

ФГБУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И  
ПЕРИНАТОЛОГИИ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Павлова Варвара Сергеевна

**Совершенствование методов диагностики нарушения функции почек и  
тактики ведения детей с аномалиями органов мочевой системы**

14.01.08 - Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

Крючко Дарья Сергеевна

**Научный руководитель:**

кандидат медицинских наук

Подуровская Юлия Леонидовна

Москва - 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ВРОЖДЁННЫЕ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	13
1.1. Частота встречаемости врождённых аномалий развития мочево й системы .....	16
1.2. Факторы риска развития врождённых аномалий развития мочево й системы.....	21
1.3. Пренатальная диагностика состояния мочево й системы .....	25
1.4. Постнатальная оценка состояния мочево й системы.....	31
1.5. Эндогенные маркёры оценки почечной функции .....	38
1.6. Прогноз риска развития осложнений вследствие врождённых аномалий развития почек и мочевых путей.....	52
1.7. Лечебная тактика .....	54
1.8. Прогноз и катamnестическое наблюдение .....	58
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61
2.1. Материалы и объём исследования .....	61
2.2. Методы исследования .....	66
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	69
3.1. Частота выявления и структура врождённых аномалий развития мочево й системы среди новорожденных с патологией внутренних органов.....	69
3.2. Анализ клинических характеристик новорожденных с аномалиями развития мочево й системы .....	85
3.3. Сравнение эффективности использования сывороточного цистатина С для определения скорости клубочковой фильтрации у новорожденных и детей первого года жизни с врождёнными аномалиями почек и мочевыводящих путей .....	94

3.4. Выявление маркёров и разработка формулы для определения степени выраженности поражения почек при обструктивных уропатиях в неонатальном периоде .....	98
3.5. Разработка алгоритма наблюдения детей с мультикистозной трансформацией почек с рождения до трех лет на основании анализа катамнестических и литературных данных.....	105
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	111
ВЫВОДЫ .....	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	126

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

По данным официальной статистики в Российской Федерации за последние 20 лет ежегодно рождается около 3% детей с врождёнными пороками развития (ВПР) (этот показатель варьировал в пределах от 3,3% в 2005 и 2018 гг. до 2,9% в 2000, 2014 и 2015 гг.). С 2015 по 2018 гг. среди общего количества детей-инвалидов в возрасте 0–17 лет каждый шестой получил инвалидность вследствие ВПР [16].

В структуре врожденных аномалий развития пороки мочевой системы занимают, по различным данным, 15-50% [13, 17, 19, 25, 29, 156, 159, 212]. Распространенность врожденных аномалий развития органов мочевой системы (ВАРМС) составляет 0,5-7,5 на 1000 новорожденных, при этом отмечаются значительные колебания этого показателя по регионам [1, 14, 21, 24, 35, 36, 39].

Количество новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде от врождённых аномалий мочевой системы в Российской Федерации в последние годы неуклонно увеличивается: в 2012 г. был зафиксирован 31 случай, в 2016 г. – 40; соответственно вырос и показатель ранней неонатальной смертности 1,6 до 2,1 [46].

Врождённые аномалии развития мочевой системы являются самой частой причиной хронической почечной недостаточности у детей [50, 131]. Например, в США они вызывают 34–59% случаев хронической болезни почек (ХБП) и 31% случаев хронической почечной недостаточности (ХПН), требующей заместительной терапии [41]. В Европе, Австралии, Новой Зеландии и Японии среди пациентов с терминальной почечной недостаточностью 34–43% имели врожденные пороки развития мочевой системы [41]. Среди детского населения России доля ВПР в структуре причин хронической почечной недостаточности составляет 65% [17]. Следует отметить, что количество этих аномалий увеличивается год от года, а врождённая обструкция мочевыводящего тракта является ведущей причиной терминальной стадии почечной недостаточности в

педиатрии [162, 202]. Врожденные аномалии развития мочевой системы требуют обследования и решения вопроса о тактике ведения уже в неонатальном периоде, однако не все новорожденные с ВАРМС нуждаются в незамедлительной хирургической коррекции; часть пациентов с гидронефрозом, без значительного нарушения почечной функции, могут динамически наблюдаться консервативно с последующим решением вопроса о показаниях к оперативному вмешательству. В связи с этим крайне важным является не только своевременная постановка диагноза, но и правильная тактика ведения и наблюдения таких детей после рождения.

Эндогенные маркёры скорости клубочковой фильтрации (СКФ) наиболее часто используемые в клинической практике – это креатинин и мочевины крови. Однако эти маркеры слабо чувствительны для диагностики как легкой, так и умеренной степени снижения СКФ. Кроме того, на уровень креатинина и мочевины в крови влияют различные параметры: возраст, пол, уровень метаболизма в мышечной ткани, принимаемые пациентом медикаменты и диета [176].

Цистеиновые протеазы – протеолитические ферменты, участвующие во многих патологических процессах и обнаруживающиеся в лизосомах клеток. Они играют важную роль в нормальном клеточном обмене веществ, являясь основой для внутриклеточного обмена белка, деградации коллагена и расщепления белков-предшественников. Цистатин С, который синтезируется протеазами, является более чувствительным маркёром оценки скорости клубочковой фильтрации с равнением с креатинином. Он не имеет выраженного суточного ритма, образуется с постоянной скоростью, будучи свободно фильтруемым через клубочки, и не зависит от мышечной массы тела и пола человека. Таким образом, определение концентрации цистатина С может быть более информативным для оценки скорости клубочковой фильтрации, и, соответственно, позволит адекватно оценить функциональное состояние почек для определения дальнейшей тактики ведения новорожденных с аномалиями почек и мочевыводящих путей после рождения [199].

Таким образом, в настоящее время актуальной является проблема научного обоснования клинико-диагностической тактики постнатального ведения пациентов с антенатально диагностированными аномалиями развития мочевой системы, что позволит оптимизировать подходы к постнатальному ведению пациентов.

### **Цель исследования**

Оптимизировать тактику ведения новорожденных и детей раннего возраста с антенатально выявленными аномалиями развития мочевой системы на основании определения маркёров нарушения функции почек.

### **Задачи исследования**

1. Изучить частоту выявления и структуру врождённых аномалий развития мочевой системы среди новорожденных с патологией внутренних органов в условиях перинатального центра, имеющего в своей структуре отделение хирургии новорожденных.

2. Изучить клинические характеристики новорожденных с аномалиями развития мочевой системы, рожденных и наблюдавшихся после рождения в перинатальном центре, и оценить частоту инфекционных осложнений мочевой системы в этой когорте детей.

3. Сравнить эффективность использования сывороточного цистатина С и креатинина для определения скорости клубочковой фильтрации у новорожденных и детей первого года жизни с врождёнными аномалиями почек и мочевыводящих путей.

4. Выявить маркёры и разработать формулу для определения степени выраженности поражения почек при обструктивных уропатиях в неонатальном периоде.

5. Разработать алгоритм наблюдения детей с мультикистозной трансформацией почек с рождения до трех лет на основании анализа катамнестических и литературных данных.

### **Научная новизна**

Впервые изучены нозологические варианты врождённых аномалий развития мочевой системы в структуре врождённых аномалий развития внутренних органов на основании результатов работы отделения хирургии новорожденных в составе перинатального центра.

Впервые в Российской Федерации оценены отдалённые исходы у детей с мультикистозом почек в зависимости от выбранной тактики ведения в результате наблюдения детей с рождения до трёх лет жизни.

Впервые оценена эффективность использования сывороточного цистатина С для определения СКФ у новорожденных и детей первого года жизни с врождёнными аномалиями почек и мочевыводящих путей.

Разработана формула определения степени выраженности поражения почек у детей с врождёнными обструктивными аномалиями почек и мочевыводящих путей.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Представлены данные о распространенности и характере врождённых аномалий развития мочевой системы у новорожденных наблюдавшихся после рождения в перинатальном центре. Оценена особая значимость исследования цистатина С для оценки функционального состояния почек у новорожденных детей, в особенности у новорожденных с врождёнными аномалиями развития мочевой системы. Найдены маркёры неблагоприятного исхода при обструктивных аномалиях мочевой системы. Оценено состояние почек в катамнезе при мультикистозе в зависимости от проведенного при рождении лечения.

На основании полученных данных сформулированы рекомендации по обследованию и ведению детей с врождёнными аномалиями почек и мочевыводящих путей.

Предложена для внедрения методика определения цистатина С для оценки скорости клубочковой фильтрации у новорожденных.

Предложен алгоритм ведения (Рисунок 5) пациентов с врождённой мультикистозной дисплазией почек.

По результатам полученных нами данных в алгоритм обследования добавлены дополнительные параметры для оптимизации диагностики в отношении прогнозирования риска развития поздних осложнений, а также для обоснования терапевтических стратегий у детей с врождёнными аномалиями почек и мочевыводящих путей.

Полученные данные о частоте выявления и структуре врождённых аномалий развития мочевыводящей системы среди новорожденных с врождённой патологией внутренних органов могут быть использованы при планировании объема специализированной помощи детям с соответствующими заболеваниями.

Разработана формула определения степени выраженности поражения почек у детей с врождёнными обструктивными аномалиями мочевой системы.

### **Методология и методы исследования**

Исследование проводилось на базе отделения хирургии новорожденных и научно-консультативного педиатрического отделения отдела педиатрии института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации за период времени с 2010 по 2017 гг.

Работа включает в себя проспективное и ретроспективное исследования.

Критерии включения для задач 1, 2: все новорожденные, поступившие с января 2010 г. по декабрь 2017 г. в отделение хирургии новорожденных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии

и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ.

Критерии включения для задачи 3: новорожденные, поступившие с января 2016 г. по декабрь 2018 г. в отделение хирургии новорожденных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ с аномалиями мочевой системы, включающими в себя: поликистоз почек, мультикистоз почек, кистозную дисплазию почек, гидронефроз, пиелоэктазию, гипоплазию почки.

Критерии исключения для задачи 3:

- генетическая патология;
- врождённые пороки развития других органов и систем
- внепочечные факторы, которые могут оказывать влияние на уровень цистатина С (хромосомные заболевания, нарушения функции щитовидной железы, кортикостероидная терапия, врождённые аномалии сердечнососудистой системы, онкологические заболевания, острое почечное повреждение)

Критерии включения для задач 4, 5: новорожденные, поступившие в 2013-2017 годах в отделение хирургии новорожденных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ с аномалиями мочевой системы, включающими в себя: мультикистоз почек, обструктивные болезни мочевых путей: гидронефроз, мегауретер, пиелоэктазия, клапан задней уретры и другие.

Критерии исключения для задач 4, 5:

- генетическая патология;
- врождённые пороки развития других органов и систем.

В работе использовались следующие методы исследования: клинические (анализ анамнеза матерей: акушерского, гинекологического, соматического; анамнеза детей и данных катамнестического наблюдения, результатов физикального обследования детей); лабораторные (клинический анализ крови,

общий анализ мочи, мочевины, креатинина, СРБ); функциональные (УЗИ органов мочевой системы); дополнительные (микционная цистография, МРТ органов мочевой системы); специальные (иммуноферментный анализ для количественного определения цистатина С); статистические.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Дети с врождёнными аномалиями мочевой системы требуют углубленного обследования мочевой системы для определения тактики ведения с раннего неонатального периода вне зависимости от срока гестации и показателей физического развития.

2. Цистатин С является альтернативным, диагностически значимым маркером нарушения СКФ у новорожденных и детей первого года жизни. Использование цистатина С позволяет сократить количество ложноположительных определений сниженной СКФ.

3. Разработана формула, учитывающая величину дилатации почечной лоханки и степень гидронефротической трансформации по классификации SFU (Society for Fetal Urology), для определения степени выраженности поражения почек у детей с врождёнными обструктивными аномалиями мочевой системы.

4. При выборе тактики ведения новорожденных детей с мультикистозной трансформацией почек консервативное наблюдение может рассматриваться как приоритетный метод.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты проведенного исследования и основные рекомендации, касающиеся диагностики и тактики ведения детей с врождёнными аномалиями почек и мочевыводящих путей, апробированы и внедрены в клиническую практику отделения хирургии новорожденных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ.

### **Личный вклад автора**

Автор подобрал и проанализировал литературные источники по теме диссертации, выбрал цель и определил задачи исследования, проанализировал работу отделения хирургии новорожденных за 2011-2017 гг., подобрал пациентов с учетом выделенных критериев включения и исключения. Автор лично участвовал в заборе материала на исследование, в проведении лабораторных исследований и интерпретации их показателей, в статистической обработке полученных данных. Автором лично осуществлялось ведение после рождения и в катамнезе пациентов с врожденными аномалиями мочевой системы, а так же написание и публикация результатов.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных в ходе работы результатов подтверждена репрезентативным объемом выборки и комплексным подходом к обработке полученных материалов с использованием современных методов, соответствующих задачам работы. Сформулированные в диссертации выводы и практические рекомендации аргументированы и логично вытекают из представленных результатов.

По теме диссертации опубликованы 4 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий, которые рекомендованы Высшей аттестационной комиссией (ВАК), 1 тезисы. Результаты исследования доложены на Итоговой научной конференции общества молодых учёных (2019 год), на XXI Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (2019 год, 2 доклада), на Первом национальном конгрессе с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (2019 год), на XX Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (2019), XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (2020 год), на Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в

акушерстве и неонатологии» в 2017 году (1 доклад) и на Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» в 2018 году (2 доклада), на XVIII конгрессе детских инфекционистов России с международным участием (2019 год), на заседании аprobanteционной комиссии ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.08 – «педиатрия». Результаты проведенного исследования соответствуют формуле специальности (область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней), области исследования специальности: физиология и патология детей периода новорожденности, раннего дошкольного и школьного возраста (3); клиника, диагностика и лечение врожденных и наследственных болезней (5); интенсивная терапия и реанимация (7).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа представлена на 142 страницах машинописного текста и в своём составе имеет введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации и список используемой литературы, который включает 219 источников, из которых 164 работы иностранных авторов. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 21 рисунком.

## ГЛАВА 1. ВРОЖДЁННЫЕ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Врождённые аномалии развития мочевой системы (ВАРМС) – стойкие морфологические изменения, выходящие за пределы нормативных значений и приводящие к нарушению функции, обусловленные нарушением в эмбриональном развитии [4]. Они являются одними из наиболее распространенных (от 15 до 50 %) всех регистрируемых пороков развития [13, 17, 18, 25, 29, 156, 159, 212] и встречаются с частотой 33-60 на 10000 новорожденных [29, 168].

В последнее десятилетие в России ежегодно более 50000 детей рождаются с врождёнными аномалиями развития, в 2018 году родилось 51700 детей, 17% из которых составляют пороки развития мочеполовой системы. Врождённые аномалии развития играют значительную роль в структуре младенческой смертности и составляют за последние 20 лет 21,2-24,2% [16, 47, 52].

Проблема правильного выбора диагностической и лечебной тактики у новорожденных с ВАРМС продолжает оставаться актуальной. Во-первых, высока и продолжает увеличиваться частота встречаемости и выявления этих аномалий. Во-вторых, полностью неизвестны до настоящего времени факторы риска развития и причины возникновения ВАРМС. В-третьих, отсутствуют единые рекомендации по тактике ведения пациентов с врожденными аномалиями развития мочевой системы. В-четвёртых, аномалии развития почек и мочевыводящих путей являются причиной 30-50% хронической почечной недостаточности пациентов в возрасте до 20 лет и наиболее частым показанием для заместительной почечной терапии у детей [112, 170, 212].

Для выбора лечебной тактики важной является оценка степени нарушения почечной функции, степени компрессии почечной ткани или сопутствующие внепочечные нарушения. В качестве диагностических методов используются разные инструментальные и лабораторные исследования. Методы визуализации (УЗИ, МРТ, КТ) позволяют уточнить особенности анатомии изменённого органа,

рентгеноурологические методы помогают оценить степень нарушения функции почек. Однако эти методы имеют ограничения в использовании у детей раннего возраста ввиду своей инвазивности и трудоёмкости, особенно у новорожденных.

В настоящее время имеются различные маркёры повреждения паренхимы почек или отдельных частей нефронов как в крови, так и в моче, а также маркёров для расчёта скорости клубочковой фильтрации, как показателя функционального состояния почек. Все они имеют свои преимущества и недостатки, особенности каждого из них обуславливают возможность их применения в педиатрии и степень достоверности получаемых результатов. Помимо наиболее часто используемого традиционного маркёра скорости клубочковой фильтрации – креатинина крови, также имеется новый более точный маркёр – цистатин С [38]. Маркёры повреждения почек или отдельных частей нефрона различаются по метаболизму почками: у одних при повреждении клубочков почек повышается концентрация из-за сниженной реабсорбции при повреждении канальцевого аппарата почек (альбумин, цистатин С); другие высвобождаются из поврежденных клеток почек ( $\alpha$ -глутатион S-трансфераза — GST, коллаген IV типа,  $\pi$ -GST); третьи активируются в ответ на клеточное повреждение: NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), KIM-1 (молекула повреждения почек 1-го типа), интерлейкин-18, L-FABP (печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты). Однако до сих пор не ясно, какие критерии можно считать эталонными для определения тяжести поражения почечной ткани.

Новым методом определения степени обструкции мочевыводящих путей является изучение структуры и функции белков мочи, которым занимается протеомика [62]. Моча представляет собой удобный и неинвазивный объект протеомного исследования, что особенно важно для диагностики у новорожденных и детей раннего возраста. Белки и пептиды представляют собой природные химические биополимеры, которые играют наиболее значимую роль в функционировании организма. Так как белки в организме человека подвергаются дальнейшему посттрансляционному модифицированию, то всё многообразие

белков организма на несколько порядков превышает количество кодирующих их генов. В силу их большого разнообразия идентификация пептидов и белков – значительно более сложная задача, чем даже идентификация генов. Благодаря открытию новых методов недеструктивной ионизации больших биомолекул, таких как ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), РНК (рибонуклеиновая кислота), белки и пептиды, масс-спектрометрия стала одним из главных инструментов молекулярной биологии, биохимии, и в том числе в исследованиях протеома биологических жидкостей сложного гетерогенного состава (моча, кровь, спинномозговая жидкость, слюна, тканевые экстракты и другие). Методы протеомного анализа (например, масс-спектрометрия сверхвысокого разрешения) на современном этапе могут помочь идентифицировать различные биомаркёры ранних стадий заболевания состояний организма, быть предикторами необходимости оперативного вмешательства. Однако имеются ограничения в применении протеомного анализа. Во-первых, лаборатории выполняющие данные исследования, немногочисленны вследствие большой стоимости оборудования и расходных материалов. Во-вторых, мало высококлассных специалистов, работающих в области масс-спектрометрического анализа. В-третьих, необходимы многочисленные исследования для определения методик подходящего сбора, хранения анализов и образцов, определения нормальных показателей для различных групп пациентов [130, 135, 143, 191].

Важно правильно оценить степень нарушения функции почек для определения показаний к хирургической коррекции в неонатальном периоде либо для длительного наблюдения. Продолжительная обструкция мочевыводящих путей (МВП) ведёт к застою мочи, повышению давления на подлежащие ткани. В результате этого происходит нарушение их кровоснабжения, что в конечном счёте приводит к необратимым изменениям почечной паренхимы, снижению функции почек и хронической почечной недостаточности [86].

Проблема ведения детей с аномалиями почек и мочевыводящих путей является мультидисциплинарной. Для выбора правильной лечебной тактики важна преемственность разных специалистов, наблюдающих ребёнка. Обязательным

является тесное междисциплинарное сотрудничество между акушерами, неонатологами, педиатрами и детскими урологами и нефрологами, а также долгосрочное постнатальное наблюдение. Оценка детей в катамнезе позволяет проследить исходы различных аномалий в зависимости от их вариантов, степени нарушения функции почек и лечебной тактики. Группа исследователей из Швейцарии показала, что большинство легких и средних аномалий развития мочевой системы разрешаются к возрасту 12 месяцев, однако нет четких алгоритмов наблюдения детей с ВАРМС в зависимости от конкретной аномалии [203]. Большинство исследований – это наблюдение детей в катамнезе в течение непродолжительного времени (до 1,5-2 лет), что имеет также свои ограничения, так как за это время бывает трудно оценить степень компенсации и исходы оперативных вмешательств [60, 69, 90, 132].

В настоящее время нерешенными и актуальными вопросами в отношении ведения детей с аномалиями мочевой системы являются вопросы разработки клинических рекомендаций для диагностики, выбора оптимальной тактики ведения, при необходимости сроков хирургического лечения и схему дальнейшего наблюдения.

### **1.1. Частота встречаемости врождённых аномалий мочевой системы**

Аномалии развития почек и мочевыводящих путей являются одними из наиболее часто выявляемых у плода при пренатальном ультразвуковом исследовании. Частота таких аномалий варьирует от 0,1 до 5% [37, 58, 82, 110, 170, 175, 203].

К ВАРМС относится широкий спектр разнообразных структурных и функциональных аномалий почек и мочевыводящих путей от незначительных нарушений почечной уродинамики не влияющих на нормальное функционирование мочевой системы, до заболеваний не совместимых с жизнью. По клинической значимости аномалии подразделяются на три группы: летальные, которые приводят к смерти уже в перинатальном периоде; аномалии с клиническими проявлениями (боль, дизурия) и осложнениями (пиелонефрит, гипертензия, нефролитиаз, рефлюкс и др.); клинически не проявляющиеся пороки

развития [53].

А. Пудел с соавторами была предложена следующая классификация врождённых аномалий почек и мочевыводящих путей [170]:

1. Пороки развития почечной паренхимы:

- агенезия почки;
- дисгенезия почки (дисплазия, гипоплазия, кистозные заболевания);
- добавочная почка.

2. Нарушения эмбриональной миграции почек:

• почечная эктопия (тазовая почка, перекрестная эктопия почки со слиянием или без);

- аномалии слияния (подковообразная почка).

3. Нарушения мочевыводящей системы:

- удвоение мочевыводящей системы (частичное или полное удвоение);
- аномалии почечной лоханки (непроходимость лоханочно-мочеточникового сегмента);
- аномалии мочеточника (мегауретер, эктопический мочеточник, пузырно-мочеточниковый рефлюкс);
- аномалии мочевого пузыря (экстрофия мочевого пузыря, Пруне-Белли синдром);
- аномалии мочеиспускательного канала, атрезия уретры;
- клоакальные аномалии.

Данные о частоте встречаемости ВАРМС, значительно различаются в работах разных авторов, сводные данные представлены в Таблице 1.1.

Таблица 1.1 - Частота встречаемости ВАРМС [18, 53, 79, 82, 177]

Аномалии почек и мочевыводящих путей	Частота встречаемости
Агенезия почек	Односторонняя 1:1000 новорожденных Двусторонняя 1:30000-50 000 новорожденных
Гипоплазия почек	1:400 новорожденных
Одиночная киста почки	1,6:1000 новорожденных
Поликистозная болезнь почек	Аутосомно-рецессивная форма 1:4000 новорожденных Аутосомно-доминантная форма 1:10 000 новорожденных
Мультикистозная трансформация почек	1:2500-1:5000 новорожденных
Эктопия почки	1: 400-500 новорожденных
Подковообразная почка	0,4-1,6:10 000 новорожденных
Удвоение почки и мочеточников	0,75-4:100 новорождённых
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	16,2:100 новорожденных с пренатальным гидронефрозом
Мегауретер	6-10:100 всех врождённых пороков развития мочевыводящей системы
Обструкция на уровне пиелоуретрального и пузырно-мочеточникового сегментов	1:500-1 500 новорожденных
Пиелозктазия почки	1:1 500 новорожденных
Клапан задней уретры	3:10 000 новорожденных
Гидронефротическая трансформация почки	1:1 000 новорожденных
Экстрофия мочевого пузыря	3,3-5,0: 100 000 новорожденных
Уретроцеле	1-25:1000 новорожденных

Перечисленные в Таблице 1.1 аномалии могут встречаться изолированно, в комбинации с другими ВПР или быть частью мультиорганных синдромов, например, синдром Рокитанского-Кюстнера-Майера-Хаузера (аплазия матки и влагалища, сочетающийся с врожденными аномалиями развития позвоночника, почек, сердца и др. органов), VACTERL ассоциация (аномалии позвоночника, атрезия ануса, пороки сердца, трахеопищеводный свищ с атрезией пищевода, аномалии почек - агенезия, дисплазия, гидронефроз, единственная пупочная артерия, дефекты лучевой кости, преаксиальная полидактилия и синдактилия), синдром Шерешевского-Тернера (недоразвитие вторичных половых признаков,

молочных желез, гипогонадизмом, часто с полным отсутствием яичников, врожденные патологии почек, сердца и сосудов, суставные контрактуры, кожные складки на короткой шее), синдром Пруне-белли (гипоплазия или недостаточность мышц брюшной стенки, аномалия мочевых путей - мегацистис, дилатация мочеточника и простатического отдела мочеиспускательного канала, двусторонний крипторхизм), синдром Жубера (нарушение формирования мозжечка и структур мозгового ствола, фиброз печени, поликистоз почек, врожденные пороки сердца), синдром Меккеля-Грубера (поликистоз почек, аномалии развития центральной нервной системы - затылочное энцефалоцеле, фиброзные изменения печени и полидактилия), OEIS-комплекс (омфалоцеле, экстрофия мочевого пузыря, атрезия ануса, пороки развития крестца) и других [8, 105, 109, 115].

Гидронефротическая трансформация почек (гидронефроз) – одна из наиболее часто встречающихся патологий, определяемых на пренатальном ультразвуковом исследовании. Она является неспецифическим признаком ВАРМС и представлена широким спектром аномалий мочевой системы как требующих только наблюдения, например, транзиторная физиологическая дилатация лоханки почки, так и клинически значимых патологий, требующих незамедлительного лечения (клапан задней уретры и др.) [170]. Пренатально гидронефроз диагностируется на ультразвуковом исследовании у 1-5% плодов [179]. Однако у 25% таких новорожденных ни функциональная, ни механическая обструкция не наблюдается. Вероятность спонтанного разрешения гидронефроза связана со степенью его выраженности, которую принято оценивать на базе классификации SFU (Society for fetal Urology). При I-II степени гидронефроза спонтанное разрешение наблюдается у 87% новорожденных, при III-IV степени лишь у 51% [184]. По литературным данным, если гидронефроз разрешился до рождения, он не влияет на дальнейший рост и развитие ткани почки [28, 178]. Поэтому целесообразность продолжения наблюдения этих пациентов в постнатальном периоде не очевидна.

Другим вариантом патологии, обнаруживаемом по пренатальному УЗИ, являются кистозные болезни почек, которые включают в себя мультикистоз почек, кистозную дисплазию почек, поликистоз почек и многочисленные синдромальные состояния. Некоторые кистозные заболевания почек являются жизнеугрожающими (например, синдром Меккеля-Грубера или двусторонний мультикистоз), которые имеют неблагоприятный прогноз, особенно если они связаны с ранним возникновением маловодия. Частым исходом этих состояний является хроническая болезнь почек, которая сильно варьирует по степени тяжести и времени манифестации. Первичным проявлением нередко бывает увеличенные и/или гиперэхогенные почки, причем кисты могут развиваться позже. В некоторых случаях наблюдается сочетание кистозных патологий почек с другими врожденными аномалиями мочевой системы [105].

Пренатально выявленные одиночные кисты (с нормальной окружающей почечной паренхимой) встречаются редко и в подавляющем большинстве имеют благоприятный прогноз. Тем не менее, они могут иногда быть первым проявлением более тяжелой кистозной болезни почек или встречаться вместе с множественными экстраренальными пороками развития. Изолированные множественные односторонние кисты с контралатеральной компенсаторной гипертрофией и без ассоциированных аномалий имеют хороший прогноз. При диагностировании двусторонних кист почек или гиперэхогенных почек у плода без сопутствующего маловодия выживаемость хорошая, однако в дальнейшем имеется значительный риск развития хронической почечной недостаточности. При внутриутробном выявлении двусторонних кист почек или гиперэхогенных почек, совместно с ранним развитием маловодия, показатели выживаемости хуже, из-за респираторных заболеваний в периоде новорожденности и более ранней почечной дисфункции. При сочетании двусторонних кист или гиперэхогенных почек с сопутствующими внепочечными пороками развития прогноз зависит главным образом от вовлечения других органов и от основного синдрома, варьирующий от крайне неблагоприятного (например, синдром Меккеля-Грубера) до лёгкого почечного фенотипа (например, Бардета-Бидля) [64, 65].

