ФГАУ «Научный центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Русаков
Артем Ашотович

Маркеры воспаления, склерозирования и регенерации почечной ткани при односторонних обструктивных уропатиях у детей до и после оперативного восстановления уродинамики.

14.01.19 – детская хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук - **С.М. Шарков**
Научный консультант:
доктор медицинских наук – **Е.Л. Семикина**

Москва – 2016

Оглавление

Список сокращений……5

Введение. 6

Глава 1. **Современные представления об обструктивных уропатиях у детей (обзор литературы)**

1.1 Патогенетические аспекты обструктивных уропатий у детей……10

1.2 Современный подход к лечению детей с обструктивной уропатией……13

1.2.1 Современный взгляд на лечение детей с монолатеральным гидронефрозом……...13

1.2.2 Современный взгляд на лечение детей с обструктивным мегауретером……..14

1.3 Нефросклероз как исход обструктивных уропатий у детей.....15

1.4 Маркеры прогрессирования нефросклероза у детей с обструктивными уропатиями**…….**22

Глава 2: **Объем и методы исследования.**.....31

2.1 Характеристика обследованных больных……32

2.2 Методы исследования детей с монолатеральными обструктивными уропатиями…….33

Глава 3**: Клиническая характеристика больных с монолатеральными обструктивными уропатиями……**39

3.1 Клиническая характеристика больных с односторонним гидронефрозом……38

3.2 Клиническая характеристика больных с односторонним обструктивным мегауретером……..……43

3.3 Оперативная коррекция нарушенной уродинамики у детей с обструктивными уропатиями……...47

3.3.1 Лечение детей с односторонним гидронефрозом…….47

3.3.2 Лечение детей с односторонним обструктивным мегауретером……..51

Глава 4: **Динамика лабораторных показателей мочи и медиаторов иммунных реакций в моче пораженной и контрлатеральной почки у детей с обструктивными уропатиями…….....**54

4.1 Изменения содержания клеток осадка мочи, биохимические показатели и медиаторы иммунных реакций у детей с монолатеральным гидронефрозом……...54

4.1.1 Исследования уровня медиаторов иммунных реакций у детей с монолатеральным гидронефрозом……...60

4.2 Изменения содержания клеточного осадка мочи, биохимические показатели и медиаторы иммунных реакций у детей с односторонним обструктивным мегауретером……..68

4.2.1 Исследования уровня медиаторов иммунных реакций у детей с односторонним обструктивным мегауретером……..71

4.3 Лабораторные исследования в раннем послеоперационном периоде у детей с односторонним обструктивным мегауретером и монолатеральным гидронефрозом……77

Глава 4.4 Лабораторные исследования при катамнестическом наблюдении в сроки 5-6 месяцев после операции……79

Глава 5: **Обсуждение полученных результатов**……89

Выводы……95

Практические рекомендации……97

Список использованной литературы……98

Список сокращений:

ВМП – верхние мочевые пути;

ГН – гидронефроз;

ИИЗ – индекс интегрального захвата;

АД – артериальное давление;

МВП – мочевыводящие пути;

МУ – мегауретер;

МЦУГ – микционная цистоуретрография;

ФГАУ «НЦЗД» – Федеральное государственное автономное учреждение «Научный центр здоровья детей»

ОУ – обструктивные уропатии;

ОМУ – обструктивный мегауретер;

СОЭ – скорость оседания эритроцитов;

ПУС – пузырно-уретральный сегмент;

ЛМС – лоханочно-мочеточниковый сегмент;

РКВ – рентгеноконтрастные вещества;

РФП – радиофармпрепарат;

ИФА – иммуноферментный анализ;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

ХБП – хроническая болезнь почек;

ХОП – хронический обструктивный пиелонефрит;

ЦДК – цветное доплеровское картирование;

ЧЛС – чашечно-лоханочная система;

ЭУ – экскреторная урография;

ЦДК - цветное допплеровское картирование

IL-8 - интерлейкин 8

G-CSF - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

VEGF-A - фактор роста сосудистого эндотелия

Введение.

Актуальность.

Одной из наиболее актуальной проблемой в детской урологии является нарушение оттока мочи в различных уродинамических узлах. Основной причиной нарушения уродинамики часто являются обструктивные уропатии: гидронефроз, мегауретер, пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

В последние годы активно изучаются патогенетические механизмы формирования нефросклероза, доказано участие многих факторов прогрессирования поражения почек при обструктивных уропатиях. Известно, что нефросклероз формируется у 30-60% пациентов с нарушением уродинамики [3, 27].

Проведены работы по изучению зависимости активности течения воспалительного процесса в почках от концентрации различного рода медиаторов воспаления в сыворотке крови, а так же в моче. Однако анализ литературы не выявил сведений о клеточном составе мочи и балансе медиаторов воспаления и нефросклероза до и после оперативного лечения, в различные сроки после восстановления уродинамики.

Доказано, что повышение внутриуретерального и внутрилоханочного давления приводит к активации клеток канальцев и эндотелия сосудов и способствует продукции ими различных медиаторов воспаления. В ответ на гипоксию почечной паренхимы происходит активация самого мощного прессорного фактора – ангиотензина II, который обладает просклеротическим действием, стимулируя синтез TGF-β1. Вопрос о том, влияют ли активно синтезируемые пораженной почкой факторы склерозирования на другие органы – в первую очередь на контрлатеральную почку, пока не изучен.

Установлено, что в процессах роста и развития почек активно участвуют также факторы ангиогенеза - фактор роста сосудистого эндотелия, ангиопоэтин, фоллистатин. [126]. В экспериментальных работах показаны изменения их уровня при нефропатиях различного генеза, но характер продукции этих медиаторов при односторонних уропатиях изучен мало.

Работами последних лет показано участие в формировании воспаления мочевых путей белка Тамма-Хорсфолла, или уромодулина, который регулирует адгезию бактерий к эндотелиальным клетками. Особенности продукции этого медиатора при односторонних поражениях также не изучены.

В практической лечебной работе основным лабораторным методом оценки воспалительных процессов в мочевых путях является общий клинический анализ мочи. Современные анализаторы позволяют точно количественно оценить уровень лейкоцитов и эритроцитов.

Проведение рутинного исследования мочи из мочевого пузыря не позволяет оценить наличие воспалительного процесса в почке при одностороннем поражении за счет разведения мочой здоровой контрлатеральной почки.

Разноречивые данные клинических, лабораторных и морфологических исследований, отсутствие в литературных источниках единого мнения о степени воспалительного процесса и инфицированности пораженной почки и сроках оперативного восстановления уродинамики, возможность искажения показателей в анализах мочи за счет разведения мочой из контрлатеральной почки послужило поводом для проведения нашего исследования.

Цель работы: установить влияние нарушения уродинамики на процессы воспаления, склерозирования и регенерации почечной ткани при односторонних обструктивных уропатиях у детей.

Задачи исследования:

1. Определить различия форменных элементов мочи в пораженной почке и мочевом пузыре при различных видах монолатеральных обструкций и охарактеризовать их клиническое значение.
2. Определить взаимосвязь между клеточным составом мочи и уровнем медиаторов воспаления и факторов склерозирования пораженной почки.
3. Оценить динамику комплекса показателей клеточного состава и

количество бактерий мочи в пораженной почке до и в ранние сроки после оперативного лечения.

4. Оценить динамику клеточного состава мочи и уровень медиаторов воспаления в катамнезе.

5. Оптимизировать тактику хирургического лечения больных с монолатеральной обструкцией.

Научная новизна:

Впервые у детей с монолатеральным гидронефрозом и обструктивным мегауретером в моче на стороне поражения исследован комплекс маркеров воспаления, склерозирования и регенерации почечной ткани.

Изучение этих показателей до операции и после оперативного вмешательства, а так же в катамнезе, позволили получить приоритетные доказательства следующих положений:

1. Нарушения уродинамики осложняются локальным воспалением собирательной системы и паренхимы почки, что подтверждается бактериальной лейкоцитурией, повышенной экскрецией провоспалительных цитокинов и низкой концентрацией уромодулина, способствующей адгезии микробных тел к эндотелию мочевых путей.

2. При односторонних обструктивных уропатиях у детей паренхима почки на стороне поражения сохраняет способность синтезировать не только провоспалительные цитокины, но и факторы регенерации тканей. Доказательством этого положения являются установленные: высокие содержания IL-8 и G-CSF, фоллистатина и ангиопоэтина в моче из пораженной почки по сравнению с мочой из мочевого пузыря; корреляционные связи между концентрацией провоспалительных цитокинов и факторов регенерации; а также стабильный уровень фактора роста сосудистого эндотелия VEGF-A.

3. Восстановление адекватной уродинамики создает условия для нормального роста и развития почки, в том числе за счет купирования локального воспаления.

Практическая значимость:

1. У детей с односторонней обструкцией мочевых путей в случаях появления симптомов инфекции неясного происхождения при нормальных анализах мочи, полученной из мочевого пузыря, следует иметь в виду возможность локального воспаления в пораженной почке.

2. Обнаруженная тесная корреляция между лейкоцитурией и выраженностью повышения продукции провоспалительных цитокинов позволяет считать современный автоматизированный метод анализа мочи с помощью проточной уроцитометрии информативным для выявления воспаления в органах мочевыводящей системы, в том числе – локального воспаления у детей с односторонними обструктивными уропатиями при исследовании мочи из пораженной почки.

3. Оперативная коррекция уродинамики при монолатеральном гидронефрозе и обструктивном мегауретере сопровождается разрешением воспалительного процесса уже в ранние сроки после операции и завершением его у большинства больных через 5-6 месяцев после вмешательства.

Глава 1. Современные представления об обструктивных уропатиях у детей (обзор литературы).

В настоящее время обструктивные уропатии занимают третью позицию в списке самых распространенных причин хронической болезни почек у детей, и составляют 15% случаев [111].

Об актуальности обструктивных уропатий свидетельствует также тот факт, что из всех больных с хронической почечной недостаточностью 1/3 составляют дети с урологической патологией [9;18], 36% из которых имеют обструктивные уропатии [22].

Прогноз исхода обструктивных уропатий определяются характером поражения и степенью вовлечения в патологический процесс почек, одного из главных гомеостатических и эндокринных органов человека.

В тяжелых случаях обструктивные уропатии сопровождаются снижением и даже полной утратой ренальной функции с формированием почечной недостаточности, что приводит к инвалидизации ребенка.

Таким образом, данная проблема является одной из социально значимых в детской урологии.

1.1 Патогенетические аспекты обструктивных уропатий у детей.

Термин «обструктивная уропатия» объединяет комплекс структурно-функциональных изменений почечной паренхимы, преимущественно тубуло-интерстициального типа, которые развиваются внутриутробно или являются следствием воспалительных изменений в интерстиции с последующим прогрессивным снижением почечных функций в результате нарушения пассажа мочи на уровне основных уродинамических узлов.

Обструктивная уропатия, по мнению многих авторов, является самой частой причиной возникновения терминальной стадии почечной недостаточности у детей.

Обструкция, как правило, носит врожденный характер, и может возникать (на любом участке мочевыводящих путей) в любом уродинамическом узле, от почечной лоханки до выходного отверстия уретры [36]. Так как диагностика и лечение зависят от анатомической локализации обструкции, то все связанные с этим уродинамические расстройства классифицируют по анатомическому признаку, не зависимо от причин вызвавшую обструкцию [197;177].

Раннее выявление обструктивной уропатии связано с широким распространением антенатальной ультразвуковой диагностики. Пренатально дилятация верхних мочевых путей регистрируется у 1-5% [30;184;194] обследованных плодов.

Постнатальное ультразвуковое исследование выявляет сохранение обструктивной уропатии в 60% случаев антенатально диагностированной дилятации [32;40;195]. Следовательно, приблизительно 3 из 1000 новорожденных нуждаются в углубленном обследовании и пристальном наблюдении.

Обструкция пиелоуретрального сегмента, выявляется у 1 из 1500-2000 детей [50; 133; 194]. Данная патология бывает чаще односторонней (соотношение встречаемости слева и справа 2:1) и чаще выявляется среди мальчиков (соотношение мальчики: девочки как 3:1) [194;178]. Двусторонняя обструкция встречается реже, и присутствует у 10-15% пациентов с данной патологией [22; 34; 73; 194].

По данным различных авторов, у 18-25% случаев гидронефроза, причиной, нарушающей уродинамику, являются вариантные формы почечных сосудов, которые перекрещиваются с мочевыми путями в пельвиоуретеральной области [10;31;190;197].

Клиническая картина гидронефроза скудна. Значимая лейкоцитурия в общем анализе мочи из мочевого пузыря выявляется в 10-20% случаев [25;26]. Большинство исследователей указывает на то, что посев мочи из мочевого пузыря у детей с гидронефрозом остается стерильным.

Одну из ведущих позиций среди всех обструктивных уропатий в детской урологии занимает обструктивный мегауретер, значение, которого определяется не только его большой распространенностью среди всей урологической патологии, но и сложностью лечебно-диагностических мероприятий, особенно у детей раннего возраста [33;28;2130].

Частым проявлением обструктивного мегауретера, как правило, является инфекция мочевых путей. У 40% детей с обструктивным мегауретером наблюдается развитие осложнений в виде пиелонефрита [14;180].

Вопросы диагностики обструктивного мегауретера именно в раннем возрасте обсуждаются в связи с инвазивностью и невозможностью применения некоторых методов исследования (динамическая ренография, ретроградная пиелоуретрография, уретеромanометрия и профилометрия) у этой категории пациентов.

На сегодняшний день многие авторы считают статическую нефросцинтиграфию лучшим методом для определения явления нефросклероза при обструктивных процессах, особенно в течение 6-12 месячного срока после впервые выявленных очагов склероза на фоне перенесенного острого пиелонефрита [117;142;182]. Так, исследование эффективности выявления рубцовых изменений почечной паренхимы при помощи УЗИ и статической нефросцинтиграфии с Tc-99m- ДМСА показали, что радионуклидный метод выявил рубцовое поражение почек в 35% случаев, когда результаты УЗИ указывали на отсутствие повреждения органа [11;176;200].

Неослабевающий интерес к проблемам диагностики и лечения обструктивных уропатий связан с расширением знаний о механизмах повреждения почек при обструкции мочевыводящих путей. Однако существующие до сих пор методы диагностики нефросклероза позволяют выявлять заболевание лишь на поздних стадиях, что диктует необходимость поиска маркеров, участвующих в развитии нефросклероза на ранних стадиях у детей с обструктивной уропатией.

В связи с этим с целью профилактики возможного нефросклероза необходимо разрабатывать надежные, специфические и высокочувствительные скрининговые методы диагностики и прогнозирования, что требует проведения новых исследований в данной области.

1.2 Современный подход к лечению детей с обструктивной уропатией.

К настоящему моменту разработано множество различных хирургических методик лечения обструктивных уропатий в детском возрасте. При этом эндоскопические методы лечения обструктивных уропатий рассматриваются как процедура первой линии.

В доступных нам литературных источниках отсутствует объективное обоснование к выбору той или иной предлагаемой технологии коррекции обструкции. В современной литературе предлагается проводить оценку оперативного лечения по степени сокращения размеров чашечно-лоханочных систем и мочеточников на стороне операции, а также по снижению активности воспалительного процесса в почках (хронического обструктивного пиелонефрита) [22;194;201].

1.2.1 Современный взгляд на лечение детей с монолатеральным гидронефрозом.

В настоящее время все более широкое распространение стали получать малоинвазивные технологии при лечении гидронефроза у детей.

При эндохирургических вмешательствах применяется довольно широкий спектр операций, направленных на восстановление проходимости зоны обструкции.

К ним относятся ретроградная балонная дилятация, ретроградная дилятация рассекающим баллоном (Acucaise эндопиелотомия) и эндопиелотомия ретроградным или антеградным доступом.

Эффективность эндоскопических вмешательств при гидронефрозе II стадии у детей колеблется от 32% [86] до 76% [18].

До настоящего времени продолжают обсуждаться различные способы пластических методик, что свидетельствует об отсутствии единого подхода к выбору метода оперативной коррекции гидронефроза. Многие исследователи отдают предпочтение резекции лоханочно-мочеточникового сегмента с формированием анастомоза по Hynes-Anderson.

Резекционная методика Hynes-Anderson-Kucera при гидронефрозе у детей является наиболее эффективным способом лечения и позволяет получить отдаленные положительные (хорошие и удовлетворительные) результаты у 96,7% пациентов, неудовлетворительные - у 3,3% [26]. Резекция ЛМС, устраняя анатомическое препятствие току мочи, нормализует уродинамику верхних мочевых путей.

В последние годы получили развитие лапароскопические и ретроперитонеоскопические реконструктивные операции при гидронефрозе. Наиболее часто при лапароскопических операциях применяется расчленяющая пиелопластика Hynes -Anderson, разработанная для открытого доступа. Однако, они еще не находят достаточно широкого применения в урологической практике.

1.2.2 Современный взгляд на лечение детей с обструктивным мегауретером.

В связи с широким распространением эндоскопического оборудования, все большее значение приобретают малоинвазивные методики хирургической коррекции мегауретера. Многие авторы при анатомической сохранности пузырно-мочеточникового соустья предлагают проведение его эндоскопического бужирования и баллонную дилатацию с последующей установкой уретерального стента [46].

При мегауретере независимо от причины операцией выбора является уретероцистонеостомия. Следует отметить, что важным моментом при проведении оперативного лечения, является резекция патологически измененного предпузырного отдела мочеточника [170].

По данным современных источников литературы так же предлагается осуществлять отведение мочи при обструктивном типе мегауретера путем нефростомии. Причем данный метод применялся только в случаях выраженного нарушения функции почек, септического состояния либо же гнойного поражения верхних мочевых путей, не поддающегося консервативному лечению [27].

Другие авторы считают, что при любых размерах врожденного мегауретера с сохранной функцией почки возможно проведение реконструктивно-пластической коррекции без предварительного дренирования верхних мочевых путей [196].

Несмотря на углубленное изучение проблемы обструктивного мегауретера, результаты оперативного лечения остаются не всегда успешными. Так по данным разных авторов частота неудовлетворительных результатов колеблется от 6 до 18%. [22]. По данным зарубежных авторов положительные результаты были получены в 90,4% случаев [37;33]. Катамнестическое наблюдение детей с монолатеральной обструкцией после коррекции нарушенной уродинамики на основании комплексных исследований показало существенную положительную динамику в развитии почки в отдаленные сроки после операции. Выявлено заметное увеличение размеров почки и соответственно объема почечной паренхимы, выраженное улучшение кровообращения, особенно в мозговом слое, нормализация выделительной функции. Отмечено резкое уменьшение частоты обострений пиелонефрита.

1.3 Нефросклероз как исход обструктивных уропатий у детей.

Нарушение пассажа мочи по мочевыделительным путям способствует формированию высокого внутрилоханочного давления, что в свою очередь приводит к изменению почечного кровотока. Хроническая обструкция приводит к повреждению ткани почки и развитию фиброза [36;182;174].

Высокое давление в почечных канальцах, передается клубочковому аппарату. Возникающая дилатация афферентной артериолы позволяет поддерживать уровень клубочковой фильтрации, однако локальная продукция потенциальных вазоконстрикторов, таких как ангиотензин II и тромбоксан A_2, вскоре приводит к снижению почечного кровотока, клубочкового давления и, в конечном итоге, к падению скорости клубочковой фильтрации [147;157;134]. Указанные медиаторы также вызывают сокращение мезангиальных клеток клубочка, что приводит к уменьшению клубочкового капиллярного ложа, необходимого для процесса фильтрации. В то же время происходит повышение уровня простагландинов E_2 и I_2, которые ослабляют выраженность вазоконстрикции [12;138;144;156].

Обструкция также нарушает способность почечных канальцев (включая проксимальные канальцы, тонкую восходящую часть петли Генле и собирательные трубочки) абсорбировать натрий, секретировать калий и протоны водорода, а также регулировать концентрацию мочи [61; 97; 68; 78; 89]. Снижение канальцевого транспорта происходит вследствие локального высвобождения простагландина E_2, медиаторов воспаления и притока макрофагов [150;140; 185].

При обструкции мочевых путей нарушение потока мочи уменьшает доставку жидкости клеткам канальцев, замедляет скорость поступления натрия в результате снижается синтез белков плазмы, таких как Na/K-АТФаза, а также нарушается путь транспортировки натрия через эпителий посредством Na/K/Cl ко-транспортера [1;41; 50, 193].

Установлено, что в норме натрий стимулирует активность почечных эндогенных антиоксидантов, тогда как при обструктивной уропатии данная взаимосвязь ухудшается, что приводит к возникновению почечного фиброза вследствие оксидативного стресса [92; 98;141].

Обструкция также подавляет синтез и перемещение мембранных аквапоринов, в особенности аквапорина 2. Сочетанное влияние нарушения процесса аккумуляции жидкости в мозговом веществе и сниженной активности

аквапоринов приводит к неспособности почечного аппарата регулировать концентрацию мочи [16;199;144;202].

Двусторонная обструкция приводит к потере функции обеих почек, что имеет своим следствием накопление солей, воды, уремических токсинов, возникновение ацидоза и гиперкалиемии [78;145;155]. Задержка солей и воды стимулирует повышение уровня гормонов, способствующих выведению солей, таких как натрийуретический пептид, кинины и простагландины, и снижению концентрации медиаторов, задерживающих соли, таких как ангиотезин II, катехоламины и альдостерон [5;50;137]. Описанные изменения воздействуют синергично и имеют своей целью повышение уровня клубочковой фильтрации и снижение канальцевой реабсорбции солей [157;146;193].

Проведенные исследования установили, что наличие обструктивной уропатии в младенческом возрасте приводит к значительному снижению числа нефронов (на 28-50%) [51; 65;136]. Предполагается, что возникающая при данной патологии дилатация почечных канальцев может сдавливать соседние нефроны, что и приводит к сокращению их числа [163, 51; 39;139].

Кроме того, тяжелая неполная обструкция в течение неонатального периода может запустить процесс фенотипической перестройки гломерулярных клеток с последующим замедленным исчезновением клубочков [182]. Также высказывается предположение о том, что нарушение пассажа мочи может привести к апоптозу тубуло-гломерулярного аппарата, вследствие чего формируются атубулярные клубочки [183; 121;134]. Более глубокое понимание процесса сокращения числа нефронов позволит разработать новые методы коррекции обструктивной уропатии с целью замедления или предотвращения прогрессирования хронической почечной недостаточности [34;133;158].

Согласно данным современных исследований, нефросклероз сопровождается тубулярной атрофией, увеличением числа интерстициальных фибробластов, изменениями интерстициальных клеток, аккумуляцией матричных протеинов и инфильтрацией интерстиция мононуклеарными клетками [76;187;185;126]. Установлено, что при обструкции мочевыводящих

путей почка является органом-мишенью для цитокинов, которые стимулируют активность профибротических медиаторов [59]. При этом происходят морфологические изменения практически всех структурно-функциональных элементов почечной паренхимы, что, в конечном итоге, ведет к формированию нефросклероза [44;19;123].

По данным отечественных авторов, обструктивные уропатии становятся причиной хронической почечной недостаточности у детей в 43% случаев [14;131;160].

Доказано также, что с каждым новым эпизодом инфекции мочевыводящих путей вероятность склеротического повреждения почки увеличивается с 9% для первого случая до 58% для четвертого [124;129]. Таким образом, от 12 до 50% детей с обструктивными уропатиями и частыми обострениями пиелонефрита в анамнезе, имеют нефропатию различной степени выраженности [45;121;168].

Нелеченная обструктивная уропатия может привести к канальцевой атрофии, развитию интерстициального фиброза и воспалению, потере нефронов и, в конечном итоге, к необратимому повреждению почки. Прогноз в данном случае зависит от длительности и степени тяжести обструкции. Установлено, что полное восстановление скорости клубочковой фильтрации представляется возможным после разрешения полной обструкции мочевыводящих путей длительностью в одну неделю, в то время как по итогам 12-недельной обструкции полное восстановление уже невозможно [187].

Д.А. Морозов с соавторами [15] предлагает разделять факторы, приводящие к нефросклерозу, на предрасполагающие и производящие. К предрасполагающим факторам относят генетические, включающие в себя полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и полиморфизм цитокинов, обуславливающих склонность к повышенной продукции трансформирующего фактора роста (TGF-β1). Производящие факторы повреждения почечной паренхимы при обструктвных уропатиях подразделяют на механические и инфекционные [17;128;132].

К первым относят гемодинамические нарушения [109;167;181], а ко вторым инфекции мочевыводящих путей. При этом экспериментально было доказано, что без предварительного нарушения уродинамики (как механического, так и динамического характера) пиелонефритический процесс практически не развивается [48;57164].

И.Н. Хворостов [23] выделяет пять основных причин, которые способствуют формированию нефросклероза при обструктивных уропатиях. Это повышение артериального давления, снижение внутрипочечного кровотока и перераспределение венозного оттока, инвазия интерстиция макрофагами и лимфоцитами и бактериальная инфекция. Данной концепции придерживается и мировое научное сообщество [187;130; 119].

Помимо классического представления об обструктивной уропатии как о механическом препятствии по ходу мочевыводящих путей, существуют доказательства того, что, несмотря на то, что патофизиологический процесс повреждения нефронов инициируется повышением гидростатического давления в канальцах и вторичной ишемией, длительная экспозиция указанных факторов может привести к развитию более сложных клеточных процессов, таких как тубулоинтерстициальное воспаление, гибель клеток канальцев и канальцевый фиброз. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и эндотелин-1 приводят к ренальной вазоконстрикции, а также играют важную роль в обеспечении интерстициального воспалительного ответа, повреждении клеток почечных канальцев и развитии нефросклероза.

Более того, при обструктивной уропатии происходит изменение внутрипочечного давления, что вызывает механическое растяжение клеток почечных канальцев [55;81;66;169]. Это приводит к активации последних и высвобождению различных воспалительных, летальных и профибротических медиаторов, таких как TGF-β1 и другие. Локальная экспрессия цитокинов, хемокинов и молекул клеточной адгезии поврежденными паренхиматозными и эндотелиальными клетками способствует миграции лейкоцитов к месту повреждения, что также усиливает воспаление.

Таким образом, если в норме воспалительная реакция является адаптивным ответом на раздражитель, то при нарушении регуляции или при более длительной экспозиции раздражителя, как в случае обструкции мочевыводящих путей, воспалительная реакция может стать причиной выраженного повреждения тканей [59;111;171].

При обструктивных уропатиях атрофия канальцев является результатом усиления апоптоза канальцевых клеток при участии других процессов, таких как эпителиально-мезенхимальная трансформация [13; 114;154]. Большей частью апоптозу подвергаются канальцевые клетки, однако интерстициальные клетки также участвуют в данном процессе. Последние вносят вклад в разрешение воспалительной реакции и восстановлении участков фиброза. Известно также, что выраженность канальцевого апоптоза при обструктивных уропатиях коррелирует со степенью дилатированности канальцев [69;105;116;127].

Наиболее значимыми индукторами процесса апоптоза при обструктивных уропатиях являются ангиотензин II, TGF-β1, члены TNF- цитокинового суперсемейства, оксидативный стресс, истощение запасов АТФ и механическое натяжение само по себе [94;73;76]. Ангиотензин II индуцирует апоптоз канальцевых клеток посредством выработки TGF-β1, активных форм кислорода и увеличения экспрессии летального цитокина FasL и его рецептора (Fas). TGF-β1 запускает процесс канальцевого апоптоза при помощи p38 MAP-киназа-зависимого механизма [52; 113; 122].

Таким образом, при частичной или полной обструкции мочевыводящих путей почка является органом-мишенью для активированных клеток иммунной системы, цитокинов, факторов роста и компонентов ренин-ангиотензиновой системы, которые принимают участие в ремоделировании тканей поврежденной почки [56;23;108].

