K., Chao N., Hung J., Liu C., Yam F., Leung Y., Tam P., Lee K.H., Leung M. Surgical Outcome Analysis of Pneumovesicoscopic Ureteral Reimplantation and Endoscopic Dextranomer. Hyaluronic Acid Injection for Primary Vesicoureteral Reflux in Children: A Multicenter 12-Year Review. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2018;28(3):348-353.
56. Cohen S.J. Ureterozystoneostomie: eine neue antireflux technik. Aktuelle Urol. 1975;6:1-7.
57. Cooper C.S., Alexander S.E., Kieran K., Storm D.W. Utility of the distal ureteral diameter on VCUG for grading VUR. Journal of pediatric urology. 2015;11:183.e1-6.
58. Cooper C.S., Birusingh K.K., Austin J.C., Knudson M.J., Brophy P.D. Distal ureteral diameter measurement objectively predicts vesicoureteral reflux outcome. J Pediatr Urol. 2013;9(1):99-103.
59. Cundy T.P., Rowland S.P., Gattas N.E., White A.D., Najmaldin A.S. The learning curve of robot-assisted laparoscopic fundoplication in children: a prospective evaluation and CUSUM analysis. Int J Med Robot. 2015;11:141–149.
60. DeCotiis KN, Penna FJ, Koyle M., , Caldamone A.A. Vesicoureteral reflux: A historical perspective . African Journal of Urology. 2017;23(1):1-4.
61. Decter R.M. Update on vesicoureteral reflux: pathogenesis, nephropathy, and management. Rev Urol. 2001;3(4):172-178.
62. Du R.H., Liang L.R., Yang C.Q., Wang W., Cao T.Z., Li M., Guo G.Y., Du J., Zheng C.L., Zhu Q., Hu M., Li X.Y., Peng P., Shi H.Z. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. Eur. Respir. J. 2020;55(5):2000524.

63. Edwards D., Normand I.C., Prescod N., Prescod N., Smellie J.M. Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. Br Med J. 1977;2 (6082):285-288
64. Einarson T.R., Bereza B.G., Nielse T.A. Systematic review of models used in economic analyses in moderate-to-severe asthma and COPD. J. Med. Econ. 2016;19(4):319–355.
65. Estrada C.R., Passerotti C.C., Graham D.A., Peters C.A., Bauer S.B., Diamond D.A., Cilento B.G. Jr., Borer J.G., Cendron M., Nelson C.P., Lee R.S., Zhou J., Retik A.B., Nguyen H.T. Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children. The Journal of urology. 2009;182:1535-1541.
66. Fuentes S., Gómez-Fraile A., Carrillo-Arroyo I., Tordable-Ojeda C., Cabezalí-Barbancho D. Endoscopic Treatment of Vesicoureteral Reflux in Infants. Can We Do It and Should We Do It? Urology. 2017;110:196-200.
67. Garcia-Aparicio L., Blazquez-Gomez E., Martin O., Pérez-Bertólez S., Arboleda J., Soria A., Tarrado X. Randomized clinical trial between polyacrylate-polyalcohol copolymer (PPC) and dextranomer-hyaluronic acid copolymer (Dx/HA) as bulking agents for endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux (VUR). World J Urol. 2018;36:1651–1656.
68. Garcia-Roig M., Arlen A.M., Huang J.H., Filimon E., Leong T., Kirsch A.J. Delayed upper tract drainage on voiding cystourethrogram may not be associated with increased risk of urinary tract infection in children with vesicoureteral reflux. J Pediatr Urol. 2016; 12(5):312.e1-e6.
69. Garcia-Roig M., Travers C., McCracken C.E., Kirsch A.J. National trends in the management of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol. 2018;199: 287–293.
70. Goldstein B.A., Pencina M.J. Testing Clinical Prediction Models. JAMA. 2020;324(19):1998-1999.