Подразделение на одностороннее и двустороннее поражение почек и предполагаемый диагноз, наряду с выявлением сопутствующих заболеваний и осложнений, помогает в прогнозировании степени нарушения функции почек и исходов. Наличие маловодия является важным показателем, однако различие в прогнозе при маловодии или отсутствии вод не столь значимо. Дальнейшая визуализация и лабораторные методы обследования, помогают определить прогноз в каждом конкретном случае [190].

## **1.2. Факторы риска развития врождённых аномалий развития мочевой системы**

Эволюция человека включает в себя взаимодействие с факторами внешней среды, наиболее значимыми из которых являются: инфекции, термические воздействия, периоды ограничения поступления питательных веществ и потребности в физической активности. Развитие почек и мочевыводящих путей также следует естественному процессу взаимодействия генов, окружающей среды и образа жизни [45, 114, 144].

Нефрогенез представляет собой многостадийный процесс, который начинается с индукции зачатка мочеточника из вольфова протока, сопровождается переходом от мезенхимы к эпителию и морфогенезом ветвления и заканчивается завершением формирования паттерна и удлинения нефрона. Нарушения нормального нефрогенеза, из-за воздействия факторов риска окружающей среды или дисфункции генов, которые управляют этим процессом, может привести к возникновению врождённых аномалий развития почек и мочевыводящих путей [159].

Влияние на развитие аномалий плода в том числе и аномалий мочевой системы могут оказывать различные факторы, которые можно разделить на две группы: эндогенные и экзогенные.

### **1. Эндогенные факторы:**

- изменения наследственных структур;
- эндокринные заболевания родителей;

- возраст родителей, «перезревание» половых клеток.

2. Экзогенные факторы, связанные с различными типами загрязнения окружающей среды:

- физические (радиационные, электромагнитные, механические);

- химические (лекарственные вещества, химические вещества, применяемые быту и промышленности, гипоксия, неполноценное питание беременной);

- биологические (вирусы, микоплазмы, протозойные и другие инфекции).

В настоящее время считается, что экологические и эпигенетические факторы могут быть одинаково важны в генезисе аномалий развития мочевой системы [119, 159, 210].

До конца не изучена роль материнских и средовых факторов в развитии врождённых аномалий мочевой системы. По данным анализа литературы различные материнские факторы могут влиять на развитие ВАРМС у их детей. Такие состояния как избыточный вес матери; старший репродуктивный возраст; сахарный диабет (1, 2 типов или гестационный); заболевания почек у матери были связаны с повышенным риском развития ВАРМС, так же как и перенесённые во время беременности инфекционные заболевания, протекающие с фебрилитетом; лекарственные препараты, принимаемые во время беременности, особенно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и нестероидные противовоспалительные препараты [53, 86, 119, 159]. Например, приём аминогликозидов и простогландинов вызывает тубулярные нарушения и уменьшение числа нефронов у плода, дексаметазон изменяет транспортные систем канальцев, приводит к уменьшению числа нефронов и нарушению их функций, фуросемид вызывает нарушение концентрационной функции почек плода, противосудорожные препараты вызывают множественные пороки плода, а циклофосфамид достоверно является причиной возникновения гидронефроза и уретерогидронефроза.

Некоторые авторы отмечают, что пороки развития мочевой системы чаще встречаются у плодов матерей с высоким потреблением алкоголя [139]. Известно, что пренатальное воздействие этанола влияет на активность гипоталамус-

гипофизарно-надпочечниковой системы, что приводит к повышению уровня глюкокортикоидов у матери [208]. Таким образом, можно предположить, что нарушение нефрогенеза может быть опосредовано, по крайней мере частично, действием глюкокортикоидов. Кроме того, воздействие этанола на плод во время второй половины беременности приводит к снижению количества нефронов на 11%, не влияя при этом на общий рост почек плода или экспрессию ключевых генов, участвующих в почечном развитии или функционировании [107, 108]. Также был выявлен повышенный риск агенезии и гипоплазии почки у матерей, употребляющих алкоголь во время беременности [165, 187]. По результатам проведённых исследований курение на ранних сроках беременности связано с аномалиями почек, но не с аномалиями мочевыводящих путей [125, 187].

В большинстве исследований не выявлена сезонная закономерность вариативности заболеваемости ВАРМС: повышенный риск аномалий развития мочевой системы был у детей, рождённых в разные месяцы [120, 168]. Однако для отдельных регионов этот показатель является достаточно значимым. Например, для Ростовской области выявлено достоверное повышение рождаемости детей с ВПР, в том числе с ВПР мочевой системы, при зачатии в сентябре, что может являться следствием повышенной солнечной инсоляции в летние месяцы [27].

Несмотря на множество проведенных исследований, так и не выявлены однозначные чёткие факторы, которые внутриутробно оказывают воздействие приводящее к ВАРМС.

Врождённые аномалии развития мочевой системы являются не наследственными, а генетически обусловленными и возникают вследствие хромосомных аномалий. ВАРМС могут быть вызваны геномными или структурными нарушениями.

Аномальный нефрогенез помимо прочего может быть обусловлен мутациями в соответствующих генах и приводит к формированию аномалий развития почек и мочевыводящих путей. На сегодняшний день расшифровано более двухсот генов, отвечающих за транскрипционные и ростовые факторы и за молекулы адгезии. В процессе нефрогенеза специфические рецепторы клеточной

поверхности связываются с факторами роста, что приводит к передаче сигналов как позитивных, так и негативных, которые в свою очередь оказывают влияние на дальнейшее развитие мочевой системы, пролиферацию клеток, дифференцировку тканей и морфогенез. Генам гомеобокс (homeobox), принадлежит основная роль в регуляции органогенеза мочевой системы. Главной их задачей является координация активности групп генов, в том числе основных структурных, а также факторов транскрипции и факторов роста и онкогенов. Появление пороков развития мочевой системы связано с изменением регуляции ростовых факторов [53, 205].

Причиной врождённых аномалий развития мочевой системы (моногенные ВАРМС) может стать мутация в одном гене. Такие аномалии развития могут носить семейный характер, что было воспроизведено в моногенных моделях на животных. Помимо этого фенотипы врождённых аномалий развития мочевой системы могут входить в моногенные синдромы: PAX2 (почечный синдром Coloboma), HNF1B (синдром кист почек и диабета) и EYA1 (брахио-отorenальный синдром) [8].

Недавно нашла подтверждение гипотеза о моногенности врождённых аномалий мочевой системы. Было выявлено более двадцати генов, отвечающих за развитие врождённых аномалий развития мочевой системы у людей. Ранее была описана роль лишь несколько мутаций в генах в развитии ВАРМС [66, 159].

В настоящее время одним из перспективных направлений диагностического поиска у пациентов с ВАРМС является полное секвенирование генома. Даже если нет данных за то, что врождённый порок развития мочевой системы является частью синдрома, целесообразно проведение секвенирования генома, ведь патология других органов и систем не всегда диагностируется во время первичного обследования. С научной точки зрения полное секвенирование генома даст возможность выявить новые, отвечающие за нарушение нефрогенеза, гены и уточнить уже известные мутации, характерные для ВАРМС [66, 159, 133, 201].

### 1.3. Пренатальная диагностика состояния мочевой системы

Врождённые аномалии почек и мочевыводящих путей чаще всего выявляются на скрининговом ультразвуковом исследовании, проводимом в декретированные сроки (18-20 недель беременности) [178].

Первоначальная оценка плода с подозрением на врождённые аномалии мочевой системы, помимо визуализации всего мочевого тракта, должна включать определение пола, делается акцент на поиск любых сопутствующих аномалий и оценивается объем околоплодных вод. Ультразвуковая диагностика почек и мочевых путей состоит из оценки наличия, расположения и размеров обеих почек и оценки их структуры и эхогенности. Кроме того, описывается наличие, размеры и форма мочевого пузыря плода, а также развитие наружных половых органов и количество околоплодных вод. Количество околоплодных вод наиболее объективно можно оценить, измерив самый глубокий карман или индекс околоплодных вод. Были разработаны справочные кривые для оценки объема почек и количества околоплодных вод [83, 115, 145, 196].

Наиболее частым изменением на пренатальном УЗИ является расширение коллекторной системы почки [73, 212]. Частота возникновения гидронефроза колеблется в пределах 0,6-4,5% в популяции, различия объясняются разнообразием диагностических критериев в разных гестационных возрастах. Примерно в 20-40% дилатация является двусторонней, и мальчики страдают в два раза чаще, чем девочки [115]. У пациентов с пренатально выявленной гидронефротической трансформацией клинические исходы обусловлены степенью расширения чашечно-лоханочной системы почек.

Один из методов оценки степени гидронефротической трансформации – измерение переднезаднего размера почечной лоханки, который определяется на ультразвуковом исследовании как максимальный диаметр лоханки почки в поперечной плоскости. Поскольку с ростом плода происходит рост почек и увеличение лоханок, нормативные значения переднезаднего размера почечной лоханки увеличиваются со сроком беременности. Во втором триместре к

начальной степени расширения лоханки относится переднезадний размер от 4,0 до 7,0 мм, умеренной – от 7,0 до 10,0 мм, выраженной – более 10,0 мм. В третьем триместре соответственно 7,0 – 9,0 мм, 9,0 – 15,0 мм, более 15,0 мм (Таблица 1.2) [157].

Таблица 1.2 - Степень выраженности гидронефроза, измеренная по переднезаднему размеру почечной лоханки [157]

Степень гидронефроза	Второй триместр ПЗР мм	Третий триместр ПЗР мм
Лёгкая	4-7	7-9
Умеренная	7-9	10-15
Тяжёлая	>10	>15

Аббревиатура: ПЗР – переднезадний размер (почечной лоханки)

Метод измерения переднезаднего размера лоханки почки является одним из двух наиболее стандартизированных методов оценки степени выраженности гидронефроза. Но этот метод не учитывает увеличение размеров чашечек и истончения почечной паренхимы, что является существенным ограничением для его применения. Так же, по данным анализа литературы, не существует единого алгоритма наблюдения пациентов с гидронефротической трансформацией в зависимости от переднезаднего размера почечной лоханки. По мнению некоторых авторов, переднезадний размер почечной лоханки менее 4,0-5,0 мм потребует впоследствии только консервативного ведения, а переднезадний размер лоханки более 15,0 мм является порогом, выше которого, во-первых, повышается риск развития инфекций мочевой системы (ИМС), и, во-вторых, требуется более детальное обследование и лечение [184]. Помимо определения степени гидронефроза, необходимо выявить сопутствующие состояния (мегауретер, увеличенный или уменьшенный мочевой пузырь и др.), которые могут повлиять на тактику и прогноз и позволят предположить уровень обструкции. При наличии у пациента уретерогидронефроза без сопутствующего увеличения мочевого пузыря можно заподозрить обструкцию пузырно-мочеточникового сегмента. При наличии у пациента уретерогидронефроза с увеличенным мочевым пузырём можно заподозрить обструкцию на уровне уретры. Для определения тактики

наблюдения и лечения пациента с гидронефрозом следует учитывать срок формирования патологии, наличие маловодия. Поскольку в третьем триместре беременности большая часть амниотической жидкости состоит из фетальной мочи, наличие маловодия может свидетельствовать о наличии серьезного порока развития, при котором высока вероятность неотложного медицинского вмешательства сразу после рождения. Важным является количество почек вовлечённых в патологический процесс (односторонний или двусторонний гидронефроз) [184].

Современные технологии проведения ультразвукового исследования позволяют более детально описать существующую аномалию, при определении тактики ведения это может стать ключевым моментом. Трёхмерная эхография, которая является одной из перспективных методов исследования для детальной визуализации ВАРМС плода, дает возможность в автоматическом режиме не только определить контуры и абсолютные размеры, но и рассчитать объём структур, заполненных водой и объём паренхимы (почек), что необходимо для оценки состояния почек и мочевыводящих путей [10].

Внутриутробно оценить функцию почек с помощью методов визуализации можно путём определения почечного кровотока, которую визуально можно оценить посредством энергетического доплеровского картирования. Длительно сохраняющаяся обструкция мочевыводящих путей приводит к атрофии паренхимы почки, что проявляется нарушением васкуляризации. При этом кровоток паренхимы почек обеднён, сосудистый рисунок почек не прослеживается до капсулы. Элементы собирательной системы почки оказываются расширенными и раздвигают сегментарные и междолевые ветви. Импульсно-волновой доплер применяется оценки почечной гемодинамики, а оценка структуры почки, распределение в ней сосудов и состояние кровотока осуществляется с помощью трёхмерной доплерографической ангиографии [11].

Другой диагностический признак на пренатальном ультразвуковом исследовании – гиперэхогенные почки. Это почки, которые выглядят ярче, чем печень и селезенка после 17 недель беременности. Гиперэхогенные почки могут

быть вариантом нормы у недоношенных детей и младенцев до 6 месяцев жизни, однако чаще всего они являются неспецифическим признаком патологии почек [115]. Эта патология не является наследственной и может быть вызвана различными причинами, такими как обструктивная дисплазия, поликистоз почек, нефробластоматоз, тромбоз почечной вены, ишемия, инфекционные и метаболические заболевания, нефротический синдром и анеуплоидия. Наличие гиперэхогенных увеличенных почек без сопутствующих пороков развития чаще всего связано с поликистозом почек (как аутосомно-рецессивным, так и доминантным) [80]. При визуализации на ультразвуковом исследовании у пациента изолированно двусторонних гиперэхогенных почек без наличия кист и отсутствие указания на почечную патологию в семейном анамнезе, диагностика аномалии может быть затруднена, что усложняет консультирование родителей по долгосрочному прогнозу. Новорожденные с очень большими почками и/или тяжелым маловодием могут иметь неблагоприятный исход. При нормальном объеме амниотической жидкости и умеренно увеличенных почках больше вероятность благоприятного прогноза. При наличии связанных пороков развития возможно наличие генетического синдрома, часто аутосомно-рецессивного типа наследования (например, синдромы Барде-Бидля, Меккеля-Грубера). Для уточнения диагноза у плода с гиперэхогенными увеличенными почками необходимо детальное ультразвуковое исследование и кариотипирование, сбор семейного анамнеза и ультразвуковое исследование мочевой системы родителей [115].

Аномалии мочевого пузыря можно заподозрить, если мочевой пузырь увеличен (мегацистис) или когда мочевой пузырь не виден в течение всего ультразвукового исследования. Мегацистис определяется как мочевой пузырь с продольным диаметром больше 7 мм в первом триместре. Во втором и третьем триместрах четких параметров не существует. Дифференциальный диагноз мегацистиса необходимо проводить с обструкцией нижних мочевых путей, пузырно-мочеточниковым рефлюксом, мегацистис-микроколон-интестинальный гипоперистальтическим синдромом и псевдо-увеличенным мочевым пузырём у

плода женского пола в третьем триместре беременности. Поскольку мегацистис (диаметр продольного мочевого пузыря 7-15 мм) в первом триместре беременности связан с 25% риском хромосомных дефектов, рекомендуется кариотипирование [140].

Когда мочевой пузырь не виден на серии ультразвуковых исследований, в постановке диагноза может помочь количество околоплодных вод. При маловодии или отсутствии околоплодных вод следует заподозрить двустороннюю почечную патологию. Также мочевой пузырь может быть небольшим при серьезном ограничении внутриутробного развития и фето-фетальной трансфузии. При отсутствии визуализации мочевого пузыря и нормальном объеме амниотической жидкости возможно наличие аномалии мочевого пузыря. Экстрофия мочевого пузыря – очень редкая аномалия, возникающая в соотношении мужчин и женщин 2:1. При данной патологии между пупочными артериями не видно мочевого пузыря, иногда под пупком видна масса мягких тканей (слизистая оболочка мочевого пузыря), также обычно поражаются гениталии. Дифференциальный диагноз должен включать клоакальную экстрофию, и при наличии омфалоцеле, следует проводить дифференциальную диагностику с OEIS-комплексом (омфалоцеле, экстрофия мочевого пузыря, атрезия ануса, пороки развития крестца). Разрыв мочевого пузыря в пренатальном периоде является еще одним очень редким заболеванием [115].

Односторонняя агенезия почки в большинстве случаев является почечной аплазией [117]. Хотя односторонняя почечная агенезия в основном является изолированной и спорадической, она может быть частью генетического синдрома или возникать при хромосомных аномалиях или при пороках развития (ассоциация VACTERL) и аномалиях гениталий. Поэтому если у плода с агенезией почки имеются экстраренальные аномалии, матери следует предложить амниоцентез для диагностики генетических и хромосомных аномалий. Ультразвуковые признаки при односторонней агенезии почки – это пустая поясничная ямка, надпочечник выглядит удлинённым, количество околоплодных вод нормальное. Двусторонняя агенезия почек является летальным состоянием и

может быть заподозрена с 16 недель беременности по отсутствию околоплодных вод, мочевого пузыря и по пустым поясничным ямкам. Цветная доплерография почечной артерии и магнитно-резонансная томография (МРТ) могут помочь в дифференциальной диагностике. Отсутствие почек в типичном месте может указывать на эктопию почек. Эктопические почки обычно меньшего размера и могут иметь аномальное строение. Наиболее распространенным является тазовое расположение эктопических почек, но также могут быть подковообразные почки, перекрещенные (слитые) эктопии и даже внутригрудные почки. Почки могут быть удвоены. Неосложненное дублирование почек следует рассматривать как вариант нормы, однако удвоение почек часто связано с аномалиями мочеточника и гидронефрозом [115].

Все чаще для исследования аномалий мочевой системы плода, наравне с ультразвуковой диагностикой, используют МРТ. Этот метод повышает точность диагностики до 94% по сравнению с 85% при ультразвуковом исследовании, однако это является статистически значимым. Диагностическое преимущество имеется только тогда, когда технически сложно провести ультразвуковое исследование плода из-за конституции матери или положения плода [77, 141].

При обнаружении у плода врожденной аномалии развития мочевой системы важно как можно скорее подтвердить диагноз, чтобы проинформировать родителей состоянии ребёнка и о прогнозе. Следует проводить ультразвуковое исследование каждые 4–6 недель для оценки состояния и актуализации прогноза, предпочтительно в специализированных неонатальных центрах [212].

Для определения состояния почек плода применяют маркёры, оцениваемые в амниотической жидкости, моче плода и плазме. Осмолярность, калий, натрий, кальций, глюкоза,  $\beta$ 2-микроглобулин – основные метаболиты в моче плода, обращающие на себя внимание. На сроке гестации менее 20 недель неблагоприятный прогноз отмечается при повышении натрия выше 100 мэкв/л, хлора выше 90 мэкв/л, осмолярность выше 210 мосм/л [9].

Для диагностики семейных случаев врожденных аномалий развития мочевой системы показано ультразвуковое обследование родителей и сибсов

пациента, так как аплазия, дисплазия почек, везикоуретеральный рефлюкс, дубликации почек и подковообразные почки могут иметь аутосомно-доминантное наследование.

#### **1.4. Постнатальная оценка состояния мочевой системы**

Правильная постнатальная оценка состояния мочевой системы является крайне важной, так как любая степень пренатально выявленной гидронефротической трансформации может в дальнейшем быть связана со значительной уропатией. Конечными целями ведения пациентов с ВАРМС являются сохранение почечной функции и профилактика инфекций мочевыводящих путей и других осложнений [104, 162].

На первой неделе жизни всем детям с антенатально выявленными пороками почек и мочевыводящих путей показано проведение ультразвукового исследования почек и мочевыводящих путей [185].

Корреляция между пренатальными и постнатальными ультразвуковыми оценками и окончательным урологическим диагнозом не всегда является достоверной, отчасти из-за отсутствия единообразия в определении и классификации дилатации мочевыводящих путей. В настоящее время используется несколько систем оценки. Некоторые из них носят описательный характер (например, лёгкий-умеренный-тяжелый); другие являются количественными (например, числовое значение переднезаднего диаметра почечной лоханки) или полуколичественными (например, классификация, предложенная обществом фетальных урологов (SFU), Европейским обществом детской радиологии (ESPR), Uroradiology Task Force (ESUR) [173] и Open система классификации) [163]. Определенные системы оценок предпочтительно используются в пренатальной оценке, в то время как другие предпочтительны для постнатальной оценки. Так, в дородовой диагностике чаще всего используется измерение переднезаднего размера почечной и система классификации SFU [213]. Для постнатальной оценки педиатрические рентгенологи предпочитают использовать описательную систему оценок, в то время как урологи

предпочитают использовать количественную (переднезадний размер почечной лоханки) или полуколичественную (SFU) систему оценок [213]. Более того, показано, что даже при использовании одинаковой системы оценки, имеется значительная вариабельность между оценкой конкретного исследователя. Создание единой системы оценки дилатации чашечно-лоханочной системы, которая может использоваться во время как пренатального так и постнатального исследования, улучшит взаимодействие между различными специалистами. В большинстве случаев описание ультразвукового исследования не позволяет получить всю полноту картины, поэтому оптимальным было бы предоставление изображений, однако не все специалисты обучены и могут их интерпретировать, и на практике не всегда возможно получить ультразвуковые изображения. Разработка общей системы оценки позволит унифицировать данные и избежать разницы в трактовке различными специалистами. Кроме того, благодаря наличию единой системы оценок, применяемой как для пренатальной, так и постнатальной оценки, можно более точно сопоставить результаты пренатальной ультразвуковой диагностики с постнатальными исходами [104].

Классификация оценки гидронефротических изменений, предложенная обществом фетальных урологов (SFU - Society for fetal Urology) одна из наиболее стандартизированных методик, которая позволяет оценить степень тяжести поражения почек. Она учитывает такие параметры как расширение лоханки, деформация чашечек, степень истончения паренхимы. В классификации SFU выделяют 5 степеней тяжести поражения почек (Рисунки 1.1, 1.2):

- HN 0 – норма, отсутствие или незначительная визуализация собирательной системы почки;
- HN I – лоханка визуализируется, но ее размер менее 5-7 мм;
- HN II – визуализируются несколько групп увеличенных чашечек с неизменённой форникальной структурой и расширением лоханки от 5 до 10 мм;
- HN III – визуализируются все группы увеличенных чашечек со сглаженностью контуров форникального аппарата и расширением лоханки более 10 мм, но без нарушения структуры и толщины паренхимы;

- HN IV – визуализируется расширение всех чашечек, истончение паренхимы;
- HN V – практически полное отсутствие паренхимы.

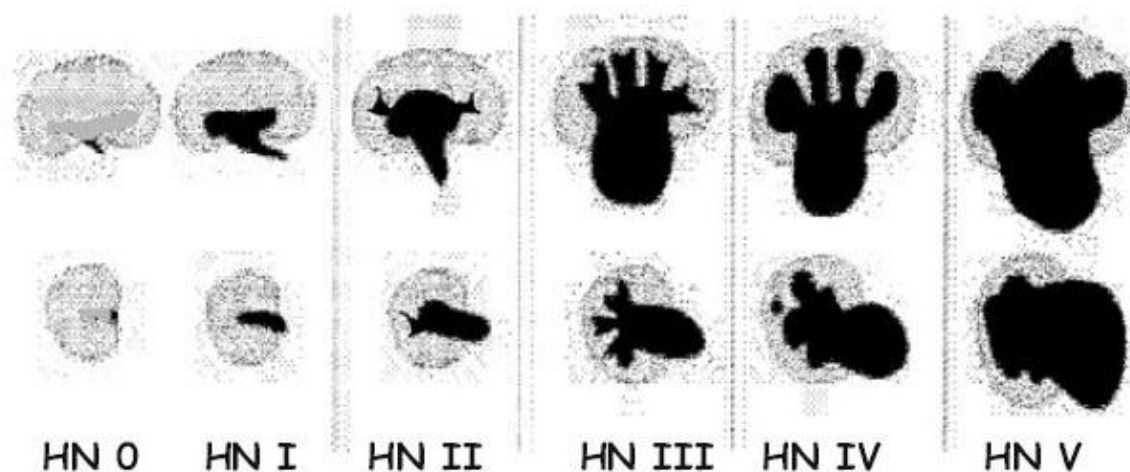


Рисунок 1.1 - Схематическое изображение шкалы оценки гидронефротических изменений [173]

Пациентам, имеющим I-II степень дилатации по классификации SFU, а также III-IV степень при сохранении более 40% функции почек при отсутствии осложнений, достаточно динамического наблюдения. При диагностировании III-V степени по классификации SFU показано дополнительное урологическое обследование для решения вопроса об оперативном лечении [18].

Однако ни классификация SFU, ни измерение переднезаднего размера почечной лоханки не является золотым стандартом для определения степени тяжести гидронефроза; в некоторых случаях ни один метод не может точно определить степень тяжести гидронефроза, например, у пациентов с внутрипочечной локализацией лоханки или с гидронефрозом SFU-4 [163].

С.Р. Шапиро с соавторами [184] предложили ещё один метод оценки состояния коллекторной системы почек на базе ультразвукового исследования почек – определение и расчёт гидронефротического индекса (ГИ). ГИ рассчитывается как отношение площади почечной паренхимы к площади всей почки, умноженное на 100%. В отсутствии патологии гидронефротический

индекс должен быть равен 100%. Кришнан Венкатесан с соавторами [204] показали, что существует корреляция между гидронефротическим индексом и классификацией SFU, причем ГИ проявил себя как более чувствительный показатель для оценки гидронефроза, учитывающим, помимо прочего, толщину почечной паренхимы. Его использование имеет преимущества перед классификацией SFU и позволяет более точно оценить выраженность гидронефротических изменений, однако до настоящего времени он не стандартизирован. Требуются дополнительные исследования ГИ, так как он может успешно применяться для мониторинга детей с гидронефрозом, а так же для их пред- и послеоперационного ведения.

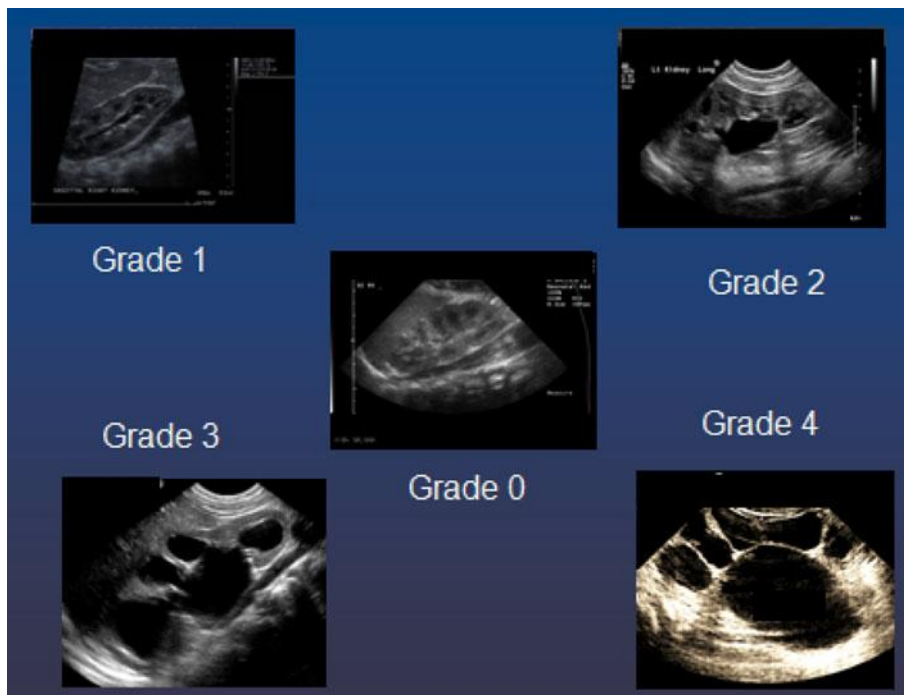


Рисунок 1.2 - Шкала оценки гидронефротических изменений: визуализация при ультразвуковом исследовании [219]

А. Онен предложил альтернативную систему классификации расширения почечной лоханки:

- 0 - гидронефроза нет;
- 1 - только расширение почечной лоханки;
- 2 - расширение почечной лоханки плюс расширение чашечек;

3 - расширение почечной лоханки плюс расширение чашечек плюс  $<1/2$  (от легкой до умеренной) потери почечной паренхимы;

4 – плюс  $> 1/2$  (тяжелая) потеря почечной паренхимы (кистоподобная почка без визуально значимой почечной паренхимы).

В своём исследовании автор показал, что данная классификация является более подходящей для оценки гидронефроза. Она проста в использовании и позволяет разработать план последующего наблюдения и своевременно начать лечение для детей с первичным гидронефрозом (Рисунок 1.3) [163].