Принципы ранней диагностики нефросклероза основываются на утверждении, что ведущим патофизиологическим механизмом прогрессирования данной патологии является нарушение почечной

гемодинамики. В этой связи у пациентов с нефросклерозом научно обосновано применение визуализирующих методов, позволяющих оценить состояние почечного сосудистого русла [6;58;107;172]. Так, например, широко применяется метод экскреторной урографии, основанный на рентгенологической оценке состояния функционирующей паренхимы, однако данный метод обладает низкой чувствительностью, а аллергические и токсические реакции на введение йодсодержащих препаратов также ограничивают использование этого способа [15;67;118].

В последние годы в качестве скрининговых методов диагностики нефросклероза все чаще используют ультразвуковое исследование, при этом дуплексному допплеровскому сканированию в данном случае отводится особая роль [19; 161]. Было установлено, что дуплексное исследование в ряде случаев заменяет такую общепризнанную методику, как контрастная ангиография, которая до последнего времени считалась «золотым стандартом» в изучении патологии сосудистой системы [8;72;173].

Дуплексное сканирование с цветовым допплеровским картированием внутрипочечных артерий позволяет получить изображение этих сосудов, оценить архитектонику артериального русла и перфузию почек, выявить локальные и распространенные нарушения внутриорганного кровотока, измерить диаметры сосудов [7; 104;125].

Метод дает возможность изучить особенности внутрипочечной гемодинамики, уточнить степень ее нарушения, в том числе и у больных без явного клинического поражения почек, т.е. осуществить раннюю диагностику нефропатии, что позволяет своевременно повлиять на тактику ведения больного и провести необходимую коррекцию начинающихся нарушений [24; 100;135]

1.4 Маркеры прогрессирования нефросклероза у детей с обструктивными уропатиями.

Современные методы диагностики позволяют визуализировать состояние почечной паренхимы, однако каждый из описанных методов исследования имеет свои недостатки. Кроме того, некоторые параметры почечного кровотока у пациентов с обструктивными уропатиями существенно изменяются и трактуются неправильно, что не позволяет достоверно диагностировать наличие и степень склерозирования почечной паренхимы. К сожалению, результаты таких исследований зачастую зависят от субъективной точки зрения и квалификации специалиста, выполняющего их, и не позволяют в полном объеме оценивать степень склерозирования и эффективность проводимого лечения в динамике [15;74;85].

В настоящее время в литературе описано лишь несколько систем прогнозирования формирования и прогрессирования хронических заболеваний почек у взрослых пациентов, включающих 6-8 независимых клинических и морфологических признаков заболевания с оценкой риска неблагоприятного исхода [192; 80; 88; 106]. В этой связи перспективным направлением также представляется поиск новых маркеров и предикторов инициации интерстициального повреждения почек у детей обструктивными уропатиями с последующей оценкой их прогностической значимости и вклада в формирование нефросклероза [8].

В последние годы было описано множество различных сигнальных путей, нарушение регуляции которых происходит при обструктивных уропатиях. Среди них почечная ренин-ангиотензиновая система играет фундаментальную роль в организации всех звеньев процесса повреждения почек. Ангиотензин II, в особенности, способен регулировать экспрессию многих факторов, таких как эндотеллин-1, TGF-β1, VEGF, остеопонтин, TNF-α, NF-κB и др. [152; 77]. Ангиотензин II повышает экспрессию некоторых пролиферативных факторов, включая фактор роста тромбоцитов и основной фактор роста фибробластов. Он стимулирует оксидативный стресс, повышая активность NADPH-оксидазы и

продукцию реактивных форм кислорода и способствуя катаболизму NO [103;117].

В исследовании K. Taranta-Janusz с коллегами [179] было установлено, что у пациентов с III стадией гидронефроза наблюдается повышение уровня ангиотензиногена в моче. При этом по данным радионуклидного сканирования увеличение отношения концентрации данного маркера к уровню креатинина в моче отрицательно коррелирует с функцией почек.

Из выше сказанного следует, что ангиотензин регулирует по меньшей мере 50% всех процессов, участвующих в склерозировании почечного интерстиция при обструктивных уропатиях независимо от системных гемодинамических изменений.

По многочисленным данным литературы, активация ренин-ангиотензиновой системы при обструктивных уропатиях приводит к увеличению тканевой экспрессии **TGF-β1,** который играет ключевую роль в формировании и прогрессировании нефросклероза [15; 75;84]. В норме TGF-β1 является основным регулятором процессов восстановления тканей после повреждения, участвует в местных иммунный и воспалительных реакциях и имеет важное значение в прогрессировании хронической болезни почек [99;82;203].

При обструктивных уропатиях его концентрация повышается, что приводит к активации и пролиферации фибробластов, эпителиально-мезенхимальной трансформации, увеличению продукции экстраклеточного матрикса и подавлению его деградации [20; 115; 153].

TGF-β1 также может способствовать участию в процессе склерозирования других факторов, таких как тромбоцитраный фактор роста и фактор роста соединительной ткани, экспрессия которых также повышается при обструктивных уропатиях [185].

Стимулирование синтеза TGF-β1 в почках приводит к накоплению коллагена и склерозированию почечной ткани [165].

Проведенные на сегодняшний день исследования подтвердили тот факт, что маркер TGF-β1 может быть использован в качестве неинвазивного способа диагностики обструкции верхних мочевыводящих путей у детей на основании повышения уровня указанного маркера у данной группы больных [3; 71; 63].

Более того, было установлено снижение концентрации TGF-β1 в моче после проведения хирургического лечения обструкции мочевыводящих путей. В связи с этим некоторые авторы предполагают, что определение TGF-β1 может быть использовано и на послеоперационном этапе с целью динамического обследования детей с обструктивными уропатиями [101;176].

Другим наиболее важным участником процесса ремоделирования почечной паренхимы при обструктивных уропатиях у детей является **активин А** – член суперсемейства TGF-β, представляющий собой гликопротеин, впервые выделенный из гонад и играющий роль в осуществлении репродуктивных функций.

Последние исследования показали, что данный белок широко присутствует в организме и может быть определён во многих тканях, включая гипофиз, тимус, сердце, легкие, печень и почки. Показана роль активина А в процессах эмбрионального развития, воспаления и фиброза [54]. Биологические функции активина А осуществляются за счёт активации Smad-сигнального пути. В исследовании S. Yamashita [196] на модели односторонней обструктивной уропатии показано, что в этих условиях наблюдается интенсивная экспрессия активина А в клетках почечных клубочков, отсутствующая в норме. Кроме того, выявлено увеличение под действием активина А синтеза коллагена и гладкомышечного актина в фибробластах почечного интерстиция, а также усиление пролиферации этих клеток.

Дополнительное введение фоллистатина – антагониста активина А – уменьшает выраженность этой пролиферации. Таким образом, активин А при обструктивной уропатии может играть важную роль локального паракринного регулятора, способствующего активации почечных фибробластов и усилению фиброза почечной ткани [196].

Схожие свойства активина А на процесс ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса были выявлены и при диабетической нефропатии [148].

Фоллистатин является одноцепочечным полипептидом, впервые выделенным из ткани яичников. В течение длительного времени считалось, что его основная функция – подавление секреции фолликулостимулирующего гормона. Фолистатин действует как антагонист активина А [54].

Проведена оценка роли фоллистатина в восстановлении ткани почки на модели односторонней обструкции мочевых путей у крыс. Фоллистатин появлялся в ткани почки в норме, при проведении имитирующей операции (sham-operated) и при односторонней обструкции, в последнем случае количественный уровень фоллистатина в ткани почки был значительно выше, чем в норме или в контрлатеральной почке. При введении препаратов фоллистатина при односторонней обструкции паренхима почки была гораздо более сохранной, при этом отмечено снижение в ткани почки количества коллагена и фибронектина и снижение пролиферации интерстициальных клеток. Таким образом, система активин А – фоллистатин, действующая как паракринный регулятор процессов воспаления, пролиферации и фиброза, вероятно, может играть важную роль в повреждении почек при обструктивных нефропатиях [120].

Еще одним важным фактором, регулирующим фиброваскулярный ответ на тканевое воспаление, является **VEGF (Vascular endothelial growth factor**) - фактор роста эндотелия сосудов [84]. VEGF экспрессируется клубочковыми подоцитами и клетками почечных канальцев и представляет собой ключевой медиатор ангиогенеза и важный регулятор сосудистой проницаемости [70]. В почечной ткани VEGF выполняет различные функции, включая неоангиогенез, ремоделирование сосудистой и почечной ткани, стимулирование протеинурии, синтез мезангиального коллагена и хемотаксическое привлечение моноцитов [77]. Экспрессия VEGF активируется при патологии клубочков и хроническом тубулоинтерстициальном повреждении. Последние исследования показали, что

активирующие варианты промотеров гена TGF-β1 и VEGF ассоциированы со склерозированием почек у детей после перенесенной инфекции мочевыводящих путей [84].

Доказана роль VEGF как фактора выживания клеток почечных канальцев, стимулирующего их пролиферацию и ингибирующего апоптоз [91; 188; 60; 29]. При обструкции мочевыводящих путей наблюдается увеличение экспрессии VEGF как в пораженной, так и в контрлатеральной почке, что косвенно подтверждает его защитные свойства. Дополнительное введение экзогенного VEGF уменьшает выраженность почечного повреждения, предотвращая некроз канальцев при микроангиопатической и токсической нефропатии, гломерулонефритах [96; 175]. В то же время при ингибировании эндогенного VEGF выявляется более выраженное поражение почек [142].

В экспериментальных исследованиях показано, что VEGF играет протективную роль в отношении эпителия почечных канальцев на модели обструктивной уропатии, а также моделирует ответ контрлатеральной почки. В частности, у новорождённых крыс на модели неонатальной обструктивной уропатии наблюдается снижение экспрессии VEGF при полной обструкции мочевыводящих путей и увеличение – при неполной, что может свидетельствовать о протективной роли данного цитокина [42]. В то же время, по данным L.E. Burt и соавт. [43], экзогенное введение VEGF на модели обструктивной нефропатии у новорождённых крыс не приводит к уменьшению апоптоза и увеличению выживаемости клеток канальцев, что свидетельствует о негативной его роли в течение хронической обструктивной уропатии. Представления о негативной роли VEGF при хроническом почечном повреждении подтверждаются также данными об его отрицательном влиянии на течение диабетической нефропатии [162].

Важно также отметить, что у детей с ХБП наблюдается увеличение экскреции VEGF, максимально выраженное именно при обструктивной природе уропатии и коррелирующее с увеличением экскреции TGF-β [77].

Таким образом, VEGF является перспективным маркёром поражения почек при обструктивных уропатиях у детей.

IL-8 – провоспалительный хемокин, секретируемый макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, играет важную роль в миграции клеток иммунной системы к месту тканевого повреждения. В значительном количестве экспериментальных исследований показано, что данный хемокин играет ключевую роль в развитии раннего иммунного ответа при бактериальных инфекциях, обеспечивая мобилизацию макрофагов, а также способствует поддержанию хронического иммунного воспаления [151].

На модели одностороннего острого пиелонефрита у животных показано, что на ранних этапах инфекционного процесса в ткани почки наблюдается значительное увеличение концентрации ИЛ-8, сопровождающееся массивной лейкоцитарной инфильтрацией [90]. В то же время ИЛ-8 может играть важную роль и при хроническом почечном повреждении. Так, у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) концентрация данного хемокина является независимым предиктором смертности [143]. Кроме того, выявлена ассоциация между увеличением концентрации ИЛ-8 и активацией оксидативного стресса [35].

Значительный интерес вызывает также изучение роли ангиопоэтинов в развитии и прогрессировании почечного фиброза при обструктивных уропатиях у детей.

Ангиопоэтины - семейство белковых ростовых факторов, играющих важную роль в ангиогенезе и иммунном воспалении. В настоящее время описано 4 белка данного семейства, наиболее изученными из них являются ангиопоэтины 1 и 2 (Ang1, Ang2), действующие как антагонисты [95; 47]. Повышение уровня циркулирующего Ang 2 выявлено на нескольких моделях заболеваний почек. Ang2 может играть роль связующего звена между гемодинамическими и воспалительными звеньями патогенеза почечного фиброза. При этом предполагается, что этот белок играет негативную роль, поскольку его концентрация коррелирует с усилением апоптоза гломерулярного эндотелия и снижением VEGF.

Показаны антагонистичные взаимоотношения VEGF и Ang2, в частности, VEGF обладает способностью расщеплять рецепторы Ang2 посредством активации фосфатидилинозитол-3-фосфат/Akt-зависимого пути [47]. Ang2 может повреждать подоциты и эндотелиоциты, усиливать альбуминурию. Установлено, что у пациентов с ХБП уровень Ang2 является независимым прогностическим маркёром как у детей, так и у взрослых [166; 186], а при диабетической нефропатии его концентрация в моче коррелирует с выраженностью альбуминурии [49].

На модели ишемического повреждения почки показано, что в течение 5-72 часов после ишемии в ткани почки наблюдается увеличение концентрации Ang2 и снижение концентрации Ang1, что сопровождается увеличением экспрессии PDGFR-бета в перицитах и апоптозом эндотелиальных клеток [93]. Снижение концентрации Ang1 показано также на модели односторонней обструктивной уропатии у взрослых крыс [95], а на модели токсического поражения почек выявлены протективные свойства данного белка [110].

Ещё одним потенциальным маркёром поражения почек при обструктивных уропатиях является **уромодулин**, также известный как белок Тамма-Хорсфала. Этот белок в организме имеет исключительно почечное происхождение и секретируется клетками восходящей части петли Генле [189]. Суточная экскреция с мочой уромодулина в норме по разноречивым данным составляет 9-66 мг [38; 53], по данным других авторов, - 70-113 мг/сут [83; 149], по другим данным от 50 до 244 мкг/мл [4].

Различия результатов исследований могут быть обусловлены как их дизайном, и использованием различных тест-систем, так и наличием большого количества факторов, влияющих на суточную экскрецию этого белка, включая объем мочи, особенности питания, влияние приёма лекарственных препаратов. В значительном количестве исследований показана патогенетическая роль уромодулина при разнообразных заболеваниях почек – гломерулонефритах, инфекционных поражениях, поликистозной болезни, мочекаменной болезни [112; 62; 87].

В настоящее время уромодулину отводится важную роль при нефролитиазе, поскольку этот белок является эндогенным ингибитором кальцификации, наряду с остеопотином, гликозаминогликанами, цитратом и другими соединениями [159]. Показано, что один из полиморфизмов гена уромодулина имеет протектиный эффект при мочекаменной болезни, в то же время увеличивая риск развития нефропатии при артериальной гипертензии и сахарном диабете [79].

В ранних исследованиях были показаны иммуносупрессивные свойства уромодулина, в частности способность уменьшать антиген-индуцированную пролиферацию лимфоцитов, в то время как несколько последних исследований продемонстрировали способность данного белка активировать моноциты, нейтрофилы и дендритные клетки, то есть его провоспалительные свойства. Некоторые авторы предполагают, что уромодулин может оказывать дифференцированное влияние на разные клетки, участвующие в иммунном ответе, на разных стадиях почечного повреждения [69].

В частности, при остром воспалении, уромодулин, ускоряя созревание и дифференцировку дендритных клеток, участвуют в быстрой элиминации источника инфекции. В то же время при хроническом воспалительном процессе уромодулин, вероятно, имеет противоспалительные свойства [69; 87].

При обструктивных уропатиях у детей В.И.Кириллов и Н.А.Богданова [2] выявили резкое снижение содержания в моче белка Тамма-Хорсфала, однако патогенетическая и клиническая значимость этих изменений до настоящего времени не изучены.

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (G-CSF) является полипептидным цитокином, основные функции которого связаны со стимуляцией роста и дифференцировки гемопоэтических клеток, таких как гранулоциты, макрофаги и эозинофилы, стимуляцией хемотаксиса нейтрофилов. Показана важная роль G-CSF в обеспечении антибактериальной защиты организма [102]. В частности, у пациентов с нефропатией различного генеза показано, что G-CSF в условиях in vitro уменьшает апоптоз нейтрофилов

[198]. Нефропротективные свойства G-CSF также показаны в эксперименте на модели токсического поражения почек [64].

Таким образом, анализ литературных данных показывает что, повреждение почечной ткани при обструктивных уропатиях является чрезвычайно сложным процессом. Превалирование процессов фиброгенеза над процессами резорбции и утилизации экстрацеллюлярного матрикса приводит к нарушению ремоделирования соединительной ткани и прогрессированию нефросклероза у детей с данной патологией. Вследствие этого изучение процессов прогрессирования интерстициального фиброза открывает перспективу создания препаратов для патогенетической терапии, а также профилактики прогрессирования нефросклероза у детей с обструктивными уропатиями.

Кроме того, необходимо признать тот факт, что степень участия различных маркеров в развитии и прогрессировании поражения почек у детей до сих пор недостаточно изучена. Все это побуждает к поиску скриниговых, высокочувствительных и специфичных методов диагностики и прогнозирования нефросклеротических изменений у детей на фоне обструкции мочевыводящих путей.

Признаки склероза почечной паренхимы, выявленные на ранних стадиях, позволят более рационально подойти к вопросу ренопротективной терапии и тем самым замедлить или предотвратить дальнейшее прогрессирование почечного рубцевания, а также открыть новые направления и возможности лечения больных с обструкцией мочевыводящих путей.

Глава 2. Объем и методы исследования.

2.1 Характеристика обследованных больных.

В соответствии с задачами диссертационной работы было обследовано 90 детей. Из них 65 больных с различными формами обструктивных уропатий (48 мальчиков и 17 девочек) и 25 детей группы сравнения (7 девочек и 17 мальчиков).

Возраст обследуемых варьировал от 2 месяцев до 10 лет. Исследование проводилось в период с октября 2012 года по сентябрь 2015 года.

Научная работа, выполнялась в отделении репродуктивного здоровья (руководитель - д.м.н. С.П.Яцык) и централизованной клинико-диагностической лаборатории (руководитель – д.м.н. Е.Л. Семикина) ФГАУ «Научный центр здоровья детей» (директор - академик РАН, профессор А.А.Баранов).

Распределение детей с обструктивными уропатиями по возрасту и полу представлено на рисунке 1.

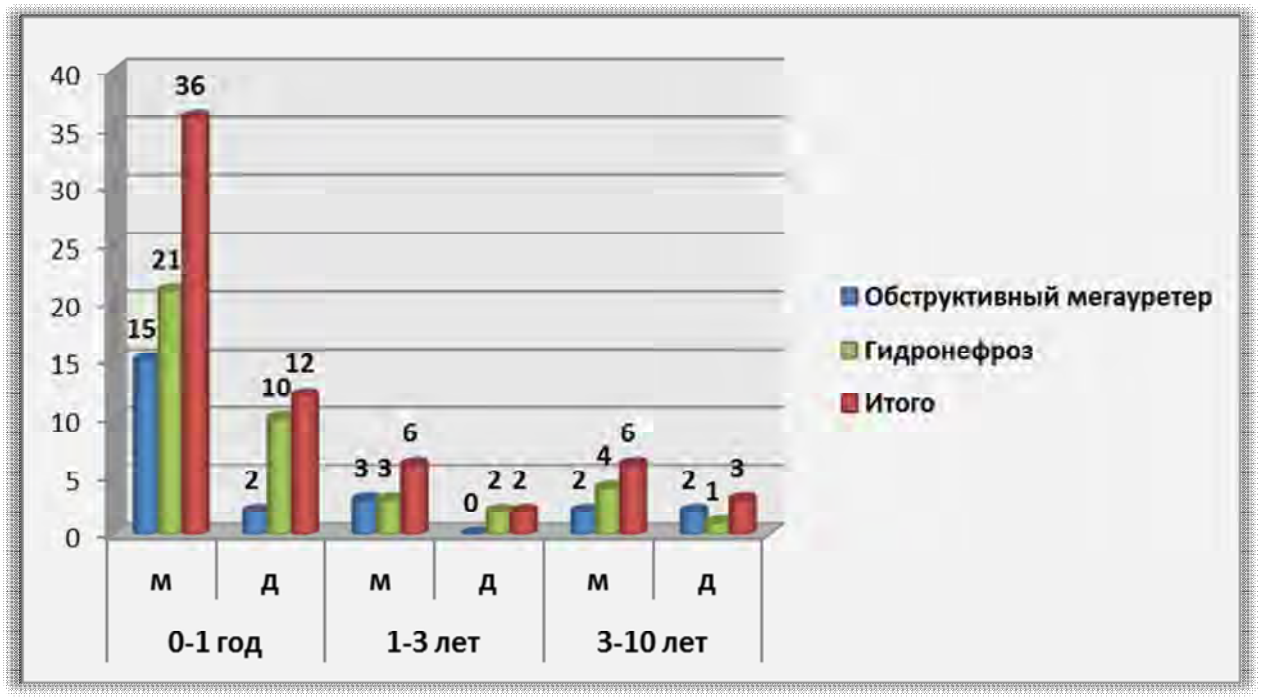


Рисунок 1. Распределение больных с монолатеральной обструкцией по полу и возрасту

Среди детей с односторонним гидронефрозом 31 ребенок (75%) был в возрасте младше 1 года, из них 21 мальчик (51%) и 10 девочек (24%).

Основная часть детей с обструктивным мегауретером находилась в

возрастном промежутке от 0 до 1 года (71%), из них 15 детей (63%) составили мальчики, 2 детей (8%) девочки.

В возрасте от 1 до 3 лет с обструктивным мегауретером под наблюдением находилось 3 мальчика (13%). С односторонним гидронефрозом в это же группу вошли 5 детей (12%), из них 3 мальчика (7%) и 2 девочки (5%).

В группе детей в возрасте от 3 до 10 лет с обструктивным мегауретером наблюдалось 4 пациента (16%) из которых 2 составили мальчики (8%) и 2 девочки (8%). С гидронефрозом в этой же группе наблюдалось 5 детей (13%), 4 из которых составили мальчики (10%) и 1 девочка (3%).

Таким образом, большинство пациентов относились к возрастной группе детей младше 1 года. Следует также отметить более высокую долю пациентов мужского пола среди всех детей, включенных в исследование.

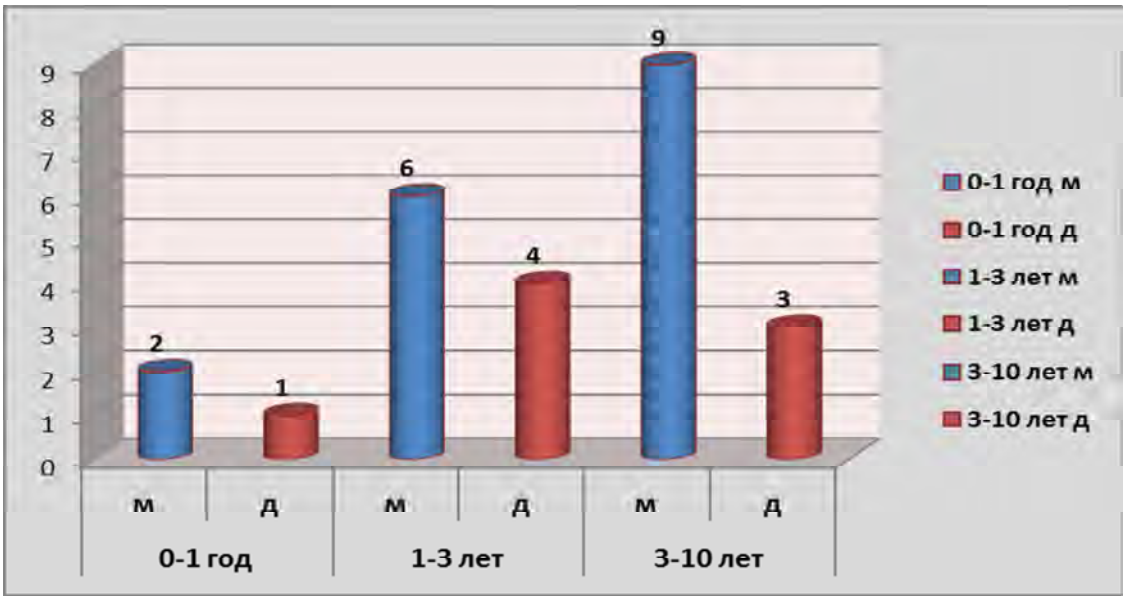


Рисунок 2. Распределение больных в группе сравнения по возрасту и полу

Группа сравнения представлена 25 пациентами (17 мальчиков и 7 девочек) в возрасте от 0 до 10 лет, госпитализированных в отделение репродуктивного здоровья ФГАУ «НЦЗД» для планового хирургического лечения (неосложненные паховые и пупочные грыжи, рубцовый фимоз). В ходе проведенного обследования сопутствующей уронефрологической патологии у данных пациентов обнаружено не было. В моче этих детей проводилось определение клеточного состава мочи из мочевого пузыря и концентрации маркеров нефросклероза в моче.

2.2 Методы исследования детей с монолатеральными обструктивными уропатиями.

Диагностика различных форм обструктивных уропатий у всех обследованных детей проводилась в соответствии с классификацией клинических форм данной патологии. Все наблюдавшиеся дети были распределены на две группы в зависимости от формы обструкции: первая группа дети с односторонним гидронефрозом (ГН), вторая группа больных с обструктивным мегауретером (ОМУ).

Все дети, включенные в исследование, проходили комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Перед проведением урологических исследований и оперативных манипуляций у родителей всех наблюдавшихся детей было получено добровольное информированное согласие.

Для определения клеточного состава мочи и концентрации маркеров склерозирования у всех детей с односторонним гидронефрозом и обструктивным мегауретером первым этапом проводилось исследование мочи из мочевого пузыря, затем взятие мочи из пораженной почки осуществлялось в процессе проведения оперативного лечения и в ранние послеоперационные сроки.

Лабораторная диагностика включала в себя *общий анализ крови*, по результатам которого оценивались показатели воспалительного процесса в организме: уровень лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и СОЭ., а так же кислотно-щелочное состояние.

Проводился о*бщий анализ мочи* с определением физико-химических показателей, оценки клеточного состава (лейкоциты, эритроциты) и бактерий.

Физико-химические показатели мочи определялись на автоматическом анализаторе URYSYS 2400, в котором используется принцип фотометрического определения показателей «сухой химии».

Клеточный состав осадка мочи исследован на автоматическом анализаторе Sysmex UF 1000i, основным принципом работы которого является

метод проточной уроцитометрии, основанный на оценке комплекса показателей лазерного сканирования клеток и позволяющий определить в образце количество клеток «мочевого осадка» и содержание бактерий.

Особенностью этой технологии является не только высокая точность подсчета клеток, но и исключение из пробоподготовки этапа центрифугирования. В анализаторе исследуется нативная моча, что значительно снижает искажения в процессе пробоподготовки. В связи с перечисленными особенностями мы используем в работе вмето общепринятого термина «клетки мочевого осадка» более корректный в данном случае термин «клеточный состав мочи».

С помощью анализатора определяется количество лейкоцитов и эритроцитов в 1 мкл мочи. Верхняя граница нормы при таком способе оценки одинакова для лейкоцитов и эритроцитов – не более 20 клеток в 1 мкл нативной мочи, нормальный уровень количества бактерий составляет не более 40 в 1 мкл.

В биохимическом анализе крови оценивались показатели, характеризующие почечные функции: мочевина и мочевая кислота, креатинин, а также с-реактивный белок, характеризующий наличие системного воспаления.

Бактериологический анализ мочи проводился в лаборатории микробиологии ФГАУ «НЦЗД» (руководитель к.м.н., А.В.Лазарева). Антибиотикорезистентность возбудителей инфекции мочевых путей была изучина диско-диффузионным методом на среде Мюллера-Хинтона (диски BBL, USA), бактериологический анализаторе Vitek (BioMerieux).