71. Han D.S., Cambareri G., Alagiri M., Chiang G. Reflux Timing Is a Predictor of Successful Endoscopic Treatment of Vesicoureteral Reflux. Urology. 2019; 124:237-240.
72. Harel M., Herbst K.W., Silvis R., Makari J.H., Ferrer F.A., Kim C. Objective pain assessment after ureteral reimplantation: comparison of open versus robotic approach. J Pediatr Urol. 2015;11:82.e1–e8.
73. Hayat M.J., Powell A., Johnson T., Cadwell B.L. Statistical methods used in the public health literature and implications for training of public health professionals. PLoS One. 2017;12(6):e0179032.
74. Helmy T., Sharaf D., AbdelHalim A., Hafez A., Dawaba M. Can distal ureteral diameter predict reflux resolution after endoscopic injection? Urology. 2015;85(4):896-899.
75. Hensle T.W., Hyun G., Grogg A.L., Eaddy M. Part 2: examining pediatric vesicoureteral reflux: a real-world evaluation of treatment patterns and outcomes. Curr Med Res Opin. 2007;23(4):7–13.
76. Herbst K.W., Corbett S., Lendvay T., Caldamone A.A. Recent trends in the surgical management of primary vesicoureteral reflux in the era of dextranomer/hyaluronic acid. J Urol. 2014;191(5):1628-1633.
77. Herz D., Fuchs M., Todd A., McLeod D., Smith J. Robot-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplant: a critical look at surgical outcomes . J Pediatr Urol. 2016; 12:402.e1–e9.
78. Hickey G.L., Grant S.W., Murphy G.J. Dynamic trends in cardiac surgery: why the logistic EuroSCORE is no longer suitable for contemporary cardiac surgery and implications for future risk models. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2013;43(6):1146-1152.
79. Hidas G., Billimek J., Nam A., Soltani T., Kelly M.S., Selby B., Dorgalli C., Wehbi E., McAleer I., McLorie G., Greenfield S., Kaplan S.H., Khoury A.E. Predicting the risk of breakthrough urinary tract infections: primary vesicoureteral reflux. J Urol. 2015;194:1396e401.

80. Hidas G., Nam A., Soltani T., Pribish M., Watts B., Khoury A.E. Primary vesico-ureteric reflux:The need for individualised risk stratification. Arab J Urol. 2013;11(1):8-12.
81. Hoshino S., Obara K., Hoshii T., Tomita Y. Asymptomatic bilateral delayed ureteral obstruction following dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux) injection for vesicoureteral reflux.: A case report. Urol Case Rep. 2020;35:101539.
82. Jaju A., Shaw H.L., Don S., Bowling R.H., Hildebolt C.F. ALARA: Impact of Practice Quality Improvement Initiative on Dose Reduction in Pediatric Voiding Cystourethrogram. AJR Am J Roentgenol. 2015;205(4):886-893.
83. Kalisvaart J.F., Scherz H.C., Cuda S., Kaye J.D., Kirsch A.J. Intermediate to long-term follow-up indicates low risk of recurrence after double HIT endoscopic treatment for primary vesico-ureteral reflux. J Pediatr Urol. 2012;8:359–365.
84. Kang K.M., Kim B.S., Kim T.H., Chung S.K. The value of estimation of distal ureteral dilatation in primary vesicoureteral reflux. Korean journal of urology. 2010;51:354-357.
85. Kang M., Lee J.K., Jae Y. Im Predictive Factors of Chronic Kidney Disease in Patients With Vesicoureteral Reflux Treated Surgically and Followed After Puberty. J Urol. 2016;195(4 Pt 1):1100-1106.
86. Kaplan D. Teaching Stats for Data Science. American Statistician. 2018;72(1):89–96.
87. Roberts K.B. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management; Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. Pediatrics. 2011;128(3):595–610.
88. Kim J.W., Oh M.M. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in pediatric patients.Korean J Pediatr. 2013;56(4):145-150.