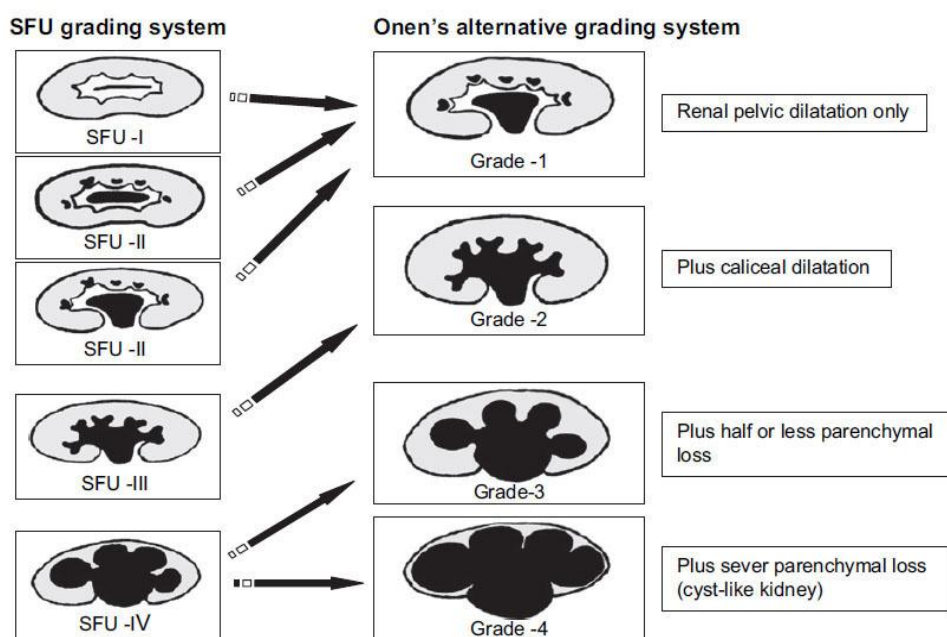


Рисунок 1.3 - Сравнение шкалы оценки гидронефротических изменений по классификации SFU и классификации Onen [88]

Таким образом, в настоящее время не существует единого подхода к классификации дилатации мочевыводящей системы пре- и постнатально. Было разработано несколько различных систем классификации, что привело к различиям в описании ультразвуковых показателей. Эта двусмысленность приводит к неправильной интерпретации результатов ультразвукового исследования и, возможно, к недопониманию между радиологами, педиатрами и урологами. Для унификации оценки неонатальные, радиологические и урологические общества согласились сотрудничать в разработке единой системы

классификации перинатальной дилатации мочевыводящей системы и стандартизации схемы исследования. Они предложили систему классификации, основанную на шести показателях, определяемых на ультразвуковом исследовании: переднезадний размер почечной лоханки, дилатация чашечек, толщина почечной паренхимы и ее внешний вид и аномалии мочевого пузыря и мочеточников. В этой классификации нормальные значения для переднезаднего размера почечной лоханки считаются менее 4 мм между 16 и 27 неделями беременности, менее 7 мм между 28 и 40 неделями и менее чем 10 мм послеродовой период (Таблица 1.3). Кроме того, все другие результаты ультразвука не должны быть изменены [162].

Для диагностики пороков развития мочевой системы и их осложнений у новорожденных проводят лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови и мочи), инструментальные исследования (УЗИ, КТ, МРТ, микционная цистография), оценивают темп диуреза. Помимо этого, для выявления наследственных факторов необходимы данные материнского анамнеза. Имеются ограничения для применения некоторых методов исследования, связанные с возрастными физиологическими особенностями мочевыделительной системы новорожденного, особенно инвазивных, трудности вызывает отсутствие или не яркая выраженность клинических проявлений.

Таблица 1.3 - Нормальные значения переднезаднего размера почечной лоханки по единой системы классификации перинатальной дилатации мочевыводящей системы [162]

Возраст	Нормальные значения переднезаднего размера почечной лоханки
16-27 недели гестации	менее 4 мм
28-40 недели гестации	менее 7 мм
Послеродовой период	менее 10 мм

Для точной верификации диагноза, при необходимости дополнительного

обследования используются: компьютерная томография (КТ) почек и мочевыделительной системы с контрастированием или без, магнитно-резонансная томография (МРТ), микционная цистография, радиоизотопные (сцинтиграфия) и некоторые другие исследования.

Конечная цель любой стратегии визуализации заключается в том, чтобы определить, какие пациентам необходимо хирургическое вмешательство, а кому показано непрерывное наблюдение. Для уточнения диагноза требуется детальная визуализация мочевого тракта, однако у новорожденных следует избегать ненужных инвазивных процедур. В связи с этим в 2010 году общество урологов представило документ: консенсус об оценке и ведении детей с антенатально выявленным гидронефрозом. В документе подчёркивается, что нет оптимального для всех новорожденных плана обследования. Консенсус предполагает индивидуальный подход, основанный на определенных характеристиках, таких как степень дилатации, латеральность, подозрение на аномалии мочеточника, мочевого пузыря и уретры, а также состояние амниотической жидкости [162].

Проведение микционной цистографии абсолютно показано новорожденным с подозрением на обструкцию мочевого пузыря, которая чаще всего вызвана клапаном задней уретры. Кроме того микционная цистография показана при пузырно-мочеточниковом рефлюксе, мегауретере, уретероцелеле и при удвоении почек. Однако это инвазивный метод с радиационным воздействием и возможными осложнениями. Рекомендуется использовать микционную цистографию при тяжелом гидронефрозе (SFU HN III-IV), однако остается спорной целесообразность проведения микционной цистографии при обследовании больных с легкой и умеренной степенью гидронефроза (HN II меньше по классификации SFU). SFU рекомендует проведение микционной цистографии у новорожденных с умеренно-тяжелым расширением коллекторной системы почек, двусторонним поражением или наличием аномалий мочеиспускательного канала, мочевого пузыря по УЗИ.

Динамическая нефросцинтиграфия является наиболее часто используемым методом для определения наличия обструкции верхних мочевых путей у

младенцев с антенатально выявленным гидронефрозом. Общество урологии плода в настоящее время при отсутствии пузырно-мочеточникового рефлюкса рекомендует динамическую нефросцинтиграфию следующим пациентам: с умеренным односторонним гидронефрозом, с постоянным постнатальным гидронефрозом, тяжелым гидронефрозом, умеренным или тяжелым гидронефрозом после рождения, гидронефрозом с аномалиями мочевого пузыря или уретральной области или с расширенным мочеточником и гидронефрозом, связанным со снижением амниотической жидкости.

МРТ является наиболее информативным диагностическим инструментом при оценке аномалий почек и мочевыводящих путей, может использоваться для детальной оценки почек, мочеточников и мочевого пузыря, а также для оценки дифференциальной функции почек и дренажа мочевыводящих путей [91]. Внутривенная урография используется для оценки почек и мочевыводящих путей детей, однако МРТ предлагает многочисленные преимущества, включая высокое разрешение (позволяющее улучшить визуализацию небольших структур мочевой системы, обструкцию мочевых путей и тонких изменений в почечной паренхиме) и способность проводить динамическую постконтрастную визуализацию с количественной оценкой дифференциальной функции почек и дренажа мочевыводящих путей. МРТ обеспечивает уровень анатомической детализации в сочетании с динамической функциональной оценкой, которая может быть критически важна при различных врожденных аномалиях мочевой системы. Использование МРТ может ускорить диагностику, уменьшить количество диагностических тестов, проводимых детям, тем самым улучшить результаты лечения пациентов [92]. Основными ограничениями к широкому использованию МРТ являются высокая стоимость исследования и потребность в седации [182].

### **1.5. Эндогенные маркёры оценки почечной функции**

Для уточнения характера поражения почек и степени их функциональной недостаточности, а так же для расчёта скорости клубочковой фильтрации (СКФ), как показателя функционального состояния почек, используются биохимические

маркеры сыворотки крови. Поражение паренхимы почки сопровождается изменениями в электролитном составе крови: отмечается гиперкалиемия (калий венозной крови выше 8,0 ммоль/л у новорожденных первых двух суток жизни и выше 7,5 ммоль/л у детей старше 2 дней жизни); гипонатриемия или гипернатриемия; гипокальциемия. Уточнению локализации процесса помогает оценка активности некоторых ферментов мочи, таких как лактатдегидрогеназа (общая и фракции), щелочная фосфатаза (ЩФ), аминотрансфераза, глутаматдегидрогеназа.

Для расчета СКФ в клинической практике чаще всего используют креатинин – эндогенный маркер состояния почек, который обычно определяют в комплексе с мочевиной. Креатинин представляет собой небольшую молекулу с молекулярной массой 113 Да и изоэлектрической точкой 8,74. Креатинин является конечным продуктом метаболизма креатинфосфата, синтезируемого в печени и почках из трёх аминокислот: глицина, метионина, аргинина. Креатинфосфат служит главным источником АТФ для мышечной ткани, где в результате его дефосфорилирования креатинфосфокиназой образуется энергия и креатинин.

Помимо выработки эндогенного креатинина, на его уровень в сыворотке может влиять потребление в пищу мяса и рыбы. Креатинин является физиологически инертным веществом, не связанным с белком, полностью выделяющимся из организма почками путём клубочковой фильтрации. Известно, что лекарственными средствами, ингибирующими секрецию канальцевого креатинина, являются триметоприм, циметидин и фенофибрат. Их использование может привести к повышению концентрации креатинина, не связанным со снижением клубочковой фильтрации [89]. Единица СИ при измерении креатинина составляет ммоль/л или мг/дл. У новорожденных наблюдается относительно высокий уровень креатинина в сыворотке крови в течение недели после рождения, что отражает материнский уровень. Уровень креатинина выше 106 мкмоль/л на первой неделе жизни и выше 88 мкмоль/л у детей старше семи дней жизни, особенно, нарастание его уровня при динамическом наблюдении –

прогностически неблагоприятный признак [148]. Недостатком этого маркера является то, что его уровень слабо чувствителен для идентификации легкой и умеренной степени снижения СКФ. Креатинин является небольшой молекулой, способной проходить через фетоплацентарный барьер, поэтому у новорожденных, особенно недоношенных на первой неделе жизни уровень креатинина является скорее материнским, а не неонатальным. Кроме того, уровень креатинина зависит от пола и возраста пациента, а также уровня метаболизма в мышечной ткани и принимаемых пациентом лекарственных средств и его диеты [134].

Мочевина образуется в цикле мочевины, в серии последовательных реакций по нейтрализации аммиака, который выделяется при распаде аминокислот. Это небольшое азотсодержащее соединение с молекулярной массой 60 Да. Из-за своего небольшого размера он свободно проходит через клубочковый барьер, что делает концентрацию мочевины в исходном фильтрате практически идентичной концентрации в сыворотке. Клиренс мочевины напрямую связан с оттоком мочи. Однако имеются внепочечные факторы, влияющие на уровень в сыворотке крови, включающие потребление белка с пищей, внутреннее кровотечение, лечение глюкокортикостероидами, катаболическое состояние и дегидратация. Единицы СИ мочевины - ммоль/л и мг/дл, так же измеряется уровень азота мочевины в крови. В отличие от креатинина, уровень мочевины в сыворотке не связан с возрастом, но больше отражают потребление жидкости и белка и обмен веществ. Концентрации мочевины несколько ниже у быстро растущих детей, особенно у новорожденных, по сравнению с взрослыми. Как и в случае с креатинином, сывороточные уровни непосредственно после рождения напрямую связаны с материнскими показателями [89].

Оценить гломерулярную фильтрацию и дисфункцию канальцев можно с помощью  $\beta$ 2-микроглобулина, определённого в моче и крови радионуклидным методом.  $\beta$ 2-микроглобулин представляет собой небольшой белок с молекулярной массой 11,8 кДа, состоящим из 100 аминокислот из основных молекул лёгкой цепи главного комплекса гистосовместимости класса I,

находящийся на поверхности всех ядродержащих клеток (кроме эритроцитов). Его метаболизм практически полностью происходит в почках, он реабсорбируется и катаболизируется в проксимальных канальцах. В норме в моче выявляется в следовых количествах. Повышение  $\beta$ 2-микроглобулина в сыворотке крови происходит либо при его повышенном синтезе, либо при снижении фильтрации почками. Повышение уровня  $\beta$ 2-микроглобулина в моче говорит о прежде всего о канальцевом генезе протеинурии. Для  $\beta$ 2-микроглобулина также самые высокие концентрации в сыворотке обнаруживаются сразу после рождения и снижаются в первые два года жизни. По данным одних авторов референсные значения находятся в диапазоне 1,19-2,25 мг/л для обоих полов в возрасте от 2 лет [101, 128], в то время как другие обнаружили снижение концентраций с уклоном 0,034 мг/л/год в возрасте от 2 до 18 лет [121]. В целом референсный диапазон составляет 1,0-2,3 мг/л. Однако использование  $\beta$ 2-микроглобулина имеет свои ограничения, так как у новорожденных обнаружение  $\beta$ 2-микроглобулина в моче может указывать на незрелость канальцевого аппарата почек. Глюкокортикостероиды снижают концентрацию  $\beta$ 2-микроглобулина дозозависимым образом, что снижает полезность  $\beta$ 2-микроглобулина в качестве маркера СКФ. До настоящего времени нет международного калибратора, что затрудняет сравнение измерений, выполненных с использованием различных методик [115, 122, 215].

$\beta$ -трейс протеин, также известный как простагландин-D-синтаза липокалинового типа, представляет собой небольшой гликопротеин из 190 аминокислот с молекулярной массой в диапазоне от 20 до 31 кДа, в зависимости от степени N-гликозилирования.  $\beta$ -трейс протеин синтезируется главным образом в центральной нервной системе глиальными клетками и сосудистым сплетением и является одним из основных компонентов спинномозговой жидкости. В сыворотку  $\beta$ -трейс протеин попадает путём резорбции из спинномозговой жидкости. Впоследствии печень удаляет молекулы  $\beta$ -трейс протеина с меньшими углеводными остатками, уменьшая диапазон молекулярной массы  $\beta$ -трейс протеина в сыворотке до 26–29 кДа. Хотя это самый большой из трех

низкомолекулярных белковых маркёров СКФ,  $\beta$ -трейс протеин удаляется почти исключительно через почки, а концентрации  $\beta$ -трейс протеина в сыворотке тесно связаны с СКФ. Как и в случае с другими маркёрами, уровень  $\beta$ -трейс протеина в сыворотке крови является самым высоким непосредственно после рождения как у доношенных, так и у недоношенных детей. Эти уровни заметно снижаются в первые дни после рождения и более постепенно в первые два года. С 2-х лет контрольные значения стабилизируются на уровне около 0,7 мг/л (верхний предел 1,0 мг/л) и не зависят от возраста или пола. Хотя исследования о возможности трансплацентарного обмена  $\beta$ -трейс протеина не проводились, весьма вероятно, что результаты, свидетельствующие об отсутствии трансплацентарного обмена цистатина С и  $\beta$ -2-микроглобулина, могут быть экстраполированы на  $\beta$ -трейс протеин. Это подтверждается тем, что при исследовании концентрации  $\beta$ -трейс протеинов в венозной и артериальной пуповинной крови были идентичны, что свидетельствует об отсутствии трансплацентарного обмена, синтеза плаценты или деградации  $\beta$ -трейс протеина. Также в общей популяции педиатрических пациентов  $\beta$ -трейс протеин, по-видимому, сравним с цистатином С и бета-2-микроглобулином. У педиатрических пациентов с дефектами нервной трубки  $\beta$ -трейс протеин лучше коррелирует со СКФ, чем креатинин, но уступает цистатину С [89, 122].

N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидаза (NAG) – фермент, определение которого в моче может использоваться для определения почечной функции новорожденных. N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидаза мочи представляет собой лизосомальный фермент, присутствующий преимущественно в эпителии проксимальных канальцев. Он имеет слишком высокую молекулярную массу (140 кДа) для проникновения в базальную мембрану клубочков следовательно, он не может быть увеличен не почечными причинами. Во многих исследованиях было показано, что он является чувствительным маркёром повреждения эпителия канальцев почек [67, 129].

Интерлейкин-18 (ИЛ-18) – провоспалительный цитокин, принадлежащий к семейству интерлейкина 1 и принимающий участие в реакциях и врожденного, и

приобретенного иммунитета. ИЛ-18, один из основных иммунорегуляторных цитокинов, продуцируется различными клетками: остеобластами, макрофагами, клетками кишечного и почечного эпителия. Его секреция и практически полное расщепление происходит в проксимальных почечных канальцах, что позволяет расценивать его как потенциальный маркер повреждения почек, причем считается, что он является более чувствительным маркером, чем креатинин. В качестве диагностического маркера он опережает его на 24 часа. ИЛ-18 появляется в моче при повреждении проксимальных канальцев. Ограничения использования ИЛ-18 как маркера связаны с тем, что даже если нет поражения почек его уровень в моче может увеличиваться при различных патологических состояниях, например, при сепсисе с поражением лёгких и печени; при ревматоидном артрите, системной красной волчанке (СКВ), при воспалительных заболеваниях кишечника и др. [45, 116].

Липокалин-2 (нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин/NGAL) представляет собой небольшую молекулу состоящую из 178 аминокислот с массой 25 кДа. Выявлено высокое содержание липокалина-2 в ткани почки, сыворотке крови и моче при ишемическом повреждении. Так же, имеются убедительные клинические и экспериментальные данные, показывающие зависимость экскреции липокалина-2 с мочой от уровня протеинурии. В 2009 году был проведён мета-анализ 19 исследований, включающих 2538 пациентов из 8 стран, в результате которого были сделаны выводы о возможности практического использования концентрации липокалина-2 в крови и моче, как ранний диагностический признак острого почечного повреждения, была доказана высокая чувствительность (95%) и специфичность (95%), возможность с помощью липокалина-2 прогнозировать необходимость начала проведения заместительной почечной терапии и оценить относительный риск смертности. Использование данного маркера, как в сыворотке крови, так и в моче, не позволяет дифференцировать острое от хронического почечного повреждения. Референсные значения липокалина-2 в крови находятся в пределах 100–270 нг/мл, пограничный уровень у взрослых составляет 170 нг/мл, у детей – 100–135 нг/мл.

Ограничением использования липокалина-2 является возможное повышение его уровня при злокачественных новообразованиях, инфекционных патологиях, гипоксии, артериальной гипертензии, анемии [15, 44, 111].

Молекула почечного повреждения (kidney injury molecule, KIM-1) является трансмембранным гликопротеином, который имеет отделяющийся внешний домен, молекулярная массой 90 кДа, концентрацию которого можно определить в моче. Считается, что роль данной молекулы состоит в участии в регенераторных процессах при наличии повреждения эпителиальных клеток. Показано, что она практически не определяется в почечной ткани в физиологических условиях, но при воздействии повреждающих факторов различного генеза на почки в клетках канальцевого эпителия происходит значительное увеличение экспрессии молекулы почечного повреждения. Ограничением использования молекулы почечного повреждения является то, что до сих пор не разработаны необходимые для диагностики их пороговые значения экскреции с мочой, вследствие небольшого количества клинических исследований этого маркера, которые, к тому же, являются одноцентровыми [44, 134].

В то же время К. Гербер с соавторами было проведено пилотное исследование по изучению новых неинвазивных биомаркеров повреждения почек в моче [104]. Уровень белков проксимальных канальцев CD10, CD13 и CD26 в моче был значительно выше у пациентов с обструкцией в лоханочно-мочеточниковом сегменте по сравнению с контрольной группой, в то время как уровни KIM-1 и NGAL достоверно не отличались между пациентами с обструкцией в лоханочно-мочеточниковом сегменте и в контрольной группе. Однако авторы отмечают, что требуются дальнейшие исследования для подтверждения этих результатов и определения корреляции этих уровней белка в моче с повреждением почек [104].

Для диагностики обструкции и прогнозирования риска её прогрессирования необходимы маркеры, поиск которых продолжается. В 2015 году в пилотном исследовании А. Атар с соавторами изучили определяемый в моче углеводный антиген 19-9, который показал хорошие результаты при диагностике

обструктивного характера повреждения [63]. Дальнейшие исследования также подтверждают, что более высокий уровень углеводного антигена 19-9 в моче наблюдался у пациентов с обструкцией, которым потребовалось хирургическое лечение. Такие пациенты могут потребовать тщательного наблюдения и оценки почечной функции для предотвращения необратимого повреждения почек [53, 152]. Ф. Ализаде с соавторами предложил оценивать соотношение углеводного антигена 19-9 к креатинину в моче в качестве неинвазивного маркера, который может помочь в диагностике и долгосрочном наблюдении пациентов с обструкцией в лоханочно-мочеточниковом сегменте. Это соотношение превосходит мочевой углеводный антиген 19-9, так как оно более тесно связано с обструкцией в лоханочно-мочеточниковом сегменте [57].

Новейшим изучаемым направлением в поиске маркеров диагностики является протеомика – область молекулярной биологии, занимающаяся идентификацией и количественным анализом белков, их функций и взаимодействий в живых организмах. В настоящее время клиническая протеомика уже начинает давать ощутимые результаты в диагностике заболеваний почек. В будущем применение отдельных биомаркеров может быть заменено одновременной оценкой нескольких биомаркеров, которые смогут представить высокую точность диагностики. Анализ протеома человека уже применяют в клинических испытаниях и при оценке пациентов в повседневной клинической практике. Системные биологические подходы основанные не только на протеомике, но и на других «омических» технологиях улучшают наше понимание нарушения почечной функции на молекулярном уровне. Они обладают превосходным потенциалом определения терапевтической стратегии и значительного улучшения исхода у таких пациентов. Тем не менее, имеются проблемы, препятствующие внедрению этих технологий. В настоящее время не разработано определение надежного биомаркера, требуемой эффективности таких биомаркеров, типы исследований, необходимых для получения результатов, приемлемых и достаточных для последующей реализации. Нет алгоритмов проведения оценки идентифицированных молекул для достижения желаемого

результата. Необходимы дополнительные руководства по использованию биомаркёров для диагностики конкретных заболеваний. Определённые трудности вызывает неприятие утвержденных биомаркёров профессиональными сообществами, их высокая стоимость, а также наличие нормативных требований иногда весьма жестких [136].

Цистатин С на текущий момент является наиболее перспективным маркёром снижения почечной функции. Впервые он был обнаружен в моче и ликворе у пациентов с почечной недостаточностью. Он представляет собой негликолизированный белок с молекулярной массой 13,4 кДа и изоэлектрической точкой при рН 9,3, и относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ. Отличительной особенностью цистатина С является то, что он с постоянной скоростью синтезируется всеми ядродержащими клетками организма, а также свободно фильтруется через клубочковую мембрану почек, в которых он полностью метаболизируется, не секретирясь проксимальными канальцами почек [6, 137]. Постоянный уровень цистатина С в крови человека обусловлен его непрерывным синтезом и постоянной элиминацией из организма преимущественно почками.

Цистатин С является ингибитором цистеиновых протеиназ и блокирует дегенерацию внеклеточного матрикса. При распространении злокачественных опухолей и ремоделировании миокарда он стимулирует синтез или распад внеклеточных структур в стенках сосудов.

При рождении нормативные значения цистатина С более высокие (1,49 – 2,85 мг/л). Затем они снижаются в течение первого года жизни. Уровень цистатина С остается относительно стабильным до 50 лет, после чего снова происходит повышение его уровня. Референсные значения цистатина С представлены в Таблице 1.4.

Таблица 1.4 - Референсные значения цистатина С в зависимости от возраста [22]

Возраст	Цистатин С, мг/л	
	Мужчины	Женщины
0-1 месяц	1,49 – 2,85	1,49 – 2,85
1-5 месяцев	1,01 – 1,92	1,01 – 1,92
5-12 месяцев	0,75 – 1,53	0,75 – 1,53
1-2 года	0,77 – 1,85	0,60 – 1,20
2-19 лет	0,62 – 1,11	0,62 – 1,11
19-50 лет	0,5 - 1,2	0,5 - 1,2

Увеличение уровня цистатина С в крови относительно нормативных значений связано либо с патологическим увеличением его синтеза, либо со снижением его выведения. Благодаря основному пути элиминации цистатина С почками, он может быть использован как надёжный маркёр для оценки фильтрационной функции почек у детей не имеющих дополнительных состояний, влияющих на его уровень в крови, таких как кортикостероидная терапия, хромосомные заболевания, нарушения функции щитовидной железы, ишемия миокарда, кардиомиопатия, сердечная недостаточность. Использование специальных формул на основе уровня цистатина С в крови при однократном определении позволяет вычислить скорость клубочковой фильтрации. В таком случае он становится надёжным маркёром снижения СКФ и может стать ключевым показателем в клинической практике у новорожденных с ВАРМС.

В литературе имеются данные об использовании цистатина С для оценки СКФ при различных патологических состояниях новорожденных детей, в том числе при остром почечном повреждении [148], при сепсисе [138], при использовании антибиотиков [137], при использовании различных препаратов для анестезии [93], для оценки эффективности гемодиализа [95] и др, где он проявил себя надёжным маркёром нарушения почечной функции.

Вопрос выбора субстрата для определения концентрации цистатина С (кровь или моча) до сих пор является предметом дискуссий [153]. Исследование мочи является неинвазивным и поэтому приоритетным, в особенности у новорожденных, методом, не имеющим ограничений по количеству заборов

анализов. Но при этом уровень его в моче может быть не информативен из-за распада цистатина С под воздействием ферментов мочи.

Для более достоверной оценки почечной функции некоторые авторы предлагают одновременно измерять уровень цистатина С и креатинина. Это поможет более точно оценить факторы, как связанные с клубочковой фильтрацией, так и не связанных с ней, что так же поможет более четко определить прогноз [192].

Оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у детей имеет важное значение для выявления почечной патологии, для мониторинга состояния почек при различных вмешательствах и для выявления прогрессирования заболевания, а также для адекватного дозирования лекарств и мониторинга токсичности лекарств. СКФ описывает скорость прохождения жидкости через гломерулярную мембрану. Поскольку скорость клубочковой фильтрации сильно зависит от степени кровотока через почечные артерии, увеличение сердечного выброса с ростом связано с увеличением СКФ. Поэтому абсолютная СКФ (в мл/мин) у взрослых значительно выше, чем у детей. Чтобы стандартизировать различия в размере тела, СКФ у детей нормализуется к площади поверхности тела у взрослого, т.е.  $1,73 \text{ м}^2$  и измеряется в  $\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$  [89].

Как и у взрослых, СКФ у детей можно измерить путем инъекции экзогенного маркера, который инертен и выводится исключительно с помощью клубочковой фильтрации. Наиболее точно можно измерить СКФ по клиренсу инулина, полимера фруктозы с молекулярной массой ок. 5000 Да. При непрерывном вливании инулина СКФ рассчитывается из сывороточной концентрации инулина и экскреции инулина с мочой. Это трудоёмкая процедура, требующая неоднократного забора крови и катетеризации. Она трудно осуществима у детей. В качестве альтернативы для измерения СКФ можно использовать метод очищения плазмы почками после однократной инъекции экзогенных маркеров: инулина, иогексола,  $^{51}\text{Cr}$ -ЭДТА,  $^{99\text{mTc}}$ -ДТПА и иоталамата. И. Совери с соавторами [189] недавно опубликовали систематический обзор, сравнивающий различные методы измерения СКФ и пришли к выводу, что

клиренс плазмы  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ , иогексола и инулина достаточно точен для измерения СКФ, тогда как  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$  и иоталамат являются более точными при выполнении как почечный клиренс со сбором мочи. В настоящее время во многих странах инулин не доступен, все чаще используется иогексол, радиоcontrastный агент, вводимый в очень низких дозах. Его можно даже измерить в образцах капиллярной крови.

В клинической практике СКФ часто измеряют путем клиренса креатинина, связывая уровень креатинина в сыворотке крови с экскрецией креатинина почками. Даже у взрослых эндогенный клиренс креатинина недостаточно точен из-за погрешности в проведении анализа, и его использование ограничено, поэтому оценка СКФ, основанная на концентрациях эндогенных маркеров в сыворотке, является наиболее удобной для использования [127].

Идеальный эндогенный маркер должен обладает следующими свойствами:

1. Иметь постоянную скорость образования;
2. Свободно проходить через стенку клубочков;
3. Не связываться с белками плазмы, быть свободно распределен во внеклеточном пространстве;
4. Экскретироваться исключительно клубочковой фильтрацией, без почечного метаболизма и без канальцевой реабсорбции и секреции;
5. Точно определяться с помощью автоматических анализаторов;
6. Не зависеть от внепочечных факторов (рост, вес, питание, физическая активность, медикаменты и др.);
7. Быть экономически выгодным.