Определение концентрации медиаторов воспаления, склерозирования и факторов ангиогенеза в моче и сыворотке крови проводилось в лаборатории экспериментальной иммунологии ФГАУ «НЦЗД », зав лабораторией д.м.н. Н.А.Маянский. Концентрация трансформирующего фактора роста и уромодулина проведена с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), использовались тест-системы: «ИФА-БТХ» набор реагентов для

количественного иммуноферментного определения белка Тамма-Хорсфолла в моче человека, ООО «Полингост» г. Санкт-Петербург, и набор Human TGF- β1 Platinum, Bender MedSystems, США.

Определение медиаторов воспаления (интерлейкин-8, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) и факторов ангиогенеза (ангиопоэтин, фоллистатин, фактор роста сосудистого эндотелия) проведено с помощью современного высокотехнологичного метода мультиплексного анализа.

Концентрацию медиаторов оценивали методом мультиплексного анализа на двулучевом лазерном автоматическом анализаторе (BioPlex Protein Assay System, BioRad, США) с использованием коммерческих тест-систем (определяемый динамический диапазон 0,2-3200 пг/мл).

Инструментальная диагностика монолатеральных обструктивных уропатий включали в себя *ультразвуковое исследование* почек, мочеточников и мочевого пузыря. Исследование проводилось в отделении ультразвуковой диагностики ФГАУ «НЦЗД» (руководитель проф. д.м.н. И.В. Дворяковский). Исследование выполнялось на аппаратах «Logic 9 » GE Medical Systems (США), в В-режиме линейными датчиками (частотой 7-12 МГц) и режиме цветного допплеровского картирования (ЦДК) конвексными датчиками (частотой 7,0 МГц).

При проведении УЗИ оценивались состояние почечной паренхимы, и размеры собирательной системы почек. Исследование проводилось до и после микции.

Микционная цистоуретрография: исследование выполнялось всем пациентам, включенным в исследование с подозрением на мегауретер, для исключения рефлюксирующего типа данной патологии. Исследование выполнялось на базе рентгенологического отделения ФГАУ «НЦЗД» (руководитель д.м.н. Е.Н.Цыгина).

Использовалась рентгенографичекая установка Legacy «Advantx» GE Medical Systems, США. В качестве рентгеноконтрастных веществ (РКВ) применялись 10-15% раствор неионных низкоосмолярных или изоосмолярных

рентгенконтрастных веществ (йопромид - «ультравист», «Шеринг» Германия; йодиксанон - «визипак», «Никомед» Россия; йодгексол - «омнипак» «Никомед» Россия).

Экскреторная урография проводилась каждому ребенку с односторонней, обструктивной уропатией, в отделении рентгенологии ФГБУ «НЦЗД» (руководитель д.м.н. Е.Н.Цыгина).

Исследование выполнялось после предварительной подготовки (очистительные клизмы, голод) на рентгенографичекой установке Legacy «Advantx» фирмы GE Medical Systems, США. В качестве контрастных веществ использовались неионные низко - или изоосмолярные препараты (йопромид - «ультравист», «Шеринг» Германия; йодиксанон - «визипак», «Никомед» Россия; йодгексол - «омнипак», «Никомед» Россия).

При проведении исследования доза вводимого РКВ зависела от клиренса креатинина и в среднем составляла 0,5-0,6 мл/кг массы тела. Скорость инфузии составляла 0,2 мл/с.

Первый снимок производился до введения РКВ для выявления рентгеноконтрастных конкрементов в почках и мочеточниках. Далее выполнялся снимок сразу после введения РКВ (нефрофаза) для получения изображения почек. Последующие снимки производились на 5-7 минуте, 12-15 минуте, 20-25 минуте исследования, что позволяло получить изображение верхних мочевых путей и оценить их функциональное состояние.

Также всем пациентам производился снимок вертикальном положении, что позволяло оценить подвижность почек и выявить нарушение пассажа РКВ по мочеточникам. В урографическую серию также включался снимок после мочеиспускания, что позволяло выявить косвенные признаки пузырно-мочеточникового рефлюкса, с целью диагностики рефлюксирующей и обструктивной формы мегауретера выполнялись отсроченные снимки (2,5 и 3-х часовые).

Радионуклидные методы исследования динамическая сцинтиграфия почек с микционной пробой проводилась всем пациентам. Исследование выполнялось

на базе лаборатории патофизиологии с блоком радионуклидных исследований (руководитель д.м.н., проф. Смирнов И.Е).

Инцизионные лоханочно-мочеточниковые сегменты полученные интраоперационно, исследованы на светооптическом уровне с использованием окраски гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, полутонких срезов – толуидиновым синим-азуром П-фуксином в патологоанатомической лаборатории ФГАУ «НЦЗД» (зав. – д.м.н., проф. А.Г. Талалаев).

Анализ данных включал расчет средних величин, стандартных отклонений, стандартных ошибок, минимума, максимума, критерия Стьюдента, корреляции Пирсона. Для описания количественных показателей использовались среднее ± стандартное отклонение при нормальном распределении признака. Для выборок, не подчинявшихся нормальному распределению, оценивалась медиана. Вероятность ошибки $p < 0,05$ расценивали как значимую, $p < 0,001$ — как очень значимую, $p < 0,0001$ — как максимально значимую. Расчеты проводились с использованием компьютерных программ « Microsoft Office Excel 2003» и «Statistica 6.0».

Глава 3: Клиническая характеристика больных с монолатеральными обструктивными уропатиями.

3.1 Клиническая характеристика больных с односторонним гидронефрозом.

В группу наблюдаемых с односторонним гидронефрозом II и III стадии вошел 41 ребенок, в том числе 13 девочек и 28 мальчиков. Возраст больных варьировал от 2 месяцев до 10 лет. Причиной нарушения уродинамики, у детей данной группы явилась обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС).

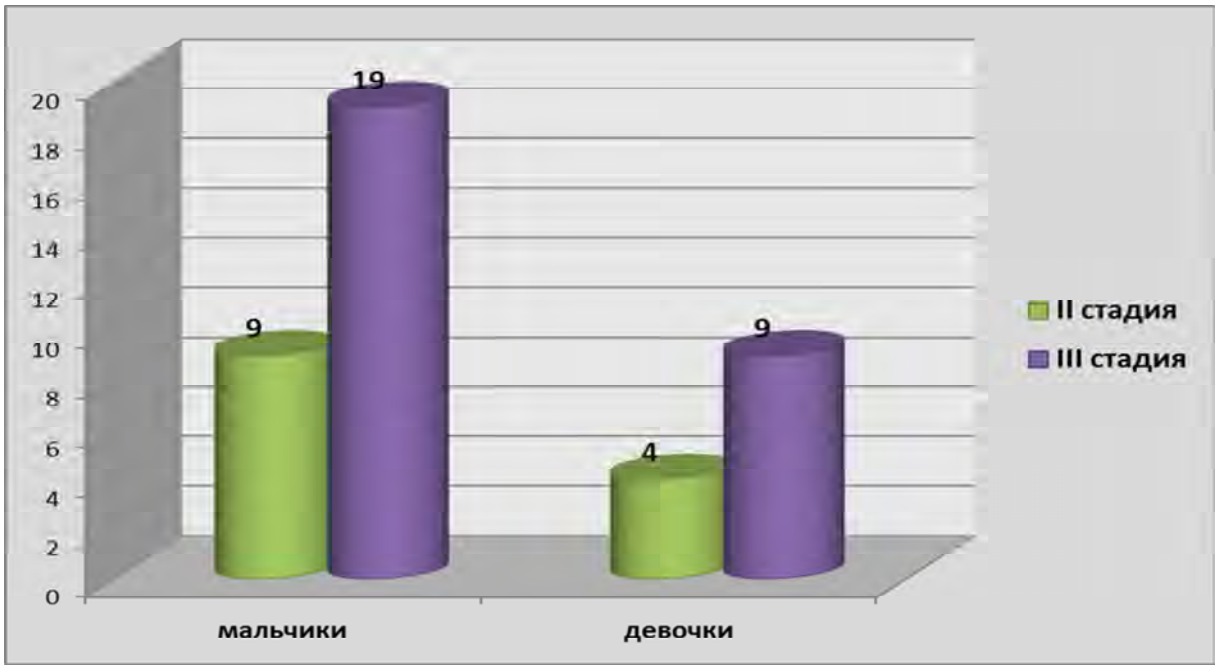


Рисунок 3. Распределение больных с односторонним гидронефрозом по стадии заболевания

У 13 обследуемых детей (32%) из которых 9 мальчиков и 4 девочки, диагностирована II стадия гидронефроза.

С III стадией наблюдалось 28 пациентов (68%), из которых 19 составили мальчики и 9 девочки.

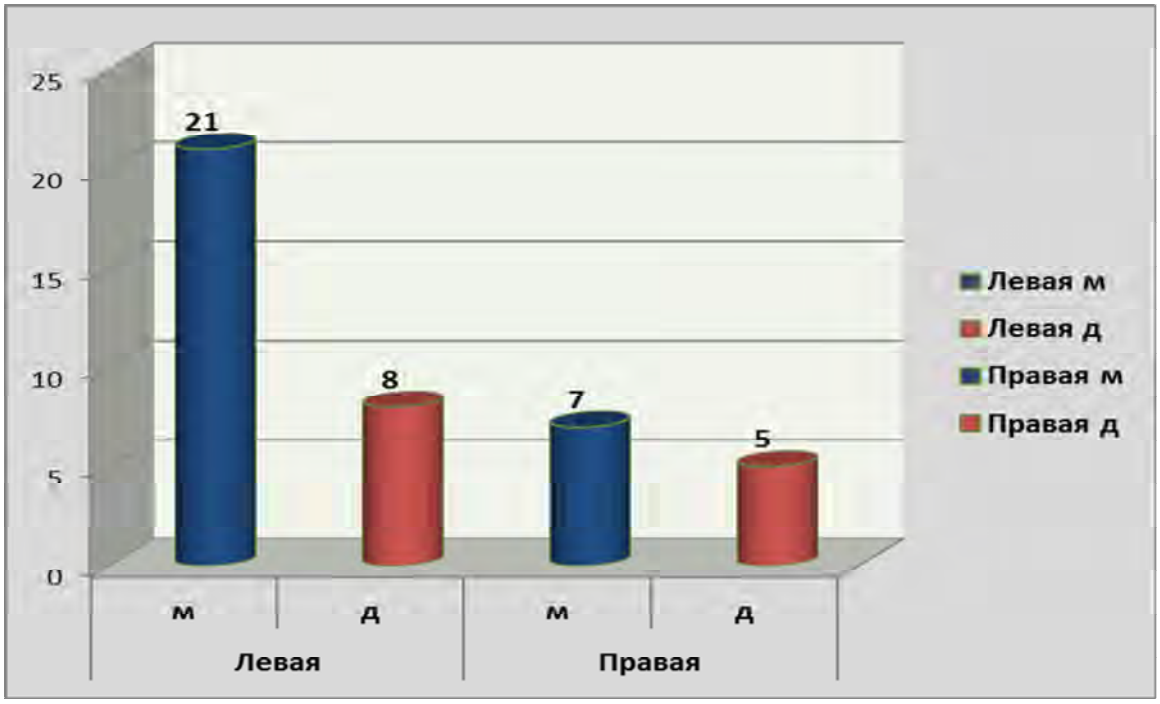


Рисунок 4. Распределение больных с односторонним гидронефрозом по стороне поражения

При оценке распределении больных с односторонним гидронефрозом по стороне поражения (рисунок 4), отмечено, что гидронефротическая трансформация левой собирательной системы наблюдалась в 29 случаях (71%), из которых 21 составили мальчики и 8 девочки. Правостороннее поражение выявлено у 12 детей (29%), 7 мальчиков и 5 девочек.

Исследование анамнеза заболевания данной группы пациентов с гидронефрозом выявило, что у 68% детей расширение верхних мочевыводящих путей диагностировано пренатально, у 32% после рождения при проведении плановой ультразвуковой диагностики; что и явилось поводом для обследования.

Значимая лейкоцитурия в общем анализе мочи выявлялась лишь в 20% случаев.

Для оценки микробно-воспалительного процесса у всех наблюдавшихся пациентов выполнялось бактериологическое исследование мочи с целью выявление основных возбудителей пиелонефрита (*Escherichia Coli, Кокковая флора, Klebsiella Pneumoniae).*

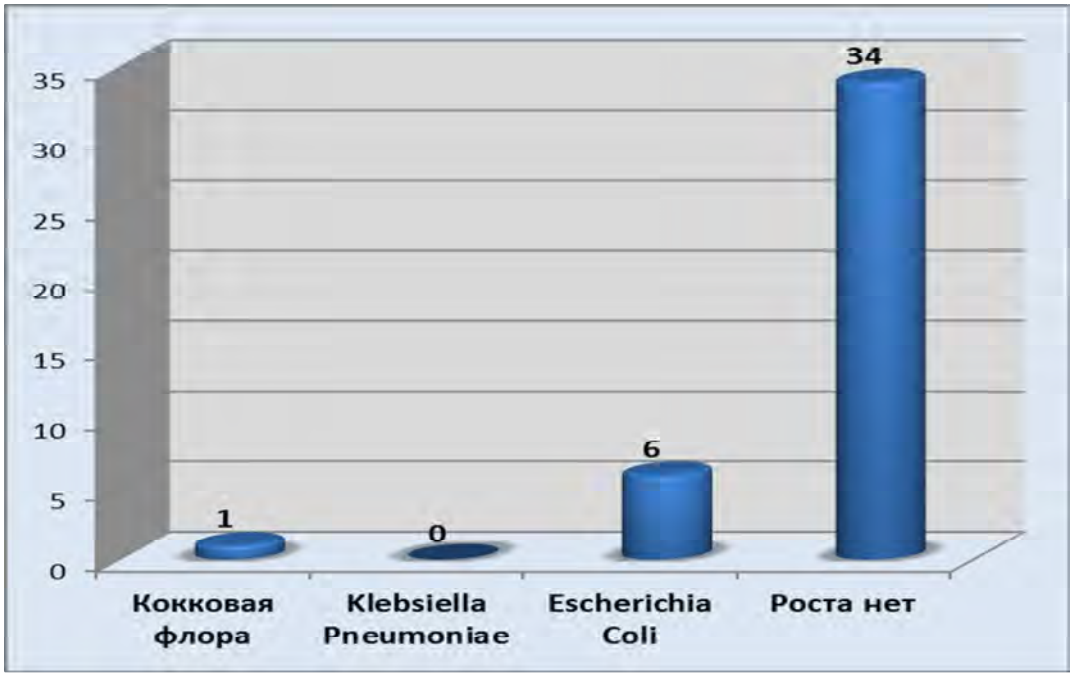


Рисунок 5. Бактериологическое исследование мочи из мочевого пузыря при монолатеральном гидронефрозе

По данным проведенного бактериологического анализа мочи у детей с монолатеральным гидронефрозом, положительный результат высева микрофлоры был у 7 наблюдаемых (17%), в том числе у 1 ребенка (2%) в определялась кокковая флора и у 6 детей (15%) в посеве мочи определялся рост Escherichia Coli.

В большинстве случаев (34 наблюдения, 83% детей) посев мочи из мочевого пузыря у детей с односторонним гидронефрозом оставался стерильным.

Всем наблюдаемым детям в группе с односторонним гидронефрозом для определения размеров почек и собирательной системы, а так же оценки кровотока выполнено сонографическое исследование с доплерографией.



Рисунок 6. Исследования кровотока в почках у детей при одностороннем гидронефрозе

Согласно данным ультразвукового исследования пораженной и контрлатеральной почки при гидронефрозе у детей (рисунок 6) выявлено, что кровоток контрлатеральной почки прослеживался во всех отделах у 37 наблюдаемых (90%), у 4 детей (10%), кровоток был умеренно снижен по полюсам, других изменений кровотока здоровой почки выявлено не было.

Анализ данных пораженной почки свидетельствует о том, что во всех случаях кровоток был изменен в разной степени тяжести. Только в двух случаях (5%) кровоток прослеживался во всех отделах почки. У большинства наблюдаемых 24 ребенка (58%) кровоток умеренно снижен по полюсам, у 11 детей (27%), кровоток обеднен в корковом слое и у 4 пациентов (10%) отмечалось резкое снижение кровотока.

После проведения ультразвуковой диагностики всем детям в плановом порядке до оперативного лечения, выполнялась экскреторная урография. Истончение почечной паренхимы определялось у 28 детей (68%), а так же отставание функции пораженной почки в сравнении с контрлатеральной.

У всех детей на урограммах определялась задержка эвакуации контрастного вещества (КВ) по ЛМС, что потребовало проведение отсроченных

снимков до 2-3 часов. Такая задержка выведения контрастного вещества свидетельствует о нарушении эвакуаторной функции ЛМС.

По данным исследования рентгеновской микционной цистоуретерографии (МЦУГ) ни у одного из пациентов пузырно-мочеточниковый рефлюкс выявлен не был. Признаков инфравезикальной обструкции так же не было установлено ни у одного ребенка.

Статическая нефросцинтиграфия проводилась до операции 17 пациентам с односторонним гидронефозом.

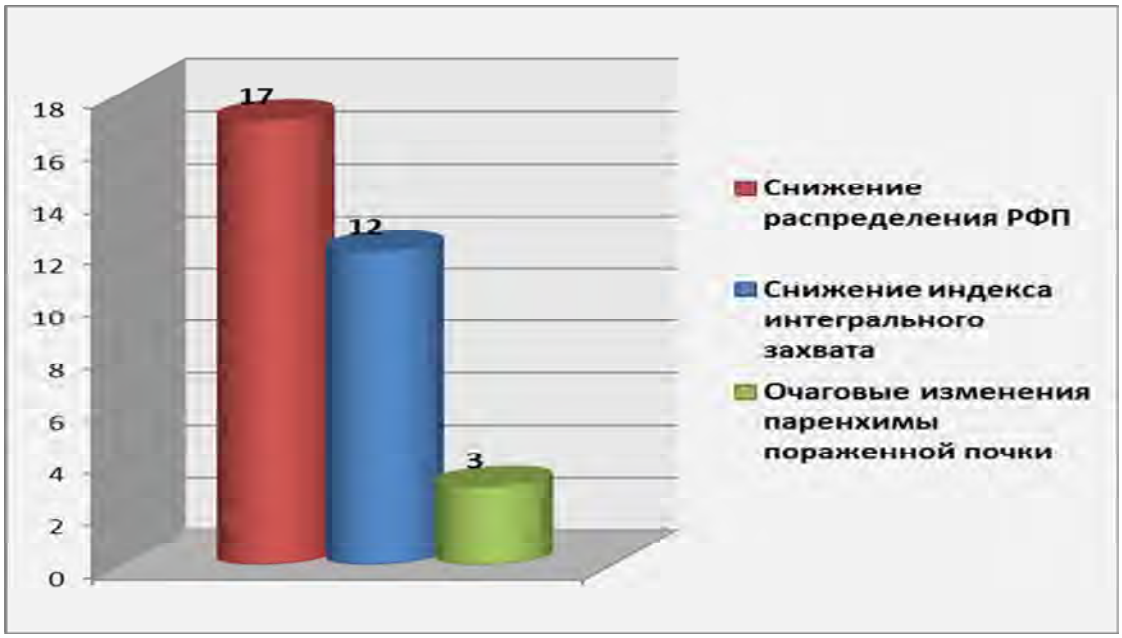


Рисунок 7. Оценка функционального состояния паренхимы пораженной почки по данным статической нефросцинтиграфии при одностороннем гидронефозе

Приведенные данные статической нефросцинтиграфии при монолатеральном гидронефрозе (рисунок 7), показывают, что у всех обследованных детей в этой группе 17 (100%), выявлено снижение распределение радиофарм препарата (РФП) пораженной почкой. Снижение индекса интегрального захвата определялось у 12 детей (70%) и в 3 случаях (18%) были выявлены очаговые изменения паренхимы пораженной почки.

Структурных изменений паренхимы здоровой контрлатеральной почки выявлено не было.

При анализе клинического течения заболевания у детей с односторонним гидронефрозом мы отметили, что у большинства детей течение заболевания

было бессимптомным, без выраженной лейкоцитурии и бактериурии в общем анализе мочи.

3.2 Клиническая характеристика больных с обструктивным мегауретером.

В группу пациентов с односторонней обструктивной формой мегауретера вошли 24 ребенка: 4 девочки и 20 мальчиков. Возраст больных варьировал от 3 месяцев до 10 лет. Причиной нарушения уродинамики, у детей данной группы явилась обструкция пузырно-мочеточникового сегмента (ПУС).

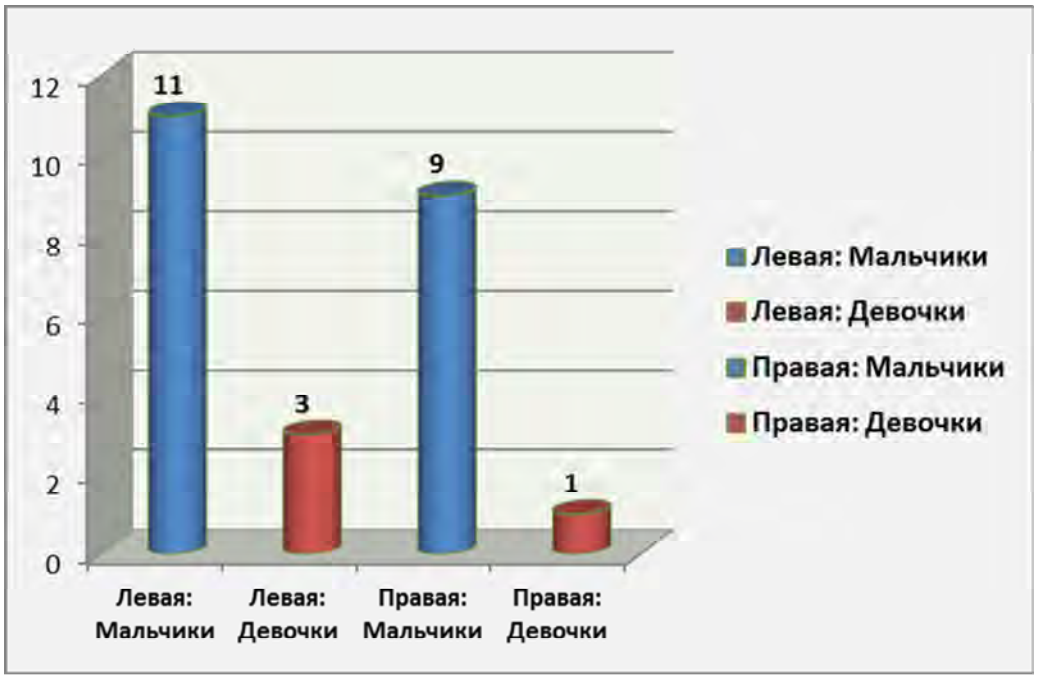


Рисунок 8. Распределение больных с обструктивным мегауретером по стороне поражения

В 59% случаев обструкция ПУС у обследованных детей была левосторонней (14 детей, в том числе 11 мальчиков и 3 девочки). У 10 детей (41%) наблюдался правосторонний обструктивный процесс (9 мальчиков и 1 девочка).

Исследование анамнеза заболевания данной группы пациентов выявило, что у всех детей расширение собирательной системы и мочеточника диагностировано пренатально, после рождения данные проведенного УЗИ подтвердились.

Для оценки микробно-воспалительного процесса у всех госпитализированных пациентов выполнялось бактериологическое исследование мочи из мочевого пузыря, с целью выявления основных возбудителей пиелонефрита (*Escherichia Coli, Кокковая флора, Klebsiella Pneumoniae).*

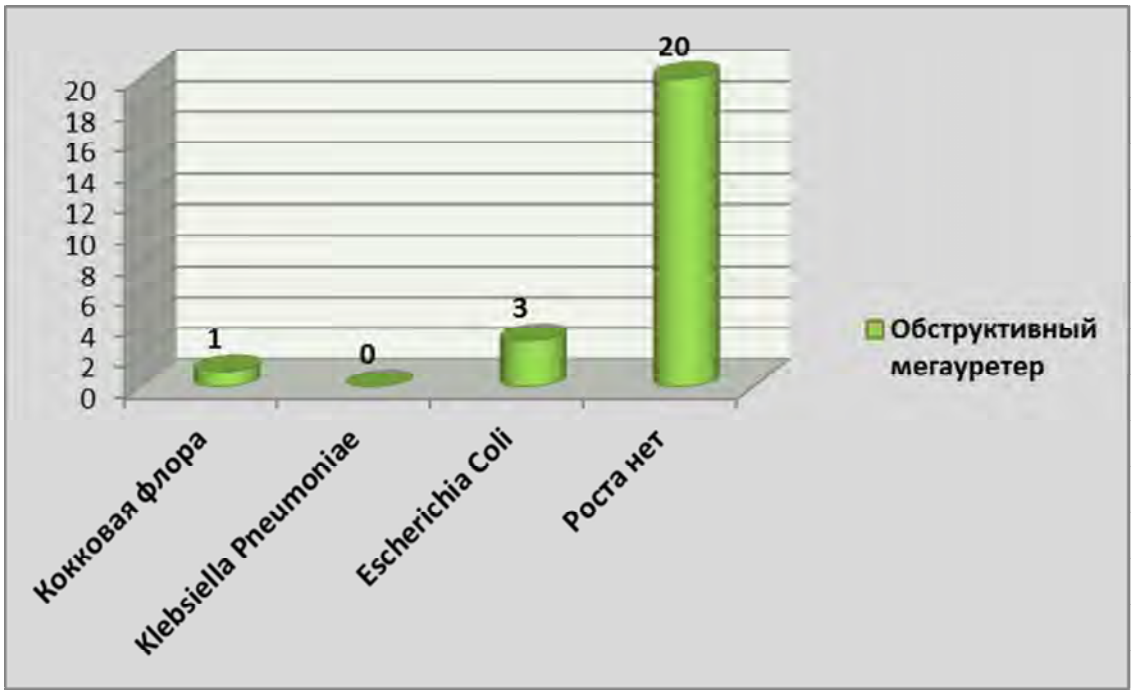


Рисунок 9. Бактериологическое исследование мочи из мочевого пузыря при одностороннем обструктивном мегауретере

Как представлено в рисунке 9 бактериурия была выявлена у 4 исследуемых детей. У 3 пациентов (12%) определяется рост Escherichia Coli, у 1 больного (4%) выявлена кокковая флора. В большинстве случаев (20 наблюдений) посев мочи из мочевого пузыря у детей с односторонним обструктивным мегауретером оставался стерильным.

Всем детям с обструктивным мегауретером для определения размеров почек и собирательной системы, а так же оценки кровотока выполнено сонографическое исследование с доплерографией (рисунок 10).



Рисунок 10. Исследования кровотока в почках у детей при одностороннем обструктивном мегауретере

Определение кровотока при сонографии с доплеровским исследованием в пораженной и контрлатеральной почке показало, что кровоток у всех 24 исследуемых пациентов со стороны поражения прослеживался во всех отделах у 2 детей (8%), был умеренно снижен по полюсам у 9 детей (38%), умеренно снижен в корковом слое у 11 детей (46%), и резко снижен только у 2 (8%).

С контрлатеральной стороны у 22 обследованных (92%) кровоток прослеживался во всех отделах, и у 2 пациентов (8%) кровоток был умеренно снижен по полюсам.

Экскреторная урография была проведена всем обследованным с обструктивным мегауретером до операции. У 9 детей (38%), отмечено истончение почечной паренхимы, а так же отставание функции пораженной почки в сравнении с контрлатеральной. У остальных наблюдаемых отмечалось снижение кровотока по полюсам и в корковом слое на стороне обструкции.

У всех детей на урограммах определялась задержка эвакуации контрастного вещества (КВ) по ПУС и расширение мочеточника на всем протяжении на стороне поражения, что потребовало проведение отсроченных снимков до 2-3 часов у 6 детей (25%). Такая задержка выведения контрастного

вещества свидетельствует о нарушении эвакуаторной функции МПС.