89. Kim S.W., Lee Y.S., Im Y.J., Han S.W. New bulking agent for the treatment of vesicoureteral reflux: Polymethylmethacrylate/dextranomer. Investig. Clin. Urol. 2018;59(3):206-212.
90. Knudson M.J., Austin J.C., McMillan Z.M., Hawtrey C.E., Cooper C.S. Predictive factors of early spontaneous resolution in children with primary vesicoureteral reflux. J Urol. 2007;178(4 Pt 2):1684-1688.
91. Köves B., Cai T., Veeratterapillay R., Pickard R., Seisen T., Lam T.B., Yuan C.Y., Bruyere F., Wagenlehner F., Bartoletti R., Geerlings S.E., Pilatz A., Pradere B., Hofmann F., Bonkat G., Wullt B. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. Eur Urol. 2017;302-306.
92. Kuipers S., van der Horst E.H., Verbeke J.I., Bökenkamp A. Prevesical Calcification and Hydronephrosis in a Girl Treated for Vesicoureteral Reflux. Glob Pediatr Health. 2016;3:2333794X16652272.
93. Kurtz M.P., Nelson C.P. Urology mythbusters: The 5:1 ratio in ureteral reimplantation. J Pediatr Urol. 2017;13(2):187-188.
94. Kurtz M.P., Varda B.K., Wang Y., Lee R.S., Kurtz M.P., Nelson C.P., Chang S.L. Has the robot caught up? National trends in utilization, perioperative outcomes, and cost for open, laparoscopic, and robotic pediatric pyeloplasty in the United States from 2003 to 2015. J Pediatr Urol. 2018;14(4):336.e1-336.e8
95. Kurtz M.P., Leow J.J., Varda B.K., Logvinenko T., Yu R.N., Nelson C.P., Chung B.I., Chang S.L. Robotic versus open pediatric ureteral reimplantation: costs and complications from a nationwide sample. J Pediatr Urol. 2016;12:408.e1–e6.
96. Läckgren G., Cooper C.S., Neveus T., Kirsch A.J. Management of Vesicoureteral Reflux: What Have We Learned Over the Last 20 Years? Front. Pediatr. 2021;9:650326.
97. Lee J.N., Lee S.M., Ha Y.S., Kim B.S., Kim H.T., Kim T.H., Yoo E.S., Kwon T.G., Chung S.K. VUR timing on VCUG as a predictive factor of VUR

resolution after endoscopic therapy. Journal of Pediatric Urology. 2016;12(4):255.e1-e6.

98. Lee S.J., Jeong S.C., Chung J.M., Lee S.D. Secondary surgery for vesicoureteral reflux after failed endoscopic injection: Comparison to primary surgery. Investig Clin Urol. 2016;57(1):58-62.

99. Lendvay T.S., Sorensen M., Cowan C., Joyner B.D., Mitchell M.M., Grady R.W. The evolution of vesicoureteral reflux management in the era of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: a pediatric health information system database study. J Urol. 2006;176(4 Pt. 2):1864-1867.

100. Mills K.T., Kobori H., Hamm L.L., Alper A.B., Khan I.E., Rahman M., Navar L.G., Liu Y., Browne G.M., Batuman V., He J., Chen J. Increased urinary excretion of angiotensinogen is associated with risk of chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(8):3176-3181.

101. Mills K.T., Xu Y., Zhang W., Bundy J.D., Chen C.S., Kelly T.N., Chen J., He J. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. Kidney Int. 2015;88:950-957.

102. Morozova O., Morozov D., Pervouchine D., Pervouchine D., Einav Y., Lakomova D., Zakharova N., Severgina L., Maltseva L., Budnik I.Urinary biomarkers of latent inflammation and fibrosis in children with vesicoureteral reflux. Int Urol Nephrol. 2020; 52:603-610.

103. Moyé L. Statistical Methods for Cardiovascular Researchers. Circulation Research. 2016;118(3):439–453.

104. Nogueira A., Pires M.J. Pathophysiological Mechanisms of Renal Fibrosis: A Review of Animal Models and Therapeutic Strategies. Oliveira In Vivo. 2017;31(1):1-22.

105. Nordenström J., Holmdahl G., Brandström P., Sixt R., Stokland E., Sillén U., Sjöström S. The Swedish infant high-grade reflux trial: Study presentation and vesicoureteral reflux outcome . J. Pediatr. Urol. 2017;13(2):130-138.