Несколько эндогенных маркеров отвечают этим требованиям: креатинин, цистатин С,  $\beta$ -2-микроглобулин и  $\beta$ -трейс протеин, и для них разработаны формулы для расчёта СКФ [89].

Эти уравнения разработаны с использованием корреляции между СКФ, измеренной по клиренсу экзогенных маркеров, и одновременного определения концентрации маркеров, антропометрических данных и потенциальных других параметров, которые отражают внепочечные факторы, влияющие на

концентрацию маркёров, такие как пол, основной диагноз или принимаемые пациентом лекарства. Несмотря на то, что ряд факторов известен и потенциально может быть скорректирован, имеются неизвестные факторы, которые являются причиной систематической ошибки и изменчивости в зависимости от изучаемой популяции. Следовательно, любое данное уравнение для определения СКФ отражает аналитический метод и популяцию, используемую для его генерации, что может быть неприменимо к другим популяциям и, что наиболее важно, к конкретному пациенту. Это объясняет большое количество уравнений СКФ, опубликованных за последние три десятилетия, и подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований в особых популяциях пациентов [68] (Таблица 1.5).

Таблица 1.5 - Формулы для определения скорости клубочковой фильтрации, основанные на концентрации эндогенных маркёров

Формулы, основанные на концентрации одного маркёра	
Формулы, основанные на сывороточной концентрации креатинина:	Формула Шварца-Лиона (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) [183]: СКФ=k × рост (см) /креатинин (мг/дл) k = 0,419 для мальчиков > 13 лет k = 0,373 для все остальных
	Обновлённая формула Шварца 2009 (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) [71, 181]: СКФ=k ×рост (см) /креатинин (мг/дл) k = 0,413
	Улучшенная формула Шварца (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) [22]: СКФ=k ×рост (см) /креатинин (мг/дл) k = 0,0414 × возраст(годы) + 0,3018
	Формула Поттеля (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) [169]: СКФ = 107.3/креатинин (мг/дл)/Q Q = 0,21 + 0,057 × возраст (годы) – 0,0075 × возраст (годы) <sup>2</sup> + 0,00064 × возраст (годы) <sup>3</sup> + 0,000016 × возраст (годы) <sup>4</sup> для мальчиков Q = 0,23 + 0,034 × возраст (годы) – 0,0018 × возраст (годы) <sup>2</sup> + 0,00017 × возраст (годы) <sup>3</sup> + 0,0000051 × возраст (годы) <sup>4</sup> для девочек

## Продолжение таблицы 1.5

Формулы, основанные на сывороточной концентрации цистатина С:	Формула Запителли (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) [214]: СКФ = 75.94/(цистатин С (мг/л)) <sup>1.17</sup>
	Формула Хоука (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) [99]: СКФ = 80,35/цистатин С(мг/л) – 4,32
	Формула Филлера (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) [99]: Log(СКФ) = 1.962 + ( 1.123 × log(1/цистатин С(мг/л)))
	Формула Шварца (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) [56]: СКФ = 40,6 × (1,8 / цистатин С(мг/л)/1,17 ) <sup>0.93</sup>
	Формула Поттеля (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) [151]: СКФ = 107,3×цистатин С (мг/л) / 0,82
Формула, основанная на сывороточной концентрации β <sub>2</sub> -микроглобулина:	Формула Икезуми (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) [74]: СКФ = 149(1/β <sub>2</sub> -микроглобулин (мг/л)) + 9.15
Формулы, основанные на сывороточной концентрации β-трейс протеина:	Формула Аббинка (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) [68]: СКФ = - 35.20 + 122.74 × β-трейс протеин (мг/л) <sup>-0.5</sup>
	Формула Бенламри (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) [85]: СКФ = 79.8 × (1/ β-трейс протеин (мг/л)) <sup>0.9515</sup>
Формулы комбинированные, учитывающие сывороточную концентрацию креатинина и цистатина С:	
	Формула Шварца (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) [56]: СКФ = 39,1 × (рост (см)/креатинин (мг/дл)) <sup>0.516</sup> × 1,8/цистатин С (мг/л) <sup>0.94</sup> × (30/азот мочевины крови (мг/дл)) <sup>0.169</sup> × 1,099 (если мужского пола) × (рост (см)/1.4) <sup>0.188</sup>
	Формула Запителли (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) [99]: СКФ = (507.76 × e <sup>0.003 × рост</sup> )/(цистатин С <sup>0.635</sup> × Креатинин <sup>0.547</sup> )

Из-за физиологически низких уровней креатинина у детей раннего возраста диагноз ранних стадий повреждения почек может быть пропущен, поэтому необходимы дополнительные обследования детей с подозрениями на нарушения почечной функции. К тому же при использовании этого маркера необходимо учитывать возрастные изменения в выработке креатинина, необходима коррекция по возрасту или росту, что и было включено в педиатрические уравнения определения СКФ на основе креатинина.

Поскольку цистатин С не зависит от мышечной массы, его можно использовать без антропометрических данных. Комбинация нескольких маркеров, либо в одном уравнении, либо путем расчета среднего значения СКФ, например, на основе креатинина и цистатина С, повышает точность определения СКФ. Роль β-2-микроглобулина и β-трейс протеина в педиатрической популяции еще предстоит определить. Их характеристики значительно совпадают с цистатином

С, но имеются различия по экстраренальным влияниям, так что рассматривается возможность их определения как отдельно, так и в комбинации с другими маркерами функции почек. Однако если требуется точное измерение СКФ, следует выполнять измерение клиренса экзогенных веществ [89, 200]

### **1.6. Прогноз риска развития осложнений вследствие врождённых аномалий почек и мочевыводящих путей**

У аномально развитых почек кровообращение имеет свои особенности, как и иннервация, и отток мочи. Так же у пациентов с ВАРМС влияние на работу аномально сформированных почек оказывает характерное для них снижение местного иммунитета, что может привести к присоединению вторичной инфекции [31].

Врожденные аномалии развития мочевой системы могут быть причиной таких состояний, как почечная недостаточность, артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые заболевания как в детстве, так и в старшем возрасте.

Пороки развития почек и мочевыводящих путей могут осложняться следующими заболеваниями, оказывающими значительное влияние на почечную функцию:

- хронический пиелонефрит,
- цистит,
- кристаллурия,
- нейрогенная дисфункция мочевого пузыря,
- энурез,
- вторичное сморщивание почки,
- хроническая почечная недостаточность.

Пиелонефрит является самым частым осложнением ВАРМС и у детей с аномалиями развития почек его распространенность намного превышает в целом по популяции. Пиелонефрит наиболее часто диагностируется у детей с выраженными нарушениями уродинамики, например, при наличии у ребёнка удвоения мочевых путей с обструктивным вариантом уродинамики и

гидронефроза.

Нередко у детей с аномалиями развития почек и мочевыводящих путей развивается такое осложнение как цистит. Наиболее часто встречается гранулярный цистит, в меньшем количестве случаев – катаральный.

Мочекаменная болезнь является осложнением аномальной развитой почки: у детей с пороками развития регистрируется более высокий уровень экскреции уратов и оксалатов.

Одним из исходов аномалий почек является вторичное сморщивание. Нефросклероз часто осложняет удвоение почки с обструкцией, высокое значение в его развитии и прогрессировании играет рефлюкс-нефропатия, вследствие пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Нейрогенная дисфункции мочевого пузыря у детей с ВАРМС встречается чаще, чем в среднем по популяции. Отмечено, что наиболее часто наблюдается гипорефлекторный вариант, а гиперрефлекторный смешанный тип наблюдается у меньшего числа пациентов. Однако частота энуреза у детей с пороками развития почек и мочевыводящих путей не превышает в целом по популяции.

Всё больше внимания в литературе уделяется отдалённым последствиям ВАРМС. Ранее Д. Хоган с соавторами проводили поиск прогностических маркёров тяжести нарушения функции почек, для чего они проводили оценку исходов у детей с ВАРМС. Полученные результаты оказались противоречивыми, так как ни один из параметров не был достаточно специфичным, даже маловодие [118]. С. Неф с соавт. в качестве факторов, указывающих на выраженное нарушение функции почек, требующее хирургической коррекции, выделили двусторонние пороки развития почек и наличие маловодия. Однако всё же большая часть детей с ВАРМС имеют благоприятный исход, особенно с изолированным односторонним или двусторонним гидронефрозом [156]. Из этого следует, что для определения факторов риска нарушения функции почек и исходов у детей с врождёнными аномалиями развития мочевой системы необходимы дальнейшие долгосрочные исследования.

## 1.7. Лечебная тактика

### Пренатальное ведение

Пренатально при постановке диагноза врождённой аномалии почек и мочевыводящих путей, решение о дальнейшей тактике ведения должно приниматься междисциплинарной командой, состоящей из специалистов по фетальной медицине и акушеров-гинекологов, нефрологов-урологов, неонатальных хирургов, неонатологов и генетиков. Должны проводиться соответствующие консультации, чтобы подготовить родителей к краткосрочному и долгосрочному прогнозу состояния их будущего ребёнка.

При плохих прогностических факторах, таких как прогрессирующее маловодие, тяжёлое поражение почек, не поддающееся коррекции, предлагается решение вопроса о прерывании беременности. При отказе со стороны родителей, учитывая высокую перинатальную смертность и потенциальную потребность в диализе и пересадке почки в долгосрочной перспективе, следует провести детальное обсуждение с родителями вариантов перинатального лечения.

Пренатально рекомендуется проводить ультразвуковое наблюдение раз в 4-6 недель для наблюдения за размером, эхогенностью почек и объемом околоплодных вод. Клинических исследований относительно оптимального срока родов и пути родоразрешения нет, обычно родоразрешение планируется на сроке беременности около 39 недель в учреждении с возможностями интенсивной терапии новорожденных, при отсутствии сопутствующей патологии планируется родоразрешение через естественные родовые пути. При выраженном маловодии существует повышенный риск дистресса плода, вторичного по отношению к сдавливанию пуповины во время родов, в этом случае встаёт вопрос о кесаревом сечении [212].

В связи с развитием перинатальной медицины разработаны и применяются внутриутробные операции для улучшения оттока мочи при обструктивных уропатиях, однако до сих пор не понятно насколько эти вмешательства оправданы. Стандартная техника операции – введение везико-амниотического

шунта, по результатам исследователей, это увеличивает выживаемость, но обычно с очень плохой остаточной функцией почек [150, 155]. Одна из причин – это откладывание вмешательства, и его проведение тогда, когда произошло ремоделирование почечной ткани, другая – технические факторы, такие как выпадение шунтов и/или их блокировка, что нивелируют эффект от вмешательства. Некоторые узкоспециализированные центры в настоящее время предлагают хирургическую абляцию клапанов с использованием эндоскопическим методом [147], но такие операции имеют большое количество осложнений. Еще одним потенциальным вмешательством, которое ранее часто применялось, является серийная амниоинфузия [70, 102], которая проводится для ускорения развития легких. Это повышает выживаемость, но не способствует восстановлению функции почек. В литературе в основном встречаются отдельные клинические случаи амниоинфузии, а не широкомасштабные исследования. Помимо прочего все перинатальные манипуляции увеличивают риск преждевременных родов [212].

#### Постнатальная тактика

В настоящее время тактика ведения новорожденных с ВАРМС остается предметом дискуссий. Традиционно тактика при обструктивных уropатиях была хирургической, однако проведенные разными авторами исследования показали возможность спонтанного разрешения обструкции с течением времени. Всё же до настоящего времени нет чётких критериев оценки, каким детям необходимо хирургическое вмешательство, а в каких ситуациях возможно консервативное ведение.

При обнаружении у новорожденного одностороннего гидронефроза I-II степени по классификации SFU его состояние расценивается как переходное с низким риском развития клинически значимой патологии, которая по результатам некоторых исследователей, может достигать до 30%. Кроме того, этот риск увеличивается в тех случаях, когда наблюдается отрицательная динамика в виде нарастания дилатации почечной лоханки по результатам контрольных УЗИ, которые могут возникнуть в 5% случаев. По рекомендации общества урологов

повторное ультразвуковое исследование необходимо проводить через 3-6 месяцев, и при нарастании расширения лоханки может быть потребоваться дополнительная визуализация, радиоизотопные методы исследования. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс может присутствовать у 15% этих пациентов, но нет убедительных данных влияния этого диагноза на решение вопроса о тактике ведения у детей без клинических проявлений. Поэтому вопрос о проведении микционной цисторафии при изолированном одностороннем гидронефрозе лёгкой степени остается спорным, из-за возможности развития осложнений некоторые авторы не рекомендуют регулярное проведение микционной цистографии у этих пациентов.

При наличии у новорожденного одностороннего гидронефроза III-IV степени по классификации SFU, наиболее распространенной причиной является обструкция пиелoureтерального сегмента мочеточника, встречающегося с частотой до 50% при III степени по классификации SFU и более 80% при IV степени по классификации SFU, когда диаметр почечной лоханки превышает 40 мм. В таких случаях ставится вопрос о хирургической коррекции. Исследования С. Коффа и П. Ренсли [131, 172] показывают, что основным показателем для хирургического вмешательства должна являться функция почек. При таком подходе частота хирургического вмешательства составляет менее 25% у данной группы пациентов. В своих рекомендациях они предлагают тщательное наблюдение за этими пациентами с последующим хирургическим вмешательством только в случаях нарушения или потери функции, нарастания гидронефроза или связанных с ним симптомов. Тактика ведения определяется функциональным состоянием почек. Оптимальным методом является оценка выведения радиофармпрепарата почками, однако ультразвуковое исследование остается основным методом визуализации, являясь наиболее доступным и неинвазивным. Радиоизотопные методы рекомендуются при нарастании гидронефроза или стойкого выраженного гидронефроза в возрасте одного года.

В случаях умеренного и тяжелого гидронефроза риск возникновения пузырно-мочеточникового рефлюкса может составлять до 15%. Кроме того,

обструкция пиелоуретерального сегмента также была связана с пузырно-мочеточниковым рефлюксом примерно в 15% случаев. В результате микционная цистография традиционно рекомендуется в рамках первоначального обследования этих пациентов. Однако, учитывая текущие противоречия и отсутствие четких данных о роли лечения при бессимптомном пузырно-мочеточниковом рефлюксе, потенциальное преимущество проведения микционной цистографии у этих пациентов является предметом обсуждения [203].

Ведение детей с двусторонним гидронефрозом редко проводится консервативно, в отличие от одностороннего, так как причиной двусторонней дилатации верхних отделов мочевыводительных путей чаще всего являются аномалии нижней части мочевыводящего тракта, например, такие как клапан задней уретры или атрезия уретры. Поэтому, рекомендуется ранняя микционная цистография для исключения обструкции нижних отделов, которая может потребовать срочного вмешательства. Как и в случае одностороннего гидронефроза, показаны повторные ультразвуковые исследования и селективная ренография для оценки риска обструкции. У 35% этих пациентов вопрос решается в пользу хирургического вмешательства из-за нарушения функции почек. Основной сложностью является интерпретация базовой функциональной оценки почек и проблем, связанных с двусторонним поражением почек у этих пациентов [142].

Зарубежные исследования показали, что у многих детей с частичной обструкцией мочеточникового соединения происходит спонтанное разрешение гидронефроза. Это явилось причиной для принятия британской ассоциацией детских урологов положения, что ведение детей с обструктивным мегауретером первоначально должно быть консервативное, а показаниями к хирургическому вмешательству являются функция почек менее 40% или отказ родителей от консервативного ведения. В то же время ряд отечественных исследователей придерживается мнения о необходимости ранней хирургической коррекции обструкции, так как длительное нарушение уродинамики приводит к

необратимому изменению паренхимы, что в свою очередь необратимо снижает функцию почек и способствует персистенции инфекции [41].

При внутриутробном диагнозе кистозной дисплазии почек, в случае отсутствия других уrogenитальных пороков развития и адекватной контралатеральной гипертрофии, обычно не происходит нарушение почечной функции. Сцинтиграфия и микционная цистография показана только в том случае, если есть признаки сопутствующей патологии, такой как дилатация мочеточника, подозрение на мультикистоз в одной только дулексной почке или дополнительные симптомы (например, инфекция мочевыводящих путей). Пациентам требуется длительное наблюдение с проведением повторных ультразвуковых исследований и измерения протеинурии и артериального давления [105].

Необходимы дальнейшие исследования, начиная с перинатального периода и длительные катамнестические наблюдения для решения вопроса об оптимальных сроках и объёмах оперативного вмешательства у детей с различными вариантами врождённых аномалий почек и мочевыводящих путей и поиск диагностических прогностически значимых маркёров тяжести поражения почек.

### **1.8. Прогноз и катамнестическое наблюдение**

Новорожденные с тяжелым двусторонним поражением почек часто умирают в неонатальном периоде, что является следствием синдрома Поттера (легочная гипоплазия, вторичная по отношению к неадекватной функции почек и уменьшением амниотической жидкости во время беременности). В настоящее время выполнять перитонеальный диализ с рождения является технически возможным, если объемы наполнения не влияют на дыхание, также доступен и краткосрочный гемодиализ с использованием индивидуальных контуров и аппаратов малого объема, но такие вмешательства технически сложны и проводятся не во всех стационарах [211]. Двусторонняя дисплазия может привести к хронической почечной недостаточности уже в раннем возрасте. С

ростом ребёнка становится технически легче проводить медикаментозную терапию и диализ. Трансплантацию почек большинство центров проводят, когда ребенок достигает веса 9–10 кг [211].

Вероятность развития хронической почечной недостаточности в неонатальном периоде у пациентов с двусторонней дисплазией трудно предсказать до рождения. Проведённые исследования показали корреляцию почечной функции в раннем детстве с долгосрочным исходом: можно ожидать неблагоприятный исход при скорости клубочковой фильтрации  $<15$  мл/мин на  $1,73$  м в 6 месяцев или  $25$  мл/мин на  $1,73$  м в возрасте 18 месяцев [123]. Тем не менее большинство аномалий мочевой системы имеют тенденцию к компенсации в течение первых трех лет и только после этого происходит снижение почечной функции, если у ребёнка имеется протеинурия (альбумин/креатинин соотношение в моче  $> 200$  мг/ммоль), более двух фебрильных инфекций мочи в анамнезе, гипертензия или исходная СКФ  $<40$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> [106]. Все пациенты с единственной функционирующей почкой имеют значительный риск развития гипертонии, протеинурии и прогрессирования хронического заболевания почек, поэтому следует контролировать почечную функцию и следить за тем, чтобы избежать возможного повреждения почек [209]. Проведённые исследования показали, что диспластические почки имеют значительный риск неоплазии, что однако не было подтверждено в систематическом обзоре, и поэтому в отсутствие других осложнений плановая нефрэктомия на данный момент не оправдана [212].

Прогноз в отношении пренатально диагностированной аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек либо летальный в неонатальном периоде, либо более благоприятный, если они выживают после этого возраста. Неблагоприятный исход ожидается в случаях с ранним началом обнаруживаемых ультразвуком заметных изменений почек и тяжелого маловодия. При нормальном объеме амниотической жидкости и умеренно увеличенными почками существует более высокая вероятность выживания без значительного нарушения функции почек в раннем возрасте [212]. Причинами летального исхода до 40% детей является дыхательная, а не почечная недостаточность. Помимо снижения

функции почек, дети с поликистозной болезнью почек страдают от инфекций мочевыводящих путей, тяжелой системной гипертензии, требующей лекарственной терапии, и фиброза печени с портальной гипертензией, приводящий к гиперспленизму и варикозному расширению вен пищевода. Возраст постановки диагноза влияет на возраст возникновения терминальной стадии почечной недостаточности. При наблюдении когорты детей с поликистозом почек диагностированном в перинатальном периоде 25% пациентов нуждались в заместительной почечной терапии к 11 годам [212].

Случаи позднего рецидива обычно происходят через пять лет после первоначальной постановки диагноза врождённых аномалий почек и мочевыводящих путей. Поэтому длительное катамнестическое наблюдение может быть оправданным, хотя не имеется чётких рекомендаций по оптимальной продолжительности и частоте наблюдения [203].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы и объём исследования

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ (далее Центр). Перед началом исследования методика и процедуры были рассмотрены Комиссией по биомедицинской этике при Центре. От родителей пациентов, принимавших участие в исследовании, получено письменное Информированное согласие в соответствии с Хельсинкской Декларацией Прав Человека. Все пациенты поступали в Центр по результатам пренатального консилиума, проведённого во 2 или 3 триместрах беременности (для различных нозологий срок проведения варьировал, что связано с особенностями выявления различных патологий). Большинство патологий почек и мочевыводящих путей выявляются на 2 скрининговом УЗИ примерно в 18-20 недель гестации. Критериями отбора пациентов для родоразрешения и дальнейшей госпитализации в отделения были аномалии развития почек и мочевыводящих путей, которые могут потребовать обследования и оперативного лечения в период новорожденности. Дальнейшее наблюдение и лечение проводилось на базе отделения хирургии новорожденных Центра (далее Отделение).

Работа включает в себя проспективное и ретроспективное исследования. Всего в исследование были включены 1779 детей, поступивших в Отделение в период с января 2010 по декабрь 2017 годов. Среди них – 149 детей с пренатально диагностированными аномалиями почек и мочевыводящих путей, родившихся и наблюдавшихся после рождения в Отделении, и 31 новорожденный не имеющий аномалий развития почек и мочевыводящих путей. 66 пациентов были включены в проспективное исследование (35 с ВАРМС и 31 без ВАРМС) и 114 пациентов с ВАРМС наблюдавшихся в катамнезе (35 с мультикистозом почек и 79 с обструктивными аномалиями) (Рисунок 2.1).

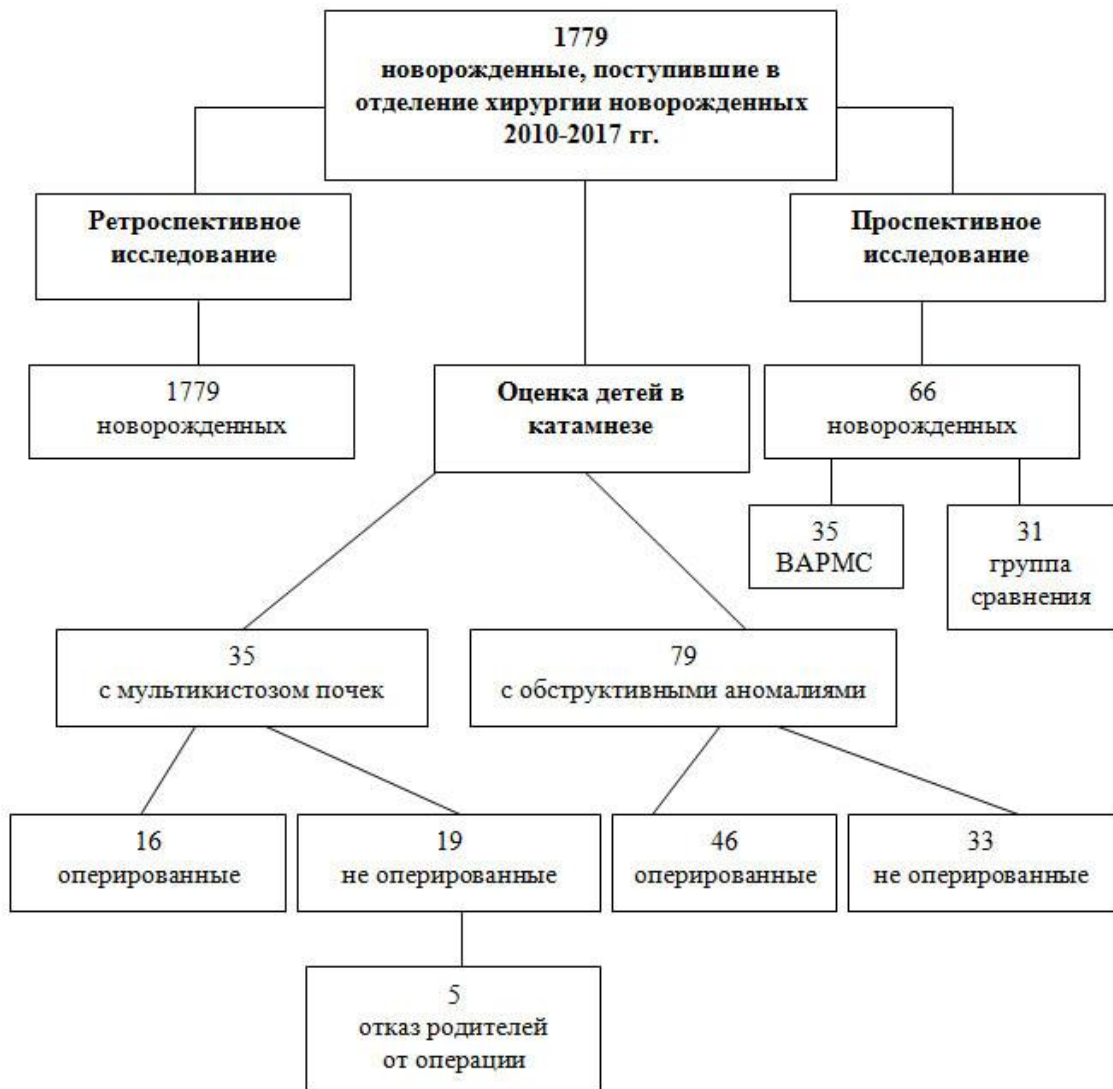


Рисунок 2.1 - Распределение пациентов, включённых в исследование.  
Разработан автором

Основой настоящей работы являются результаты комплексного клинического, лабораторного, инструментального обследования, катамнестического наблюдения за пациентами, среди которых:

- 35 новорожденных, родившихся на сроках гестации 35-40 недель, проходивших лечение в Отделении с диагнозом врождённые аномалии развития почек и мочевыделительной системы и здоровые новорожденные (без патологии почек и мочевыделительных путей) в период с 2016 по 2018 годы. У родителей всех детей было получено информированное согласие на участие в исследовании;

- 31 здоровый новорожденный (без патологии почек и мочевыделительных путей) в период с 2016 по 2018 годы;

- 114 детей преддошкольного и младшего дошкольного возраста, родившихся на сроке гестации 35-40 недель, проходивших лечение после рождения в Отделении с диагнозом врождённые аномалии развития почек и мочевыделительной системы в период с 2014 по 2017 годы.

Пренатальная диагностика: дети с аномалиями почек и мочевыводящих путей были направлены на экспертное УЗИ, далее они проходили Пренатальный консилиум, после чего было рекомендовано родоразрешение в Центре с последующим наблюдением в отделении хирургии новорожденных.

Все дети, включенные в исследование, были разделены на 4 группы:

Первую (I) группу составляют 35 новорожденных с диагнозом «врождённые аномалии развития почек и мочевыделительной системы», поступивших в Отделение в период с января 2017 по январь 2018 года, которых наблюдали с рождения, а так же в катамнезе на 3-7 месяцах жизни.

Вторую (II) группу составляют 31 новорожденный без аномалий почек и мочевыводящих путей – это группа сравнения, поступивших в Отделение в период с января 2017 по январь 2018 года, которых наблюдали с рождения.

Третью (III) группу составляют 35 детей с врождённой мультикистозной дисплазией почки, находившихся после рождения на обследовании и лечении в Отделении и наблюдавшихся катамнестически в возрасте 2-3 лет.

Четвёртую (IV) группу составляют 79 детей с врождёнными обструктивными болезнями почек и мочевыводящих путей, находившихся после рождения на обследовании и лечении в Отделении и наблюдавшихся катамнестически в возрасте 2-3 лет.

Критерии исключения в I и II группах: новорожденные с хромосомными заболеваниями, с нарушениями функции щитовидной железы, дети, находящиеся на кортикостероидной терапии, новорожденные с врождёнными аномалиями сердечно-сосудистой системы, с онкологическими заболеваниями, с острым почечным повреждением.

Критерии исключения в III и IV группах: дети с хромосомными аномалиями с поражением нескольких органов.

Особенности течения беременности матерей новорожденных, включённых в исследование, представлены в Таблицах 2.1 и 2.2.

Таблица 2.1 - Беременность и роды по счету. Разработана автором

№ группы/ число наблюдений	Беременность по счету, % случаев				Роды по счету, % случаев			
	1-ая	2-ая	3-я	4-ая и более	1-ые	2-ые	3-и	4-ые и более
I группа / N = 35	54,3	25,7	8,6	11,4	54,3	40,0	5,7	0
II группа / N = 31	37,5	33,3	12,5	16,7	54,2	33,3	12,5	0
III группа / N = 35	44,0	28,0	8,0	20,0	52,0	40,0	8,0	0
IV группа / N = 79	37,8	25,7	12,2	24,3	51,4	37,8	4,1	6,7

Большая часть детей всех групп родились от первой беременности, от первых родов.