По данным исследования рентгеновской микционной цистоуретерографии (МЦУГ) ни у одного из пациентов пузырно-мочеточниковый рефлюкс выявлен не был. Признаков инфравезикальной обструкции так же не было установлено ни у одного ребенка.

Статическая нефросцинтиграфия проводилась до операции 8 пациентам с односторонним обструктивным мегауретером (рисунок 11).

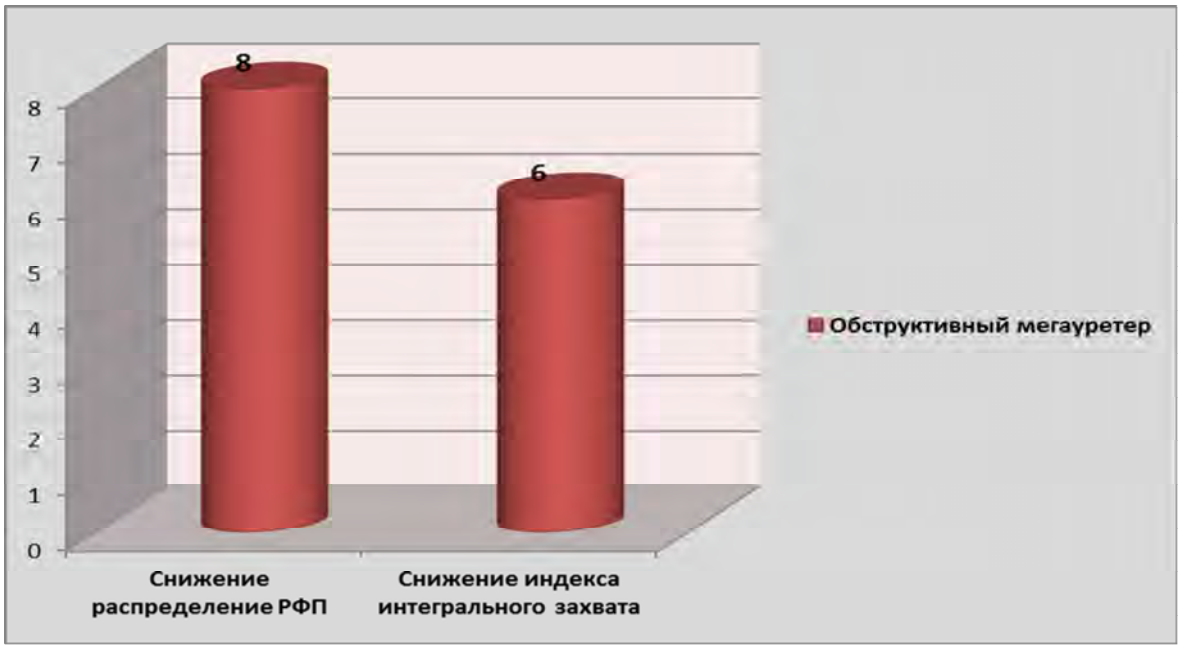


Рисунок 11. Оценка функционального состояния паренхимы пораженной почки по данным статической нефросцинтиграфии при обструктивном мегауретере у детей

Представленные данные иллюстрируют тот факт, что у всех детей с обструктивным мегауретером, которым проведена статическая нефросцинтиграфия, выявлено снижение распределения радиофармпрепарата (РФП). У 6 детей (75%) был снижен индекс интегрального захвата. Очаговых изменений паренхимы почек выявлено не было.

Таким образом, проведенный нами анализ обследованных детей с односторонним обструктивным мегауретером показал, что обструкция ПУС чаще всего протекает на фоне инфекционно-воспалительного процесса.

Развитие современной клинической диагностики позволяет выявлять мегауретер внутриутробно, что позволяет на ранних сроках заболевания выбрать правильную и своевременную тактику оперативного лечения.

3.3 Оперативная коррекция нарушенной уродинамики у детей с обструктивными уропатиями.

3.3.1 Лечение детей с односторонним гидронефрозом.

После проведения клинической и лабораторной диагностики определялась дальнейшая тактика лечения больных с обструктивными уропатиями.

Всем пациентам, вошедшим в наше исследование, до поступления в клинику оперативное лечение не проводилось.

Большое значение предавалось предоперационной подготовке пациента. Учитывалось общее состояние ребенка, наличие и выраженность инфекционно-воспалительного процесса в мочевых путях.

С целью уменьшения воспалительного процесса и профилактики осложнений, перед оперативным лечением проводилась санация мочевых путей, антибактериальными препаратами широкого спектра действия.

При лечении детей с монолатеральным гидронефрозом нами использовались современные методики, включающие в себя как эндоскопический, так и открытый оперативный доступ.

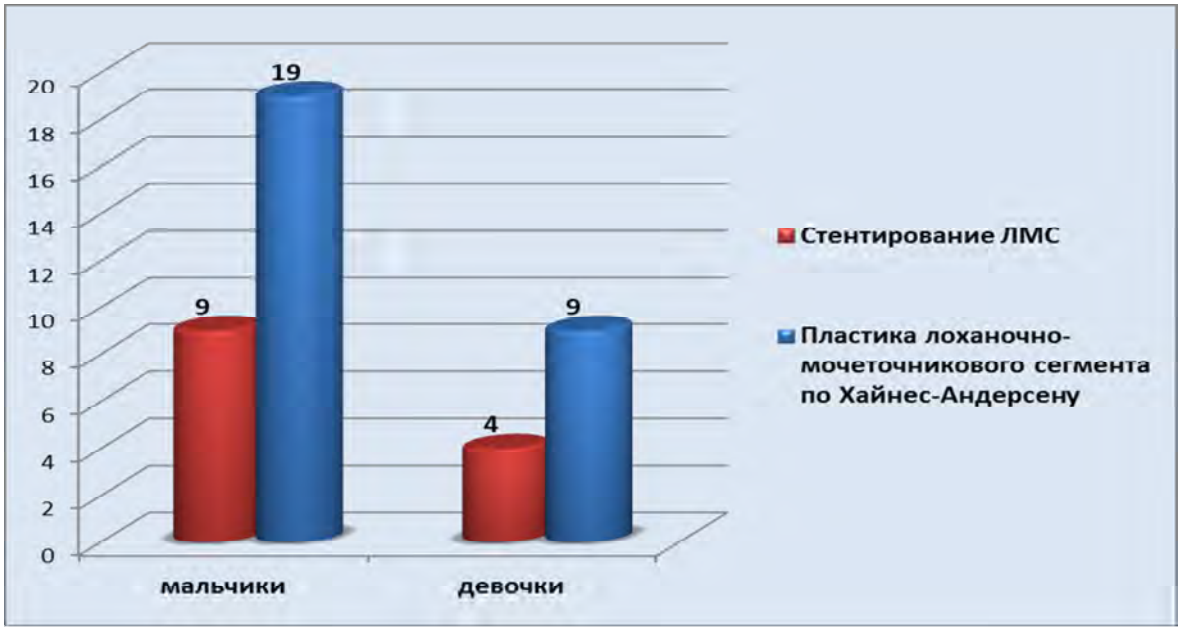


Рисунок 12. Виды оперативного лечения у детей с монолатеральным гидронефрозом

Согласно данным (рисунок 12) нами проведена 41 операция на лоханочно-мочеточниковом сегменте у детей с односторонним гидронефрозом.

У 13 наблюдаемых с гидронефрозом II стадии, 9 из которых составили мальчики (69%) и 4 девочки (31%), выполнялось эндоскопическое бужирование ЛМС с последующей установкой мочеточникового стента с выведением его через уретру.

Эндоскопическое бужирование проводилось с использованием оборудования фирм Rudolf и Karl Storz. Для стентирования мочеточников применялись баллонные катетеры и уретеральные стенты 3 и 5 Ch длиной от 14 до 22 см.

До проведения стентирования проводился подбор длины стента, путем измерения расстояния от середины лоханки до ПМС. Стентирование проводилось по общепринятой методике.

Период наблюдения за ребенком составлял в среднем 6-8 недель, после чего при повторной госпитализации мочеточниковый стент удалялся.

Открытый оперативный доступ нами выполнен 28 детям с III стадией одностороннего гидронефроза. Из которых 19 составили мальчики (68%), и 9 девочек (32%). Проводилась пластика лоханочно-мочеточникового сегмента по методике Hynes-Anderson (Рисунок 13).

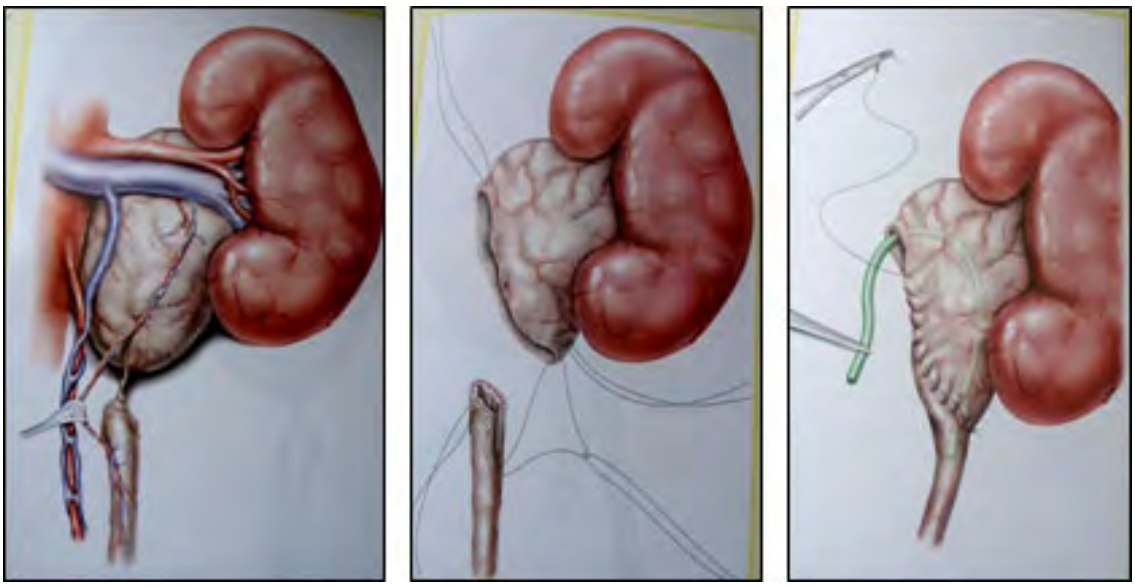


Рисунок 13. Схема операции по методике Hynes-Anderson

Основной принцип такой операции заключался в выделении лоханочно-мочеточникового сегмента, с последующей резекцией и пластикой его по методу Хайнес-Андерсена, наложением и фиксацией пиелостомы (использовался катетер Нелатона № 6,8,10, шовный материал PDS II 7/0).

Каждый резецированный стенозированный фрагмент лоханочно-мочеточникового сегмента подвергался морфологическому исследованию.

По данным морфологического исследования (рисунок 14), было изучено 16 стенозированных участков лоханочно-мочеточникового сегмента. Из которых у 10 детей (63%), выявлена мышечная дисплазия, у 6 наблюдаемых (37%), определялась тотальная дисплазия (концентрический склероз).



Рисунок 14. Морфологическое исследование биопсийного (операционного) материала при гидронефрозе III стадии

В ранний послеоперационный период всем детям с целью дезинтоксикации проводилась инфузионная терапия, в которую включалась солевые растворы и раствор глюкозы. Лечение проводилось под контролем показателей кислотно-щелочного состояния крови и уровня артериального давления (АД).

В большинстве случаев длительность инфузии составила до 3-4 суток.

В обязательном порядке всем прооперированным в ранние послеоперационные сроки проводилась гемостатическая терапия с контролем общего анализа крови.

Кроме того, в послеоперационном периоде проводилась симптоматическая терапия, назначались противовоспалительные препараты.

С первых суток с момента оперативного вмешательства осуществлялся контроль диуреза. Отдельно учитывалась выделяемая по пиелостомическому дренажу моча и количество самостоятельно выделенной мочи.

Особое внимание уделялось соблюдению всех правил асептики и антисептики при смене операционной повязки и уходу за пиелостомой.

Ранний послеоперационный период у всех наблюдаемых протекал без осложнений. Резиновые дренажи удалялись из операционной раны на 3-4 сутки.

На 10-12 сутки проводилась цветовая проба, с введением индигокармина в чашечно-лоханочную систему пораженной почки, с последующим пережатием пиелостомического дренажа. У всех детей выявлена положительная проба (в среднем выделение индигокармина с мочой при мочеиспускании отмечалось через 30-50 минут).

На следующий день после положительной пробы удалялся пиелостомический дренаж.

На 14-16 сутки после оперативного лечения в удовлетворительном состоянии и с врачебными рекомендациями дети выписывались домой.

3.3.2 Лечение детей с односторонним обструктивным мегауретером.

При лечение детей с односторонним обструктивным мегауретером нами использовался открытый оперативный доступ. Операцией выбора у данной группы пациентов, являлось формирование уретеронеоцистоанастомоза по методике Politano-Leadbetter (Рисунок 15).

Операция заключалась в запузырном выделении мочеточника, его отсечении и неоимплантации в мочевой пузырь таким образом, что артифициальный подслизистый тоннель оканчивался в месте первоначального расположения устья.

При проведении операции длина вновь созданного подслизистого тоннеля в 3 раза превышала ширину имплантируемого мочеточника. В послеоперационном периоде устанавливались резиновые выпускники в предпузырное и запузырное пространства, мочеточники интубировались катетерами Нелатона, из мочевого пузыря моча отводилась по средствам цистостомы у мальчиков (Ch 8-12) или катетера Фоллея у девочек.

Фиксация мочеточника и ушивание слизистой мочевого пузыря осуществлялось Monosyn 5/0 , рана мочевого пузыря ушивалась Monosyn 3/0.

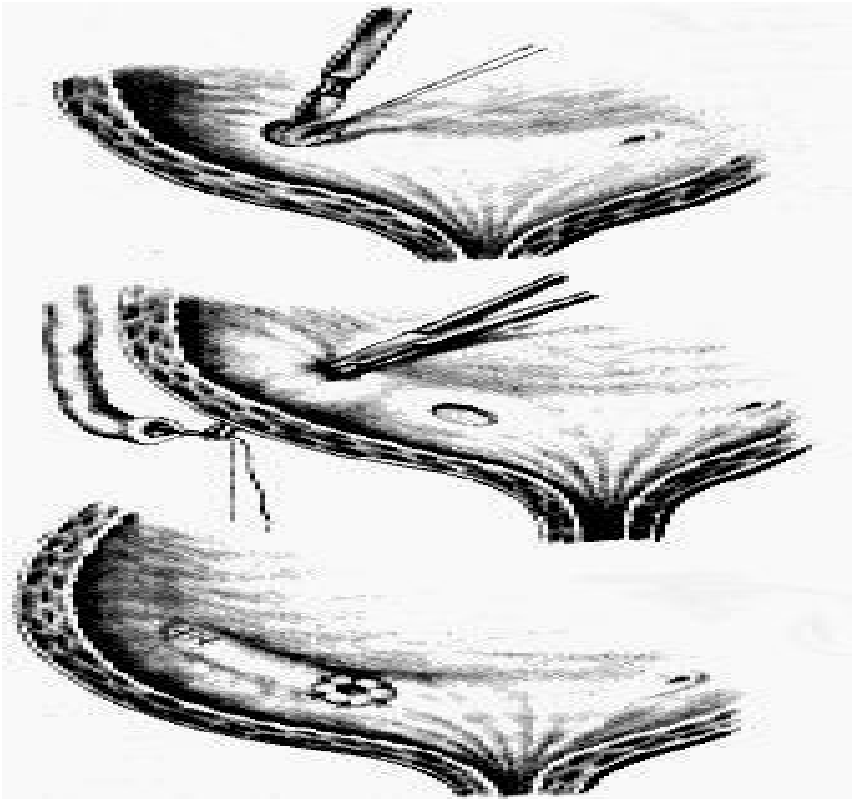


Рисунок 15. Схема формирование уретеронеоцистоанастомоза по методике Politano-Leadbetter

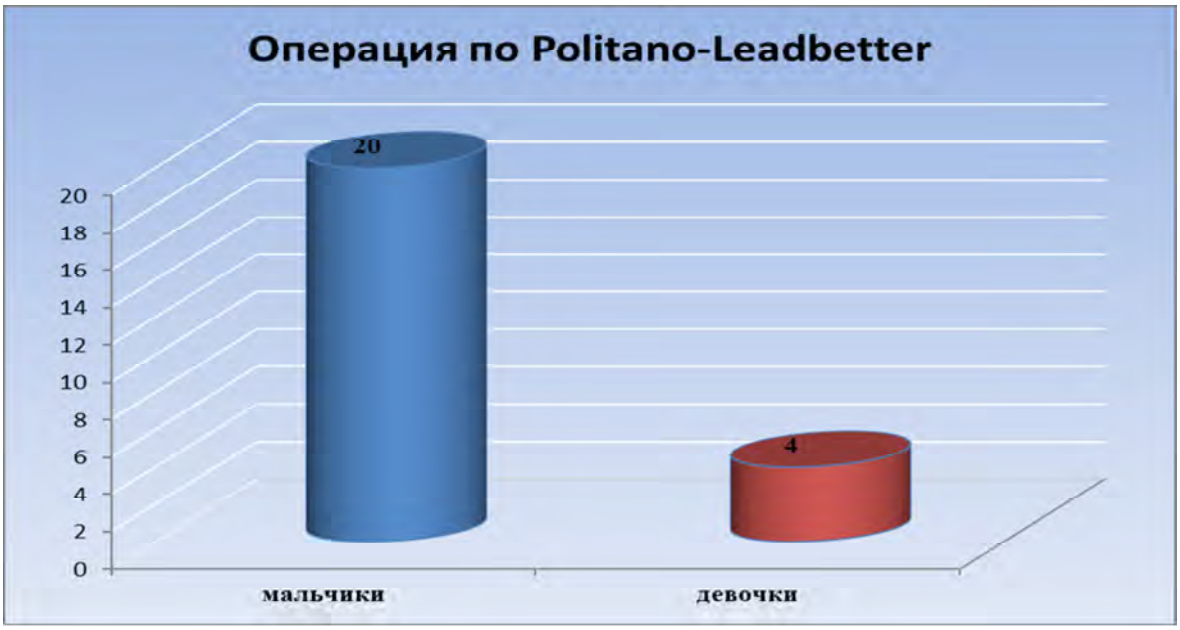


Рисунок 16. Оперативное лечение при обструктивном мегауретере

На пузырно-мочеточниковом сегменте нами проведены 24 операции (рисунок 16). Из которых в большинстве случаев 20 (83%) составляли

мальчики, 4 наблюдения (17%) составили девочки.

Каждый резецированный сегмент направлялся на морфологическое исследование.

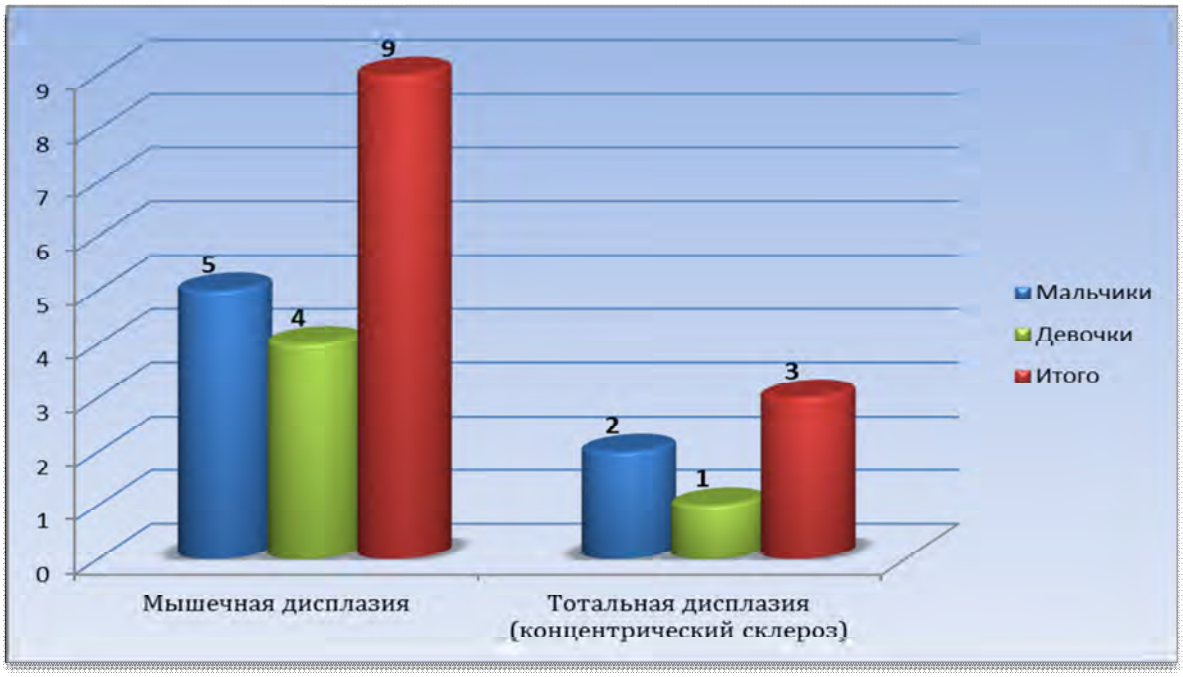


Рисунок 17. Морфологическое исследование биопсийного (операционного) материала при одностороннем обструктивном мегауретере

В ранние послеоперационные сроки всем детям с обструктивным мегауретером с целью дезинтоксикации так же проводилась инфузионная, гемостатическая и симптоматическая терапия.

Осуществлялся строгий контроль диуреза. Учитывалась выделяемая моча по мочеточниковому катетеру и по цистостоме.

В обязательном порядке всем пациентам проводилась антибактериальная терапия, сроком на 8-10 дней.

Ранний послеоперационный период у всех наблюдаемых протекал без осложнений. Резиновые дренажи удалялись из операционной раны на 3-4 сутки. На 8-9 сутки удалялся цистостомический дренаж у мальчиков и уретральный катетр у девочек.

На 10-12 сутки после оперативного лечения в удовлетворительном состоянии и с врачебными рекомендациями дети выписывались домой.

Глава 4: Динамика лабораторных показателей мочи и медиаторов иммунных реакций в моче пораженной и контрлатеральной почки у детей с обструктивными уропатиями.

С клинической точки зрения, наиболее значимым является раннее выявление признаков воспалительного процесса в мочевых путях. Проведенные лабораторные исследования включили показатели общего анализа мочи с акцентом на изменения уровня лейкоцитов, эритроцитов и бактерий; исследования уровня белка и альбумина в моче; а также определение концентрации интерлейкина 8, гранулоцитарного колонистимулирующего фактора, уромодулина, трансформирующего фактора роста, фоллистатина и фактора роста сосудистого эндотелия.

4.1 Изменения содержания клеток осадка мочи, биохимические показатели и медиаторы иммунных реакций у детей с монолатеральным гидронефрозом.

У всех обследованных детей с односторонним гидронефрозом проведена оценка показателей общего анализа мочи с определением физико-химических свойств с помощью анализатора Urisys2400 (автоматизированный анализ тестовых полосок методом «сухой химии») и определением количества клеток мочевого осадка с помощью автоматического анализатора Sysmex UF1000i методом проточной уроцитометрии.

Проба мочи для проведения общего анализа собиралась непосредственно из мочевого пузыря, затем взятие мочи из пораженной почки осуществлялось в процессе проведения оперативного лечения и в ранние (7-10 дней) послеоперационные сроки.

Такой метод сбора мочи дал возможность выявить различия в физико-химических свойствах и составе клеток осадка мочи из мочевого пузыря и пораженной почки.

В образцах мочи из мочевого пузыря реакция мочи была слабо-кислой, реакция тестовой полоски на белок была отрицательной у 37 детей данной группы, только у 4 пациентов отмечена минимальная протеинурия в диапазоне от 0,1 до 0,75 г/л при оценке методом «сухой химии». Уровень клеток эпителия мочевых путей и уровень цилиндров у всех детей находился в пределах нормы – единичные клетки.

Средние показатели наиболее значимых параметров - удельный вес, содержание лейкоцитов, эритроцитов и бактерий в 1 мкл мочи, приведены в таблице № 1. В качестве нормы числа лейкоцитов, эритроцитов и бактерий в 1 мкл мочи здесь (и далее) использованы показатели, выработанные с участием специалистов лабораторного отдела ФГАУ «НЦЗД».

Таблица № 1

Средние показатели мочи из мочевого пузыря у детей с односторонним гидронефрозом

	Удельный вес г/л	**Лейкоциты** в 1 мкл	**Эритроциты** в 1 мкл	**Бактерии** в 1 мкл
M ± м	1010,7±1,03	11,7±2,5	7,3±2,02	23±5
Медиана	1009	6,0	3,0	12
(Q1-Q3)	1005-1016	3,8 - 12	1-6,5	6-19
Границы нормы		0-18	0-17,5	0-40

Удельный вес мочи составил от 1002 до 1024, средний показатель 1011±1,1 , медиана 1009. У большинства детей (24 ребенка) удельный вес мочи составлял 1010 и ниже, что согласуется с возрастной физиологией.

Средние показатели уровня лейкоцитов, эритроцитов и количество бактерий в данной группе полностью соответствовали нормальным показателям.

При индивидуальной оценке анализов показатели соответствовали

норме у 33 детей из 41 пациента, в 1 случае отмечены признаки выраженного воспалительного процесса в виде значительной лейкоцитурии (более 1300 в 1 мкл), у 2 детей отмечена микрогематурия в пределах 210-290 эритроцитов в 1 мкл (что соответствует 40-50 клеткам в поле зрения), у 3 детей отмечено только минимальное повышение уровня лейкоцитов – от 24 до 27 в 1 мкл (при норме не более 20).

У 2 детей отмечена минимальная лейкоцитурия в сочетании с микрогематурией: уровень лейкоцитов 37-93 в 1 мкл, уровень эритроцитов 76-26 в 1 мкл соответственно (при норме не более 20).

Во всех пробах мочи с лейкоцитурией определялся значительный уровень бактерий – от 80 до 140 в 1 мкл (при норме не более 40); в остальных образцах (35 детей) уровень бактерий не превышал границ нормы.

При исследовании мочи из пораженной почки получены существенно отличающиеся показатели, средние величины приведены в таблице 2.

Удельный вес мочи в пределах 1021-1023 отмечен только у 3 детей в возрасте старше 1 года, у большинства пациентов данной группы (у 35 детей), показатель колебался от 1002 до 1009, у 3 детей отмечены показатели 1012-1014. Во всех пробах мочи отмечена протеинурия разной степени – концентрация белка по тестовой полоске составила от 0,03 до 5 г/л, средний уровень статистически достоверно выше, чем в моче из мочевого пузыря ($p<0,01$).

При сопоставлении уровня лейкоцитов, эритроцитов и бактерий средние показатели также были достоверно выше, чем в моче из мочевого пузыря.

Таблица 2

Средние показатели мочи из лоханки почки у детей с односторонним гидронефрозом

	Уд. вес	Достоверность отличия от мочевого пузыря	Белок г/л	Лейкоциты в 1 мкл	Достоверность отличия от мочевого пузыря	Эритроциты в 1 мкл	Достоверность отличия от мочевого пузыря	Бактерии в 1 мкл	Достоверность отличия от мочевого пузыря
M ± м	**1006,4±0,8**	**p<0,001**	**1,21 ±0,23**	**73,7 ±13**	**p<0,001**	**130 ±31**	**p<0,001**	**203 ±35**	**p<0,001**
Медиана	**1005**		**0,75**	**47,5**		**71**		**131**	
(Q1-Q3)	**1003-1007**	**p<0,001**	**0,25-2,0**	**22-81,5**	**p<0,001**	**34-166**	**p<0,001**	**49-257**	**p<0,001**
Норма		**0-18**		**0-18**		**0-17,5**		**0-40**	

С учетом того, что определение уровня протеинурии с помощью метода сухой химии имеет относительно невысокую точность по сравнению с биохимическими исследованиями, мы провели определение уровня альбумина и протеина в моче у 25 детей из данной группы с помощью биохимического автоматического анализатора Beckman Coulter UniCellDx 800. При сопоставлении мочи из мочевого пузыря и пораженной почки получены следующие показатели, приведенные в таблице № 3.