106. Ntoulia A., Back S.J., Shellikeri S., Poznick L., Morgan T., Kerwood J., Christopher Edgar J., Bellah R.D., Reid J.R., Jaramillo D., Canning D.A., Darge K. Contrast-enhanced voiding urosonography (ceVUS) with the intravesical administration of the ultrasound contrast agent Optison for vesicoureteral reflux detection in children: a prospective clinical trial // Pediatr Radiol. 2018;48:216–226.

107. Palmer B.W., Ramji F.G., Snyder C., Hemphill M., Kropp B.P., Frimberger D.Voiding cystourethrogram-are our protocols the same? J. Urol. 2011;186:1668–1671.

108. Palmer L.S., Seideman C.A., Lotan Y. Cost-effectiveness of antimicrobial prophylaxis for children in the RIVUR trial. World J Urol. 2018;36(9):1441–1447.

109. Park S., Han J.Y., Kim K.S. Risk factors for recurrent urinary tract infection in infants with vesicoureteral reflux during prophylactic treatment: effect of delayed contrast passage on voiding cystourethrogram. Urology. – 2011;78(1):170-173.

110. Payza A.D., Hoşgör M., Serdaroğlu E., Sencan A. Can distal ureteral diameter measurement predict primary vesicoureteral reflux clinical outcome and success of endoscopic injection? J Pediatr Urol. 2019;15(5):515.e1-e8.

111. Pazeto C.L., Nascimento F.J., Santiago L.H.S., Glina S. Idiosyncratic reaction after injection of polyacrylate - polyalcohol copolymer. Int Braz J Urol. 2018;44(4)831-834.

112. Peters C.A., Skoog S.J., Arant B.S. Jr., et al. Management and Screening of Primary Vesicoureteral Reflux in Children [AUA guideline]. Available online at: https://www.auanet.org/guidelines/vesicoureteral-reflux-guideline (accessed March, 2021)

113. Pio L., Musleh L., Paraboschi I., Pistorio A., Mantica G., Clermidi P., Leonelli L., Mattioli G., Sarnacki S., Blanc T. Learning curve for robotic surgery in children: a systematic review of outcomes and fellowship programs. J Robot Surg. 2020;14:531–541.

114. Politano A., Leadbetter W. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. The Journal of Urology. 2002;167(3):1415-1421.

115. Puri P., Kutasy B., Colhoun E., Hunziker M. Single center experience with endoscopic subureteral dextranomer/hyaluronic acid injection as first line treatment in 1,551 children with intermediate and high grade vesicoureteral reflux. J Urol. 2012;188:1485–1489.

116. Puri P., Chertin B., Velayudham M., Dass L, Colhoun E. Treatment of vesicoureteral reflux by endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: preliminary results. J Urol. 2003;170:1541–1544.

117. Radmayr C., Bogaert G., Burgu B., et al. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam. 2022.

118. Renda R. Renal outcome of congenital anomalies of the kidney and urinary tract system: a single-center retrospective study. Minerva Urol. Nefrol. 2018;70(2):218-225.

119. Roupakias S., Sinopidis X., Spyridakis I., Tsikopoulos G., Karatza A., Varvarigou A. Endoscopic Injection Treatment of Vesicoureteral Reflux in Children: Meeting with the Factors Involved in the Success Rate.Acta Medica (Hradec Kralove). 2021;64(4):193-199.

120. Santiapillai J., Symes A. A rare and unusual complication of the STING procedure. Urol Case Rep. 2020;32:101174.

121. Schaeffer A.J., Greenfield S.P., Ivanova A., Cui G., Zerin J.M., Chow J.S., Hoberman A., Mathews R.I., Mattoo T.K., Carpenter M.A., Moxey-Mims M., Chesney R.W., Nelson C.P. Reliability of grading of vesicoureteral reflux and other findings on voiding cystourethrography. J Pediatr Urol. 2017;13(2):192-198.

122. Schaeffer A.J., Sood S., Logvinenko T., Rivera-Castro G., Rosoklija I., Chow J.S., Nelson C.P.Variation in the documentation of findings in pediatric voiding cystourethrogram. Pediatr. Radiol. 2014;44:1548–1556.

123. Schultheiss D., Grünewald V., Jonas U. Urodynamics in the anatomical work of Leonardo da Vinci (1452-1519). World J Urol. 1999;17(3):137-143.