Таблица 2.2 - Особенности течения беременности матерей новорожденных, включённых в исследование. Разработана автором

Анамнестические данные	№ группы / число наблюдений			
	I группа/ N = 35	II группа/ N = 31	III группа/ N = 35	IV группа/ N = 79
Ранний токсикоз	3	2	6	18
Угроза прерывания	2	1	9	22
Острые инфекционные заболевания	0	0	7	20
Ретрохориальная гематома	0	1	0	1
Обострение хронического пиелонефрита	0	1	0	1
Обострение хронического гастрита	0	0	1	1
Внутрипочечный холестаз	0	1	0	1
Анемия	3	0	3	14
Бактериальный вагиноз	1	0	0	0
Гипертонус матки	0	0	1	0
Гипотиреоз ТТГ 3	0	0	1	1
Предлежание плаценты	0	0	2	0

## Продолжение таблицы 2.2

Анамнестические данные	№ группы / число наблюдений			
	I группа/ N = 35	II группа/ N = 31	III группа/ N = 35	IV группа/ N = 79
Отеки	0	0	3	0
Аутоиммунный тиреоидит	0	0	1	0
Перезревание плаценты	0	0	1	0
Субсерозный миоматозный узел	0	0	0	1
Цистит	0	0	0	1
Многоводие	0	0	0	2
Кандидозный кольпит	0	0	0	1
Артериальная гипертензия	0	0	0	2
Бактериальный вагиноз	0	0	0	1
Обострение генитального герпеса	0	0	0	1
Уреаплазменная инфекция	0	0	0	2

При изучении особенностей течения беременностей выявлено, что у матерей детей с врождёнными аномалиями почек и мочевыводящих путей чаще отмечались: угроза прерывания беременности, ОРВИ, ранний токсикоз, анемия. Угроза прерывания беременности отмечалась в 5,7% случаев у матерей I группы, в 25,9-26,5% - IV группы, в 3,2% II группы сравнения. ОРВИ во II группе отмечены не были.

Характеристика детей, включённых в исследование по полу, массе и сроку гестации и оценке по шкале Апгар (на 1 минуте/на 5 минуте) показана в Таблице 2.3.

Таблица 2.3 - Характеристика новорожденных, включённых в исследование по полу, массе, росту, сроку гестации и оценке по шкале Апгар (на 1 минуте/на 5 минуте). Разработана автором

Признаки	№ группы/ число наблюдений				P
	I группа N = 35	II группа N = 31	III группа N = 35	IV группа N = 79	
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте	7,76 ±0,43	7,57 ±0,43	7,84	7,80	> 0,05

Продолжение таблицы 2.3

Признаки	№ группы/ число наблюдений				P
	I группа N = 35	II группа N = 31	III группа N = 35	IV группа N = 79	
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	8,74	8,65	8,80	8,85	> 0,05
Мужской пол, человек/%	23/65,7	22/71,0	23/67,6	53/62,4	-
Женский пол, человек/%	12/34,3	9/29,0	11/32,4	32/37,6	-
Срок гестации, недели	38,67	38,65	38,76	38,93	> 0,05
Средний вес новорожденных, г	3490,97	3358,04	3317,0	3480,81	> 0,05
Средний рост новорожденных, см	52,21	51,54	51,16	51,91	> 0,05

По представленным данным видно, что достоверного различия в оценке по шкале Апгар, в среднем весе и росте новорожденных не наблюдается. Среди детей, включённых в исследование, преобладают мальчики.

## 2.2. Методы исследования

Пациенты, включённые в исследование, получили комплексное обследование, которое включало клинические, инструментальные и лабораторные методы.

1. Клинический метод. Включает анализ анамнестических (анамнез матерей акушерский, гинекологический, соматический) и катамнестических данных, результаты физикального обследования. Критерии артериальной гипертензии: при систолическом и/или диастолическом артериальном давлении > 95-го перцентиля кривой распределения артериального давления в популяции для соответствующего возраста, пола и роста [34].

2. УЗИ почек и мочевыводящей системы. Ультразвуковое исследование было выполнено в Центре на базе отдела ультразвуковой диагностики сертифицированным специалистом на приборе Acuson S2000 фирмы Siemens

линейным датчиком, имеющим частоту 2-7,5 МГц и глубину до 15 см. Использовались поперечные, прямые, а так же косые сканирования со стороны живота, спины (срезы в сагиттальной плоскости), коронарные срезы в положении пациента на боку. Проведено всем детям в первые сутки после рождения и в динамике после становления диуреза.

3. Исследование маркёров крови. Биохимическое исследование для оценки сывороточных маркёров проводилось на 4-5 сутки жизни после установления темпов диуреза, на автоматическом биохимическом анализаторе BioSystems BA-400 (Испания) клиничко-диагностической лаборатории Центра:

- Креатинин определялся кинетическим колориметрическим тестом (компенсированный метод Яффе), результаты представлены в мкмоль/л. Норма в соответствии с референсными значениями лаборатории для новорожденных 36-62 мкмоль/л.

- Мочевина была определена уреазным методом, результаты представлены в ммоль/л. Норма в соответствии с референсными значениями лаборатории для новорожденных 2,5-4,5 ммоль/л.

- Другие показатели для выявления сопутствующей патологии (билирубин общий, билирубин прямой, глюкоза, общий белок, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, СРБ, калий, натрий, хлор)

Цистатин С был определён вручную методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Biovendor (Чехия) для количественного определения цистатина С, результаты представлены в мг/л. Норма в соответствии с референсными значениями лаборатории для новорожденных 1,49-2,85 мг/л.

4. Микционная цистография. Проводилась на цифровом рентгенологическом аппарате Siemens AXIOM Iconos R200 (Германия) в отделении лучевой диагностики. При необходимости и наличии показаний (подозрения на пузырно-мочеточниковый рефлюкс).

5. МРТ. Проводилось при необходимости точной визуализации аномалии почек и мочевыводящих путей и оценки расположения относительно других органов и систем. В отделении лучевой диагностики Центра на томографе Signa

1,5T General Electric. Применялись поверхностные катушки, протокол исследования включал различные импульсные последовательности для получения T1ВИ, T2ВИ (без и с подавлением МР-сигнала от жира), STIR, диффузно-взвешенных изображений, по показаниям проводилось контрастное усиление препаратом Гадобутрол.

6. Общеклинические анализы мочи. Проводились на полуавтоматическом анализаторе мочи Aution Eleven, работающем по технологии «сухая химия». При необходимости проводился посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам.

7. Общеклинические анализы крови. Проводились на автоматических гематологических анализаторах XS-800i Sysmex и XT-4000i Sysmex (Япония) в клиничко-диагностической лаборатории, световая микроскопия проводилась с помощью микроскопа Olympus CX21.

8. УЗИ органов брюшной полости, НСГ, ЭХО-КГ. Проводилось для выявления сопутствующих патологий проводилось сотрудниками на базе отдела ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии на приборе Acuson S2000 фирмы Siemens.

9. Математический анализ данных. Использовался пакет статистических программ Microsoft Office «Excel 2010», Statistica 6.0., Stat soft (США). В тексте и в таблицах значения показателей, имеющих нормальное распределение, представлены как  $M \pm \sigma$  ( $M$  – среднее,  $\sigma$  – стандартное отклонение), при ненормальном распределении –  $Me \pm IQR$  ( $Me$  – медиана,  $IQR$  – межквартильный размах). Сравнение количественных показателей в разных группах осуществляли при помощи критерия Вилксона, критерия Манна-Уитни, Колмагорова-Смирнова, при нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Формула для определения степени выраженности поражения почек у детей с врождёнными обструктивными аномалиями мочевой системы была разработана с помощью программы Rstudio с применением пакета Scorecard.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Частота выявления и структура врождённых аномалий развития мочевой системы среди новорожденных с патологией внутренних органов

Исследование проводилось на базе Отделения. Была проанализирована работа Отделения за 2011-2017 гг., в котором проводятся диагностические и лечебные мероприятия новорожденным детям с внутриутробно установленными или впервые диагностированными при рождении пороками развития различных органов и систем и при необходимости. В случае отсутствия возможности проведения оперативного вмешательства в условиях перинатального центра (нейрохирургия, кардиохирургия) осуществляется стабилизация состояния детей для перевода их в профильные стационары.

Из всех детей, родившихся в 2011-2017 гг., 90,1% имели врожденные пороки развития. Из них 27,17% имели пороки развития мочевой системы, 19,35% пороки развития желудочно-кишечного тракта, 12,77% пороки развития сердечнососудистой системы, 11,47% пороки развития диафрагмы, 8,49% пороки органов дыхания, 7,93% пороки развития половых органов, 5,29% пороки развития нервной системы. Наряду с остальными были представлены также пороки развития лимфатической и костно-мышечной систем, головного мозга, глаз, новообразования, генетические синдромы и некоторые другие. У 11,02% детей наблюдалась комбинация двух врожденных пороков развития, у 1,80% - трёх пороков, у 2,81% были множественные пороки развития. Преобладание пороков развития мочевой системы наблюдалось у детей, лечившихся в Центре и ранее – в 2004-2009 гг. [26]. Несмотря на то, что в анализ были включены жители всей России, полученные соотношения нельзя напрямую экстраполировать на любой регион, поскольку каждый из них имеет свои особенности. Например, было установлено, что в структуре ВПР в Смоленской области на первом месте были пороки развития сердечно-сосудистой системы (25%), далее следовали пороки мочеполовой системы (20%) и нервной системы (16%) [20].

Частота встречаемости врожденных пороков развития мочевой системы среди пациентов отделения хирургии новорожденных за эти годы составила 1:3,68 детей. Эти пациенты также поступили из 78 субъектов РФ и 7 зарубежных стран (Рисунок 3.1). Их количество приведено в Таблице 3.1. 88,8% пациентов – городские жители, 11,2% - сельские.

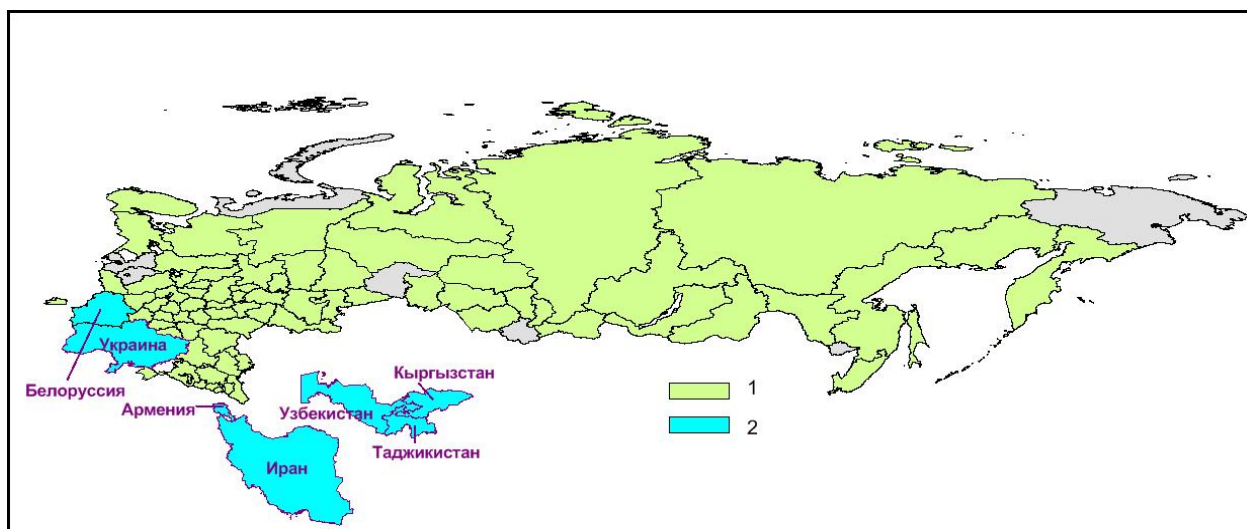


Рисунок 3.1 - Регионы, откуда пациенты с врожденными пороками развития мочевой системы поступили в Отделение в 2011-2017 гг. 1 – субъекты РФ; 2 – зарубежные страны. Разработан автором

Таблица 3.1 - Количество пациентов с врожденными пороками развития мочевой системы из разных субъектов РФ и зарубежных стран, поступивших в Отделение в 2011-2017 гг. Разработана автором

№	Регион	Кол-во	№	Регион	Кол-во	№	Регион	Кол-во
	Субъекты РФ							
1	Адыгея	1	27	Пермский край	7	53	Нижегородская обл.	26
2	Башкортостан	9	28	Приморский край	5	54	Новосибирская обл.	3
3	Бурятия	3	29	Ставропольский край	32	55	Омская обл.	4
4	Дагестан	39	30	Хабаровский край	1	56	Оренбургская обл.	5
5	Ингушетия	34	31	Амурская обл.	1	57	Орловская обл.	17
6	Кабардино-Балкария	20	32	Архангельская обл.	11	58	Пензенская обл.	5
7	Калмыкия	13	33	Астраханская обл.		59	Псковская обл.	2
8	Карачаево-Черкесия	5	34	Белгородская обл.	24	60	Ростовская обл.	13
9	Карелия	2	35	Брянская обл.	65	61	Рязанская обл.	43
10	Коми	10	36	Владимирская обл.	50	62	Самарская обл.	5
11	Саха (Якутия)	4	37	Волгоградская обл.	5	63	Саратовская обл.	11
12	Северная Осетия-Алания	48	38	Вологодская обл.	6	64	Сахалинская обл.	2

## Продолжение таблицы 3.1

13	Крым	13	39	Воронежская обл.	15	65	Свердловская обл.	3
14	Марий Эл	7	40	Ивановская обл.	14	66	Смоленская обл.	26
15	Мордовия	17	41	Иркутская обл.	1	67	Тамбовская обл.	9
16	Татарстан	4	42	Калининградская обл.	7	68	Тверская обл.	38
17	Тыва (Тува)	1	43	Калужская обл.	56	69	Томская обл.	3
18	Удмуртия	11	44	Кемеровская обл.	1	70	Тульская обл.	57
19	Хакасия	1	45	Кировская обл.	10	71	Ульяновская обл.	11
20	Чечня	45	46	Костромская обл.	11	72	Челябинская обл.	3
21	Чувашия	6	47	Курганская обл.	1	73	Ярославская обл.	14
22	Алтайский край	2	48	Курская обл.	24	74	Москва	487
23	Забайкальский край	2	49	Липецкая обл.	20	75	Санкт-Петербург	8
24	Камчатский край	3	50	Магаданская обл.	2	76	Севастополь	4
25	Краснодарский край	14	51	Московская обл.	254	77	Ханты-Мансийский АО-Югра	2
26	Красноярский край	3	52	Мурманская обл.	3	78	Ямало-Ненецкий АО	6
	Зарубежные страны							
1	Армения	2	4	Кыргызстан	3	6	Узбекистан	2
2	Белоруссия	2	5	Таджикистан	2	7	Украина	9
3	Иран	1						

Среди выявленных врожденных пороков развития мочевой системы можно выделить следующие:

1. Обструктивные (гидронефроз, мегауретер, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, уретроцеле, стеноз мочеточника, стеноз уретры, клапан задней уретры, пиелэктазия, каликопиелэктазия).

2. Кистозные (мультикистоз, поликистоз, кистозная дисплазия).

3. Аномалии размера, количества и положения (агенезия почки, гипоплазия почки, L-образная почка, п-образная почка, подковообразная почка, удвоенные почки).

4. Экстрофия мочевого пузыря.

5. Комбинированные (смешанные) аномалии почек.

6. Аномалии почек в составе синдромов.

Частота встречаемых заболеваний представлена на Рисунке 3.2 и в Таблице 3.2. По частоте встречаемости лидируют обструктивные пороки (67,40%). Первое место в структуре пороков развития мочевыводящей системы занимает мегауретер: с 2011 по 2017 гг. данный порок развития выявлен у 23,63% детей. Второе место в структуре данной патологии занимает гидронефроз, который

выявлен у 21,73 % детей, третье - мультикистоз (14,77% детей), четвертое – пиелоэктазия (12,65% детей). У 7,38% детей были обнаружены комбинированные (смешанные) аномалии; у 4,43% - кистозная дисплазия; у 3,59 % - каликопиелоэктазия; у такого же количества детей были выявлены аномалии почек в составе синдромов.

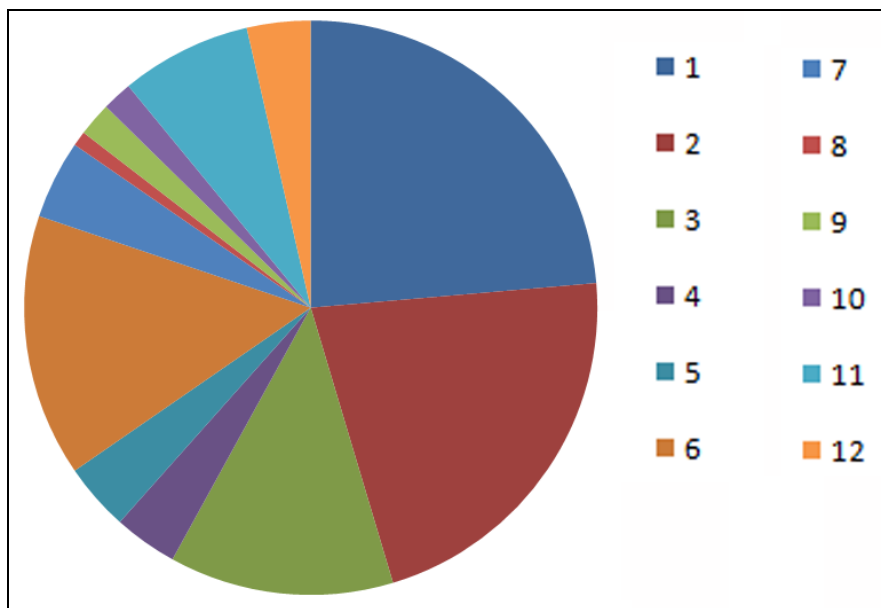


Рисунок 3.2 - Частота встречаемости врожденных пороков развития мочевой системы. 1 - мегауретер; 2 - гидронефроз; 3 - пиелоэктазия; 4 – каликопиелоэктазия; 5 – прочие обструктивные; 6 - мультикистоз; 7 - кистозная дисплазия; 8 – поликистоз почек; 9 – аномалии размера, количества и положения; 10 – экстрофия мочевого пузыря; 11 – комбинированные (смешанные) аномалии; 12 - аномалии почек в составе синдромов. Разработан автором

Частота встречаемости врожденных пороков развития мочевой системы меняется по годам и различается в разных субъектах РФ и странах СНГ. Например, в Белгородской области в 2014 г. среди врожденных пороков развития мочевой системы доля мегауретера составила 39%, гидронефроза 31%, мультикистоза 8% [3]. В Курской области в 2014-2016 гг. доля мегауретера составила 16,5%, гидронефроза 37,6% [12]. В Крыму в 2017 г. доля гидронефроза

была 19,30%, мультикистоза и кистозной дисплазии 19,35% [45]. В Гродненской области (республика Беларусь) в 2014-2015 гг. доля мегауретера составила 17,8%, гидронефроза 37,0% [48].

Таблица 3.2 - Частота встречаемости врожденных пороков развития мочевой системы. Разработана автором

Врожденные пороки развития мочевой системы		Частота встречаемости (%)
Обструктивные	Мегауретер	23,63
	Гидронефроз	21,73
	Пиелюктазия	12,65
	Каликопиелюктазия	3,59
	Прочие (ПМР, уретроцеле, стеноз мочеточника, стеноз уретры, клапан задней уретры)	3,80
	Всего обструктивные	65,40
Кистозные	Мультикистоз	14,77
	Кистозная дисплазия	4,43
	Поликистоз почек	0,84
	Всего кистозные	20,04
Аномалии размера, количества и положения		1,90
Экстрофия мочевого пузыря		1,69
Комбинированные (смешанные) аномалии почек		7,38
Аномалии почек в составе синдромов		3,59
Всего		100

### Осложнения

Осложнения со стороны мочевой системы обнаружены в 9,52% случаев. Чаще всего это были инфекции мочевой системы. Были обнаружены также вторично сморщенная почка, нефункционирующая почка. Анализ отдельных заболеваний показал, что осложнения со стороны МС чаще всего встречались при наличии у ребёнка двух изолированных аномалий обеих почек и мегауретере, реже всего – при мультикистозе (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Частота инфекционных осложнений у детей с врождёнными аномалиями почек и мочевыводящих путей. Разработана автором

Диагноз	Частота встречаемости инфекционных осложнений, %
Мегауретер	22,03
Гидронефроз	10,68
Пиелюктазия	8,47
Каликопиелюктазия	5,88
Мультикистоз	5,71
Кистозная дисплазия	4,76
2 различные аномалии у одного пациента	19,44
Аномалии почек в составе синдромов	5,56
Все врожденные пороки развития мочевой системы	13,49

Основным методом пренатальной диагностики ВПР МС является УЗИ. Его преимущества заключаются в высокой информативности, а также в безопасности и неинвазивности. В литературе указывается, что его точность достигает 70–88 % [2].

Анализ пренатальной диагностики врожденных пороков развития мочевой системы показал большой разброс как в сроках, так и в точности выявления аномалий (Таблицы 3.4, 3.5). Только у 1,04% беременных выявление патологии было в 1 триместре (самый ранний срок выявления – 11 недель); у 32,57% - во втором; у 31,54% - в третьем. Причиной поздней диагностики ВПР МС в сроки гестации в 32 недели и позже было, возможно, позднее обращение беременной в женскую консультацию для постановки на учет.

Таблица 3.4 - Сроки выявления врожденных пороков развития мочевой системы.

Разработана автором

Диагноз	Самый ранний срок (нед.)	Самый поздний срок (нед.)	1 триместр, %	2 триместр, %	3 триместр, %
Мегауретер	11-12	38	1,05	28,42	36,85
Гидронефроз	12	37	0,95	32,38	27,62
Пиелюктазия	14	38	-	34,55	65,45
Каликопиелюктазия	13	35	6,25	25,00	25,00
Мультикистоз	16	37	-	55,71	22,86
Кистозная дисплазия	18	32	-	57,90	21,05
Комбинированные (смешанные) аномалии	11	35	2,86	37,14	48,57
Все врожденные пороки развития мочевой системы	11	38	1,04	32,57	31,54

Анализ точности внутриутробного выявления врожденных пороков развития мочевой системы представлен в Таблице 3.5 и на Рисунках 3.3-3.9. По литературным данным ВПР мочевой системы ребенка выявляется у большинства беременных. Например, в Карагандинской области в 2012 -2014 гг. ВПР мочевой системы пренатально были выявлены в 55% случаев [33]. В Гродненской области в 2014-2015 гг. внутриутробно были выставлен диагноз 68,0% детям, из них гидронефроз 3 степени – 20,5%, гидронефроз 4 степени – 10,3%, мегауретер – 10,3%, ПМР 4 степени – 33,3%, ПМР 3 степени – 25,6%. [48]. Анализ заболеваемости врожденным гидронефрозом в Белгородской области за 2013 – 2015 гг. показал, что для этого заболевания наиболее «показательными» гестационными сроками являются 30-34 недели беременности: гидронефроз выявлен у 56,5% плодов, что выше, чем при проведении УЗИ в сроки беременности - 20-24 недели, когда врожденный гидронефроз был установлен у 43,5% плодов [43]. Мультикистоз чаще обнаруживают на 28-й неделе гестации. [7, 206].

Таблица 3.5 - Точность выявления врожденных пороков развития мочевой системы. Разработана автором

Диагноз	Точный диагноз, %	Другие пороки развития мочевой системы,%					Диагноз из другой области, %
		Мегауретер	Гидронефроз	Пиелo-эктазия, каликопие-лоэктазия	Мультикистоз	Прочие	
Мегауретер	43,48	0	40,58	4,34	0	5,80	5,80
Гидронефроз	85,96	7,02		7,02	0	0	0
Пиелoэктазия	30,19	1,89	60,38	0	0	1,89	5,65
Каликопие-лоэктазия	50,00	11,25	20,34	0	0	8,75	9,66
Мультикистоз	83,03	0	7,54	1,89	0	3,77	3,77
Кистозная дисплазия	47,06	0	5,88	0	35,29	0	11,76
Комбинированные (смешанные) аномалии	68,75	3,13	15,63	3,13	0	6,25	3,13

В нашем случае наилучшая пренатальная диагностика отмечена для гидронефроза: 85,96% точных диагнозов было поставлено еще до рождения.

Далее следуют мультикистоз (83,03%), комбинированные (смешанные) аномалии (68,75%). Наихудшие показатели были при диагностике пиелэктазии – до рождения было поставлено только 30,19% правильных диагнозов.