В моче из лоханки почки отмечен значительно более высокий уровень протеина (фактически это общий белок, определенный специальным методом для выявления низких концентраций) и альбумина, различия статистически значимы.

При сопоставлении уровня креатинина показатели мочи из почки характеризовались очень большим разбросом показателей – от 0 до 13,89 ммоль/л, при этом следовые концентрации (ниже порога чувствительности метода) отмечены у 7 детей, а уровень выше 10 ммоль/л отмечен у 4 детей в возрасте старше года. При отмечающейся тенденции к более низкому уровню

креатинина в моче из почки сравнение методами параметрической и непараметрической статистики различий не выявило.

Таблица 3

Сравнительная характеристика уровня протеина, альбумина и креатинина в моче из мочевого пузыря и из лоханки гидронефротически измененной почки

	Протеин г/л			**Альбумин мг/дл**			**Креатинин ммоль/л**		
	Мочевой пузырь	почка	**Достоверность различия**	Мочевой пузырь	почка	**Достоверность различия**	Мочевой пузырь	почка	**Достоверность различия**
M ± м	0,10 ±0,02	0,74 ±0,13	p<0,01	3,68 ±0,93	43 ±10,0	p<0,01	2,73 ±0,67	1,31 ±0,26	p>0,01
Медиана	0,06	0,30		1,55	16,1		1,65	0,96	
(Q1-Q3)	0,03-0,13	0,14-1,02	p<0,001	0,7-3,4	7,3-56,9	p<0,001	0,8-2,88	0,0-1,31	p>0,01
Показатели детей группы сравнения									
M ± м	0,08 ±0,01		p>0,01* p<0,001**	0,42 ±0,07		p<0,001* p<0,001**	1,9 ±0,41		p>0,01* p>0,01**
Медиана	0,06			0,30			1,19		
(Q1-Q3)	0,05-0,06		p<0,05* p<0,001**	0,20-0,41		p<0,001* p<0,001**	0,80-1,47		p>0,01* p>0,01**
Примечание: * - достоверность различий показателей мочи из мочевого пузыря от группы сравнения ** - достоверность различий от показателей мочи из почки от группы сравнения									

При сравнении показателей детей со 2 и 3 стадией монолатерального гидронефроза обращает внимание то, что в моче из пораженной почки у детей со 2 и 3 стадией заболевания выявляются однотипные изменения, сравнительные данные о средних показателях (M±m), данные приведены в таблице № 4. Статистически значимых отличий не выявлено (p>0,05).

Таблица № 4

Сравнительная характеристика показателей общего клинического анализа мочи из мочевого пузыря и из лоханки у детей со II и III стадией гидронефроза

	Удельный вес г/л	**Белок («сухая химия»)**	**Лейкоциты** в 1 мкл	**Эритроциты** в 1 мкл	**Бактерии** в 1 мкл
II стадия Мочевой пузырь	1010 ±1,93	0	11 ±3	5,3 ±2,0	30,0 ±12,0
II стадия Почка	1007 ±1,67	1,09 ±0,42	43,6 ±13	107 ±32	241,2 ±78
III стадия Мочевой пузырь	1011 ±1,39	0	11,9 ±3,2	7,8 ±2,6	21,8 ±5,1
III стадия Почка	1006 ±0,97	1,25 ±0,27	86,0 ±16,5	118 ±23,2	277,1 ±71,0

Таким образом, признаки текущего воспалительного процесса выявляются в почке пациентов с монолатеральным гидронефрозом независимо от стадии заболевания, то есть даже умеренные нарушения оттока мочи из лоханки приводят к серьезным местным реакциям.

Сравнительный анализ биохимических и иммунологических параметров при 2 и 3 стадии гидронефроза не удалось провести в связи с малым количеством обследованных по этим показателям при II стадии.

4.1.1 Исследования уровня медиаторов иммунных реакций у детей с монолатеральным гидронефрозом.

Исследование проведено до оперативной коррекции гидронефроза у 27 детей данной группы.

В таблице № 5 приведены данные исследования уровня в моче основных провоспалительных цитокинов – IL-8 и G-CSF: показатели концентрации и уровень в пересчете на экскрецию креатинина. Следует отметить, что при таком способе анализа для всех показателей получен гораздо более значительный разброс данных, что существенно ухудшило качество статистической обработки как для переметрических, так и в особенности для непараметрических статистических методов.

При сравнении концентрации *IL-8 и G-CSF* отмечен достоверно более высокий уровень обоих медиаторов в моче из почки.

Таблица 5

Сравнительная характеристика уровня IL-8 и G-CSF в моче из мочевого пузыря и из лоханки гидронефротически измененной почки

	IL-8 пг/мл			**G-CSF** пг/мл		
	Мочевой пузырь	почка	**Достоверность различия**	Мочевой пузырь	почка	**Достоверность различия**
M ± м	27,5 ±8,9	251,5 ±48,9	p<0,001	7,4 ±1,47	17,2 ±3,0	p<0,01
Медиана	11,25	105,1		4,8	10,0	
(Q1-Q3)	5-22	16,5-451,6	p<0,001	3,11-5,6	5,6-22,1	p<0,01
	IL-8 пг/г креатинина			**G-CSF** пг/г креатинина		
M ± м	10,36 ±3,8	73,3 ±18,0	p<0,001	3,04 ±0,67	8,25 ±1,95	p<0,01
Медиана	1,63	19,1		2,18	4,46	
(Q1-Q3)	1,0-5,9	2,4-118,0	p<0,001	0,68-4,44	2,7-11,6	p<0,01

Данные цитокины являются важными про-воспалительными медиаторами; *IL-8* - как основной хемоаттрактант для нейтрофилов, *G-CSF* – как основной фактор роста для клеток нейтрофильного ростка. Более высокий уровень IL-8 и G-CSF в лоханке почки связаны с текущим локальным воспалительным процессом.

В таблице № 6 приведены результаты исследования уровня уромодулина в моче обследованных пациентов.

Уромодулин – медиатор, который препятствует адгезии микроорганизмов к эндотелию и блокирует развитие воспалительных процессов в мочевых путях. В единичных работах, где оценена концентрация уромодулина, использован показатель количества уромодулина в мг, нормированных на 1 г креатинина. С нашей точки зрения, для оценки участвия этого медиатора в воспалительных реакциях in situ, особенно в почке с нарушением оттока мочи, информативным является непосредственное измерение его концентрации в моче; но для более объективного сопоставления с известными данными мы провели также вычисление уровня уромодулина в формате «мг/г креатинина» таблица 22.

У здоровых людей этот показатель составляет в среднем 14,17 мг/г креатинина (с колебаниями от 7,24, до 49); у больных с хронической болезнью почек описано снижение до 1,83 мг/г креатинина (с колебаниями от 0,02 до 5,72).

При сравнении средних показателей уровня уромодулина получен значительно более высокий уровень медиатора в моче из мочевого пузыря, уровень в почке имеет только некоторую тенденцию к повышению. При сравнении проб мочи между собой уровень в мочевом пузыре оказался достоверно выше. При статистической обработке отмечены значительные индивидуальные колебания уровня уромодулина, однако у 75% детей уровень этого медиатора в почке был ниже, чем в мочевом пузыре. При сравнении средних величин получены статистически значимые отличия.

Таблица 6

Сравнительная характеристика уровня уромодулина в моче из мочевого пузыря почки при одностороннем гидронефрозе

	Уромодулин мкг/мл		
	Мочевой пузырь	**Почка**	**Отличия**
M ± м	97 ± 13	44,8 ± 9,5	p<0,01
Медиана	93,3	30,1	
(Q1-Q3)	20-116	12-56	p<0,1

Таблица 7

Сравнительная характеристика уровня уромодулина в моче из мочевого пузыря почки при одностороннем гидронефрозе
(концентрация, нормированая по креатинину)

	Уромодулин мг/г креатинина		
	Мочевой пузырь	**Почка**	**Отличия**
M ± м	42,8 ± 8,5	10,1 ± 1,8	p<0,001
Медиана	42,0	8,38	
(Q1-Q3)	11,7-82,8	5,4-11,1	p<0,001

С учетом биологической роли уромодулина можно предположить, что его низкая концентрация вероятно не позволяет предотвратить адгезию микроорганизмов к эпителию мочевых путей и способствует поддержанию локального воспалительного процесса в лоханочной системе почки при одностороннем гидронефрозе.

При исследовании уровня основного про-склеротического цитокина - *трансформирующего фактора роста TGF-β* в моче из мочевого пузыря и почки у всех обследованных детей данной группы получены однородно низкие показатели, у части детей определялись только следовые уровни, сопоставимые с порогом чувствительности тестовой системы (подсчет медианы и межквартильного интервала оказался неинформативным), средние показатели приведены в таблице № 8.

Таблица 8

Сравнительная характеристика уровня TGF-β в моче из мочевого пузыря и почки при одностороннем гидронефрозе

	TGF-β нг/мл		
	Мочевой пузырь	**Почка**	**Отличия**
M ± м	12,2 ± 2,86	23,0 ± 2,9	p>0,01
Группа сравнения	15,5±2,5		p>0,01

Полученные нами чрезвычайно низкие показатели отличаются от ряда опубликованных данных других групп исследователей, что, по-видимому, может быть связано с особенностями применявшейся нами тестовой системы; поэтому для корректной трактовки результатов мы провели определение этого медиатора в моче детей группы сравнения, статистических различий между группой сравнения и обследованными нами пациентами не получено, то есть повышения уровня основного про-склеротического медиатора TGF-β в моче обследованных пациентов не отмечено.

Ангиопоэтин является положительным регулятором развития и созревания кровеносных сосудов, необходим для регенерации эндотелиальных клеток; он также участвует в процессах воспаления, так как усиливает адгезию и миграцию нейтрофилов и эозинофилов, и регулирует проницаемость сосудов крови.

При определении уровня ангиопоэтина в моче из мочевого пузыря в большинстве проб отмечены только следовые концентрации этого медиатора, только у 2 детей составил 52,5 и 35,4 пг/мл.

В моче из лоханки почки уровень ангиопоэтина был следовым у 10 детей из 27 обследованных, у 17 детей уровень был более высоким, колебался в значительных пределах – от 14,3 до 257 пг/мл, и в среднем составил 66,7±16,7 пг/мл.

В связи со значительным разбросом индивидуальных показателей вычисление средних показателей и медианы оказалось мало достоверным.

Полученные данные позволили полноценно провести только корреляционный анализ (данные приведены ниже). Тем не менее, с нашей точки зрения, полученные результаты позволяют сделать вывод о более высоком уровне этого медиатора в моче из лоханки почки.

Более высокое содержание ангиопоэтина может быть связано с текущим воспалительным процессом, однако с учетом важной роли ангиопоэтина в процессах роста эндотелия его высокий уровень может свидетельствовать в пользу сохранных регенераторных возможностей пораженной почки.

В таблице 9 приведены данные определения в моче уровня фоллистатина и фактора роста сосудистого эндотелия, данные представлены в виде показателей концентрации и содержания медиаторов в пересчете на уровень креатинина.

Фоллистатин – эпидермальный фактор роста, обладает анаболическим действием, участвует в процессах эмбрионального развития, основное действие можно расценить как регенераторное. В моче из лоханки почки отмечено значительное повышение уровня этого медиатора.

VEGF-A - фактор роста сосудистого эндотелия - является наиболее мощным и основным регулятором ангиогенеза, играет большую роль в процессах роста стромы органов, соответственно участвует как в процессах склерозирования, так и в процессах регенерации тканей. Достоверных отличий

в концентрации этого фактора между мочой из мочевого пузыря и из почки не выявлено.

Таблица 9

Сравнительная характеристика уровня фоллистатина и фактора роста сосудистого эндотелия VEGF в моче из мочевого пузыря и из лоханки гидронефротически измененной почки

	Фоллистатин пг/мл			**VEGF-A** пг/мл		
	Мочевой пузырь	Почка	Достоверность различия	Мочевой пузырь	Почка	Достоверность различия
M ± м	84,2 ±1,5	214,5 ±30,5	p<0,01	228,5 ±26,7	295,5 ±47,6	p>0,01
Медиана	54,5	150,6		200,2	162,7	
(Q1-Q3)	19,6-112	76,1-247,7	p<0,001	81,4-342,7	69,4-460,1	p>0,01
	Фоллистатин пг/г креатинина			**VEGF-A** пг/г креатинина		
	Мочевой пузырь	Почка	Достоверность различия	Мочевой пузырь	Почка	Достоверность различия
M ± м	52,4 ±14,0	105,7 ±28,0	p<0,01	106,0 ±19,0	119,0 ±28,7	p>0,01
Медиана	20,5	50,0		58,5	46,3	
(Q1-Q3)	7,8-59,5	21,2-208,7	p<0,001	36,1-158,0	15,7-168,0	p>0,01

Фоллистатин – эпидермальный фактор роста, обладает анаболическим действием, участвует в процессах эмбрионального развития, основное действие можно расценить как регенераторное. В моче из лоханки почки отмечено значительное повышение уровня этого медиатора.

VEGF-A - фактор роста сосудистого эндотелия - является наиболее мощным и основным регулятором ангиогенеза, играет большую роль в процессах роста стромы органов, соответственно участвует как в процессах склерозирования, так и в процессах регенерации тканей. Достоверных отличий

в концентрации этого фактора между мочой из мочевого пузыря и из почки не выявлено.

Проведение корреляционного анализа выявило ряд взаимосвязей. Согласно рекомендациям StatSoft по медицинским приложениям программы Statistica (2015 год) положительная и отрицательная корреляционная связь расценивается как умеренная при коэффициенте в диапазоне от 0,4 до 0,7; значения выше 0,7 являются признаками высокой тесноты связи.

При оценке показателей, характеризующих выраженность воспалительных реакций, а именно уровень лейкоцитов, показатели протеинурии и уровень провоспалительных медиаторов в моче - получены следующие коэффициенты корреляции таблица №10-11.

Таблица 10

Корреляционная связь между лабораторными показателями мочи из мочевого пузыря и пораженной почки при одностороннем гидронефрозе

Моча из мочевого пузыря			**Моча из пораженной почки**		
Показатель	Коэффициент корреляции		Показатель	Коэффициент корреляции	
Количество лейкоцитов и количество бактерий	+0,50	p <0,05	Количество лейкоцитов и количество бактерий	+0,69	p <0,05
Уровень белка и уровень G-CSF	+0,41	p <0,05	Уровень белка и уровень IL-8	+0,44	p <0,05
Уровень белка и уровень IL-8	+0,44	p <0,05	Уровень ангиопоэтина и уровень G-CSF	+0,53	p <0,05
Уровень микроальбумина и уровень G-CSF	+0,77	p <0,05	Уровень ангиопоэтина и уровень VEGF	+0,75	p <0,05
Уровень микроальбумина и уровень IL-8	+0,7	p <0,05	Уровень G-CSF и уровень VEGF	+0,77	p <0,05
Уровень микроальбумина и уровень фоллистатина	+0,4	p <0,05			
Уровень креатинина мочи и уровень ангиопоэтина	+0,47	p <0,05			
Уровень креатинина мочи и уровень VEGF	+0,47	p <0,05			

Таблица 11

Корреляционная связь при сопоставлении лабораторных показателей мочи из мочевого пузыря и пораженной почки при одностороннем гидронефрозе

Показатель	Коэффициент корреляции	
Корреляция удельного веса мочи	+ 0,52	p <0,05
Корреляция уровня	+ 0,7	p <0,05
Корреляция количества бактерий	+0,45	p <0,05
Корреляции уровня эритроцитов и белка	нет	p <0,05
Корреляция уровня креатинина	+0,46	p <0,05
Корреляции уровня микроальбумина	нет	p <0,05
Количество бактерий (мочевой пузырь) и лейкоцитов (почка)	+0,45	p <0,05
Количество бактерий (мочевой пузырь) и эритроцитов (почка)	+0,43	p <0,05
Корреляция уровня уромодулина	+0,40	p <0,05
Корреляция уровня ангиопоэтина	+0,63	p <0,05
Корреляция уровня VEGF	+0,50	p <0,05
Корреляция уровня VEGF в моче из мочевого пузыря и ангиопоэтина почки	+0,67	p <0,05

Таким образом, при проведении корреляционного анализа выявлены положительные связи ряда показателей, характеризующих воспалительные процессы в почке, с уровнем медиаторов иммунных реакций в моче из мочевого пузыря.

У детей с односторонним гидронефрозом таких связей отмечено относительно немного, что может говорить о достаточно изолированном течении воспалительного процесса в почке при этой нозологической форме обструктивной уропатии.

Обращает внимание, что корреляционные связи между показателями активности воспаления, уровнем провоспалительных цитокинов и уровнем факторов ангиогенеза в основном носят положительный характер, что позволяет расценивать изменения продукции медиаторов ангиогенеза как реактивные в ответ на воспалительный процесс.

4.2 Изменения содержания клеточного осадка мочи, биохимические показатели и медиаторы иммунных реакций у детей с односторонним обструктивным мегауретером.

У всех обследованных детей в группе с односторонним обструктивным мегауретером так же проведена оценка показателей общего анализа мочи с определением физико-химических свойств и количества клеток мочевого осадка.

Проба мочи для проведения общего анализа собиралась непосредственно из мочевого пузыря, затем взятие мочи из пораженной почки осуществлялось в процессе проведения оперативного лечения и в ранние послеоперационные сроки.

Таблица 12

Средние показатели мочи из мочевого пузыря у детей с односторонним мегауретером

	Удельный вес г/л	**Лейкоциты** в 1 мкл	**Эритроциты** в 1 мкл	**Бактерии** в 1 мкл
М ± м	1009+1,3	14,8+4,29	13,6+3,01	22,2+6,75
Медиана	1007	7,00	6,00	17,0
(Q1-Q3)	1005-1010,5	2,00-17,25	4,00-20,00	6,00-31,5
Границы нормы		0-18	0-17,5	0-40

Удельный вес мочи из мочевого пузыря детей с односторонним обструктивным мегауретером составил от 1003 до 1032, средний показатель 1010±1,3 , медиана 1007. У большинства детей (18 наблюдаемых) удельный вес мочи составлял 1010 и ниже, что соответствует возрастной физиологии.

Средние показатели уровня лейкоцитов, эритроцитов и количество бактерий в данной группе детей соответствовали нормальным показателям.

При индивидуальной оценке анализов показатели соответствовали норме

у 24 детей из 25 пациентов, в 1 случае выявлена незначительная лейкоцитурия (86 в 1 мкл), уровень эритроцитов во всех пробах не превышал нормативного показателя.

При оценке количества бактерий в общем анализе мочи в 4 случаях выявлена значительная бактериурия - от 60 до 125 в 1 мкл (при норме не более 40); в остальных образцах (20 детей), уровень бактерий не превышал границ нормы.

При исследовании мочи из пораженной почки при одностороннем обструктивном мегауретере получены существенно отличающиеся показатели.

Таблица 13

Средние показатели мочи из почки у детей с односторонним мегауретером

	Уд. вес	Достоверность различия от пузыря	**Белок г/л**	**Лейкоциты в 1 мкл**	Достоверность различия от пузыря	**Эритроциты в 1 мкл**	Достоверность различия от пузыря	**Бактерии в 1 мкл**	Достоверность различия от пузыря
M ± м	1006,3	p<0,01	1,8 ±0,38	45,5 ±7,45	p<0,01	98,5 ±37	p<0,01	183,3 ±48	p<0,01
Медиана	1005		2,0	40		23		114	
(Q1-Q3)	1004-1006	p<0,01	0,13-2,75	22-58	p<0,01	12-48	p<0,01	42-198	p<0,01
Норма			0	0-18		0-17,5		0-40	

Удельный вес мочи из пораженной почки находился в пределах 1001-1017. У 19 пациентов определялась протеинурия разной степени – концентрация белка от 0,03 до 5 г/л, у 5 наблюдаемых концентрация белка не превышала 0,03 г/л.

При сопоставлении уровня лейкоцитов, эритроцитов и бактерий средние показатели были достоверно выше, чем в моче из мочевого пузыря.

Данной группе детей с односторонним обструктивным мегауретером так же проводилось биохимическое определение уровня альбумина и протеина в моче пораженной почки и мочевого пузыря.

Таблица 14

Сравнительная характеристика уровня протеина, альбумина и креатинина в моче из мочевого пузыря и почки при одностороннем мегауретере

	Протеин г/л			**Альбумин** мг/дл			**Креатинин** ммоль/л		
	Мочевой пузырь	Почка	Достоверность различия	Мочевой пузырь	Почка	Достоверность различия	Мочевой пузырь	Почка	Достоверность различия
M ± м	0,13 ±0,04	0,3 ±0,09	p<0,01	1,94 ±0,65	20,1 ±5,56	p<0,001	1,49 ±0,27	1,81 ±0,40	p>0,01
Медиана	0,08	0,24		1,00	8,4		1,5	1,2	
(Q1-Q3)	0,04-0,10	0,04-0,49	p<0,01	0,88-1,33	1,2-22,5	p<0,01	0,6-2,55	0,8-2,1	p>0,01
Показатели детей группы сравнения									
M ± м	0,08 ±0,01		p<0,01* p<0,01**	0,42 ±0,07		p>0,01* p<0,001 **	1,9 ±0,41		p>0,01* p>0,01 **
Медиана	0,06			0,30			1,19		
(Q1-Q3)	0,05-0,06		p>0,01* p<0,01**	0,20-0,41		p>0,01* p<0,001 **	0,80-1,47		p>0,01* p>0,01 **

Примечание:
* - достоверность различий показателей мочи из мочевого пузыря от группы сравнения,
** - достоверность различий от показателей мочи из почки от группы сравнения

В моче из пораженной почки отмечен значительно более высокий уровень протеина и альбумина, различия статистически высоко достоверны.

Уровень креатинина в моче из почки характеризовался большим разбросом показателей – от 0,5 до 6,56 ммоль/л, при этом следовые концентрации (ниже порога чувствительности метода) отмечены у 6 детей; достоверных различий между показателями мочевого пузыря и почки, а также различий от группы сравнения не выявлено.

4.2.1 Исследования уровня медиаторов иммунных реакций у детей с односторонним обструктивным мегауретером.

Исследование уровня медиаторов иммунных реакций проведено до оперативного лечения у 18 детей данной группы.

В таблице № 15 приведены результаты определения средних показателей провоспалительных цитокинов - IL-8 и G-CSF.

Таблица 15

Сравнительная характеристика уровня IL-8 и G-CSF в моче из мочевого пузыря и почки при одностороннем мегауретере

	IL-8 пг/мл			**G-CSF** пг/мл		
	Мочевой пузырь	Почка	Достоверность различия	Мочевой пузырь	Почка	Достоверность различия
M ± м	87,6 ±36,8	219 ±64,6	p<0,001	10,6 ±2,97	21,8 ±5,5	p<0,01
Медиана	7,28	54,1		2,97	10,3	
(Q1-Q3)	4,34-12,37	25-470	p<0,001	2,5-10,48	5,71-24,4	p<0,01
	IL-8 пг/г креатинина			**G-CSF** пг/г креатинина		
M ± м	4,2 ±1,5	36,8 ±10,0	p<0,001	22,9 ±14,5	36,8 ±10,0	p>0,01
Медиана	3,4	21,0		3,5	7,4	
(Q1-Q3)	1,7-9,0	3,7-52,7	p<0,001	1,6-10,0	2,3-26,5	p<0,01

При сравнении концентрации *IL-8 и G-CSF* в группе детей с односторонним обструктивным мегауретером выявлен значительно высокий уровень обоих медиаторов в моче из пораженной почки. Более высокий уровень IL-8 и G-CSF в моче, выделяемой пораженной почкой, несомненно, характеризует активность текущего локального воспалительного процесса.

При сравнении средних показателей концентрации уромодулина получен достоверно более высокий уровень медиатора в моче из мочевого пузыря.

Таблица 16

Сравнительная характеристика уровня уромодулина в моче из мочевого пузыря и почки при одностороннем мегауретере

	Уромодулин мкг/мл		
	Мочевой пузырь	**Почка**	**Достоверность различия**
M ± м	70,4 ±19,4	47,7 ±15,8	p<0,01
Медиана	23	14	
(Q1-Q3)	7,00-89,1	3,0-38,0	p<0,01

Статистическая обработка результатов определения уровня уромодулина была затруднена большим индивидуальным разбросом показателей, при этом у половины пациентов концентрация уромодулина была выше в мочевом пузыре, у половины – выше в моче из почки.

При сопоставлении уровня уромодулина, нормированного на креатинин, существенных различий в показателях мочи из мочевого пузыря и из почки не выявлено (таблица № 17).

Таблица 17

Сравнительная характеристика уровня уромодулина в моче из мочевого пузыря и почки при одностороннем мегауретере
(концентрация нормированая по креатинину)

	Уромодулин мг/г креатинина		
	Мочевой пузырь	**Почка**	**Достоверность различия**
M ± м	27,6 ± 12,1	24,8 ± 7,6	p>0,01
Медиана	18,7	18,3	
(Q1-Q3)	9,8-35,2	4,4-40,5	p>0,01

При исследовании уровня основного про-склеротического цитокина - *TGF-β* в моче из мочевого пузыря и почки у всех обследованных детей данной группы получены однородно низкие показатели (аналогично группе пациентов с гидронефрозом), у значительной части детей определялись только минимальные его уровни, в связи, с чем подсчет медианы и межквартильного интервала оказался неинформативным, средние показатели приведены в таблице № 18.

Полученные нами низкие показатели отличаются от ряда опубликованных данных других групп исследователей, что, по-видимому, может быть связано с особенностями применявшейся нами тестовой системы; поэтому для корректной трактовки результатов мы провели определение этого медиатора в моче детей группы сравнения.

Показатели здоровых детей также оказались достаточно низкими, статистических различий между группой сравнения и обследованными пациентами не получено, то есть повышения уровня основного про-склеротического медиатора TGF-β в моче обследованных пациентов не отмечено.

Таблица 18

Сравнительная характеристика уровня TGF-β в моче из мочевого пузыря и почки при одностороннем мегауретере

	TGF-β нг/мл		
	Мочевой пузырь	**Почка**	**Достоверность различия**
M ± м	8,1 ± 1,1	11,9 ± 2,9	p>0,01
Группа сравнения	15,5±2,5		p>0,01

При определении уровня *ангиопоэтина* в моче из мочевого пузыря в большинстве проб этот медиатор присутствовал в следовых концентрациях,

только у 5 детей составил 33,47 до 65,18 пг/мл, в среднем по группе 15,6±5,1 пг/мл, вычисление медианы недостовено.

В моче из пораженной почки уровень ангиопоэтина у 6 детей определялся в следовых концентрациях, у 10 детей уровень был более высоким, колебался в значительных пределах – от 12 до 1119 пг/мл, и в среднем составил 103,3±56,5 пг/мл; медиана составила 16,1 пг/мл, межквартильный интервал 0-42 пг/мл.

Такое значительно высокое содержание ангиопоэтина может быть связано с текущим воспалительным процессом, однако с учетом важной роли ангиопоэтина в процессах роста эндотелия его высокий уровень может свидетельствовать в пользу сохранных регенераторных возможностей пораженной почки.