124. Schwab C.W. Jr., Wu H.Y., Selman H., Smith G.H., Snyder H.M. 3rd, Canning D.A. Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15-year perspective. J Urol. 2002;168(6):2594-2599.

125. Shaikh N., Rajakumar V., Peterson C.G., Gorski J., Ivanova A., Gravens Muller L., Miyashita Y., Smith K.J., Mattoo T., Pohl H.G., Mathews R., Greenfield S.P., Docimo S.G., Hoberman A. Cost-utility of antimicrobial prophylaxis for treatment of children with vesicoureteral reflux. Front Pediatr. 2019;7:530.

126. Sharifiaghdas F., Tajalli F., Otukesh H., Shamsabadi R.H. Endoscopic correction of primary VUR by using polyacrylate polyalcohol copolymer (Vantris) in young girls: 2-year follow-up. J Pediatr Urol. 2014;10:1032–1036.

127. Silay M.S., Turan T., Kayali Y., Başıbüyük İ., Gunaydin B., Caskurlu T., Karaman M.İ. Comparison of intravesical (Cohen) and extravesical (Lich-Gregoir) ureteroneocystostomy in the treatment of unilateral primary vesicoureteric reflux in children. J Pediatr Urol. 2018;14:65.e1–e4.

128. van Smeden M., Moons K.G., de Groot J.A., Collins G.S., Altman D.G., Eijkemans M.J., Reitsma J.B. Sample size for binary logistic prediction models: Beyond events per variable criteria. Statistical Methods in Medical Research. 2019;28(8):2455-2474.

129. Starmer B., Mc Andrew F., Corbett H. A review of novel STING bulking agents. J Pediatr Urol. 2019;15:484–490.

130. Stein R., Dogan H.S., Hoebeke P., Kočvara R., Nijman R.J., Radmayr C., Tekgül S. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. Eur Urol. 2015;67:546-558.

131. Sung J., Skoog S. Surgical management of vesicoureteral reflux in children. Pediatr Nephrol. 2012;27(4):551-561.

132. Swanton A.R., Arlen A.M., Alexander S.E., Kieran K., Storm D.W., Cooper C.S. Inter-rater reliability of distal ureteral diameter ratio compared to grade of VUR. J. Pediatr. Urol. 2017;13(2):207.e1-e5.

133. Tekin A., Yagmur I., Tiryaki S., Dokumcu Z., Ulman I., Avanoglu A. Changing bulking agent may require change in injection volume for endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology. 2018;44(6):1194–1199.

134. Tran G.N., Bodapati A.V., Routh J.C., Saigal C.S., Copp H.L. Parental Preference Assessment for Vesicoureteral Reflux Management in Children. J. Urol. 2017;197(3, Pt. 2):957-962.

135. Victoria L.T., Moshe W., Megan A.B., Storm D.W., Lockwood G.M., Cooper C.S. The additive impact of the distal ureteral diameter ratio in predicting early breakthrough urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux. Journal of Pediatric Urology. 2021;17(2):208.e1-e5.

136. Wang J., Li Y. Testing Clinical Prediction Models. JAMA. 2020; 324(19):1999-2000.

137. Warchol S., Krzemien G., Szmigielska A., Bombinski P., Brzewski M., Dudek-Warchol T. Comparison of results of endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using two bulking substances: Dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux) versus polyacrylate-polyalcohol copolymer (Vantris). J Pediatr Urol. 2016;12:56.e1–e4.

138. Williams G., Hodson E.M., Craig J.C. Interventions for primary vesicoureteric reflux. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2(2):CD001532.

139. Yeung C.K., Chowdhary S.K., Sreedhar B. Minimally invasive management for vesicoureteral reflux in infants and young children. Clin Perinatol. 2017;44:835–849.

140. Zhang W., Cai B., Zhang X., Zhou J., Qiu L., Yi H. Contrast-enhanced voiding urosonography with intravesical administration of ultrasound contrast agent for the diagnosis of pediatric vesicoureteral reflux. Exp Ther Med. 2018;16:4546–4552.