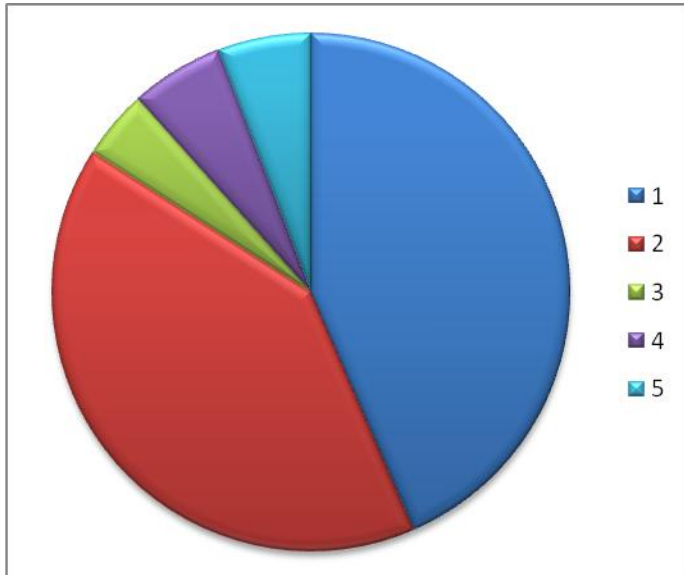


Рисунок 3.3 – Точность внутриутробного выявления мегауретера. 1 – поставлен точный диагноз; 2 – поставлен диагноз гидронефроз; 3- поставлен диагноз пиелэктазия и каликопиелэктазия; 4 – поставлен другой диагноз МС; 5 – поставлен диагноз из другой области. Разработан автором

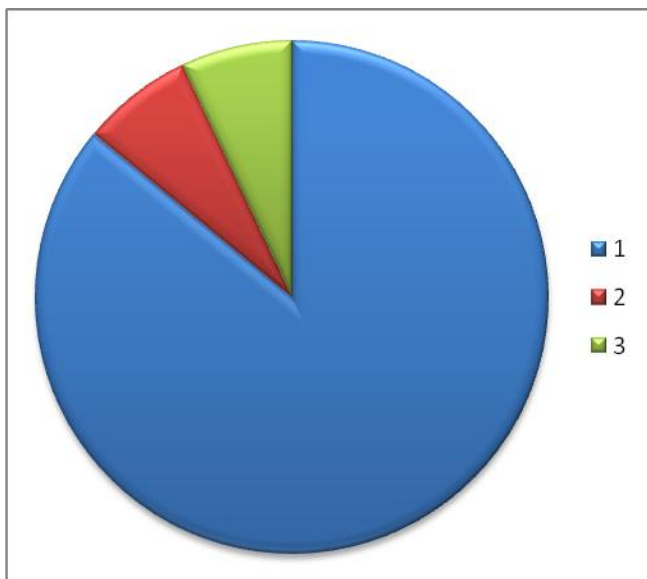


Рисунок 3.4 – Точность внутриутробного выявления гидронефроза. 1 – поставлен точный диагноз; 2 – поставлен диагноз мегауретер; 3- поставлен диагноз пиелэктазия или каликопиелэктазия. Разработан автором

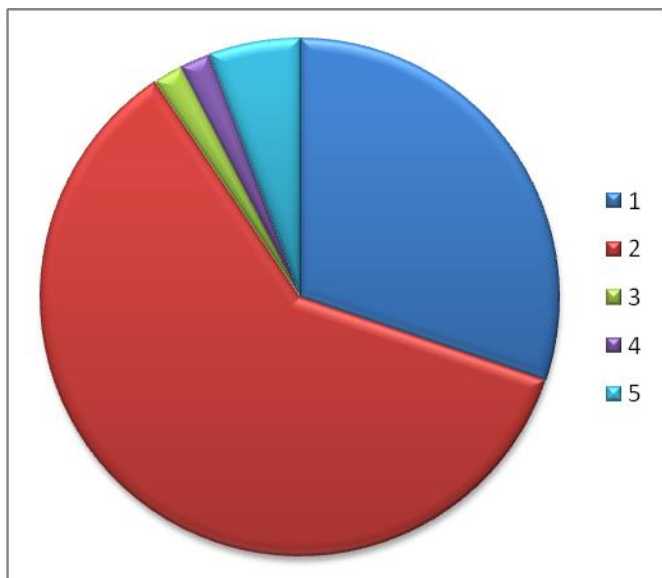


Рисунок 3.5 – Точность внутриутробного выявления пиелоектазии. 1 – поставлен точный диагноз; 2 – поставлен диагноз гидронефроз; 3 - поставлен диагноз мегауретер; 4 – поставлен другой диагноз МС; 5 - поставлен диагноз из другой области. Разработан автором

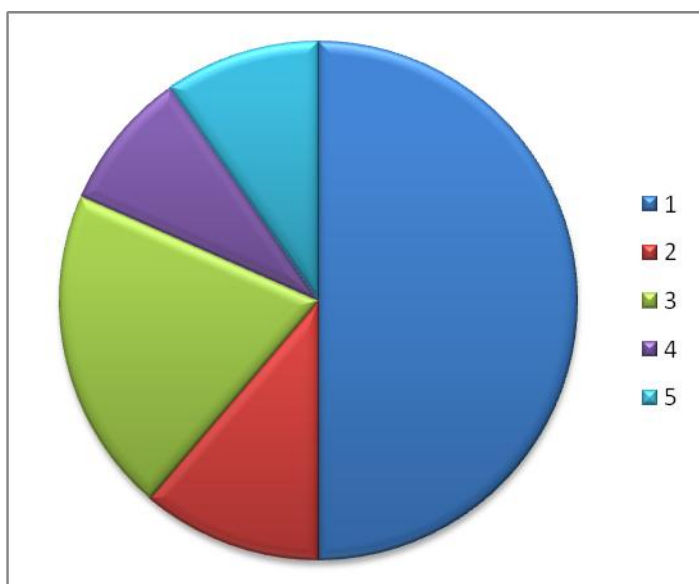


Рисунок 3.6 – Точность внутриутробного выявления каликопиелоектазии. 1 – поставлен точный диагноз; 2 – поставлен диагноз мегауретер; 3- поставлен диагноз гидронефроз; 4 – поставлен другой диагноз МС; 5 - поставлен диагноз из другой области. Разработан автором

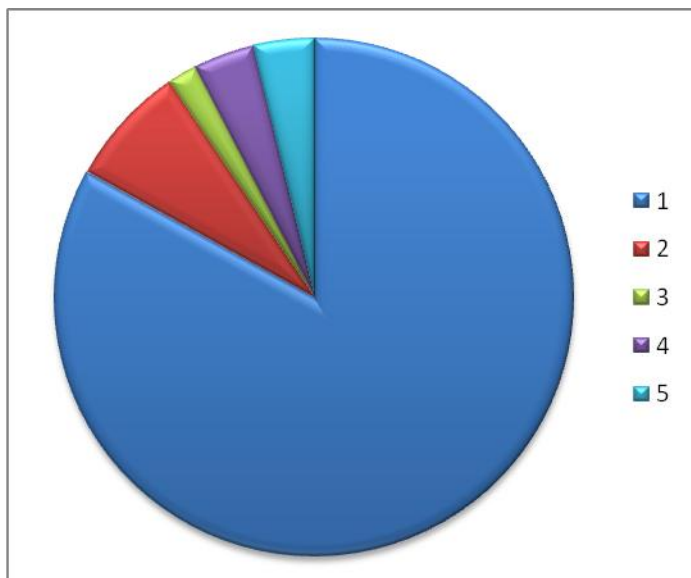


Рисунок 3.7 – Точность внутриутробного выявления мультикистоза. 1 – поставлен точный диагноз; 2 – поставлен диагноз гидронефроз; 3 - поставлен диагноз пиелоктазия или каликопиелоктазия; 4 – поставлен другой диагноз МС; 5 - поставлен диагноз из другой области. Разработан автором

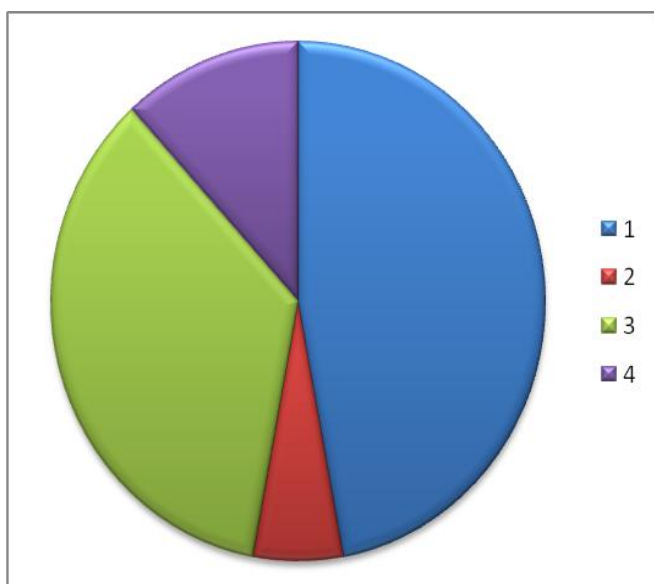


Рисунок 3.8 – Точность внутриутробного выявления кистозной дисплазии. 1 – поставлен точный диагноз; 2 – поставлен диагноз гидронефроз; 3 - поставлен диагноз мультикистоз; 4 –поставлен диагноз из другой области. Разработан автором

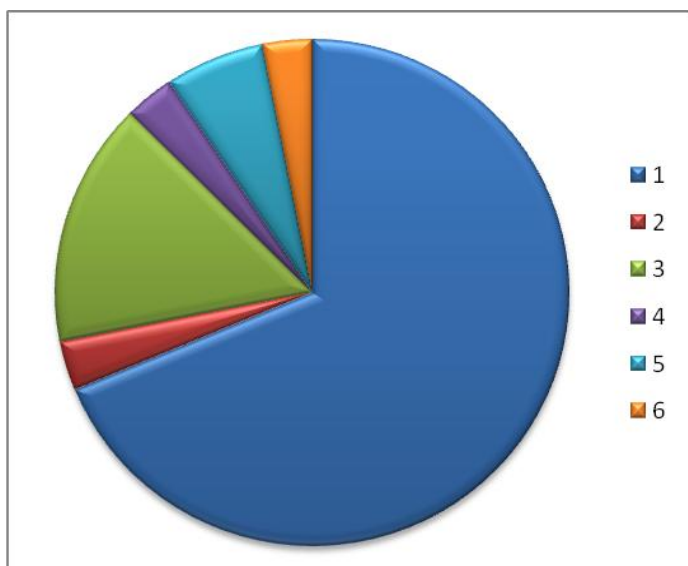


Рисунок 3.9 - Точность внутриутробного выявления комбинированных (смешанных) аномалий. 1 – поставлен точный диагноз; 2 – поставлен диагноз мегауретер; 3- поставлен диагноз гидронефроз; 4 - поставлен диагноз пиелоектазия или каликопиелоектазия; 5 – поставлен другой диагноз МС; 6 - поставлен диагноз из другой области. Разработан автором

Среди пациентов с врожденными пороками развития мочевой системы 63,65% составляли мальчики и 36,35% девочки. Сходные соотношения были получены при анализе распределения ВПР по полу в Белгородской области в 2014 г. [3] и в 2013-2015 гг. [43], в Курской области в 2014-2016 гг. [12], в Омской области в 2012-2014 гг. [5]. Преобладание девочек над мальчиками было выявлено при анализе заболеваемости в Омской области в 2003 г. (60,8 % девочек, 39,2 % мальчиков [32]); в Карагандинской области (Казахстан) с 2012 по 2014 г. (59% девочек, 41% мальчиков [33]). Эти расхождения можно объяснить тем, что итоговые показатели зависят от того, какие аномалии преобладают у детей исследованных групп.

У.Н. Тумановой с соавторами было выявлено значительное (в два раза и более) превышение ранней неонатальной смерти от врожденных пороков развития мочевой системы у мальчиков по сравнению с девочками [46].

Частота встречаемости отдельных аномалий у мальчиков и у девочек представлена в Таблице 3.6 и на Рисунке 3.10. Обструктивные уropатии чаще

наблюдаются у мальчиков (70,75%). Аналогичные соотношения были обнаружены М. А. Коломыйцевой при анализе заболеваемости в Новосибирской области в 2015-2017 гг. [23].

Таблица 3.6 - Частота встречаемости отдельных аномалий у мальчиков и у девочек. Разработана автором

Врожденные пороки развития мочевой системы		Мальчики (%)	Девочки (%)
Обструктивные	Мегауретер	72,17	27,83
	Гидронефроз	69,23	30,77
	Пиелюктазия	73,33	26,67
	Каликопиелюктазия	88,24	11,76
	Прочие (ПМР, уретроцеле, стеноз мочеточника, стеноз уретры, клапан задней уретры)	42,11	57,89
	Всего обструктивные	70,75	29,25
Кистозные	Мультикистоз	50,00	50,00
	Кистозная дисплазия	61,90	38,10
	Поликистоз почек	40,00	60,00
	Всего кистозные	52,08	47,92
Аномалии размера, количества и положения		36,36	63,64
Экстрофия мочевого пузыря		44,44	55,56
Комбинированные (смешанные) аномалии		55,88	44,12
Аномалии почек в составе синдромов		47,06	52,94
Все врожденные пороки развития мочевой системы		63,65	36,35

Что касается отдельных аномалий, то здесь наблюдаются различные соотношения. У мальчиков чаще отмечались: мегауретер, гидронефроз, пиелюктазия, каликопиелюктазия, кистозная дисплазия, комбинированные (смешанные) аномалии, ПМР; у девочек - поликистоз почек, аномалии размера, количества и положения, экстрофия мочевого пузыря, прочие обструктивные пороки, аномалии почек в составе синдромов. Для мультикистоза половые предпочтения отмечены не были.

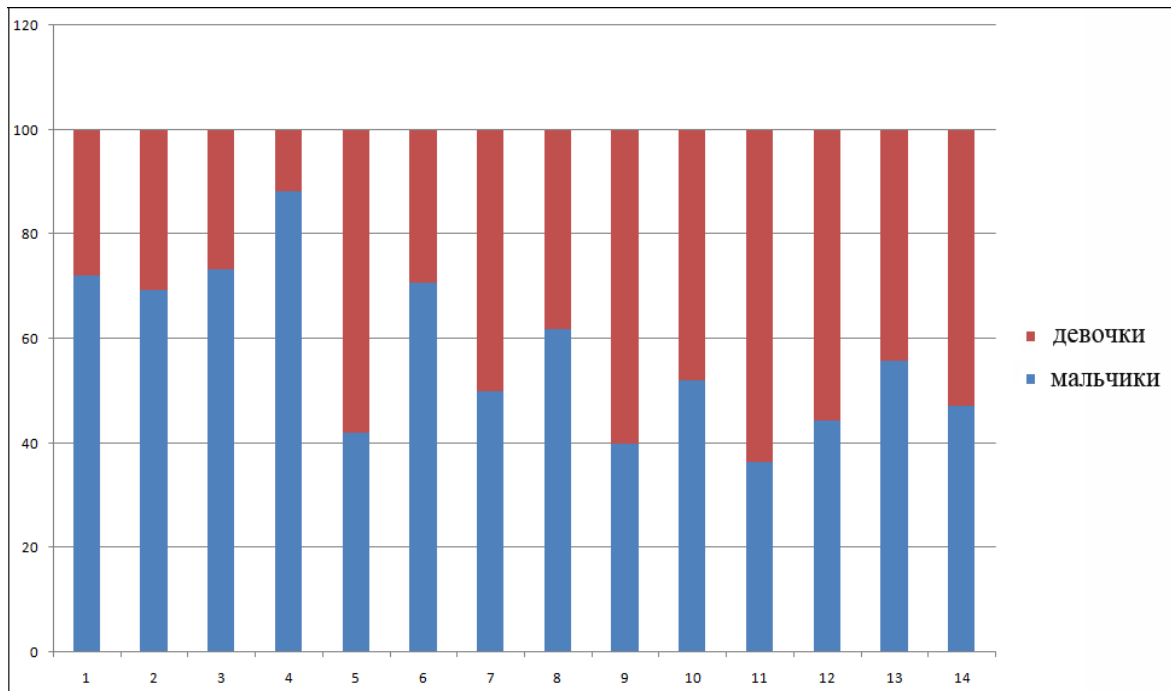


Рисунок 3.10 - Частота встречаемости отдельных аномалий у мальчиков и у девочек. 1 - мегауретер; 2 - гидронефроз; 3 - пиелюэктазия; 4 – каликопиелюэктазия; 5 – прочие обструктивные; 6 – всего обструктивные; 7 - мультикистоз; 8 - кистозная дисплазия; 9 – поликистоз почек; 10 – всего кистозные; 11 – аномалии размера, количества и положения; 12 – экстрофия мочевого пузыря; 13 – комбинированные (смешанные) аномалии; 14 - аномалии почек в составе синдромов. Разработан автором

По литературным данным преобладание мальчиков, заболевших мегауретером, было также отмечено в Курской области в 2011-2015 гг. [51]. Преобладание мальчиков, заболевших гидронефрозом (67%), было зафиксировано в Белгородской области в 2013-2015 гг. [43]; в Курской области в 2011-2015 гг. [51], в Новосибирской области в 2015-2017 гг. [23]. Скрининг, проведённый в 2011–2016 гг. в Перми, показал преобладание мальчиков (60,5 %) среди детей с пиелюэктазией и каликопиелюэктазией [1]. Что касается ПМР, то были обнаружены и другие соотношения: преобладание ПМР у девочек было отмечено в Курской области в 2011-2015 гг. [51], в Гродненской области в 2014-2015 гг. [48]. Е.Н. Врублевская с соавторами отмечали преобладание мультикистоза у мальчиков [7], по данным Е.М. Чичуга с соавторами мультикистоз преобладал у

девочек [49].

Частота поражений правой или левой стороны при некоторых врожденных пороках развития мочевой системы в зависимости от пола ребенка представлена в Таблице 3.7 и на Рисунках 3.11-3.16. В большинстве случаев встречаются пороки мочевой системы, локализованные с одной стороны. Только каждый третий случай пиелоэктазии и мегауретера имел двусторонний характер. Двусторонние гидронефроз и пиелоэктазия встречались в 12,90% и 12,50% случаев соответственно. Локализация врожденных пороков развития мочевой системы зависела и от пола ребенка (Рисунки 3.11-3.16).

Таблица 3.7 - Частота поражений правой или левой стороны при некоторых врожденных пороках развития мочевой системы в зависимости от пола ребенка.

Разработана автором

Диагноз	Слева (%)	Справа (%)	Двухсторонний (%)
Мегауретер	43,24 (20,00/80,00)	23,42 (30,77/69,23)	33,34 (27,03/72,97)
Гидронефроз	61,29 (31,58/68,42)	25,81 (37,5/62,5)	12,90 (25,00/75,00)
Пиелоэктазия	46,30 (24,00/76,00)	20,37 (27,27/72,73)	33,33 (27,78/72,22)
Каликопиелоэктазия	43,75 (14,29/85,71)	43,75 (16,67/83,33)	12,50 (0/100,00)
Мультикистоз	44,29 (48,39/51,61)	55,71 (51,72/48,28)	0
Кистозная дисплазия	55,56 (22,22/77,78)	44,44 (62,50/37,50)	0

Примечание: в скобках в числителе % у девочек, в знаменателе – у мальчиков.

Это соответствует литературным данным. По наблюдениям С.Н. Погребняк с соавторами в Белгородской области в 2013-2015 гг., левосторонний гидронефроз также чаще встречается у мальчиков (56%), а двусторонний был обнаружен только в 13% случаев [43]. Скрининг, проведенный в 2011–2016 гг. в Перми, достоверно показал преобладание пиелоэктазии левой локализации [1].

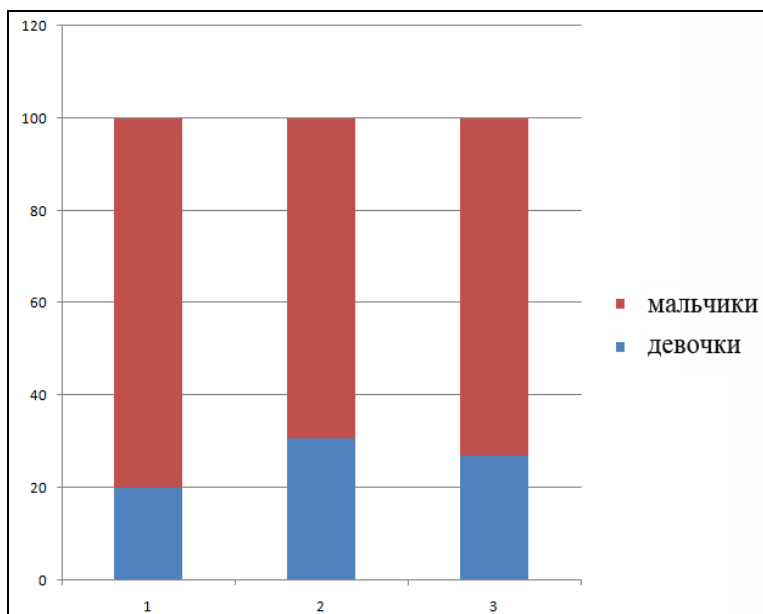


Рисунок 3.11 - Частота поражений правой или левой стороны при мегауретере в зависимости от пола ребенка. 1 – слева; 2 – справа; 3 – двухсторонний. Разработан автором

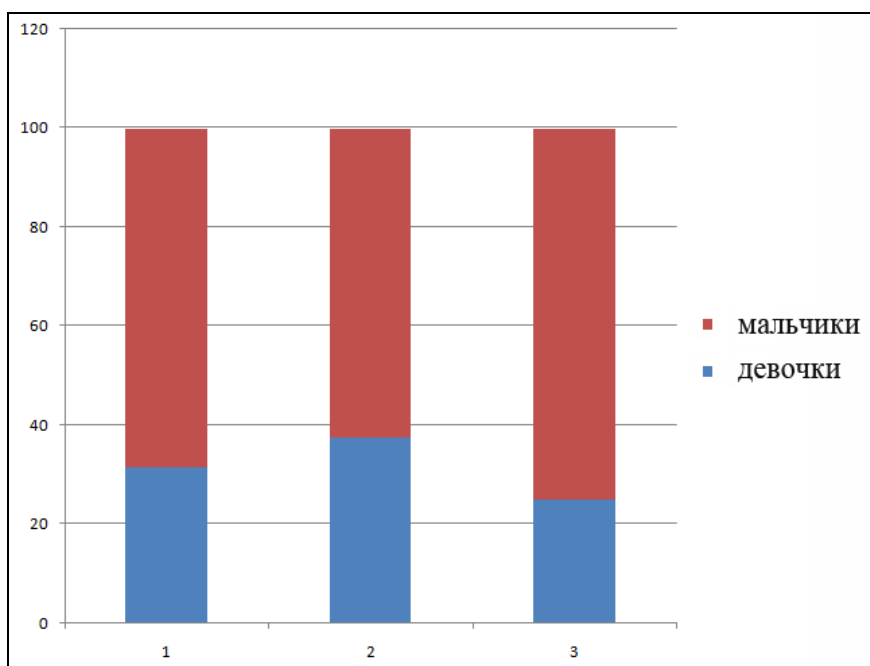


Рисунок 3.12 - Частота поражений правой или левой стороны при гидронефрозе в зависимости от пола ребенка. 1 – слева; 2 – справа; 3 – двухсторонний. Разработан автором

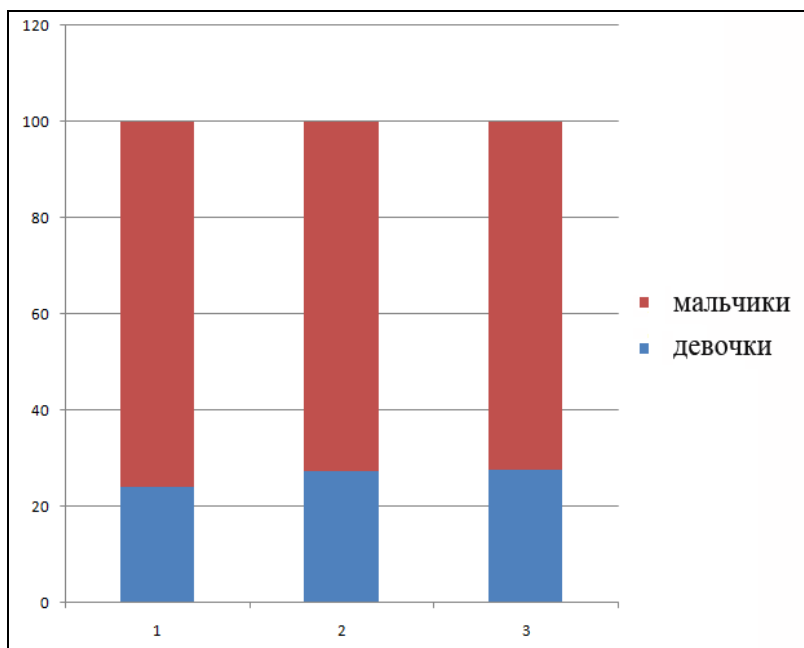


Рисунок 3.13 - Частота поражений правой или левой стороны при пиелонефрите в зависимости от пола ребенка. 1 – слева; 2 – справа; 3 – двухсторонний. Разработан автором

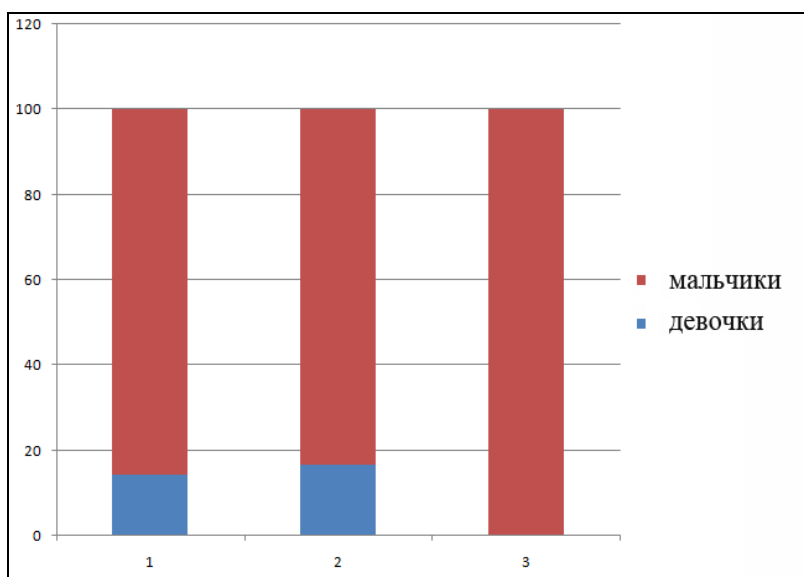


Рисунок 3.14 - Частота поражений правой или левой стороны при каликопиелонефрите в зависимости от пола ребенка. 1 – слева; 2 – справа; 3 – двухсторонний. Разработан автором

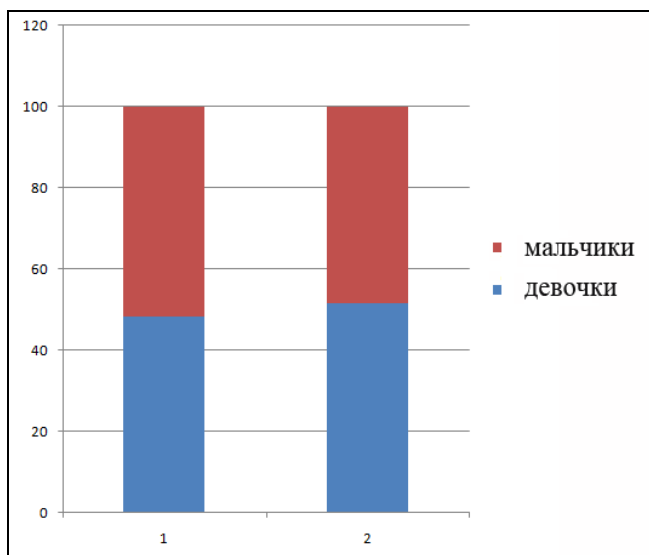


Рисунок 3.15 - Частота поражений правой или левой стороны при мультикистозе в зависимости от пола ребенка. 1 – слева; 2 – справа. Разработан автором

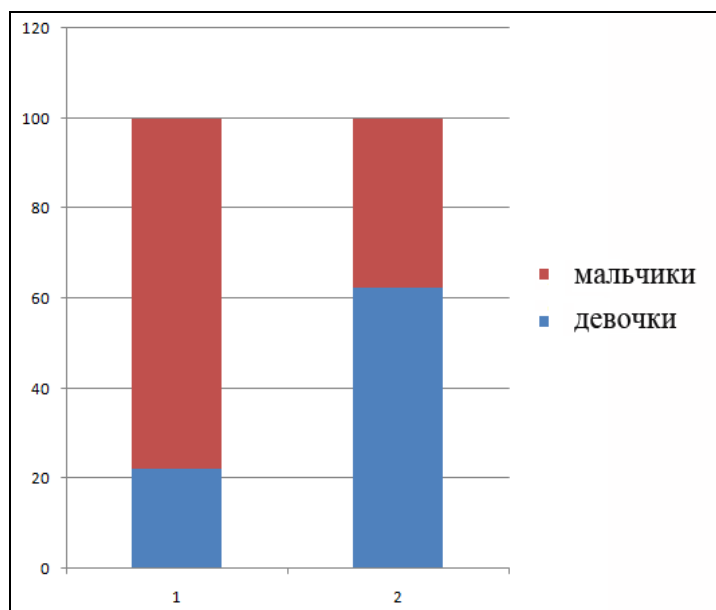


Рисунок 3.16 - Частота поражений правой или левой стороны при кистозной дисплазии в зависимости от пола ребенка. 1 – слева; 2 – справа. Разработан автором

### **3.2. Анализ клинических характеристик новорожденных с аномалиями развития мочевой системы**

Анализ клинико-anamнестических данных показал, что большинство матерей (72,88%) имели неблагоприятный перинатальный анамнез, включающий,

помимо прочего, угрозу выкидыша и преждевременных родов, токсикоз первой половины беременности, внутриутробные инфекции, заболевания матери во время беременности (ОРЗ, ОРВИ, грипп, анемия, пиелонефрит, артериальная гипотензия и др.), прием ею ряда лекарств и др. У 10,58% беременных наблюдалась анемия, 14,73% переболели ОРЗ, ОРВИ и гриппом. У 33,38% (от 25,00 до 47,62%) беременных была угроза выкидыша и преждевременных родов, причем наибольшее количество случаев наблюдалось в первый триместр (Таблица 3.8), который является наиболее опасным для будущего ребенка. Чаще всего угроза выкидыша и преждевременных родов наблюдалась в тех случаях, когда ребенку были поставлены диагнозы кистозная дисплазия, аномалии почек в составе синдромов, мультикистоз.

Таблица 3.8 - Угроза выкидыша и преждевременных родов (в % от всего количества беременных). Разработана автором

Диагноз	Угроза выкидыша и преждевременных родов, %			
	1 триместр	2 триместр	3 триместр	За всю беременность
Мегауретер	18,64	9,32	3,39	27,12
Гидронефроз	20,19	9,62	4,81	29,81
Пиелозктазия	23,73	11,86	3,39	30,51
Каликопиелозктазия	12,50	12,50	0	25,00
Мультикистоз	30,00	8,57	5,71	38,57
Кистозная дисплазия	23,81	19,05	9,52	47,62
Комбинированные (смешанные) аномалии	14,29	11,43	2,86	35,00
Аномалии почек в составе синдромов	41,18	11,76	5,88	47,06
Среднее значение	23,04	11,76	5,08	35,09

Согласно исследованиям Н.И. Янковской в Гродненской области в 2012-2016 гг., у 13,2% матерей, у детей которых был выявлен ВРП мочевой системы, беременность протекала с угрозой прерывания на различных сроки гестации. У 33,8% беременных были диагностированы воспалительные заболевания: неоднократные острые респираторные заболевания, грипп и гнойные ангины имели место в 15,7% случаев; воспалительные заболевания половой сферы (аднекситы, эрозии шейки матки, кольпиты, эндоцервициты) – 4,6%;

пиелонефриты острые и хронические, в том числе вторичные, на фоне гидронефроза, нефроптоза, удвоения почек – 12,5%; носительство патогенного стафилококка выявлено у 1% беременных. Кроме того, у 13,1% беременных был выявлен зуб I–II степени, 1,6% женщин страдали ожирением [54].