Уровень фоллистатина как основного анаболического и регенераторного фактора в моче секретируемой пораженной почкой при одностороннем мегауретере оказался существенно выше, чем в мочевом пузыре, что вероятно свидетельствует о сохраненных регенераторных способностях паренхимы почки, вовлеченной в патологический процесс.

Таблица 19

Сравнительная характеристика уровня фоллистатина и VEGF-A в моче при одностороннем мегауретере

	Фоллистатин пг/мл			**VEGF-A пг/мл**		
	Мочевой пузырь	**Почка**	**Достоверность различия**	**Мочевой пузырь**	**Почка**	**Достоверность различия**
M ± м	40,9 ±6,47	106,7±17,3	p<0,01	209,2±40	228,6±40,16	p>0,01
Медиана	42,8	108,3		149,3	159,5	
(Q1-Q3)	12,2-59,4	27,7-157,3	p<0,05	89-236	105-245	p>0,01
	Фоллистатин пг/г креатинина			**VEGF-A пг/г креатинина**		
M ± м	28,9 ±9,8	72,8±20,0	p<0,01	108,4±36,9	111,6±20,6	p>0,01
Медиана	17,8	40,0		71,2	88,0	
(Q1-Q3)	7,7-67,1	15,5-185,4	p<0,05	54,4-165,3	45,8-152,7	p>0,01

Высокая концентрация VEGF-A в моче пораженной почки и мочевого пузыря по нашему мнению может быть расценено в пользу его протективного действия и способности эндотелия к регенерации.

При исследовании уровня трансформирующего фактора роста TGF-β в моче из мочевого пузыря и из почки у всех обследованных определены следовые концентрации, характеризующие низкий уровень медиатора.

При проведении корреляционного анализа лабораторных данных у детей с односторонним обструктивном мегауретером при исследовании мочи из мочевого пузыря выявлены следующие взаимосвязи таблица № 20-21.

Таблица 20

Корреляционная связь между лабораторными показателями мочи из мочевого пузыря и пораженной почки при одностороннем обструктивном мегауретере

Моча из мочевого пузыря			**Моча из пораженной почки**		
Показатель	Коэффициент корреляции		Показатель	Коэффициент корреляции	
Количество лейкоцитов и количество эритроцитов	+0,49	p <0,05	Уровень микроальбумина и уровень IL-8	+0,41	p <0,05
Количество лейкоцитов и уровень микроальбумина	+0,57	p <0,05	Уровень микроальбумина и ангиопоэтина	+0,54	p <0,05
Уровень белка и уровень IL-8	+0,69	p <0,05	Уровень микроальбумина и фоллистатина	+0,71	p <0,05
Уровень эритроцитов и уровень фоллистатина	-0,52	p <0,05	Количество лейкоцитов и уровень G-CSF	+ 0,804	p <0,05
Уровень эритроцитов и уровень уромодулина	+0,4	p <0,05	Количество лейкоцитов и уровень IL-8	+ 0,46	p <0,05
Уровень уромодулина и уровень ангиопоэтина	-0,55	p <0,05	Количество лейкоцитов и уровень VEGF	+ 0,63	p <0,05
Уровень ангиопоэтина и уровень фоллистатина	+0,44	p <0,05	Уровень IL-8 и уровень G-CSF	+0,68	p <0,05
Уровень ангиопоэтина и уровень VEGF	-0,551	p <0,05	Уровень IL-8 и уровень фоллистатина	+0,63	p <0,05
Уровень ангиопоэтина и уровень G-CSF	+0,62	p <0,05	Уровень G-CSF и уровень VEGF	+0,71	p <0,05
Уровень ангиопоэтина и уровень IL-8	+0,57	p <0,05	Уровень IL-8 и уровень VEGF	+0,47	p <0,05
Уровень IL-8 и уровень G-CSF	+0,601;	p <0,05			

Таблица 21

Корреляционная связь при сопоставлении лабораторных показателей мочи из мочевого пузыря и пораженной почки при одностороннем обструктивном мегауретере

Показатель	**Коэффициент корреляции**	
Корреляция удельного веса мочи	+ 0,503	p <0,05
Корреляция уровня лейкоцитов	нет	p <0,05
Уровень лейкоцитов (мочевой пузырь) и эритроцитов (почка)	нет	p <0,05
Уровень лейкоцитов (мочевой пузырь) и бактерий (почка)	+ 0,41	p <0,05
Корреляции количества бактерий	нет	p <0,05
Корреляция уровня креатинина	+0,75	p <0,05
Корреляции уровня микроальбумина	+0,475	p <0,05
Корреляция уровня ангиопоэтина	+0,502	p <0,05
Уровень ангиопоэтина в моче из мочевого пузыря и G-CSF почки	+0,62	p <0,05
Уровень ангиопоэтина в моче из мочевого пузыря и IL-8 почки	+0,48	p <0,05
Уровень ангиопоэтина в моче из мочевого пузыря и VEGF почки	+0,60	p <0,05
Корреляция уровня G-CSF	+0,986	p <0,05
Корреляция уровня G-CSF в моче из мочевого пузыря и ИЛ 8 почки	+0,66	p <0,05
Уровень G-CSF в моче из мочевого пузыря и VEGF почки	+0,729	p <0,05
Уровень уромодулина (мочевой пузырь) и ангиопоэтин почки	-0,55	p <0,05
Уровень уромодулина (мочевой пузырь) и белок в моче из почки	+0,55	p <0,05
Корреляция уровня IL-8 (мочевой пузырь) и белка в моче из почки	+0,41	p <0,05
Корреляция уровня IL-8 (мочевой пузырь) и микроальбумина почки	+0,45	p <0,05
Корреляция уровня IL-8 в моче из мочевого пузыря и G-CSF почки	+0,52	p <0,05
Корреляция уровня IL-8 в моче из мочевого пузыря и почки	+0,91	p <0,05
Корреляция уровня IL-8 в моче из мочевого пузыря и VEGF почки	+0,44	p <0,05
Корреляция уровня VEGF в моче из мочевого пузыря и почки	+0,566	p <0,05

Таким образом, у детей с односторонним мегауретером при проведении корреляционного анализа также выявлены положительные связи ряда показателей, характеризующих воспалительные процессы в почке, с уровнем

медиаторов иммунных реакций в моче из мочевого пузыря.

Обращает внимание, что корреляционные связи между показателями активности воспаления, уровнем провоспалительных цитокинов и уровнем факторов ангиогенеза в этой группе также носят положительный характер, что позволяет расценивать изменения продукции медиаторов ангиогенеза как реактивные в ответ на воспалительный процесс.

4.3 Лабораторные исследования в раннем послеоперационном периоде у детей с односторонним обструктивным мегауретером и монолатеральным гидронефрозом.

Лабораторные исследования в ранние сроки после операции проводились у всех детей с обструктивными уропатиями, с целью контроля воспалительных реакций в мочевых путях.

У группы детей с односторонним гидронефрозом на 10-12 сутки после операции, перед проведением цветовой пробы, осуществлялся забор мочи из пиелостомического дренажа пораженной почки.

У наблюдаемых детей с односторонним обструктивным мегауретером проводился анализ мочи на 8-9 сутки после операции, непосредственно перед удалением мочеточникового катетера.

Удельный вес мочи из мочевого пузыря составил в среднем 1007$\pm$1,24 г/л (медиана 1005, Q1-Q3 1003-1007), из почки – 1006+1,0 г/л, л (медиана 1004, Q1-Q3 1003-1006), различий нет. В моче из мочевого пузыря белок методом «сухой химии» не определялся, за исключением 3 детей с показателями 0,1-0,3-0,5 г/л. В моче из почки белок не определялся у 5 детей, у всех остальных присутствовал в количестве от 0,03 до 2 г/л, средний уровень составил 0,42$\pm$0,13г/л, (медиана 0,10, Q1-Q3 0,03-0,50), что достоверно выше, чем в мочевом пузыре и достоверно ниже, чем в почке до оперативной коррекции порока. Данные о количестве лейкоцитов, эритроцитов и бактерий у этой группы детей приведены в таблице № 22; для корректной статистической

обработки приведены данные о показателях мочи этих же детей до оперативного лечения.

Таблица 22

Сравнительная характеристика клеток осадка мочи и количества бактерий в ранние сроки после оперативной коррекции порока

	Лейкоциты в 1 мкл			**Эритроциты** в 1 мкл			**Бактерии** в 1 мкл		
	Мочевой пузырь	Почка	Достоверность различия	Мочевой пузырь	Почка	Достоверность различия	Мочевой пузырь	Почка	Достоверность различия
M ± м	18,5 ±4,5	36,0 ±7,6	p<0,01	10,3 ±2,5	32,6 ±6,7	p<0,005	18,6 ±4,2	54,4 ±11,7	p<0,005
Медиана	8,0	21,0	p<0,01	6,5	22	p<0,01	8,5	42	p<0,01
(Q1-Q3)	3,0-24,0	14-44	p<0,01	2-13	5-49		4-23	23-53	
Показатели этой когорты детей до оперативного лечения									
M ± м	13 ±3	75 ±14	p>0,01* p<0,01 **	15,1 ±7,4	119,0 ±24,4	p>0,01* p<0,001 **	21 ±5,3	253 ±60,4	p>0,01* p<0,001 **
Медиана	6,0	54		3,5	81		14	131	
(Q1-Q3)	3,25-14,25	33-158	p>0,01* p<0,01 **	1-6,75	43-165	p>0,01* p<0,001 **	3-20,5	42,5-346	p>0,01* p<0,05 **
Примечание: * - достоверность различий показателей мочи из мочевого пузыря до и после операции, ** - достоверность различий показателей мочи из почки до и после операции									

В этот период у детей сохраняется «асимметричная» картина (различия статсистически достоверны), в моче из почки больше воспалительных изменений, но в целом в почке картина значительно лучше, чем до операции – уровень лейкоцитов, эритроцитов и бактерий достоверно отличаются от исходных как для гидронефроза, так и для обструктивного мегауретера. Положительная динамика показателей локального воспалительного процесса на этом этапе лечения, вероятно, связана с хорошим оттоком мочи, а также с проведенной активной антибактериальной терапией.

Глава 4.4 Лабораторные исследования при катамнестическом наблюдении в сроки 5-6 месяцев после операции.

Лабораторные исследования проведены у 25 детей из обеих первичных групп с односторонней обструктивной уропатией.

С монолатеральным гидронефрозом катамнестическое обследование прошли 15 детей (6 девочек и 9 мальчиков), с односторонним обструктивным мегауретером 10 наблюдаемых (4 девочки и 6 мальчиков).

Контрольное обследование проводилось через 5-6 месяцев после оперативной коррекции нарушенной уродинамики.

Исследована моча из мочевого пузыря, собранная рутинным способом для общего клинического анализа.

С учетом того, что биологическая роль факторов ангиогенеза и их участие в процессах нормального созревания тканей, процессах регенерации, воспаления и возможно склерозирования на данный момент мало изучены, в трактовке полученных данных мы исходили из клинических результатов обследования детей, которые подтвердили отсутствие воспалительных реакций, нормальные показатели роста и функционирования оперированных органов.

Средние показатели клеточного состава мочи приведены в таблице № 23, все они находятся в пределах нормы. Удельный вес мочи колебался от 1007 до 1014. Умеренная лейкоцитурия отмечена в 2 случаях (68 и 75 клеток в 1 мкл, что соответствует 8-10 в поле зрения), у всех остальных детей показатель в пределах нормы.

Таблица 23

Показатели общего анализа мочи при катамнестическом наблюдении в сроки 5-6 месяцев после операции

	Удельный вес	**Лейкоциты** в 1 мкл	**Эритроциты** в 1 мкл	**Бактерии** в 1 мкл
М ± м	1010,4 ±0,97	10,7±3,8	4,7±0,81	21,4±3,6
Медиана	1008	5,0	4,0	18,5
(Q1-Q3)	1007-1013	2,0-10,0	2,0-6,0	4,0-32,0
Норма		0-18	0-17,5	0-40

Средние показатели определения биохимических показателей мочи приведены в таблице № 24.

Уровень протеина и альбумина в общем анализе мочи при контрольном катамнестическом обследовании у всех наблюдаемых нами детей значительно отличался от значений первичного анализа проведенного до оперативной коррекции уродинамики.

Отмечается многократное уменьшение данных показателей, что свидетельствует о значительном стихании или отсутствии инфекционно-воспалительного процесса в верхних мочевыводящих путях.

Таблица 24

Результаты исследования протеина, альбумина и креатинина мочи при катамнестическом наблюдении в сроки 5-6 месяцев после операции

	Протеин г/л			**Альбумин** мг/дл			**Креатинин** моль/л		
	Мочевой пузырь	Почка	Катамнез (моч.пуз.)	Мочевой пузырь	Почка	Катамнез (моч.пуз.)	Мочевой пузырь	Почка	Катамнез (моч.пуз.)
M ± м			**0,05 ±0,01**			**1,31 ±0,19**			**3,02 ±0,44**
ГН	0,10 ±0,02	0,74 ±0,13	p>0,01*	3,68 ±0,93	43 ±10,0	P<0,01*	2,73 ±0,67	1,31 ±0,26	p>0,01*
ОМУ	0,13 ±0,04	0,3 ±0,09	p<0,001 **	1,94 ±0,65	20,1 ±5,56	p<0,001 **	1,49 ±0,27	1,81 ±0,35	p>0,01 **
Примечание: * - достоверность различий показателей катамнеза от мочи из пузыря до операции **- - достоверность различий показателей катамнеза от мочи из почки до операции									
Медиана			**0,06**			**0,90**			**2,31**
ГН	0,06	0,30		1,55	16,1		1,65	0,96	
ОМУ	0,08	0,24		1,00	8,4		1,5	1,2	
(Q1-Q3)			**0,02-0,08**			**0,88-1,6**			**1,43-3,85**
ГН	0,03-0,13	0,14-1,02	p>0,01*	0,7-3,4	7,3-56,9	p>0,01*	0,8-2,88	0,0-1,31	p>0,01*
ОМУ	0,04-0,10	0,04-0,49	p<0,01 **	0,88-1,33	1,2-22,5	p<0,001 **	0,6-2,55	0,8-2,1	p>0,001 **
Примечание: * - достоверность различий показателей катамнеза от мочи из пузыря до операции **- - достоверность различий показателей катамнеза от мочи из почки до операции									
Показатели здоровых детей группы сравнения									
M ± м	0,08 ±0,01		p>0,01 ***	0,42 ±0,07		p<0,01 ***	1,9 ±0,41		p>0,01 ***
Медиана	0,06			0,30			1,19		
(Q1-Q3)	0,05-0,06		p>0,01 ***	0,20-0,41		p<0,001 ***	0,80-1,47		p>0,01 ***
Примечание: *** - достоверность различий показателей группы сравнения от катамнеза									

При определении концентрации медиаторов иммунных реакций в моче при катамнестическом наблюдении через 5-6 месяцев после операции отмечена динамика ряда показателей. Данные об уровне провоспалительных цитокинов приведены в таблице № 25.

Таблица 25

Сравнительная характеристика уровня IL-8 и G-CSF в моче при катамнестическом наблюдении в сроки 5-6 месяцев после операции

	IL-8 пг/мл				**G-CSF** пг/мл			
	Мочевой пузырь	почка	Катамнез (моч.пуз.)	Досто-верность различия	Мочевой пузырь	почка	Катамнез (моч.пуз.)	Досто-верность различия
M ± м ГН	27,5 ±8,9	251,5 ±48,9	**57,0 ±12,8**	Почка /катамнез Для ГН и ОМУ p<0,01	7,4 ±1,47	17,2 ±3,0	**14,2±2,1**	Для всех показателей ГУ и ОМУ p>0,01
ОМУ	87,6 ±36,8	219 ±64,6		Пузырь /катамнез Для ГН и ОМУ p>0,01	10,6 ±2,97	21,8 ±5,5		
Медиана ГН ОМУ	11,25 7,28	105,1 54,1	**41**		4,8 2,97	10,0 10,3	**11,5**	
(Q1-Q3) ГН	5-22	16,5-451,6	**12,0-62**	Почка /катамнез Для ГН p<0,01 для ОМУ p<0,001	3,11-5,6 2,5-0,48	5,6-22,1 5,7-24,4	**5,7-21,0**	Для всех показателей ГУ и ОМУ p>0,01
ОМУ	4,34-12,37	25-470		Пузырь /катамнез Для ГН и ОМУ p>0,01				

При сравнении концентрации IL-8 у детей в отдаленные послеоперационные сроки отмечается отчетливое снижение уровня этого провоспалительного медиатора по сравнению с уровнем в почке на стороне поражения. При оценке уровня гранулоцитарного колонистимулирующего

фактора отмечена умеренная тенденция к снижению по сравнению с уровнем в моче из пораженной почки, отличий от показателей мочи из мочевого пузыря у детей с гидронефрозом и мегауретером не выявлено. Такая динамика показателей может быть расценена как признак стихания воспалительного процесса в собирательной системе почек и мочеточника.

При сопоставлении уровня IL-8 и G-CSF, скорригированного на уровень креатинина (таблица № 26), динамика уровня IL-8 аналогична изменениям концентрации; для G-CSF существенной динамики по сравнению с его уровнем у больных гидронефрозом не отмечено, но зарегистрировано значительное снижение уровня в моче больных с мегауретером (по отношению к моче из мочевого пузыря и из почки).

Таблица 26

Сравнительная характеристика уровня IL-8 и G-CSF в моче в сроки 5-6 месяцев после операции (с коррекцией на экскрецию креатинина)

	IL-8 пг/г креатинина			
	Мочевой пузырь	Почка	Катамнез (моч.пуз.)	p (почка - катамнез)
M ± м			**19,8±5,1**	
ГН	10,36±3,8	73,3±18,0		p<0,001
ОМУ	4,2±1,5	36,8±10,0		p<0,001
Медиана			**11,4**	
ГН	1,63	19,1		
ОМУ	3,4	21,0		
(Q1-Q3)			**6,5-24,9**	
ГН	1,0-5,9	2,4-118,0		
ОМУ	1,7-9,0	3,7-52,7		
	G-CSF пг/г креатинина			
	Мочевой пузырь	Почка	Катамнез (моч.пуз.)	p(почка/ катамнез)
M ± м			**6,4±0,9**	
ГН	3,04±0,67	8,25±1,95		p>0,01
ОМУ	22,9±14,5	36,8±10,0		p<0,01
Медиана			**4,1**	
ГН	2,18	4,46		
ОМУ	3,5	7,4		
(Q1-Q3)			**3,7-8,7**	
ГН	0,68-4,44	2,7-11,6		
ОМУ	1,6-10,0	2,3-26,5		

Данные об определении уровня уромодулина в катамнезе приведены в таблице № 27, для сравнения в таблицу внесены данные первичного обследования.

Таблица 27

Сравнительная характеристика уровня уромодулина в моче при катамнестическом наблюдении в сроки 5-6 месяцев после операции

	Уромодулин мкг/мл		
	Мочевой пузырь (до операции)	**Почка (до операции)**	**Катамнез (моч.пузырь)**
М ± м ГН ОМУ	 97 ± 13 70,4 ±19,4	 44,8 ± 9,5 47,7 ±15,8	**35,5±6,8**
Медиана ГН ОМУ	 93,3 23	 30,1 14	**21**
(Q1-Q3) ГН ОМУ	 20-116 7,00-89,1	 12-56 3,0-38,0	**10-43**

Средняя концентрация уромодулина в катамнезе не имела значимых различий от уровня в почке до оперативного лечения (как у детей с гидронефрозом, так и при мегауретере). Сопоставление концентрации уромодулина в катамнезе позволяет подтвердить выявленное до операции повышение его уровня в мочевом пузыре.

При анализе концентрации уромодулина, нормированной по креатинину мочи, получены следующие данные (таблица № 28).

Такой способ анализа вычленил особенно значимое повышение уровня уромодулина в мочевом пузыре при одностороннем гидронефрозе до оперативного лечения. При одностороннем обструктивном мегауретере уровень уромодулина, нормированный на креатинин, не имел различий между

мочевым пузырем и почкой, но уровень в катамнезе оказался существенно ниже. Такая динамика не противоречит предположению о более разлитом воспалительном процессе у детей с мегауретером (сглажены различия между нижними мочевыми путями и лоханкой).

Таблица 28

Сравнительная характеристика уровня уромодулина в моче при катамнестическом наблюдении в сроки 5-6 месяцев после операции (с коррекцией на экскрецию креатинина)

	Уромодулин мг/г **креатинина**		
	Мочевой пузырь	**Почка**	**Катамнез (моч.пузырь)**
М ± м ГН ОМУ	 42,8 ± 8,5 27,6 ± 12,1	 10,1 ±1,8 24,8 ± 7,6	12,05 ± 1,99
Медиана ГН ОМУ	 42 18,7	 8,38 18,3	9,55
(Q1-Q3) ГН ОМУ	 11,7-82,8 9,8-35,2	 5,4-11,1 4,4-40,5	4,20-18,24

Мы предполагаем, что выявленное при первоначальном обследовании повышение уровня уромодулина вероятно имеет реактивный характер и может быть одним из важных механизмов, блокирующих развитие воспалительной реакции.

Результаты определения уровня факторов ангиогенеза при катамнестическом наблюдении приведены в таблице № 29 и 30.

Уровень фоллистатина в катамнезе у детей, оперированных по поводу гидронефроза, не отличался от показателей мочи из мочевого пузыря и был достоверно ниже, чем показатель в пораженной почке. У детей с обструктивным мегауретером уровень фоллистатина в мочевом пузыре в

катамнезе был достоверно выше, чем в мочевом пузыре до лечения, и не отличался от уровня в почке. После коррекции концентрации фоллистатина на уровень креатинина для гидронефроза получены те же закономерности, для мегауретера в катамнезе отмечена только тенденция с снижению уровня по сравнению с исходным уровнем в моче из почки.

Таблица 29

Сравнительная характеристика уровня фоллистатина и VEGF в моче в сроки 5-6 месяцев после операции

	Фоллистатин пг/мл				**VEGF пг/мл**			
	Мочевой пузырь	почка	Катамнез (моч.пуз.)	Достоверность различия	Мочевой пузырь	почка	Катамнез (моч.пуз.)	Достоверность различия
М ± м ГН ОМУ	 84,2 ±1,5 40,9 ±6,47	 214,5 ±30,5 106,7 ±17,3	**92,3 ±16,6** p>0,01	Почка /катамнез Для ГН p>0,01 для МУ p<0,01 Пузырь /катамнез Для ГН и МУ p>0,01	 228,9 ±26,7 209,2 ±40	 295,5 ±47,6 228,6 ±40,16	**183,7 ±31,1**	Для всех показателей ГУ и МУ p>0,01
Медиана ГН МУ	 54,5 50,6	 150,6 116,2	**53.3**		 200,2 149,3	 162,7 159,5	**151,2**	
(Q1-Q3) ГН ОМУ	 19,6-112 18,3-75,8	 76,1-247,7 38-164,7	**38,8-141,3**	Почка /катамнез Для ГН p>0,01 для МУ p<0,01 Пузырь /катамнез Для ГН p>0,01 для МУ p>0,01	 81,4-342,7 89-236	 69,4-460,1 105-245	**105-187**	Для всех показателей ГУ и МУ p>0,01

Таблица 30

Сравнительная характеристика уровня фоллистатина и VEGF-A в моче в сроки 5-6 месяцев после операции (с коррекцией на экскрецию креатинина)

Фоллистатин пг/г креатинина				
	Мочевой пузырь	**Почка**	**Катамнез (моч.пузырь)**	**p(почка/ катамнез)**
M ± м			**39,8±8,5**	
ГН	52,4±14,0	105,7±28,0		p<0,001
ОМУ	28,9 ±9,8	72,8±20,0		p<0,01
Медиана			**21,4**	
ГН	20,5	50,0		
ОМУ	17,8	40,0		
(Q1-Q3)			**11,5-43,9**	
ГН	7,8-59,5	21,2-208,7		p<0,05
ОМУ	7,7-67,1	15,5-185,4		p>0,05
	VEGF-A пг/г креатинина			
	Пузырь	Почка	Катамнез	p(почка/ катамнез)
M ± м			**68,9±11,8**	
ГН	106,0±19,0	119,0±28,7		p<0,01
ОМУ	108,4±36,9	111,6±20,6		p<0,01
Медиана			**59,1**	
ГН	58,5	46,3		
ОМУ	71,2	88,0		
(Q1-Q3)			**26,4-86,7**	
ГН	36,1-158,0	15,7-168,0		p>0,01
ОМУ	54,4-165,3	45,8-152,7		p<0,01

При определении уровня фактора роста сосудистого эндотелия в моче у детей с монолатеральным гидронефрозом и односторонним мегауретером в сроки 5-6 месяцев после оперативной коррекции порока статистически значимых изменений не выявлено. При сопоставлении показателей после коррекции на уровень креатинина в данном случае (так же как при проведении

такой обработки для всех прочих показателей) отмечен значительный разброс данных, что существенно снизило качество статистической обработки. При анализе данных непараметрической статистики достоверных различий с показателями до операции не получено.

Стабильный уровень данного медиатора вероятно отражает сохранные способности тканей к росту и регенерации.

При корреляционном анализе результатов лабораторных исследований в сроки наблюдения 5-6 месяцев после оперативного лечения выявлен ряд достоверных корреляционных связей:

- положительная корреляция уровня уромодулина мочи с возрастом пациента (r= 0,43).
- положительная корреляция количества эритроцитов в 1 мкл с содержанием бактерий (r= 0,47) и концентрации альбумина мочи с количеством эритроцитов (r= 0,45);
- положительная корреляция удельного веса мочи с уровнем белка (общий протеин, r= 0,62); удельного веса мочи с концентрацией уромодулина (r= 0,45); а также корреляция уровня протеина с концентрацией уромодулина (r= 0,42);
- положительная корреляция уровня фоллистатина с концентрацией альбумина мочи (r= 0,74).

Таким образом, при анализе лабораторных показателей, полученных при катамнестическом наблюдении, отмечена нормализация уровня лейкоцитов и эритроцитов мочи, отсутствие значимой бактериурии, значительное снижение уровня альбумина по сравнению с исходным уровнем в моче из мочевого пузыря и из почки, как у детей с гидронефрозом, так и у детей с мегауретером, отчетливое снижение уровня интерлейкина 8 по сравнению с уровнем в моче из почки до операции как у детей с гидронефрозом, так и у детей с мегауретером, снижение уровня уромодулина по сравнению с содержанием в моче из почки до

оперативного лечения гидронефроза. Такая картина является лабораторным подтверждением купирования локального воспалительного процесса, выявленного у наших пациентов до оперативного лечения.

Умеренное снижение уровня фоллистатина по сравнению с мочой из лоханки почки до операции как у детей с гидронефрозом, так и у детей с мегауретером (при сохранении его показателей на уровне мочи из мочевого пузыря до операции), сохранение достаточно высокого уровня фактора роста сосудистого эндотелия при катамнестическом наблюдении с нашей точки зрения свидетельствует в пользу хороших регенераторных возможностей тканей обследованных нами детей.

Глава 5: Обсуждение полученных результатов

Ранняя диагностика монолатеральных, обструктивных уропатий у детей является одной из наиболее значимых задач в практической урологии.

В последние годы стала актуальной проблема формирования нефросклероза у детей при разной урологической патологии. В связи с этим появились новые высокотехнологичные методы обследования.

Одним из современных методов определения активности формирования структурных повреждений почечной ткани при односторонних обструктивных уропатий у детей, является анализ качественного состава осадка мочи из пораженной почки и мочевого пузыря, а так же оценка биомаркеров склеротического процесса.

Исходя их этого, решение важных задач по изучению формирования нефросклероза при односторонних обструктивных уропатиях у детей, необходимо для разработки оптимальной тактики лечение и своевременной коррекции порока, что определяет цель нашей работы: *установить влияние нарушения уродинамики на процессы воспаления, склерозирования и регенерации почечной ткани при односторонних обструктивных уропатиях у детей.*

Для осуществления указанной цели были решены следующие задачи:

1. Определить различия форменных элементов мочи в пораженной почке и мочевом пузыре при различных видах монолатеральных обструкций и охарактеризовать их клиническое значение.

2. Определить взаимосвязь между клеточным составом мочи и уровнем медиаторов воспаления и факторов склерозирования пораженной почки.

3. Оценить динамику комплекса показателей клеточного состава и количество бактерий мочи в пораженной почке до и в ранние сроки после оперативного лечения.

4. Оценить динамику клеточного состава мочи и уровень медиаторов воспаления в катамнезе.

5. Оптимизировать тактику хирургического лечения больных с монолатеральной обструкцией.

В соответствии с задачами диссертационной работы было обследовано 90 детей. Из них 65 больных с различными формами обструктивных уропатий (48 мальчиков и 17 девочек) и 25 детей контрольной группы. Возраст обследуемых варьировал от 2 месяцев до 10 лет.

В соответствии с формой обструкции, выявленной при обследовании, все наблюдаемые были разделены на 2 группы: первую группу составили дети с односторонним гидронефрозом (41 ребенок), вторую с односторонним обструктивным мегауретером (24 пациента). Количество проведенных исследований составило 65.

Исследование анамнеза заболевания детей с односторонним обструктивным мегауретером, выявило, что у всех детей расширение собирательной системы и мочеточника диагностировано пренатально, после рождения данные проведенного УЗИ подтвердились.

Исследование анамнеза пациентов с монолатеральным гидронефрозом выявило, что у 68% детей расширение верхних мочевыводящих путей диагностировано пренатально, у 32% после рождения при проведении

плановой ультразвуковой диагностики.

Основной причиной госпитализации и обследования пациентов данной группы, в большинстве случаев являлись транзиторые боли в животе, выявленные у детей более старшего возраста.

У новорожденных детей и детей младшего возраста причиной обследования являлось выявленное значительное расширение верхних мочевых путей при антенатальной ультразвуковой диагностики.

Нами проведено 65 операций по восстановлению нарушенной уродинамики (таблица № 31). В зависимости от вида односторонней обструкции, использовались различные методики хирургического лечения.

Таблица 31

Виды оперативного лечения у детей с односторонними обструктивными уропатиями

Методики хирургического лечения	**Количество исследуемых детей**		**Всего**
	мальчики	**девочки**	
Бужирование ЛМС со стентированием	9	4	13
Пластика лоханочно-мочеточникового сегмента по Hynes-Anderson	19	9	28
Операция по Politano-Leadbetter	20	4	24
Итого	48	17	65

У 13 наблюдаемых с гидронефрозом II стадии, 9 из которых составили мальчики и 4 девочки, выполнялось эндоскопическое бужирование ЛМС с последующей установкой наружного мочеточникового стента.

Открытый оперативный доступ нами выполнен 28 детям с III стадией одностороннего гидронефроза. Из которых 19 составили мальчики, и 9 девочек. Проводилась пластика лоханочно-мочеточникового сегмента по методике Hynes-Anderson.

При лечение детей с односторонним обструктивным мегауретером нами использовался открытый оперативный доступ.

Операцией выбора у данной группы пациентов, являлось формирование уретеронеоцистоанастомоза по методике Politano-Leadbetter.

Через 6 месяцев после оперативной коррекции нарушенной уродинамики, с целью оценки результата лечения, дети госпитализировались для проведения контрольного лабораторного и рентгеноурологического обследования. Обследованы 25 детей из обеих первичных групп с односторонней обструктивной уропатией.

С монолатеральным гидронефрозом катамнестическое обследование прошли 15 детей (5 девочек и 7 мальчиков с III стадией, 1 девочка и 2 мальчика со II стадией), с односторонним обструктивным мегауретером обследовано10 детей (4 девочки и 6 мальчиков).

При проведении контрольного клинического обследования, положительный результат хирургического лечения отмечен у всех детей в группе с односторонним гидронефрозом, подтвержденный данными УЗИ почек и рентгенологическими исследованиями.

Обследование группы детей с односторонним, обструктивным мегауретером выявило наличие 2 детей (1 мальчик и 1 девочка) из 24 оперированных с сохраняющимся расширением нижней и средней трети мочеточника на стороне поражения.

Осложнений в виде пузырно-мочеточникового рефлюкса при проведении контрольной МЦУГ выявлено не было ни в одном случае.

Всем детям проводилось определение концентрации изучаемых нами биомаркеров в моче.

При обследовании и подготовке к оперативному лечению у детей с монолатеральным гидронефрозом и мегауретером исследованы пробы мочи из мочевого пузыря из пораженной почки.

При сопоставлении показателей общего анализа мочи, биохимического определения альбумина и иммунологического исследования содержания комплекса цитокинов и факторов ангиогенеза выявлен ряд патогенетически значимых различий.

Показатели общего анализа мочи (удельный вес, скрининг содержания белка методом «сухой химии», количество лейкоцитов, эритроцитов и бактерий в 1 мкл мочи) в материале, собранном из мочевого пузыря, в целом соответствовали норме.

Моча из почки характеризовалась значительными изменениями – наличием протеинурии, высоким содержанием лейкоцитов, эритроцитов, бактерий (бактериурия подтверждена высокой частотой высева патологической флоры), что явилось подтверждением текущего локального воспалительного процесса в почке при монолатеральном гидронефрозе и при мегауретере.

Важно, что клинические и «рутинные» лабораторные признаки такого локального воспаления практически отсутствовали у большинства детей.

Определение уровня провоспалительных цитокинов *IL-8 и G-CSF* отмечен достоверно более высокий уровень обоих медиаторов в моче из почки (у детей обоих групп, выше при монолатеральном гидронефрозе), более высокий уровень уромодулина в моче из мочевого пузыря и низкий его уровень в почке (изменения более выражены у детей с гидронефрозом).
Перечисленный комплекс изменений медиаторов иммунных реакций подтверждает наличие текущего воспалительного процесса в почке.

Определение концентрации основного просклеротического цитокина - TGF-β – показало низкий уровень данного медиатора у обследованных групп детей.

Определение концентрации факторов ангиогенеза выявило значительное повышение уровня ангиопоэтина и фоллистатина в моче из почки при однородно высоком уровне фактора роста сосудистого эндотелия.

При проведении корреляционного анализа выявлен ряд положительных связей показателей воспаления и ангиогенеза, что позволяет расценивать изменения продукции медиаторов ангиогенеза как реактивные в ответ на воспалительный процесс.

В раннем послеоперационном периоде у обследованных детей обоих групп при раздельном исследовании мочи из мочевого пузыря и почки отмечено сохранение «асимметричной» картины клеточного состава с положительной динамикой показателей воспаления в почке.

При катамнестическом наблюдении в сроки 5-6 месяцев после оперативного лечения отмечена нормализация уровня лейкоцитов и эритроцитов мочи, отсутствие значимой бактериурии, значительное снижение уровня микроальбумина по сравнению с исходным уровнем в моче из мочевого пузыря и из почки, как у детей с гидронефрозом, так и у детей с мегауретером, отчетливое снижение уровня IL-8 по сравнению с уровнем в моче из почки до операции как у детей с гидронефрозом, так и у детей с мегауретером, снижение уровня уромодулина по сравнению с содержанием в моче из почки до оперативного лечения гидронефроза.

Такая картина безусловно является лабораторным подтверждением купирования локального воспалительного процесса, выявленного у наших пациентов до оперативного лечения.

Умеренное снижение уровня фоллистатина по сравнению с мочой из лоханки почки до операции как у детей с гидронефрозом, так и у детей с обструктивным мегауретером (при сохранении его показателей на уровне мочи из мочевого пузыря до операции), сохранение достаточно высокого уровня VEGF-A при катамнестическом наблюдении с нашей точки зрения свидетельствует в пользу хороших регенераторных возможностей тканей обследованных нами детей. С учетом комплексной оценки клинических

данных, результатов инструментального обследования и определения медиаторов ангиогенеза и TGF-β данных за развитие процессов склерозирования у обследованных пациентов не выявлено.

Выводы:

1. При одностороннем гидронефрозе и одностороннем мегауретере, нарушение уродинамики сопровождается локальным воспалением мочевых путей на стороне поражения, которое подтверждается высоким уровнем белка, лейкоцитов, эритроцитов и бактерий в моче на стороне обструкции: средняя концентрация белка составила 0,74±0,13 г/л при гидронефрозе и 0,3±0,09 г/л при мегауретере; медиана числа лейкоцитов оказалась 74/мкл при одностороннем гидронефрозе и 45, 5/мкл при одностороннем мегауретере (верхняя граница нормы 20/мкл), медиана числа эритроцитов - 130/мкл и 98,5/мкл соответственно (верхняя граница нормы также 20/мкл); медиана числа бактерий - 203/мкл при одностороннем гидронефрозе и 183/мкл при одностороннем мегауретере (верхняя граница нормы 40 в 1 мкл). Установлено, что локальное воспаление не может быть выявлено с помощью общего анализа мочи, собранного из мочевого пузыря.

2. Нарушение уродинамики и локальное воспаление при монолатеральной обструкции сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов IL-8 и G-CSF (уровень IL-8 в моче из пораженной почки при одностороннем гидронефрозе в 9 раз выше, при одностороннем мегауретере в 2,5 раза выше, чем в пробах общей мочи; уровень G-CSF в моче из пораженной почки в 2-2,3 раза выше как при ГН, так и при МУ), факторов тканевой регенерации и ангиогенеза – фоллистатина и ангиопоэтина; а также уменьшением экскреции уромодулина, которое способствует поддержанию бактериурии.

3. Оперативная коррекция уродинамики в сочетании с антибактериальной терапией при монолатеральном гидронефрозе и обструктивном мегауретере приводит к купированию воспалительного процесса уже в ранние сроки после

операции: в течение 7-10 дней отмечается значимое снижение уровня лейкоцитов (медиана 36/мкл), эритроцитов (медиана 32,6/мкл) и бактерий (медиана 54/мкл). У большинства больных через 5-6 месяцев после оперативного лечения достигается купирование воспалительного процесса.

4. Уменьшение активности воспалительного процесса сопровождается поэтапным снижением и последующей нормализацией количества лейкоцитов, эритроцитов, бактерий в моче, а также снижением концентрации провоспалительных цитокинов IL-8 и G-CSF; наиболее значимая динамика отмечена для IL-8, медиана концентрации которого составила через 5-6 месяцев после операции 57 пг/мл при исходных показателях 251,5 пг/мл при одностороннем гидронефрозе и 219 пг/мл при одностороннем мегауретере.

5. Почка на стороне поражения сохраняет способность к регенерации ткани, о чем свидетельствует повышение уровня фоллистатина в моче, полученной из лоханки этой почки (медиана концентрации фоллистатина при одностороннем гидронефрозе составила 241,5 пг/мл, при одностороннем мегауретере - 106,7 пг/мл, что в 2,5-2,6 раза превышает уровень в пробе общей мочи при этих заболеваниях). Сохранные регенераторные возможности подтверждаются также стабильным уровнем фактора роста сосудистого эндотелия VEGF-A, что может являться прогностически благоприятным признаком регенераторных возможностей паренхимы на стороне поражения.

6. При односторонней обструктивной уропатии (одностороннем гидронефрозе, одностороннем обструктивном мегауретере) у детей в возрасте до 10 лет, несмотря на нарушение уродинамики и локальное воспаление, не повышается ренальный синтез просклеротического фактора TGF-β, что позволяет считать риск склерозирования паренхимы пораженной почки минимальным.

7. При выявлении монолатерального гидронефроза или обструктивного мегауретера первым этапом необходимо проведение курса антибактериальной и противовоспалительной терапии в течение месяца, а при отсутствии положительной динамики - решение вопроса об оперативном лечении.

Практические рекомендации:

У детей с монолатеральной обструкцией мочевых путей локальное воспаление в пораженной почке может проявляться симптомами инфекции неясного происхождения при нормальных анализах мочи, полученной из мочевого пузыря, что необходимо учитывать при подготовке больных к оперативному лечению.

С целью улучшения результатов лечения у детей с монолатеральной обструкцией проведение антибатериальной терапии необходимо начинать в предоперационном периоде.

В случае неэффективности антибактериальной терапии при гидронефрозе II стадии, первым этапом оперативного лечения может быть бужирование лоханочно-мочеточникового сегмента с последующим стентированием, с обязательной оценкой эффективности в течение 4-6 месяцев, а при отсутствии положительной динамики - решать вопрос о проведении резекционной пиелопластики.

Список литературы:

1. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Ким Л.Б., Пауль Г.А. Влияние терапии фозиноприлом на обмен коллагена и протеогликанов у больных сахарным диабетом 1-го типа с начальными стадиями нефропатии// Бюллетень СО РАМН – 2007 - №3 – С. 180-185
2. Богданова Н.А., Кириллов В.И. Диагностическое значение уропротеинограммы у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом // Нефрология. – 2012. №1. – С. 48-53.
3. Вялкова А.А. Хроническая болезнь почек в педиатрической нефрологии (региональные аспекты)// Актуальные проблемы детской нефрологии: материал междун. школы и науч. - практ. конф. по детской нефрологии: Оренбург, 2010 - С. 63-75
4. Вялкова А.А., Зорин И.В. Роль трансформирующего фактора роста-β в формировании и прогрессировании интерстициального фиброза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом// Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН – 2013.
5. Зорин И.В. Прогнозирование инициации интерстициального повреждения почек у детей с ПМР// Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН – 2014.
6. Зорин И.В., Вялкова А.А. Изменения параметров внутрипочечной гемодинамики у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией// Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН – 2013 - №4.
7. Зорин И.В., Вялкова А.А., Бажитова Н.Н. Структурные и функциональные изменения почек у детей с пузырно-мочеточниковым

рефлюксом и рефлюкс-нефропатией// Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН - 2013 - №2.

8. Зорин И.В., Вялкова А.А., Буракова А.И., Мирошниченко А.Г. Ранняя диагностика структурных изменений почек при развитии рефлюкс-нефропатии у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом// Практическая медицина.
9. Зоркин С.Н., Хворостов И.Н., Смирнов И.Е., Дворяковский И.В. Патогенетические основы формирования и принципы лечения обструктивных уропатий у детей. Монография – М.: Педиатръ, 2013 – 184 с.
10. Исаков Ю.Ф., Дронов А.Ф. Детская хирургия. Национальное руководство - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 – 1164 с.
11. Каприн А.Д., Фомин Д.К., Яцык С.П., Башмаков В.А. Радионуклидная диагностика рефлюкс-нефропатии у детей// Вестник Российского Научного Центра рентгенорадиологии Минздрава России - 2007 - №7.
12. Маковецкая Г.А., Мазур Л.И. и др. Дети с терминальной почечной недостаточностью на хронической диализной терапии - специфическая группа диспансерного наблюдения// Актуальные проблемы детской нефрологии: матер. Междунар. школы и науч.-практ. конф. по детской нефрологии: Саратов, 2010 - С. 381-382
13. Маслякова Г.Н., Россоловский А.Н., Напшева А.М. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как фактор прогрессирования хроническ ой болезни почек//Бюллетень медицинских Интернет ‑ конференций – 2014 - № 1 – С. 81-83
14. Молчанова Е.А., Валов А.Л. Результаты формирования регистра хронической почечной недостаточности у детей в 2000–2002 гг.// Нефрология и диализ – 2004 - №3 – С. 221-225
15. Морозов Д.А., Моррисон В.В., Морозова О.Л., Лакомова Д.Ю. Патогенетические основы и современные возможности ранней диагностики нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым

рефлюксом // Саратовский научно-медицинский журнал – 2011 - №1 - С. 151-157.

16. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е. и др. Цитокины в формировании рефлюкс-нефропатии у детей// Нефрология и диализ – 2003 - № 5 – С. 207-211.
17. Паунова С.С., Петричук С.В., Кучеренко А.Г. Медиаторы воспаления и фиброгенеза у детей с инфекцией мочевой системы// Педиатрия – 2008 - № 3 - С. 17-22
18. Строцкий А.В, Юшко Е.И., Дубров В.И. Профилактика формирования и прогрессирования хронической болезни почек у детей, ассоциированной с первичным обструктивным мегауретриром и пиелонефритом// ARS medica – 2013 - № 5 - С.251- 257
19. Таболин В.А., Вербицкий В.И., Думова С.В. и др. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и рефлюкс-нефропатия у детей раннего возраста (особенности клиники, новые технологии и рациональная организцаия лабораторно-инструментального обследования и катамнестического наблюдения): методические рекомендации – М., 2004 – 20 с.
20. Томилина Н.А., Багдасарян А.Р. Механизмы нефросклефоза; фармакологическая ингибиция внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата (Обзор литературы)// Нефрология и диализ – 2004 - № 3 – С. 226-234
21. Фомин Д.К., Яцык С.П., Лепаева Т.В., Агапов Е.Г., Борисова О.А., Назаров А.А. Особенности развития нефросклероза у детей при обструктивных уропатиях по данным статической нефросцинтиграфии// Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России – 2008 - №8.

22. Хворостов И.Н. Патогентические основы формирования и принципы лечения обструктивных уропатий у детей: диссертация ... доктора медицинских наук - Москва, 2006 - 217 с.
23. Хворостов И.Н., Зоркин С.Н., Смирнов И.Е. Механизмы формирования и особенности диагностики обструктивных уропатий у детей// Вопросы современной педиатрии – 2005 - №1 – С. 62-66
24. Хрущева Н.А. Ультразвуковое допплеровское исследование почек в диагностике рефлюкс-нефропатии у детей// Материалы IV российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» - М., 2005 - С. 236
25. Шарков С.М., Яцык С.П., Фомин Д.К., Ахмедов Ю.М. Обструкция вырхних мочевых путей у детей. Союз педиатров России, Научный центр здоровья детей. Москва 2012.
26. Шарков С.М., Цыгина Е.Н., Марков Б.А., Ахмедов Ю.М. Структурные изменения в контрлатеральной почке при различных стадиях одностороннего гидронефроза у детей. «Детская хирургия». 1999. № 4. С. 30-32.
27. Яцык П.К., В. Звара., Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей. «Медицина» Москва 1990.
28. Яцык С.П., Иммунологическая и радиоизотопная оценка состояния почек и мочевых путей при обструктивных уропатиях у детей и подростков. Москва 2005.
29. Advani A. Vascular endothelial growth factor and the kidney: something of the marvellous // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2014. – Vol. 23(1). – P.87-92.
30. Agarwal R. Proinflammatory effects of oxidative stress in chronic kidney disease: role of additional angiotensin II blockade// Am J Physiol Renal Physiol – 2003 - Vol 284 – P. F863– F869
31. Agostiniani R., Mariotti P. The natural history of vesicoureteral reflux// The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine – 2011 - Vol 24 – P. 2-3

32. Alberti C. Congenital ureteropelvic junction obstruction: physiopathology, decoupling of tout court pelvic dilatation-obstruction semantic connection, biomarkers to predict renal damage evolution// European Review for Medical and Pharmacological Sciences – 2012 - Vol 16 - P. 213-219
33. Al-Awadi K.A., Abdul-Halim H., Kehinde E.O., Al-Tawheed A. Steinstrasse: a comparison of incidence with and without J stenting and the effect of J stenting on subsequent management // BJU Int. 1999. - Vol. 84. - N 6. - P. 618-621.
34. Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P., Yoshikawa N. Pediatric Nephrology - Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009 – 2058 p.
35. Aydin M., Ozkok E., Ozturk O. et al. Relationship between interleukin-8 and the oxidant-antioxidant system in end-stage renal failure patients // Exp Clin Transplant. – 2007. – Vol. 5(1). – P.610-3.
36. Bartoli F., Penza R., Aceto G. et al. Urinary epidermal growth factor, monocyte chemotactic protein-1, and β2-microglobulin in children with ureteropelvic junction obstruction// Journal of Pediatric Surgery – 2011 - Vol 46 – P. 530–536
37. Becker A., Baum M. Obstructive uropathy// Early Human Development -2006 - Vol 82 – P. 15—22
38. Bichler K.H., Ideler V., Harzmann R. Uromucoid excretion in normal individuals and stone formers // Curr Probl Clin Biochem. – 1979. – Vol. (9). – P.309–324.
39. Bosoteanu M., Bosoteanu C. et al. Etio-pathogenic and morphological correlations in congenital hydronephrosis// Rom J Morphol Embryol – 2011 - Vol 52 – P. 129–136
40. Brakeman P. Vesicoureteral Reflux, Reflux Nephropathy, and End-Stage Renal Disease// Advances in Urology – 2008 – Vol. 2008 - ID 508949
41. Brunskill N., Hayes C., Morrissey J. et al. Changes in lipid environment decrease Na, K-ATPase activity in obstructive nephropathy// Kidney Int – 1991 - Vol 39 – P. 843

42. Burt L.E., Forbes M.S., Thornhill B.A. et al. Renal vascular endothelial growth factor in neonatal obstructive nephropathy. II. Exogenous VEGF // Am J Physiol Renal Physiol. – 2007b. – Vol. 292(1). – P.168-74.
43. Burt L.E., Forbes M.S., Thornhill B.A. et al. Renal vascular endothelial growth factor in neonatal obstructive nephropathy. I. Endogenous VEGF // Am J Physiol Renal Physiol. – 2007a. – Vol. 291. – P. 158–F167.
44. Butt M.J., Tarantal A.F., Jimenez D.F., Matsell D.G. Collecting duct epithelial-mesenchymal transition in fetal urinary tract obstruction// Kidney Int – 2007 - Vol 72 – P. 936– 944
45. Carr M.C., Peters C.A., Retik A.B., Mandell J. Urinary levels of the renal tubular enzyme N-acetyl-β-D-Glucosaminidase in unilateral obstructive uropathy// J Urol – 1994 - Vol 151 – P. 442–445
46. Chand D.H. et al. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis// J Urol 2003 - Vol 170 – P. 1548–1550
47. Chang F.C., Lin S.L. The role of angiopoietin-2 in progressive renal fibrosis // J Formos Med Assoc. – 2013. – Vol. 112(4). – P.175-6.
48. Chen J.J. et al. Infant vesicoureteral reflux: a comparison between patients presenting with a prenatal diagnosis and those presenting with a urinary tract infection// Urology – 2003 - Vol 61 – P. 442–446
49. Chen S., Li H., Zhang C. et al. Urinary angiopoietin-2 is associated with albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus // Int J Endocrinol. – 2015. – 2015. - 163120.
50. Chevalier R.L. Perinatal obstructive nephropathy// Semin Perinatol – 2004 - Vol 28 – P. 124– 131
51. Chevalier R.L., Thornhill B.A., Chang A.Y. et al. Recovery from release of ureteral obstruction in the rat: Relationship to nephrogenesis// Kidney Int – 2002 - Vol 61 – P. 2033

52. Dai C., Yang J., Liu Y. Transforming growth factor-beta1 potentiates renal tubular epithelial cell death by a mechanism independent of Smad signaling// J Biol Chem – 2003 - Vol 278 – P. 12537–12545
53. Dawnay A.B., Thornley C., Cattell W.R. An improved radioimmunoassay for urinary Tamm-Horsfall glycoprotein. Investigation and resolution of factors affecting its quantification // Biochem J. – 1982. – Vol. 206(3). – P.461–465.
54. de Kretser D.M., O'Hehir R.E., Hardy C.L. et al. The roles of activin A and its binding protein, follistatin, in inflammation and tissue repair // Mol Cell Endocrinol. – 2012. – Vol. 359(1-2). – P.101-6.
55. Dendooven A., Ishola D.A. Jr. et al. Oxidative stress in obstructive nephropathy// Int J Exp Path – 2011 - Vol 92 – P. 202–210
56. Dessapt-Baradez C., Woolf A.S., White K.E. et al. Targeted glomerular angiopoietin-1 therapy for early diabetic kidney disease // J Am Soc Nephrol. – 2014. – Vol. 25(1). – P.33-42.
57. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury// J Amer Soc Nephrol – 2006 - Vol. 17 - P. 1503- 1520.
58. Doaa Y.M., Rabab M.E. Prevalence of Obstructive Uropathy in East Delta children// Geget – 2009 - Vol 9 – P. 57-64
59. Eddy A. Progression in chronic kidney disease// Adv Chronic Kidney Dis – 2005 - Vol 12 – P. 353–365
60. Eichmann A., Simons M. VEGF signaling inside vascular endothelial cells and beyond // Curr Opin Cell Biol. – 2012. – Vol. 24(2). – P.188-93.
61. Eitner F., Bücher E., van Roeyen C. et al. PDGF-C is a proinflammatory cytokine that mediates renal interstitial fibrosis// J Am Soc Nephrol – 2008 - Vol 19 – P. 281– 289
62. El-Achkar T.M., Wu X.R. Uromodulin in kidney injury: an instigator, bystander, or protector? // Am J Kidney Dis. – 2012. – Vol. 59(3). – P.452-61.
63. El-Sherbiny M., Mousa O., Shokeir A., Ghoneim M. Role of urinary transforming growth factor-beta1 concentration in the diagnosis of upper urinary tract obstruction in children// J Urol – 2002 - Vol 168 – P. 1798–1800

64. Erbas O., Yapislar H., Oltulu F. et al. Nephro-protective effect of granulocyte colony-stimulating factor in streptozotocin induced diabetic rats // Biotech Histochem. – 2014. – Vol. 89(7). – P.488-96.
65. Eskild-Jensen A., Frokiaer J., Djurhuus J.C. et al. Reduced number of glomeruli in kidneys with neonatally induced partial ureteropelvic obstruction in pigs// J Urol – 2002 - Vol 167 – P. 1435
66. Esteban V., Lorenzo O., Rupérez M. et al. Angiotensin II, via AT1 and AT2 receptors and NF-kappaB pathway, regulates the inflammatory response in unilateral ureteral obstruction// J Am Soc Nephrol – 2004 - Vol 15 – P. 1514–1529
67. Everaert K., Kerckhaert W., Delanghe J., Lameire N., Sturley W., Van de Wiele C. et al. Elevated tubular proteinuria, albuminuria and decreased urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase activity following unilateral total ureteral obstruction in rats// Urol Res – 1998 - Vol 26 – P. 285–289
68. Fan Y.Y., Nishiyama A., Fujisawa Y. et al. Contribution of chymase-dependent angiotensin II formation to the progression of tubulointerstitial fibrosis in obstructed kidneys in hamsters// J Pharmacol Sci – 2009 - Vol 111 – P. 82– 90
69. Fern R., Yesko C., Thornhill B., Kim H., Smithies O., Chevalier R. Reduced angiotensinogen expression attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy in mice// J Clin Invest – 1999 - Vol 103 – P. 39–46
70. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress// Endocr Rev – 2004 - Vol 25 – P. 581–611
71. Furness Pr., Maizels M., Han S., Cohn R., Cheng E. Elevated bladder urine concentration of transforming growth factor-beta1 correlates with upper urinary tract obstruction in children// J Urol – 1999 - Vol 162 – P. 1033–1036
72. Ghanem M.A., Wolffenbuttel K.P., De Vylder A. et al. Long-term bladder dysfunction and renal function in boys with posterior urethral valves based on urodynamic findings// J Urol – 2004 – Vol 171 – P. 2409

73. Gimpel C., Masioniene L., Djakovic N., Schenk J. P., Haberkorn U., Tonshoff B., Schaefer F. Complications and long-term outcome of primary obstructive megaureter in childhood// Pediatric nephrology – 2010 - Vol 25 – P. 1679-1686
74. Grandaliano G., Gesualdo L., Bartoli F. et al. MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy// Kidney Int – 2000 - Vol 58 – P. 182-192
75. Grande M.T., López-Novoa J.M. Fibroblast activation and myofibroblast generation in obstructive nephropathy// Nat Rev Nephrol – 2009 - Vol 5 – P. 319– 328
76. Grande M.T., Pérez-Barriocanal F., López-Novoa J.M. Role of inflammation in túbulo-interstitial damage associated to obstructive nephropathy// Journal of Inflammation – 2010 - Vol 7 – P. 19
77. Grenda R., Wuhl E., Litwin M. Urinary excretion of endothelin-1 (ET-1), transforming growth factor-b1 (TGF-b1) and vascular endothelial growth factor (VEGF165) in paediatric chronic kidney diseases: results of the ESCAPE trial// Nephrol Dial Transplant – 2007 - Vol 22 – P. 3487–3494
78. Grgic I., Kiss E., Kaistha B.P., Busch C. et al. Renal fibrosis is attenuated by targeted disruption of KCa3.1 potassium channels// Proc Natl Acad Sci USA – 2009 - Vol 106 – P. 14518– 14523
79. Gudbjartsson D.F., Holm H., Indridason O.S. et al. Association of variants at UMOD with chronic kidney disease and kidney stones-role of age and comorbid diseases // PLoS Genet. – 2010. – Vol. 6(7). - 1001039.
80. Gulati S., Mittal S., Sharma R., Gupta A. Etiology and outcome of chronic renal failure in Indian children// Pediatr Nephrol – 1999 - Vol 13 – P. 594–596
81. Hegarty N., Young L., O'Neill A., Watson R., Fitzpatrick J. Endothelin in unilateral ureteral obstruction: vascular and cellular effects// J Urol – 2003 - Vol 169 – P. 740–744

82. Honkanen E.O., Teppo A.M., Gronhagen-Riska C. Decreased urinary excretion of vascular endothelial growth factor in idiopathic membranous glomerulonephritis// Kidney Int – 2000 - Vol 57 – P. 2343–2340
83. Horton J.K., Davies M., Woodhead J.S., Weeks I. A new and rapid immunochemiluminometric assay for the measurement of Tamm-Horsfall glycoprotein // Clin Chim Acta. – 1988. – Vol. 174(2). – P.225–237.
84. Hussein A., Askar E., Elsaeid M., Schaefer F. Functional polymorphisms in transforming growth factor-beta-1 (TGFbeta-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) genes modify risk of renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection// Nephrol Dial Transplant – 2010 - Vol. 25 - P. 779-785
85. Inazaki K., Kanamaru Y., Kojima Y. et al. Smad3 deficiency attenuates renal fibrosis, inflammation,and apoptosis after unilateral ureteral obstruction// Kidney Int – 2004 - Vol 66 – P. 597–604
86. Ingraham S.E., McHugh K.M. Congenital Obstructive Nephropathy: Clinical Perspectives and Animal Models In: Vijayakumar S. Novel Insights on Chronic Kidney Disease, Acute Kidney Injury and Polycystic Kidney Disease – InTech, 2012 – 134 p.
87. Iorember F.M., Vehaskari V.M. Uromodulin: old friend with new roles in health and disease // Pediatr Nephrol. – 2014. – Vol. 29(7). – P.1151-8.
88. Johnson E.S., Thorp M.L., Piatt R.W. et al. Predicting the risk of dialysis and transplant among patients with CKD: a retrospective cohort study// Am J Kidney Dis – 2008 - Vol 52 – P. 653-660
89. Jones L.K., O'Sullivan K.M., Semple T. et al. IL- 1RI deficiency ameliorates early experimental renal nterstitial fibrosis// Nephrol Dial Transplant – 2009 - Vol 24 – P. 3024– 3032
90. Kaboré A.F., Simard M., Bergeron M.G. Local production of inflammatory mediators in an experimental model of acute obstructive pyelonephritis // J Infect Dis. – 1999. – Vol. 179(5). – P.1162-72.