### Беременность и роды по счету

Большая часть детей с врождёнными пороками развития мочевой системы родились от первой беременности (34,09%), 31,05% – от второй, 17,13% – от третьей и 17,80% – от четвертой и последующих беременностей (Таблица 3.9). Это коррелирует с литературными данными и свидетельствует, что выявленные закономерности носят общий характер. Например, в Гродненской области в 2012-2016 гг. среди детей с ВПР мочевой системы от первой беременности родилось 39,8%, от второй 28,8%, от третьей 15,4% и от четвертой и последующих 16,0% [54].

Таблица 3.9 - Беременность и роды по счету. Разработана автором

Диагноз	Беременность по счету, % случаев				Роды по счету, % случаев			
	1-ая	2-ая	3-я	4-ая и более	1-ые	2-ые	3-и	4-ые и более
Мегауретер	46,72	28,04	14,02	11,22	57,41	34,26	4,63	3,7
Гидронефроз	39,14	30,43	14,13	16,3	47,82	40,22	10,87	1,09
Пиелюктазия	37,3	25,42	11,86	25,42	47,46	35,59	6,78	10,17
Каликопиелюктазия	35,29	29,41	17,65	17,65	34,62	65,38	0	0
Мультикистоз	33,33	25,76	13,64	27,27	42,42	42,42	10,61	4,55
Кистозная дисплазия	21,05	42,11	21,05	15,79	36,82	52,65	10,53	0
Комбинированные (смешанные) аномалии	40,54	29,73	13,51	16,22	51,35	29,73	16,22	2,7
Аномалии почек в составе синдромов	18,75	37,50	31,25	12,50	50,00	43,75	6,25	0
Среднее значение	34,02	31,05	17,13	17,80	45,99	43,00	9,41	4,44

Анализируя отдельные аномалии, можно сказать, что чаще всего от первой беременности рождались дети с диагнозом мегауретер (46,72%) и комбинированными (смешанными) аномалиями (40,54%), в два раза реже - с диагнозами кистозная дисплазия (21,05%) и аномалии почек в составе синдромов

(18,75%). В этих группах дети чаще рождались от второй беременности (42,11% и 37,50% соответственно).

В целом преобладающее количество детей с ВПР мочевой системы родились во время первых родов (45,99%), однако по отдельным аномалиям выявлены разные закономерности. Большинство родившихся во время первых родов имели диагнозы мегауретер, гидронефроз, пиелюктазия, комбинированные (смешанные) аномалии, аномалии почек в составе синдромов. Большинство детей с диагнозом каликопиелюктазия родились во время вторых родов. Равное количество детей с диагнозом мультикистоз родились во время первых и вторых родов.

### Гестационный возраст

Средний гестационный возраст для всех врожденных пороков развития мочевой системы составил 38,65 недель, минимальный – 31 неделю, максимальный – 42 недели. Чаще всего гестационный возраст равнялся 39 неделям (диапазон колебаний от 29,41 до 50,00%, в среднем 44,45%). Анализ гестационного возраста показал отсутствие четких различий между исследованными аномалиями (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 - Гестационный возраст. Разработана автором

Диагноз	Средний	Максимальный	Минимальный	Доля от общего количества (в %)								
				31	35	36	37	38	39	40	41	42
Мегауретер	38,73	41	35	0	3,70	2,78	5,56	17,5	48,1	19,4	2,78	0
Гидронефроз	38,64	40	35	0	1,04	5,21	12,50	13,54	45,83	21,88	0	0
Пиелюктазия	38,92	42	36	0	0	1,69	5,08	23,47	42,38	25,42	0	1,69
Каликопиелюктазия	39,12	40	37	0	0	0	5,88	11,76	47,07	35,29	0	0
Мультикистоз	38,61	41	35	0	4,35	5,80	7,25	17,39	40,57	21,74	2,90	0
Кистозная дисплазия	38,95	40	36	0	0	5,00	10,00	5,00	45,00	35,00	0	0
Комбинированные (смешанные) аномалии	38,82	40	36	0	0	5,88	2,94	17,65	50,00	23,53	0	0
Аномалии почек в составе синдромов	37,82	40	35	0	11,76	11,76	23,53	5,88	29,41	17,66	0	0
Все врожденные пороки развития мочевой системы	38,65	42	31	0,22	2,64	4,18	8,35	17,36	44,45	21,54	1,10	0,22

### Возраст матери.

Родили ребенка в возрасте до 20 лет 2,27% матерей, в возрасте от 20 до 30 лет 48,41%, в возрасте от 30 до 40 лет 45,23%, 4,09% матерей были в возрасте старше 40 лет (Таблица 3.11). По отдельным аномалиям наблюдаются разные соотношения в возрастных группах 20-29 и 30-39 лет. Преобладающий возраст в группе 30-39 лет был у матерей, детям которых были поставлены диагнозы каликопиелозктазия, пиелозктазия, аномалии почек в составе синдромов; в остальных случаях преобладающий возраст составил 20-30 лет. Сходные данные по возрасту матерей, детям которых был поставлен диагноз гидронефроз были получены для Белгородской области в 2013-2015 гг. [43].

Таблица 3.11 - Возраст матери на момент рождения ребенка. Разработана автором

Диагноз	Средний	Максимальный	Минимальный	Возраст матери, % от общего количества			
				До 20 лет	20-29 лет	30-39 лет	40 лет и старше
Мегауретер	29,81	42	18	3,00	50,00	41,00	6,00
Гидронефроз	29,43	41	18	2,25	51,68	43,82	2,25
Пиелозктазия	31,41	44	18	1,72	36,21	55,17	6,9
Каликопиелозктазия	30,29	36	19	5,88	29,41	64,71	0
Мультикистоз	29,19	42	16	1,54	53,84	41,54	3,08
Кистозная дисплазия	30,25	38	21	0	52,63	47,37	0
Комбинированные (смешанные) аномалии	29,35	40	15	5,41	54,05	37,84	2,7
Аномалии почек в составе синдромов	31,50	41	26	0	31,25	62,50	6,25
Все врожденные пороки развития мочевой системы	29,92	44	15	2,27	48,41	45,23	4,09

### Оценка новорожденных по шкале Апгар (на 1 минуте/на 5 минуте).

Оценка новорожденных по шкале Апгар (на 1 минуте/на 5 минуте) представлена в Таблице 3.12. Без учета аномалий почек в составе синдромов достоверного различия в средних оценках по шкале Апгар на 1 и на 5 минутах не наблюдается. У новорожденных с аномалиями почек в составе синдромов эти оценки значительно ниже. Минимальные и максимальные оценки на 1 и 5 минутах значительно варьируют во всех группах.

Таблица 3.12 - Оценка новорожденных по шкале Апгар (на 1 минуте/на 5 минуте).

Разработана автором

Диагноз	Оценка по шкале Апгар на 1 минуте			Оценка по шкале Апгар на 5 минуте		
	Средняя	Мини-мальная	Макси-мальная	Средняя	Мини-мальная	Макси-мальная
Мегауретер	7,54	3	9	8,58	6	9
Гидронефроз	7,50	3	9	8,59	5	9
Пиелоектазия	7,75	5	9	8,84	7	10
Каликопиелоектазия	7,19	1	8	8,56	5	9
Мультикистоз	7,55	3	9	8,60	6	9
Кистозная дисплазия	7,75	6	8	8,75	7	9
Комбинированные (смешанные) аномалии	7,33	3	8	8,53	6	9
Аномалии почек в составе синдромов	5,81	2	8	7,25	4	9
Все врожденные пороки развития мочевой системы	7,48	1	9	8,58	4	10

#### Показатели физического развития детей.

Показатели физического развития (длина и масса) оценивались по кривым роста, разработанным Т.А. Фентон [97, 98].

Большинство детей с ВПР мочевой системы (83,48%) родились с нормальной массой тела; 6,25% детей родились маловесными к сроку гестации, 10,27% - крупновесными (Таблица 3.13). Наибольшее количество детей с нормальной массой тела было в группе кистозной дисплазии (95,00%), наименьшее – в группе мегауретера (75,48%) и комбинированных (смешанных) аномалий (76,32%). Среди детей с диагнозами каликопиелоектазия, кистозная дисплазия и комбинированные (смешанные) аномалии маловесных к гестационному возрасту не было.

Таблица 3.13 - Вес при рождении. Разработана автором

Диагноз	Вес при рождении, г			Доля детей с весом при рождении по отношению к гестационному возрасту, %		
	Средний	Максимальный	Минимальный	В пределах нормы	Маловесные	Крупновесные
Мегауретер	3432,39	4370	1898	75,48	9,43	15,09
Гидронефроз	3370,04	4525	1954	80,61	7,14	12,25
Пиелюктазия	3546,46	4852	2665	81,36	5,08	13,56
Каликопиелюктазия	3653,77	4522	3030	88,24	0	11,76
Мультикистоз	3353,93	4328	2020	92,42	4,55	3,03
Кистозная дисплазия	3359,90	4777	2515	95,00	0	5,00
Комбинированные (смешанные) аномалии	3709,21	4864	2580	76,32	0	23,68
Аномалии почек в составе синдромов	2786,12	3970	1232	76,47	23,53	0
Все врожденные пороки развития мочевой системы	3412,40	4844	1100	83,48	6,25	10,27

У большинства детей с ВПР мочевой системы (80,18%) длина тела при рождении соответствовала гестационному возрасту, 3,42% детей имели длину тела меньше нормы, 16,4% - больше нормы (Таблица 3.14). Наибольшие отклонения от нормы наблюдались у детей с кистозной дисплазией, каликопиелюктазией и мегауретером, при этом во всех случаях преобладало отклонение в большую сторону.

Таблица 3.14 - Длина тела при рождении ребенка. Разработана автором

Диагноз	Длина тела при рождении ребенка, см			Доля детей с длиной тела при рождении по отношению к гестационному возрасту, %		
	Средний	Максимальный	Минимальный	В пределах нормы	Меньше	Больше
Мегауретер	51,92	57	34	76,7	2,91	20,39
Гидронефроз	51,16	56	44	82,23	3,33	14,44
Пиелюктазия	51,89	57	42	83,05	3,39	13,56
Каликопиелюктазия	52,94	57	50	76,47	0	23,53
Мультикистоз	51,41	56	44	80,96	3,17	15,87
Кистозная дисплазия	51,40	56	47	75	5	20

Продолжение таблицы 3.14

Диагноз	Длина тела при рождении, см			Доля детей с длиной тела при рождении по отношению к гестационному возрасту, %		
	Средний	Максимальный	Минимальный	В пределах нормы	Меньше	Больше
Комбинированные (смешанные) аномалии	52,97	58	47	80,56	0	19,44
Аномалии почек в составе синдромов	47,38	54	37	75,00	25,00	0
Все врожденные пороки развития мочевой системы	51,53	58	34	80,18	3,42	16,4

Полученные результаты свидетельствуют, что у большинства детей с ВПР МС физическое развитие в пределах нормы.

Длительность пребывания в стационаре.

В целом менее 4% детей продолжили лечение и были переведены в другие стационары, остальные были выписаны домой. Раньше всех выписывались дети с каликопиелозктазией (35,29% детей провели в стационаре до 5 дней) и пиелозктазией (18,32% детей провели в стационаре до 5 дней) (Таблица 3.15). Особые показатели у группы детей с аномалиями почек в составе синдромов. 23,53% детей продолжили лечение в других стационарах, 29,41% умерли, остальные 47,06% были выписаны домой.

Этот показатель зависит от региона и конкретного медицинского учреждения. Например, в Гродненской области в 2014-2015 гг. (Белоруссия) с января 2014 г по декабрь 2015 г длительность пребывания в стационаре детей с уропатиями составила: до 9 койко-дней –34,0% детей, 10–14 дней – 34,0%, 15–20 дней – 18,0%, более 20 дней – 14,0% [49].

Таблица 3.15 - Длительность пребывания в стационаре. Разработана автором

Диагноз	Количество койко-дней			Продолжил и лечение в других стационарах (%)	Количество койко-дней в стационаре, % детей						
	Среднее	Максимальное	Минимальное		До 5 дней	5-9 дней	10-14 дней	15-19 дней	20-24 дня	25-29 дней	Более 30 дней
Мегауретер	16,93	47	1	1,74	4,2	27,73	16,81	11,76	18,49	8,4	12,61
Гидронефроз	19,80	70	1	0,99	4,35	22,82	15,22	8,7	26,08	7,61	15,22
Пиелоэктазия	6,58	25	1	5,36	18,32	70	6,67	1,67	1,67	1,67	-
Каликопиелo-эктазия	7,41	23	4	6,25	35,29	41,18	17,65	-	5,88	-	-
Мультикистоз	15,89	45	4	1,45	1,43	14,29	18,57	45,71	17,14	1,43	1,43
Кистозная дисплазия	13,00	46	4	0	4,76	52,39	14,29	9,52	9,52	-	9,52
Комбинированные (смешанные) аномалии	21,83	54	4	6,06	2,86	14,29	11,43	28,57	8,57	8,57	25,71
Аномалии почек в составе синдромов	16,12	46	1	23,53	29,41	17,65	11,76	-	11,76	5,88	23,53
Все врожденные пороки развития мочевой системы	16,34	54	1	3,70	7,71	29,58	13,54	15,21	14,17	7,5	12,29

Полученные данные о частоте выявления и структуре врождённых аномалий развития мочевыводящей системы среди новорожденных с врождённой патологией внутренних органов, которые являлись пациентами Отделения, могут быть использованы для краткосрочного и долгосрочного планирования объема специализированной помощи детям с соответствующими аномалиями, в том числе при планировании койко-мест и койко-дней в стационарах, объемов операций.

### 3.3. Сравнение эффективности использования сывороточного цистатина С и креатинина для определения скорости клубочковой фильтрации у новорожденных и детей первого года жизни с врождёнными аномалиями почек и мочевыводящих путей

Перед нами стояла задача оценить эффективность использования сывороточного цистатина С для определения СКФ у новорожденных детей и детей первого года жизни с врождёнными аномалиями почек и мочевыводящих путей. Исходя из этой задачи нами были выделены следующие группы: в I основную группу были включены 35 новорожденных детей с внутриутробно установленным диагнозом аномалии почек и мочевыводящих путей, подтверждённым после рождения, во II группу 31 новорожденного без аномалий почек и мочевыводящих путей (группа сравнения).

У новорожденных и забор венозной крови для определения уровня креатинина, мочевины, цистатина С с последующим подсчётом СКФ был выполнен на 4-6 сутки жизни после установления темпов диуреза. Повторный забор крови в катамнезе был выполнен у 35 детей с врождёнными аномалиями почек и мочевыводящих путей в возрасте 3-7 месяцев жизни. В исследование были включены дети с гидронефрозом, поликистозом, мультикистозом, мегауретером. Общая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в Таблице 3.16.

Таблица 3.16 - Общая характеристика 66 включенных в исследование пациентов (35 детей - основная группа, 31 ребёнок – группа сравнения). Разработана автором

Показатель	I Основная группа	II Группа сравнения	P
Всего	66		
	35	31	
Пол: мальчики %	23 (66%)	16 (52%)	>0,05
Срок гестации:	39 (36-41) нед.	39 (34-41) нед.	>0,05
Недоношенные (34-36 недель)	2 (6%)	3 (10%)	>0,05
Доношенные (37-41 недель)	33 (94%)	29 (90 %)	>0,05
Период выявления аномалии:			

Продолжение таблицы 3.16

Показатель	I Основная группа	II Группа сравнения	P
I триместр беременности	0	-	
II триместр беременности	10 (29%)	-	
III триместр беременности	25 (71%)	-	
Оценка по шкале Апгар (на 1 минуте/на 5 минуте)	5-8/7-9	5-8/7-9	
Вес при рождении (г)	3515 (2330-4930)	3460 (2240-4545)	>0,05
Рост при рождении (см)	53 (47-58)	52 (46-55)	>0,05

Большая часть новорожденных первой группы были мальчики (66%), в группе сравнения примерно одинаковое количество девочек и мальчиков.

Обе группы были сопоставимы по сроку гестации, масса-ростовым показателям при рождении, оценке по шкале Апгар (на 1 минуте/на 5 минуте).

Всем детям после рождения проводился комплекс обследований: ультразвуковое исследование брюшной полости, почек, нейросонография, эхокардиография, общеклинические анализы крови и мочи, определение группы крови и резус-фактора, биохимическое исследование крови с подсчётом СКФ по креатинину и цистатину С. При подтверждении диагноза аномалии почек и мочевыводящих путей проводились дополнительные обследования, исходя из конкретной аномалии: микционная цистография (при необходимости исключения рефлюкса или подозрении на клапан задней уретры), магнитно-резонансная томография для более точной визуализации анатомии аномалии развития, диагностическая цистоскопия, консультации узких специалистов при наличии сопутствующих патологий. Учитывая специфику отделения, плановая вакцинация не проводилась. Результаты биохимического анализа крови при рождении и при наблюдении в катамнезе представлены в Таблице 3.17.

Из Таблицы 3.17 видно, что нет достоверного отличия в показателях сывороточного креатинина и цистатина С у детей с врождёнными аномалиями почек и мочевыводящих путей без острого почечного повреждения при рождении и у детей без аномалий развития почек и мочевыводящих путей.

Таблица 3.17 - Результаты биохимического анализа крови при рождении и при наблюдении в катамнезе. Разработана автором

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	P
Всего	66		
	35	31	
Сывороточный креатинин (1 точка)	58 (38-74) мкмоль/л	53 (42-96) мкмоль/л	>0,05
Сывороточный цистатин С (1 точка)	1,22 (0,67-1,83) мг/л	1,20 (0,91-1,58) мг/л	>0,05
Сывороточный креатинин (2 точка)	43 (36-56) мкмоль/л	-	
Сывороточный цистатин С (2 точка)	0,94 (0,56-1.46) мг/л	-	

Для расчёта скорости клубочковой фильтрации на основе креатинина использовалась формула Шварца (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), так как она учитывает дополнительные параметры такие как рост и коэффициент k, зависящий от возраста:

$$\text{СКФ} = k \times (\text{рост (см)} / \text{креатинин (мкмоль/л)}) \quad (1)$$

Для расчёта скорости клубочковой фильтрации на основе сывороточной концентрации цистатина С использовалась формула Запителли (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), которая по данным литературы позволяет наиболее точно рассчитать СКФ у новорожденных и детей раннего возраста:

$$\text{СКФ} = 75.94 / (\text{цистатин С (мг/л)})^{1.17} \quad (2)$$

По результатам общеклинических исследований у всех детей, включённых в исследование, отсутствовали воспалительные изменения в анализах мочи и крови, СРБ у всех обследованных находился в пределах нормативных значений.

В биохимии крови показатели креатинина у новорожденных в обеих группах были сопоставимы и составляли 58 мкмоль/л в основной группе и 53 мкмоль/л в группе сравнения, цистатина С 1,22 мг/л и 1,20 мг/л соответственно. При обследовании детей в катамнезе показатели креатинина были 43 мкмоль/л, цистатина С 0,94 мг/л.

После проведения расчётов СКФ на основе креатинина и цистатина С были получены следующие результаты, отображённые в Таблице 3.18. СКФ, рассчитанная по креатинину, в группе новорожденных с врождёнными

аномалиями почек и мочевыводящих путей была сопоставима с новорожденными без аномалий и составила 21,0-32,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и 22,1-32,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно, в то время как СКФ, рассчитанная по цистатину С, составила 39,2-81,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и 51,6-70,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что значимо различалось.

Таблица 3.18 - СКФ, рассчитанные по креатинину и по цистатину С, измеренным на 4-5 сутки жизни. Разработана автором

	СКФ по креатинину, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	СКФ по цистатину С, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	P
Основная группа	26,6 (ДИ 95% 21,0-32,3)	60,3 (ДИ 95% 39,2-81,3)	< 0,01
Группа сравнения	27,2 (ДИ 95% 22,1-32,2)	61,3 (ДИ 95% 51,6-70,9)	< 0,01

СКФ, рассчитанная по креатинину, в группе новорожденных с врожденными аномалиями почек при катamnестическом наблюдении составляла 54,0-68,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, в то время как СКФ, рассчитанная по цистатину С, составила 58,8-105,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что так же значимо различалось (Таблица 3.19).

Таблица 3.19 - СКФ, рассчитанные по креатинину и по цистатину С у детей при рождении и при катamnестическом наблюдении на 3-7 месяцах жизни. Разработана автором

	СКФ по креатинину, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	СКФ по цистатину С, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	P
4-5 сутки жизни	26,6 (ДИ 95% 21,0-32,3)	60,3 (ДИ 95% 39,2-81,3)	< 0,01
В катamnезе	61,3 (ДИ 95% 54,0-68,5)	82,1 (ДИ 95% 58,8-105,3)	< 0,01

Как видно из Таблицы 3.19, у детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей, не имеющих острого почечного повреждения, не наблюдалось снижения почечной функции. Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по креатинину, на 4-6 сутки является заниженной (ниже нормативных показателей), что может ошибочно быть принято за нарушение функции почек. В более старшем возрасте уровень СКФ по креатинину в большей

степени коррелирует с СКФ по цистатину, однако также может давать повод для гипердиагностики снижения функции почек.

Таким образом, определение скорости клубочковой фильтрации по цистатину у новорожденных является более достоверным, чем традиционно используемое определение скорости клубочковой фильтрации с использованием креатинина.

### **3.4. Выявление маркёров и разработка формулы для определения степени выраженности поражения почек при обструктивных уropатиях в неонатальном периоде**

Всего катamnестически наблюдали 79 пациентов с врождёнными обструктивными аномалиями почек и мочевыводящих путей, которых разделили на 2 группы. Среднее время наблюдения когорты составило 36 месяцев (межквартильный интервал (IQ), 24-48 месяцев). В первую группу были включены 46 детей оперированных по поводу врождённых аномалий почек и мочевыводящих путей. Дети из первой группы были подразделены на 2 подгруппы: 31 пациент оперированный в неонатальном периоде и 15 прооперированных в период с 2 до 24 месяцев. Во вторую группу были включены 33 детей, не подвергшихся оперативному вмешательству за весь период катamnестического наблюдения.

Клиническая характеристика новорожденных, включённых в исследование, представлена в Таблице 3.20.

Обе группы были сопоставимы по полу, физическому развитию при рождении. В группе оперированных значительно чаще встречались сопутствующие заболевания, значительно был удлинён койко-день, проводилась массивная антибиотикотерапия.

Таблица 3.20 - Клиническая характеристика новорожденных с обструктивными болезнями почек в зависимости от лечебной тактики. Разработана автором

Параметры	Оперированные (46)	Не оперированные (33)	P
Пол: мужской, %	59	64	>0,05
Вес при рождении, г	3462 (2910-3981)	3510 (2890-4010)	>0,05
Рост при рождении, см	51 (48-53)	50 (47-54)	>0,05
Наличие других ультразвуковых изменений кроме гидронефроза, %:			
ПМР	2	4	
Мегауретер	43	29	
Клапан задней уретры	1		
Почечная гипоплазия	12	6	
Уртетероцеле			
Другие	4		
	6	50	
Сопутствующие заболевания, %	47	21	
ИМС, %	29	19	
К/Д, дни	19 (12-28)	9 (6-17)	
Антибактериальная терапия, %	100	17	
Количество а/б, шт	4 (3-6)	1	
Уросептическая терапия, %	50	12	
Антибиотикотерапия при выписке домой, %	80	15	
Назначения на выписку	Фурагин, Амоксиклав, Супракс, Бисептол	Фурагин	

В общей сложности 46 (58%) пациентов перенесли операцию в среднем возрасте 7,8 месяца (IQ, 2,4-16,1 месяца). Больше половины пациентов были мужского пола, учитывая не оперированных (64%), а также подгруппу детей, перенесших хирургическое вмешательство (59%).

Таблица 3.21 показывает исходные данные и связь между характеристиками пациента и постнатальным хирургическим вмешательством. В однофакторном

анализе с переменным были связаны следующие переменные: латеральность, креатинин сыворотки, СКФ, расширение по SFU и переднезадний размер лоханки. После корректировки по модели Кокса два предиктора оказали сильное влияние и остались в окончательной модели: SFU и тяжесть дилатации почечной лоханки.

Таблица 3.21 - Потенциальные предикторы необходимости оперативного вмешательства. Разработана автором

Параметры	Оперативное вмешательство		Отношение рисков (95%)
	Да – 46	Нет - 33	
Пол мужской, чел (%)	27 (59%)	21 (64%)	1,2
Гидронефроз, чел (%)	21 (46%)	9 (27 %)	1,8
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	53,65 (42-66)	31,8 (24-44)	2,1
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	39	55	1,6
Одностороннее поражение, чел (%)	32 (70%)	19 (58%)	1,5
Расширение по SFU	4	3	2,0
Переднезадний диаметр почечной лоханки, мм	19 (12-28)	9 (7-13)	1,7

Нами была разработана математическая модель, основанная на уравнении логистической регрессии и позволяющая прогнозировать необходимость оперативного лечения у детей с обструктивными аномалиями почек и мочевыводящих путей с рождения до 2 лет. Для построения модели использовались наблюдения, приведенные в Таблице 3.22.

Таблица 3.22 – Данные для построения модели. Разработана автором

Пол (мужской 1, женский 2)	Рост, см	SFU	Переднезадний диаметр почечной лоханки	Креатинин сыворотки, мкмоль/л	СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Операция (1 – да, 0 – нет)
1	54	4	27	48	32,63	1
2	50	4	18	48	30,21	0
2	49	3	12	541	2,63	1
1	57	1	4	598	2,76	0
1	53	4	17	51	30,14	1
1	52	4	18	196	7,69	1
1	55	4	30	581	2,75	1
1	52	5	21	47	32,09	1
2	51	3	15	50	29,58	0
2	53	5	11	334	4,60	1
2	52	4	18	52	29,00	1
2	55	5	30	423	3,77	1
2	53	5	18	537	2,86	1
1	51	5	49	122	12,12	1
1	51	5	39	672	2,20	0
2	53	3	9	545	2,82	1
1	51	4	33	768	1,93	1
2	52	4	35	471	3,20	1
1	53	4	17	49	31,37	1
1	52	5	24	180	8,38	1
1	56	4	8	536	3,03	1
1	51	4	31	551	2,68	1
1	53	5	40	417	3,69	1
2	48	5	23	498	2,80	1
2	54	5	9	526	2,98	1
2	51	4	27	47	31,47	1
2	52	4	18	44	34,27	1
2	58	3	8	49	34,33	0
2	55	5	18	972	1,64	1
1	52	4	9	46	32,78	0
2	53	4	18	547	2,81	1
2	51	4	15	543	2,72	1
2	51	4	13	51	29,00	1
1	49	4	22	631	2,25	1
1	52	2	5	44	34,27	0
2	45	5	15	49	26,63	1
2	53	4	17	55	27,95	1
1	46	4	11	49	27,22	1
2	55	4	15	42	37,98	1
1	52	5	41	538	2,80	1

Продолжение таблицы 3.22

Пол (мужской 1, женский 2)	Рост, см	SFU	Переднезадний диаметр почечной лоханки	Креатинин сыворотки, мкмоль/л	СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Операция (1 – да, 0 – нет)
1	51	5	31	49	30,18	1
2	53	4	20	53	29,00	1
2	51	5	24	28,9	0,03	1
1	47	4	21	36	37,86	1
1	49	4	15	384	3,70	0
2	55	4	7	423	3,77	0
1	52	4	10	81	18,62	1
1	53	4	29	564	2,73	1
1	51	5	32	56	26,41	1
1	53	2	7	47	32,70	0
1	50	5	22	48	30,21	1
1	52	4	22	40	37,70	1
1	42	4	26	504	2,42	1
1	54	4	17	47	33,32	1
1	53	1	8	52	29,56	0
1	52	3	14	44	34,27	0
2	50	4	12	53	27,36	0
1	52	2	10	47	32,09	0
1	51	2	10	55	26,89	0
1	52	4	17	57	26,46	1
2	55	1	7	44	36,25	0
1	54	2	7	49	31,96	0
1	49	2	9	43	33,05	0
1	56	3	11	51	31,84	0
2	51	2	9	47	31,47	0
2	54	5	25	526	2,98	0
1	57	1	7	46	35,93	0
1	51	3	11	49	30,18	0
1	52	2	6	43	35,07	0
1	55	2	9	44	36,25	0
2	49	1	7	51	27,86	0
1	52	2	10	43	35,07	0
2	49	1	7	48	29,60	0
1	55	3	13	51	31,27	0
1	53	3	15	49	31,37	1
1	54	3	13	55	28,47	0
1	53	2	6	50	30,74	0
2	50	2	5	43	33,72	0
1	52	2	9	45	33,51	0
1	33	5	20	108	8,86	1

В общем виде, уравнение логистической регрессии представляется в

следующем виде.

$$\text{Risk}(t) = [1 - \exp(C_0 + \alpha * x_1 + \beta * x_2 + \dots)], \quad (3)$$

где Risk(t) - выраженность нарушения почек,

$C_0$  – константа,

$\alpha$  – коэффициент регрессии первого предиктора,

$x_1$  – значение первого предиктора,

$\beta$  – коэффициент регрессии второго предиктора,

$x_2$  – значение второго предиктора.