91. Kanellis J., Fraser S., Katerelos M., Power DA. Vascular endothelial growth factor is a survival factor for renal tubular epithelial cells // Am J Physiol Renal Physiol. – 2000. – Vol. 278. – P.905–F915.

92. Kawada N., Moriyama T., Ando A. et al. Increased oxidative stress in mouse kidneys with unilateral ureteral obstruction// Kidney Int – 1999 - Vol 56 – P. 1004

93. Khairoun M., van der Pol P., de Vries D.K. et al. Renal ischemia-reperfusion induces a dysbalance of angiopoietins, accompanied by proliferation of pericytes and fibrosis // Am J Physiol Renal Physiol. – 2013. – Vol. 305(6). – P.901-10.

94. Khwaja A., Kossi M.E., Floege J., Nahas M.E. The management of CKD: A look into the future// Kidney International – 2007 - Vol 72 – P. 1316–1323

95. Kim W. The role of angiopoietin-1 in kidney disease // Electrolyte Blood Press. – 2008. – Vol. 6(1). – P.22-6.

96. Kim Y.G., Suga S., Kang D.H. et al. Vascular endothelial growth factor accelerates renal recovery in experimental thrombotic microangiopathy // Kidney Int. – 2000. – Vol. 58. – P.2390–2399.

97. Kimura K., Iwano M., Higgins D.F., Yamaguchi Y., Nakatani K., Harada K., Kubo A., Akai Y., Rankin E.B., Neilson E.G., Haase V.H., Saito Y. Stable expression of HIF-1alpha in tubular epithelial cells promotes interstitial fibrosis// Am J Physiol Renal Physiol – 2008 - Vol 295 – P. F1023– F1029

98. Kinter M., Wolstenholme J.T., Thornhill B.A. et al. Unilateral ureteral obstruction impairs renal antioxidant enzyme activation during sodium depletion// Kidney Int – 1999 - Vol 55 – P. 1327

99. Kitamoto Y., Matsuo K., Tomita K. Different response of urinary excretion of VEGF in patients with chronic and acute renal disease// Kidney Int – 2001 - Vol 59 – P. 385–386

100. Kitamura S., Maeshima Y., Sugaya T., Sugiyama H., Yamasaki Y., Makino K. Transforming growth factor b1 induces cascular endothelial growth

factor espression in murine proximal tubular epithelial cells// Nephron Exp Nephrol – 2003 - Vol 95 – P. 79–86

101. Klahr S., Morrisey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis// Am J Physiol Renal Physiol – 2002 - Vol 283 – P. F861– F875

102. Kobayashi S.D., Voyich J.M., Whitney A.R., DeLeo F.R. Spontaneous neutrophil apoptosis and regulation of cell survival by granulocyte macrophage-colony stimulating factor // J Leuk Biol. – 2005. – Vol. 78. – P.1408–18.

103. Kobori H., Prieto-Carrasquero M.C., Ozawa Y., Navar L.G. AT1 receptor mediated augmentation of intrarenal angiotensinogen in angiotensin II-dependent hypertension// Hypertension – 2004 - Vol 43 – P. 1126–1132

104. Kupferman J.C., Druschel C.M., Kupchik G.S. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome// Pediatrics – 2009 – Vol. 124 – P. e615- e621

105. Lama G., Ferraraccio F., laccarino F., Luongo I., Marte A., Rambaldi P.F. et al. Pelviureteral junction obstruction: Correlation of renal cell apoptosis and differential renal function// J Urol – 2003 - Vol 169 – P. 2335–2338

106. Landray M.J., Emberson J.R., Blackwell L. et al. Prediction of ESRD and death among people with CKD: the Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) prospective cohort study// Am J Kidney Dis – 2010 - Vol 56 – P. 1082-1094

107. Lange-Sperandio B., Trautmann A., Eickelberg O. et al. Leukocytes induce epithelial to mesenchymal transition after unilateral ureteral obstruction in neonatal mice// Am J Pathol – 2007 - Vol 171 – P. 861–871

108. Lee D., Huang E., Ward H. Tight junction biology and kidney dysfunction// Am J Physiol Renal Physiol – 2006 - Vol 290 – P. F20–F34

109. Lee J.H., Son C.H., Lee M.S. et al. Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux // Pediatr Nephrol – 2006 - Vol. 21 - P. 1281-1287

110. Lee S., Kim W., Kim D.H. et al. Protective effect of COMP-angiopoietin-1 on cyclosporine-induced renal injury in mice // Nephrol Dial Transplant. – 2008. – Vol. 23(9). – P.2784-94.

111. Lewis M., Shaw J., Reid C., Evans J., Webb N., Verrier-Jones K. Demography and management of childhood established renal failure in the UK (chapter 13)// Nephrol Dial Transplant – 2007 - Vol 22 - P. vii165–vii175

112. Lhotta K. Uromodulin and chronic kidney disease // Kidney Blood Press Res. – 2010. – Vol. 33(5). – P.393-8.

113. Li J., Campanale N.V., Liang R.J. et al. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase and transforming growth factor-beta1/Smad signaling pathways modulates the development of fibrosis in adriamycin-induced nephropathy// Am J Pathol – 2006 - Vol 169 – P. 1527–1540

114. Lin S.L., Kisseleva T., Brenner D.A., Duffield J.S. Pericytes and perivascular fibroblasts are the primary source of collagen-producing cells in obstructive fibrosis of the kidney// Am J Pathol – 2008 - Vol 173 – P. 1617–1627

115. Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention// J Am Soc Nephrol – 2004 - Vol 15 – P. 1–12

116. Lopez P., Espinosa L., Martinez Urrutina M.J. et al. Posterior urethral valves: prognostic factors// BJU Int - 2001 - Vol 91 – P. 687-690

117. Lucarelli G., Mancini V., Galleggiante V. et al. Emerging Urinary Markers of Renal Injury in Obstructive Nephropathy// BioMed Research International – 2014 - Vol 2014 - Article ID 303298

118. Ma H., Saenko M., Opuko A., Togawa A., Soda K., Marlier A., Moeckel G.W., Cantley L.G., Ishibe S. Deletion of the Met receptor in the collecting duct decreases renal repair following ureteral obstruction// Kidney Int – 2009 - Vol 76 – P. 868– 876.

119. Madsen M.G. Urinary biomarkers in hydronephrosis// Dan Med J – 2013 - Vol 60 – P. B4582

120. Maeshima A., Mishima K., Yamashita S. et al. Follistatin, an activin antagonist, ameliorates renal interstitial fibrosis in a rat model of unilateral ureteral obstruction // Biomed Res Int. – 2014. – 2014. - 376191.

121. Malluche H.H., Sawaya B.P., Hakim R.M., Sayegh M.H. Clinical Nephrology, Dialysis and Transplantation – 2009 - 1582 p.

122. Manucha W., Vallés P.G. Apoptosis Modulated by Oxidative Stress and Inflammation During Obstructive Nephropathy// Inflammation & Allergy - Drug Targets – 2012 - Vol 11 – P. 303-312

123. Matsumoto K., Kanmatsuse K. Elevated vascular endothelial growth factor levels in the urine of patients with minimal change nephrotic syndrome// Clin Nephrol – 2001 - Vol 55 – P. 269–274

124. Mattoo T.K. Vesicoureteral Reflux and Reflux Nephropathy// Adv Chronic Kidney Dis – 2011 - Vol 18 – P. 348–354

125. Meola M., Petrucci I. Ultrasound and color Doppler applications in chronic kidney disease// G Ital Nefrol – 2012 - Vol 29 – P. 699-715

126. Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnurch H, et al: High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. Cell 72:835-846, 1993.

127. Misaki T., Yamamoto T., Suzuki S. et al. Decrease in tumor necrosis factor-alpha receptor-associated death domain results from ubiquitindependent degradation in obstructive renal injury in rats// Am J Pathol – 2009 - Vol 175 – P. 74–83

128. Misseri R., Meldrum D., Dagher P., Hile K., Rink R., Meldrum K. Unilateral ureteral obstruction induces renal tubular cell production of tumor necrosis factor-alpha independent of inflammatory cell infiltration// J Urol – 2004 - Vol 172 – P. 1595–1599

129. Misseri R., Meldrum D., Dinarello C. et al. TNF-alpha mediates obstruction-induced renal tubular cell apoptosis and proapoptotic signaling// Am J Physiol Renal Physiol – 2005 - Vol 288 – P. F406–F411

130. Miyajima A., Chen J., Poppas D., Vaughan E.J., Felsen D. Role of nitric oxide in renal tubular apoptosis of unilateral ureteral obstruction// Kidney Int – 2001 - Vol 59 – P. 1290–1303

131. Mohammadjafari H., Aalaee A., Salehifar E., Shiri A., Khademloo M., Shahmohammadi S. Doppler ultrasonography as a predictive tool for permanent kidney damage following acute pyelonephritis: comparison with dimercaptosuccinic acid scintigraphy// Iran J Kidney Dis – 2011 - Vol 5 – P. 386-391

132. Mohkam M., Maham S., Rahmani A., et al. Technetium Tc 99m dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy in children with acute pyelonephritis: correlation with other imaging tests// Iran J Kidney Dis - 2010 – Vol. 4 – P. 297-301

133. Morris R.K. Congenital urinary tract obstruction// Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology – 2008 - Vol 97– P. 122

134. Mujoomdar M., Russell E., Dionne F. et al. Optimizing Health System Use of Medical Isotopes and Other Imaging Modalities - Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2012.

135. Müller L., Preda I., Jacobsson B., Sixt R., Jodal U., Hansson S., Hellström M. Ultrasonography as predictor of permanent renal damage in infants with urinary tract infection// Acta Paediatr - 2009 - Vol 98 – P. 1156-1161

136. Mure P.Y., Gelas T., Dijoud F. et al. Complete unilateral ureteral obstruction in the fetal lamb. Part II: Long-term outcomes of renal tissue development// J Urol 2006 - Vol 175 – P. 1548

137. Nakagawa T., Lan H.Y., Zhu H.J., Kang D.H., Schreiner G.F., Johnson R.J. Differential regulation of VEGF by TGFb and hypoxia in rat proximal tubular cells// Am J Physiol Renal Physiol – 2004 - Vol 287 – P. F658–F664

138. NAPRTCS. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies, 2008 Annual Report. Rockville, MD, EMMES 2008

139. Niimura F., Labosky P.A., Kakuchi J., Okubo S., Yoshida H., Oikawa T. et al. Gene targeting in mice reveals a requirement for angiotensin in the development and maintenance of kidney morphology and growth factor regulation// J Clin Invest – 1995 - Vol 96 – P. 2947–2954

140. Nishida M., Hamaoka K. Macrophage phenotype and renal fibrosis in obstructive nephropathy// Nephron Exp Nephrol – 2008 - Vol 110 – P. e31–e36

141. Ortiz A., Justo P., Sanz A., Lorz C., Egido J. Targeting apoptosis in acute tubular injury// Biochem Pharmacol – 2003 - Vol 66 – P. 1589–1594

142. Ostendorf T., Kunter U., Eitner F., Loos A. VEGF165 mediates glomerular endothelial repair // J Clin Invest. -1999. – Vol. 104. – P.913–923.

143. Panichi V., Taccola D., Rizza G.M. et al. Interleukin-8 is a powerful prognostic predictor of all-cause and cardiovascular mortality in dialytic patients // Nephron Clin Pract. – 2006. – Vol. 102(2). – P.51-8.

144. Pedersen T.S., Hvistendahl J.J., Djurhuus J.C., Frokiaer J. Renal water and sodium handling during graded unilateral ureter obstruction// Scand J Urol Nephrol – 2002 - Vol 36 – P. 163– 172

145. Pohl H.G., Joyce G.F., Wise M., Cilento B.G.Jr. Vesicoureteral reflux and ureteroceles// J Urol – 2007 - Vol 177 – P. 1659-1666

146. Power R., Doyle B., Higgins D., Brady H., Fitzpatrick J., Watson R. Mechanical deformation induced apoptosis in human proximal renal tubular epithelial cells is caspase dependent// J Urol – 2004 - Vol 171 – P. 457–461

147. Qi W., Chen X., Poronnik P., Pollock C. The renal cortical fibroblast in renal tubulointerstitial fibrosis// Int J Biochem Cell Biol – 2006 - Vol 38 – P. 1–5

148. Ren X.J., Guan G.J., Liu G. et al. Effect of activin A on tubulointerstitial fibrosis in diabetic nephropathy // Nephrology (Carlton). – 2009. – Vol. 14(3). – P.311-20.

149. Romero M.C., Zanaro N., Gonzalez L. et al. Tamm-Horsfall protein excretion to predict the onset of renal insufficiency // Clin Biochem. – 2002. – Vol. 35(1). – P.65–68.

150. Routh J.C., Bogaert G.A., Kaefer M. et al. Vesicoureteral Reflux: Current Trends in Diagnosis, Screening, and Treatment// European Urology – 2012 – Vol. 61- P. 773-782

151. Russo R.C., Garcia C.C., Teixeira M.M. et al. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases // Expert Rev Clin Immunol. – 2014. – Vol. 10(5). – P.593-619.

152. Ruster C., Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease// Journal of the American Society of Nephrology – 2006 - Vol. 17 – P. 2985–2991

153. Samarakoon R., Overstreet J.M., Higgins S.P., Higgins P.J. TGF-β1 → SMAD/p53/USF2 → PAI-1 transcriptional axis in ureteral obstruction-induced renal fibrosis// Cell Tissue Res – 2012 - Vol 347 – P. 117–128

154. Sanz A., Santamaría B., Ruiz-Ortega M., Egido J., Ortiz A. Mechanisms of renal apoptosis in health and disease// J Am Soc Nephrol – 2008 - Vol 19 – P. 1634–1642

155. Sato A., Tabata M., Hayashi K. et al. Effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitors, on the urinary excretion of albumin and type IV collagen in patients with diabetic nephropathy// Clin Exp Nephrol – 2003 - Vol 7 - P. 215-220

156. Sato M., Muragaki Y., Saika S., Roberts A., Ooshima A. Targeted disruption of TGF-beta1/Smad3 signaling protects against renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction// J Clin Invest – 2003 - Vol 112 – P. 1486–1494

157. Sairam S, Al-Habib A, Sasson S, Thilaganathan B. Natural history of fetal hydronephrosis diagnosed on mid-trimester ultrasound // Ultrasound Obstet Gynecol.-2001.-17.-P.191-196.

158. Schaefer L., Macakova K., Raslik I. et al. Absence of decorin adversely influences tubulointerstitial fibrosis of the obstructed kidney by enhanced apoptosis and increased inflammatory reaction// Am J Pathol – 2002 - Vol 160 – P. 1181–1191

159. Schlieper G., Westenfeld R., Brandenburg V., Ketteler M. Inhibitors of calcification in blood and urine // Semin Dial. – 2007. – Vol. 20(2). – P.113-21.

160. Schnermann J., Traynor T., Pohl H. et al. Vasoconstrictor responses in thromboxane receptor knockout mice: tubuloglomerular feedback and ureteral obstruction// Acta Physiol Scand – 2000 - Vol 168 – P. 201

161. Schöppler G., Heinzelbecker J., Michaely H.J., Dinter D., Clevert D.A., Pelzer A.E. The impact of ultrasound in urology// Urologe A – 2012 - Vol 51 – P. 81-98

162. Schrijvers B.F., Flyvbjerg A., De Vriese A.S. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology // Kidney Int. – 2004. – Vol. 65. – P.2003–2017.

163. Shibata S., Shigeta M., Shu Y. et al. Initial pathological events in renal dysplasia with urinary tract obstruction in utero// Virchows Arch Int J Pathol – 2001 - Vol 439 – P. 560

164. Shin G., Kim W., Yim H., Kim M., Kim H. Effects of suppressing intrarenal angiotensinogen on renal transforming growth factor-beta1 expression in acute ureteral obstruction// Kidney Int - 2005 - Vol 67 – P. 897–908

165. Shokeir A.A. Role of urinary biomarkers in the diagnosis of congenital upper urinary tract obstruction// Indian J Urol – 2008 - Vol 24 – P. 313–319

166. Shroff R.C., Price K.L., Kolatsi-Joannou M. et al. Circulating angiopoietin-2 is a marker for early cardiovascular disease in children on chronic dialysis // PLoS One. – 2013. – Vol. 8(2). - e56273.

167. Skoog S.J., Peters C.A., Arant Jr B.S. et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report: clinical practice guidelines for

screening siblings of children with vesicoureteral reflux and neonates/infants with prenatal hydronephrosis// J Urol – 2010 - Vol 184 – P. 1145–1151

168. Slabbaert K., Bogaert G. Vesicoureteric reflux (VUR) in children: where are we now?// Arch Esp Urol – 2012 - Vol 65 – P. 450-458

169. Smith E.A. Pyelonephritis, renal scarring, and reflux nephropathy: a pediatric urologist's perspective// Pediatr Radiol – 2008 - Vol 38 – P. S76–S82

170. Snodgrass W. The impact of treated dysfunctional voiding on the nonsurgical management of vesicoureteral reflux// J Urol 1998 - Vol 160 – P. 1823–1825

171. Stephan M., Conrad S., Eggert T. et al. Urinary concentration and tissue messenger RNA expression of monocyte chemoattractant protein-1 as indicator of the degree of hydronephrotic atrophy in partial ureteral obstruction// J Urol – 2002 - Vol 167 – P. 1497-1502

172. Sthaneshwar P., Chan S.-P. Urinary type IV collagen levels in diabetes mellitus// Malaysian J Pathol – 2010 - Vol. 32 - P. 43-47

173. Strutz F. How many different roads may a cell walk down in order to become a fibroblast?// J Am Soc Nephrol – 2008 - Vol 19 – P. 2246–2248

174. Strutz F., Zeisberg M. Renal fibroblasts and myofibroblasts in chronic kidney disease// J Am Soc Nephrol – 2006 - Vol 17 – P. 2992–2998

175. Suga S.I., Kim Y.G., Joly A. et al. Vascular endothelial growth factor ($VEGF_{121}$) protects rats from renal infarction in thrombotic microangiopathy // Kidney Int. – 2001. – Vol. 60. – P.1297–1308.

176. Taha M., Shokeir A., Osman H., Abd El-Aziz A.A., Farahat S. Pelviureteric junction obstruction in children: the role of urinary transforming growth factor-beta and epidermal growth factor// BJU Int – 2007 - Vol 99 – P. 899–903

177. Takamatsu N., Abe H., Tominaga T. et al. Risk factors for chronic kidney disease in Japan: a communitybased study// BMC Nephrol – 2009 - Vol. 10 - P. 34-44

178. Taneda S., Hudkins K., Topouzis S. et al. Obstructive uropathy in mice and humans: potential role for PDGF-D in the progression of tubulointerstitial injury// J Am Soc Nephrol – 2003 - Vol 14 – P. 2544–2555

179. Taranta-Janusz K., Wasilewska A., Dezbek W. Urinary angiotensinogen as a novel marker of obstructive nephropathy in children// Acta Paediatr - 2013 - Vol 102 – P. e429- e433

180. Tataranni G., Farinellelli R., Zavagli G., Logallo G., Farinelli A. Tubule recovery after obstructive nephropathy relief: The value of enzymuria and microproteinuria// J Urol – 1987 - Vol 138 – P. 24–27

181. Temiz Y., Tarcan T., Önol F.F., Alpay H., Şimşek F. The Efficacy of Tc99m Dimercaptosuccinic Acid (Tc-DMSA) Scintigraphy and Ultrasonography in Detecting Renal Scars in Children with Primary Vesicoureteral Reflux (VUR)// International Urology and Nephrology – 2006 - Vol. 38 – P. 149-152

182. Thornhill B.A., Burt L.A., Chen C. et al. Variable chronic partial ureteral obstruction in the neonatal rat: A new model of ureteropelvic junction obstruction// Kidney Int – 2005 - Vol 67 – P. 42

183. Thornhill B.A., Forbes M.S., Marcinko E.S. et al. Glomerulotubular disconnection in neonatal mice after relief of partial ureteral obstruction// Kidney Int – 2007 - Vol 72 – P. 1103

184. Torres D.D., Rossini M., Manno C. et al. The ratio of epidermal growth factor to monocyte chemotactic peptide-1 in the urine predicts renal prognosis in IgA nephropathy// Kidney International – 2008 - Vol. 73 – P. 327–333

185. Truong L.D., Gabera L., Eknoyand G. Obstructive Uropathy In: Herrera G.A. Experimental Models for Renal Diseases: Pathogenesis and Diagnosis – Basel: Karger, 2011 - Vol 169 – P. 311–326

186. Tsai Y.C., Lee C.S., Chiu Y.W. et al. Angiopoietin-2 as a Prognostic Biomarker of Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Chronic Kidney Disease // PLoS One. – 2015. – Vol. 10(8). - e0135181.

187. Ucero A.C., Gonçalves S. et al. Obstructive renal injury: from fluid mechanics to molecular cell biology// Open Access Journal of Urology – 2010 - Vol 2 – P. 41–55

188. Villegas G., Lange-Sperandio B., Tufro A. Autocrine and paracrine functions of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal tubular epithelial cells // Kidney Int. -2005. – Vol. 67. – P.449–457.

189. Vyletal P., Bleyer A.J., Kmoch S. Uromodulin biology and pathophysiology--an update // Kidney Blood Press Res. – 2010. – Vol. 33(6). – P.456-75.

190. Wada T., Sakai N., Matsushima K., Kaneko S. Fibrocytes: a new insight into kidney fibrosis// Kidney Int – 2007 - Vol 72 – P. 269– 273

191. Waiser J., Dell K., Böhler T. et al. Cyclosporine A up-regulates the expression of TGF-beta1 and its receptors type I and type II in rat mesangial cells// Nephrol Dial Transplant – 2002 - Vol 17 – P. 1568–1577

192. Wakai K., Kawamura T., Endoh M. et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study// Nephrol Dial Transplant – 2006 - Vol 21 – P. 2800-2808

193. Wang G., Ring T., Li C., Kim S.W., Wen J., Djurhuus J.C., Nielsen S., Frokiaer J. Unilateral ureteral obstruction alters expression of acid- base transporters in rat kidney// J Urol – 2009 - Vol 182 – P. 2964– 2973

194. Wennerstrom M. et al. Disappearance of vesicoureteral reflux in children// Arch Pediatr Adolesc Med – 1998 - Vol 152 – P. 879–883

195. Woodward M., Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis// BJU Int – 2002 - Vol 89 – P. 149– 156

196. Yamashita S., Maeshima A., Kojima I. et al. Activin A is a potent activator of renal interstitial fibroblasts // J Am Soc Nephrol. – 2004. – Vol. 15(1). – P.91-101.

197. Yoo K.H., Thornhill B.A., Forbes M.S., Chevalier R.L. Inducible nitric oxide synthase modulates hydronephrosis following partial or complete

unilateral ureteral obstruction in the neonatal mouse// Am J Physiol Renal Physiol – 2010 - Vol 298 – P. F62-71

198. Zahran N., Sayed A., William I. et al. Neutrophil apoptosis: impact of granulocyte macrophage colony stimulating factor on cell survival and viability in chronic kidney disease and hemodialysis patients // Arch Med Sci. – 2013. – Vol. 9(6). – P.984-9.

199. Zeidel M.L. Obstructive uropathy. In: Goldman L., Ausiello D. Cecil medicine—23rd ed. – Philadelphia: Elsevier Inc., 2008 – P. 574

200. Zeisberg E.M., Potenta S.E., Sugimoto H. et al Fibroblasts in kidney fibrosis emerge via endothelial-to-mesenchymal transition// J Am Soc Nephrol – 2008 - Vol 19 – P. 2282– 2287

201. Zhang P.L., Craig P.A., Seymour R. Ureteropelvic junction obstruction: morphological and clinical studies// Pediatr Nephrol – 2000 - Vol 14 – P. 820–826

202. Zhou M.S., Schuman I.H., Jaimes E.A., Raij L. Renoprotection by statins is linked to a decrease in renal oxidative stress, TGF-beta, and fibronectin with concomitant increase in nitric oxide bioavailability// Am J Physiol Renal Physiol – 2008 - Vol 295 – P. F53-59

203. Zieg J., Blahova K., Seeman T. et al Urinary transforming growth factor-b1 in children with obstructive uropathy// Nephrology – 2011 - Vol 16 – P. 595–598