В процессе построения модели была проведена оценка предсказательной силы предикторов, расчет логарифма отношения шансов (WOE) и выбор значимых предикторов, пригодных для использования при построении уравнения логистической регрессии [217, 218]. Результаты представлены в Таблице 3.23.

Таблица 3.23 – Оценка предсказательной силы предикторов. Разработана автором

Предиктор	Диапазон значений	Была операция	Не было операции	% of Non Events	% of Events	WOE	Information Value	IV
Пол	1	27	22	0,667	0,574	-0,149	0,0137	0,0362
	2	20	11	0,333	0,426	0,244	0,0225	
Рост	<54	39	22	0,667	0,830	0,219	0,0357	0,1453
	>=54	8	11	0,333	0,170	-0,672	0,1096	
SFU	<4	3	26	0,788	0,064	-2,513	1,8196	2,8946
	>=4	44	7	0,212	0,936	1,485	1,0750	
Лоханка	<14	8	27	0,818	0,170	-1,570	1,0173	2,0011
	>=14	39	6	0,182	0,830	1,518	0,9837	
Креатинин сыворотки	<60	21	28	0,848	0,447	-0,641	0,2576	0,7778
	>=60	26	5	0,152	0,553	1,295	0,5202	
СКФ	<27	29	6	0,182	0,617	1,222	0,5318	0,8621
	>=27	18	27	0,818	0,383	-0,759	0,3304	

Так, предиктор следует отнести к значимому в случае, когда коэффициент IV (Information Value) принимает значения более 0,3. Как видно из Таблицы 3.23 все 6 предикторов являются значимыми и могут быть использованы при построении уравнения логистической регрессии.

Построения уравнения логистической регрессии выполнялось в свободно распространяемом программном пакете RStudio в пакете ScoreCard. Коэффициенты логистической регрессии приведены в Таблице 3.24.

Таблица 3.24 - Коэффициенты логистической регрессии. Разработана автором

	Коэф. Регрессии	Стандартная ошибка	значение Z-статистики	Сравнение с P-value на $\alpha$ -уровне значимости
Константа	0,31	0,365	0,85	0,3952
Пол	0,352	1,885	0,19	0,8519
Рост	1,124	0,984	1,14	0,2532
SFU	0,687	0,216	3,18	0,0015
Переднезадний размер почечной лоханки	0,52	0,254	2,04	0,0411
Креатинин сыворотки	0,175	1,032	0,17	0,8653
СКФ	0,464	0,954	0,49	0,6268

В финальную модель логистической регрессии были включены предикторы «SFU» и «Переднезадний размер почечной лоханки», т.к. они являются значимыми при доверительном интервале P-value 95%. В итоге, уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$\text{Risk} = 1 - 1 / [1 + \text{EXP}(0,31 + 0,687 * \text{SFU}_B + 0,52 * \text{Лоханка}_B)], \quad (4)$$

где Risk – вероятность проведения операции;

если  $\text{SFU} < 4$ , тогда  $\text{SFU}_B = -2,513$ , иначе  $\text{SFU}_B = 1,485$ ;

если переднезадний размер почечной лоханки  $< 14$ , тогда  $\text{Лоханка}_B = -1,570$ , иначе  $\text{Лоханка}_B = 1,518$ .

Таким образом, статистически достоверными предикторами необходимости оперативного лечения обструктивных аномалий развития почек и мочевыводящих путей являются SFU и переднезадний размер почечной лоханки.

### **3.5. Разработка алгоритма наблюдения детей с мультикистозной трансформацией почек с рождения до трех лет на основании анализа катamnестических и литературных данных**

В группу детей с врождённой аномалией - мультикистозом было включено 35 детей с пренатально установленным диагнозом, подтверждённым после рождения. Все дети после рождения наблюдались в отделении хирургии новорожденных. При катamnестическом наблюдении оценивались: частота возникновения гипертонии, инволюция мультикистозного комплекса, викарная гипертрофия и функция контрлатеральной почки.

В первую группу были включены 19 новорожденных, прооперированных по поводу мультикистоза, во вторую группу 16 не оперированные, 5 из которых (выделены в отдельную подгруппу) отказались от проведения оперативного вмешательства, несмотря на наличие показаний для его проведения.

Показания к операции были следующие:

- большой размер комплекса, развитие частичной кишечной непроходимости за счет сдавления мультикистозной почкой (занимающей 2/3 объема брюшной полости) петель кишечника

- наличие больших кист (больше 25-30 мм), что обуславливает риск их разрыва и инфицирования

- наличие расширенного мочеточника и/или лоханки

Клиническая характеристика новорожденных представлена в Таблице 3.25.

Обе группы были сопоставимы по сроку выявления патологии, способу родоразрешения, гестационному возрасту, распределению по полу, антропометрическим показателям при рождении. Не удалось выделить преимущественную сторону поражения, так в группе оперированных новорожденных в 61% случаев имело место поражение правой стороны, тогда как в группе неоперированных 55%.

Из способов родоразрешения в обеих группах пациентов преобладали самопроизвольные роды (78,57% в первой группе, 73,3% во второй группе).

Таблица 3.25 - Клиническая характеристика новорожденных с мультикистозом почек в зависимости от тактики лечения. Разработана автором

Параметры	Оперированные (19)	Не оперированные (16)		P
		Отказ матери (5)	Операция не показана (11)	
Срок выявления патологии, недели	24	26,5		>0,05
		25	28	
Самопроизвольные роды, %	78,57	73,9		>0,05
		74,5	73,3	
Гестационный возраст, недели	39 (35-41)	39,5		>0,05
		40 (38-41)	39(36-41)	
Пол мужской, %	63	72		>0,05
		80	64	
Вес при рождении, г	3360 (2940-3810)	3344 (2785-3781)		>0,05
		3296 (2900-3600)	3393 (2785-3781)	
Длина при рождении, см	52 (48-55)	51,5 (47-55)		>0,05
		52 (47-55)	51 (47-54)	
Апгар, баллы 1 минута 5 минута	8 9	8	8	
		9	9	
Сторона поражения, правая, %	61	55		>0,05
		60	50	
Осложнения	ИМС	-	ИМС 1 случай	
Сопутствующие диагнозы	пиелэктазия, паховая грыжа, ГБН, перелом ключицы, асфиксия, крипторхизм, гидрокольпос	-	ГБН	

Распределение новорожденных обеих групп по гестационному возрасту показало, что обе группы преимущественно представлены детьми гестационного возраста 39 недель (42,86% детей в первой группе и 40,00% детей во второй).

Распределение новорожденных обеих групп по весу и росту при рождении показало, что значимых различий по этим показателям в обеих группах не наблюдается.

В обеих группах имело место осложнение основного заболевания: ИМС в одном случае в каждой группе. Ни в одном случае, ни в группе оперированных, ни в группе не оперированных, не был диагностирован пузырно-мочеточниковый

рефлюкс. Из сопутствующих заболеваний в группе неоперированных наблюдалась гемолитическая болезнь новорожденных (2 случая), в группе оперированных: пиелэктазия, паховая грыжа, ГБН, перелом ключицы, асфиксия, крипторхизм, гидрокоल्पос.

Всем новорожденным после рождения было проведено УЗИ исследование почек, при необходимости дополнительной визуализации проводилось МРТ: в 100 % случаев у детей получивших оперативное лечение и имевших показания к нему и у трети детей не оперированных (Таблица 3.26). Для исключения рефлюксов проводилась цистография: 84% детей перед операцией, 18% детей не потребовавшим операцию. Ни в одном случае диагноз пузырно-мочеточниковый рефлюкс не был установлен.

Дети, подвергшиеся оперативному вмешательству, в среднем находились 19 дней в стационаре и получали 2-4 различных антибактериальных препарата, 37 % получали уросептическую терапию. Не оперированные дети в среднем находились в стационаре 7 дней, 9% получали антибактериальную терапию 1 препаратом и 9% получали уросептическую терапию (Таблица 3.26).

Таблица 3.26 - Проведённая диагностика и лечение новорожденных с антенатально установленным диагнозом мультикистоз почек, подтверждённым после рождения. Разработана автором

Параметры	Оперированные (19)	Не оперированные (16)	
		Отказ матери (5)	Операция не показана (11)
Размер мультикистозного комплекса, %	уменьшен	0	55
	нормальный	32	45
	увеличен	68	100
Расширение мочевыводящих путей, %	21	-	-
Размер кист превышает 25 мм, %	53	80	-
МРТ, %	100	100	36

Продолжение таблицы 3.26

Цистография, %	84	20	18
Наличие рефлюксов, %	-	-	-
Антибиотики, %	100	0	9
Количество антибиотиков, шт	3 (2-4)	-	1
Уросептики, %	37	-	9
Креатинин, мкмоль/л	43	-	-
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	46 (33-66)	-	-
Койко-день, дни	19 (15-22)	7 (5-9)	7 (5-10)

Катамнестическое наблюдение проводилось в 24-36 месяцев жизни, оценивалось физическое развитие ребёнка, его социальная адаптация, биохимические показатели крови для оценки СКФ, проводилось измерение артериального давления и контрольный ультразвук (Таблицы 3.27, 3.28). Дети из обеих групп развивались согласно стандартам и были социально адаптированы, посещали детский сад или готовились к поступлению в него. Снижения функции почек, повышения артериального давления не было отмечено ни у одного ребёнка в обеих группах, однако у 5% детей из первой группы отмечались периодические ИМС (инфекции органов мочевой системы) (1 раз в год), что незначительно превышает в среднем по популяции.

Таблица 3.27 - Катамнестические данные детей с врождённой мультикистозной дисплазией почек в зависимости от тактики лечения в возрасте до 24-36 месяцев жизни детей с врождённой мультикистозной дисплазией почек в зависимости от тактики лечения. Разработана автором

Параметры	Оперированные (19)	Не оперированные (16)		P
		Отказ матери (5)	Операция не показана (11)	
ИМС, %	5	0	0	
Креатинин, мкмоль/л	61 (49-75)	57 (55-61)	55 (45-62)	>0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	110 (95-134)	120 (100-131)	115 (97-137)	>0,05
АД систолическое, перцентили	< 95 перцентиля	< 95 перцентиля	< 95 перцентиля	
Посещение д/с	100	100	100	

Таблица 3.28 - Результаты ультразвукового исследования, проведенного при катамнестическом наблюдении в 21-36 месяцев жизни. Разработана автором

Параметры	Оперированные (19)	Не оперированные (16)		P
		Отказ матери (5)	Операция не показана (11)	
Мультикистозный комплекс, %	-	Уменьшился – 50 (8) Не изменился – 13 (2) Увеличился – 0 Полная инволюция – 37 (6)		
		Уменьшился – 80 (4) Не изменился – 0 Увеличился – 0 Полная инволюция – 20 (1)	Уменьшился – 36 (4) Не изменился – 18 (2) Увеличился – 0 Полная инволюция – 45 (5)	<0,05
				<0,05
Викарная гипертрофия контрлатеральной почки, %	100	100	100	

При проведении ультразвукового исследования в катамнезе в 100% случаев наблюдалась викарная гипертрофия контрлатеральной почки как у детей, прооперированных в неонатальном периоде, так и у тех, которые велись консервативно. В группе не оперированных детей, у шестерых из них, мультикистозный комплекс при УЗИ не определялся, что составило 1 из 5 (20%) в подгруппе детей, где родители отказались от операции при наличии показаний и 5 из 11 (45%) в подгруппе детей, которым операция не проводилась в связи с отсутствием показаний. Разрастание мультикистозно изменённой ткани не произошло ни в одном случае, в большинстве случаев: в 4 из 5 (80%) в группе где родители отказались от операции при наличии показаний и 4 из 11 (36%) в группе, где не было показаний к операции - произошло уменьшение мультикистозных комплексов.

Таким образом, по нашим наблюдениям, к возрасту 24 мес. -36 мес. жизни не было выявлено ухудшения в социальном статусе, функционировании

коллатеральной почки и показателях артериального давления у детей с подтвержденной врожденной мультикистозной дисплазией почек, родители которых отказались от оперативного вмешательства при наличии показаний к нему в сравнении с пациентами с тем же диагнозом, которым не была показана операция. Ни одному пациенту из исследуемых не был выставлен диагноз пузырно-мочеточникового рефлюкса. Полученные нами данные позволяют говорить о том, что выжидательная тактика может рассматриваться как безопасный и приоритетный метод ведения пациентов с врожденной мультикистозной дисплазией почек. Ограничением нашего исследования является небольшой объем выборки и ограниченный период наблюдения этих детей. Исходя из данных литературы, указывающих на возможность развития осложнений в более позднем возрасте, необходимо дальнейшее наблюдение с проведением необходимых диагностических мероприятий.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Врождённые аномалии почек и мочевыводящих путей продолжают оставаться одной из актуальных проблем не только хирургического профиля, но и многих других специалистов, сталкивающихся с этими пациентами в своей ежедневной работе. Вопросы диагностики и тактики ведения до настоящего времени остаются вопросом дискуссий из-за разницы подходов, большого количества различных вариантов аномалий и постоянно развивающихся клинико-диагностических возможностях медицины и совершенствовании лечебных, в том числе хирургических мероприятий. Актуальным в настоящее время является определение оптимального подхода и решение вопроса о консервативном либо хирургическом лечении.

Одним из основополагающих параметров, определяющих тактику ведения пациентов с аномалиями почек и мочевыводящих путей является оценка функционального состояния почек, наличие или отсутствие почечного повреждения. В клинической практике диагноз почечного повреждения ставится при снижении предполагаемой СКФ на 25%, поэтому для врача важным является правильное определение СКФ без значимых погрешностей [216]. Клиренс экзогенных веществ является наиболее точным методом для оценки функций почек, но у этого метода есть множество ограничений, он доступен не во всех учреждениях и не подходит для частого мониторинга состояния почек. Поэтому, особенно в педиатрической практике, чаще всего используются формулы, основанные на концентрации эндогенных веществ в плазме крови. Для оценки СКФ у детей во всем мире широко используются расчёт СКФ по формулам Шварца по креатинину. Принимая во внимание физиологические особенности метаболизма креатинина у детей раннего возраста, оценка СКФ с использованием этого маркера является недостаточно достоверной, в особенности без учёта возрастных изменений в выработке креатинина, коррекции по росту. Необходимы новые критерии оценки СКФ у детей этой возрастной группы с подозрениями на нарушения почечной функции, особенно у пациентов из специфических

популяций (новорожденные, пациенты с сниженным/повышенным весом, сниженной/повышенной мышечной массой, онкобольные и др). Авторы из Канады, которые занимались изучением особых популяций, таких как люди со сниженной, повышенной мышечной массой, онкобольные, отмечают, что эти группы часто являются пациентами с сопутствующими заболеваниями, которые требуют более пристального внимания к функции почек. Неправильная интерпретация их СКФ может иметь значительные последствия. Клиницисты должны знать, что эти особые группы населения нуждаются в альтернативных методах для достижения более точного измерения функции почек [100]. Цистатин С является наиболее перспективным маркером для оценки скорости клубочковой фильтрации у пациентов из специфических популяций в том числе и у новорожденных детей и детей первого года жизни. Поскольку цистатин С не зависит от мышечной массы, его можно использовать без учёта антропометрических данных [89].

Данное исследование содержит расчёт по двум уравнениям СКФ на основе креатинина и цистатина С для использования у детей с врождёнными аномалиями почек и мочевыводящих путей в периоде новорожденности и у детей первого года жизни.

В течение первой недели жизни в особенности у детей с аномалиями развития почек и мочевыводящих путей бывают ситуации, при которых им приходится назначать различные препараты, в том числе и нефротоксичные, у детей с врождёнными аномалиями почек и мочевыводящих путей встаёт вопрос о сроках оперативного лечения исходя из сохранности почечной функции. В таких ситуациях необходимо максимально точно определить скорость клубочковой фильтрации. При определении СКФ исключительно по креатинину мы можем получить неверные показатели СКФ. Аналогичные результаты были получены авторами из Соединённых штатов, которые провели проспективное когортное исследование с участием недоношенных новорожденных (24-31 нед. беременности). Ими отмечена более устойчивая оценка СКФ по цистатину С [103]. Использование оценки СКФ по креатинину (по формуле Шварца) может

привести к неправильной трактовке результатов и гипердиагностике сниженной клубочковой фильтрации, что является важным при определении тактики ведения детей с ВПР почек и мочевыводящих путей.

Поэтому для оценки СКФ у детей до 2-х летнего возраста (в особенности у новорожденных в первую неделю жизни) рекомендуется использование оценки уровня цистатина С. Сходные показатели СКФ, оцененные по цистатину С, были получены авторами из Японии, которые сравнивали две группы новорожденных детей, доношенных и недоношенных [126].

Роль  $\beta$ -2-микроглобулина и  $\beta$ -трейс протеина в педиатрической популяции еще предстоит определить. Их характеристики значительно совпадают с цистатином С, но имеются различия по экстраренальным влияниям, в этой связи рассматривается возможность их определения как отдельно, так и в комбинации с другими маркерами функции почек.

В ситуации, когда требуется точная оценка СКФ необходимо измерение клиренса экзогенных веществ, так как это является наиболее точным методом [89].

Всё больше исследователей в последнее время приходят к выводу, что консервативная тактика ведения является предпочтительной при ведении большинства почечных аномалий, в особенности протекающих бессимптомно и имеющих не обструктивный характер. Одной из таких аномалий является мультикистозная дисплазия почек [75, 76].

Мультикистоз почек - это врожденная аномалия мочевой системы, встречающаяся у 1: 2500-1:5000 новорожденных [18, 53, 79]. Диагностика бессимптомных аномалий почек и мочевыводящих путей возрастает по причине введения комплексных скрининговых программ и улучшения качества визуализации [171]. Мультикистоз относится к спектру почечной аномалии развития, включающую диффузное поражение, сегментарную патологию и выраженную дисплазию. Это состояние обычно одностороннее, преобладающее у пациентов мужского пола и характеризующееся множественными почечными кистами, неинфекционной этиологии, без сохранной нормальной почечной

паренхимы [75].

В последнее время меняется тактика ведения пациентов с мультикистозом почек. Ранее методом выбора была нефрэктомия из-за возможного развития осложнений: инфекции органов мочевой системы, болевого синдрома, гипертонии и злокачественных новообразований, однако нет достаточных исследований, доказывающих это утверждение [207]. В настоящее время консервативная тактика ведения пациентов с мультикистозом в основном консервативная, и большинство пациентов имеют благоприятный прогноз [160]. В настоящее время нет утверждённого алгоритма последующего наблюдения детей с мультикистозной дисплазией почек.

В нашем исследовании дети, наблюдавшиеся в катамнезе, имели среднее физическое развитие и группы были сравнимы по основным параметрам. Все дети росли и развивались по возрасту и были социально адаптированы. При исследовании крови на креатинин для расчета СКФ и оценке функции почек – СКФ оставалось в пределах возрастных норм в обеих группах.

Наше исследование показало, что ни в одном случае не произошел рост мультикистозного комплекса, в 37% случаев мультикистозные комплексы полностью инволюционировали к 2-3 годам, в половине случаев произошло уменьшение комплексов, в 13% случаев размеры не изменились. Полученные данные подтверждают данные иностранных коллег: в одних исследованиях отмечается полная инволюция [76, 177, 198], другие говорят о частичной инволюции мультикистозного комплекса к возрасту наблюдения [94, 149]. Отмечается, что размер мультикистозного комплекса более 50 мм реже подвергался полной инволюции; таким пациентам, возможно, потребуется оперативное вмешательство [94, 113].

Исследования, изучающие степень инволюции, показали, что примерно 10% мультикистозных комплексов полностью не определялись к 1 году, 35% - к 2 годам, 38 - 47% - к 5 годам и 60% - к 10-15 годам [76, 113], что сопоставимо с результатами наших исследований. Частота регрессии мультикистозной дисплазии почек была выше впервые 30 месяцев жизни; эти показатели

замедлялись с возрастом. Рабело оценил скорость инволюции в 0,8 мм/месяц до 31 месяца, 0,26 мм/месяц в возрасте от 30 до 84 месяцев и 0,3 мм/месяц в возрасте старше 84 месяцев [186].

Компенсаторная викарная гипертрофия контралатеральной почки описана во всех случаях в обеих группах оперированных и не оперированных детей. Аналогичные данные получены другими авторами, которые также отмечают возможную линейную зависимость между частотой инволюции мультикистозного комплекса и контралатеральной гипертрофией [94, 149].

Считается, что гиперфльтрация в клубочках одной почки ускоряет гломерулосклероз, что может приводить к повышению артериального давления. В нашем исследовании повышение артериального давления не было отмечено ни в одной группе. Риск гипертонии у детей с мультикистозной дисплазией почек остается плохо изученным, по данным разных авторов от 0,6-17,7% [149, 195]. Систематический обзор Нарчи (2005 г), в который были включены 1115 детей с не оперированной мультикистозной дисплазией одной почки вычислил среднюю вероятность развития гипертонии на уровне 0,054%, однако стандартизированное определение АД в этом исследовании не использовалось, что не позволяет отнести данное исследование к разряду методологически качественных [154]. Кроме того, расчетный риск гипертонии на уровне 3,2% аналогичен риску развития гипертонии для общей педиатрической популяции [96]. Всего было зарегистрировано десять сообщений о гипертонии у 27 пациентов [55, 59, 81, 124, 161, 180, 188, 193, 197, 207]. Эти исследования немногочисленны и количество пациентов с гипертонией не превышает в целом по популяции.

Данных за развитие новообразований в нашем исследовании получено не было, дети продолжают наблюдаться урологом, педиатром с ежегодным измерением уровня артериального давления, общими анализами крови, мочи, ультразвуковым исследованием почек.

В нашем исследовании не было выявлено различий при катамнестическом наблюдении в физическом развитии, функции контралатеральной почки, уровня артериального давления, между группой детей, чьи матери отказались от

оперативного лечения при наличии существующих в настоящее время показаний (размер кист почек превышающий 25 мм, большой размер мультикистозного комплекса, оказывающий компрессию на соседние органы и ткани, дилатация мочевыводящих путей мультикистозно изменённой почки) и прооперированными. Основываясь на полученных данных мы можем предположить что необходим пересмотр показаний к оперативному вмешательству в группе пациентов с мультикистозной дисплазией почек, диагностированной пренатально и подтверждённой после рождения.

Дальнейшие исследования в этой области необходимы для определения необходимой частоты наблюдения и объёма исследований, изучения осложнений и время их возникновения и определения при необходимости сроков, показаний и объёма вмешательств.

Пренатальное выявление врождённых аномалий почек и мочевыводящих путей позволило улучшить исходы этих состояний, тем не менее, все еще существует много противоречий в отношении постнатальной оценки тяжести состояния и тактики ведения детей с пренатально выявленными аномалиями почек и мочевыводящих путей. В этих условиях актуальным вопросом, является установление последовательного подхода к определению того, каким пациентам необходимо хирургическое вмешательство, а кому наиболее оптимальной будет консервативная тактика с постоянным наблюдением [72, 194]. Ретроспективные когортные исследования позволили предположить некоторые прогностические факторы необходимости хирургического вмешательства или возможности спонтанного разрешения дилатации почечной лоханки [53, 57], в том числе величину диаметра почечной лоханки, систему классификации Общества фетальных урологов (SFU), отношение площади почечной паренхимы к размерам лоханки, толщина коркового слоя почек и функция почек при сцинтиграфии [72, 84, 174].

В нашем исследовании мы оценили прогностические факторы хирургического вмешательства у когорты детей, проходивших обследование и лечение в отделении хирургии новорождённых в 2015-2017 годах. В целом, 58%

этих пациентов подвергались хирургическому вмешательству. После корректировки с помощью многомерной модели Кокса в качестве прогностических факторов хирургического вмешательства остались четыре переменные: СКФ, наличие гидронефроза, переднезадний размер почечной лоханки. Наконец, мы объединили факторы в клинической прогностической модели хирургического вмешательства с хорошими прогностическими показателями.

ВАРМС является гетерогенной и сложной группой заболеваний, связанных с ИМС, ХБП и гипертензией у детей [58]. Антенатальное УЗИ показывает увеличение количества почечных аномалий при неосложненных беременностях. Таким образом, антенатальный скрининг создает клиническую группу пациентов, часто бессимптомных, для которых требуется постнатальное лечение и последующее наблюдение [167]. Основной целью скрининга плода на уропатии является предотвращение осложнений. В связи с этим большинство ВАРМС не поддаются хирургическому вмешательству, но в некоторых случаях необходимо хирургическое вмешательство, чтобы избежать повреждения почечной паренхимы и рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей. В настоящее время нехирургическое лечение ВАРМС следует рассматривать по возможности для детей с антенатально диагностированным гидронефрозом. Тем не менее, все еще существуют противоречия относительно выбора оптимальной постнатальной тактики ведения для многих уропатий [158]. Очевидно, что следует избегать ненужных вмешательств, однако поздние процедуры могут повысить риск инфекции и потери почечной паренхимы [156]. Тем не менее, способность определить, у каких детей возможно самостоятельное разрешение проблемы, а у каких возникнет необходимость хирургической коррекции, остается труднорешаемой задачей. До настоящего времени нет единого контрольного теста, позволяющего определить показания и сроки оперативного вмешательства. Раннее выявление пациентов с высоким риском хирургического вмешательства может быть полезным для принятия медицинских решений и может уменьшить ненужные вмешательства у пациентов с низким риском [156]. Кроме того,

исследования, посвященные пренатальной диагностике показали, что семьи обеспокоены независимо от того, какова тяжесть диагноза: легкий гидронефроз или серьезная мальформация. Информация об обнаружении пороков развития плода во время ультразвукового исследования часто приходит неожиданно, и семья не всегда может получить в момент оглашения диагноза какое-либо убедительное утверждение о прогнозе заболевания [164]. Таким образом, клинические прогностические модели могут улучшить способность участников пренатального консилиума справиться с этой стрессовой ситуацией.

В постнатальном периоде наиболее распространенными измерениями расширения мочевых путей являются переднезадний размер почечной лоханки и система классификации SFU [162]. Точное описание степени расширения мочевых путей важно, потому что его серьезность может направлять дальнейшее управление. Тяжелая степень расширения мочевых путей плода обычно связана со значительной постнатальной уropатией, часто требующей хирургического вмешательства [78]. Величина дилатации почечной лоханки, SFU была независимым прогностическим фактором для хирургического вмешательства в окончательной модели. Ряд исследований показал хорошие результаты измерения переднезаднего размера почечной лоханки как предиктора тяжести почечной аномалии, особенно в контексте изолированного антенатального гидронефроза [72, 166]. Недавно Arora et al. [61] сообщили о проспективном одноцентровом исследовании, включающем 122 почечных отделения с АНГ. Многофакторный анализ выявил переднезадний размер почечной лоханки и предоперационную дифференциальную функцию почек на почечной сцинтиграфии как единственные независимые предикторы хирургического вмешательства.

Некоторые клинические и методологические соображения должны быть приняты во внимание при оценке наших результатов. С методологической точки зрения, мы не проверяли этот инструмент прогнозирования риска в независимой когорте. Внешняя проверка необходима, потому что точные прогнозы в нашей группе не обязательно гарантируют хорошую точность у других пациентов.

Величина дилатации почечной лоханки и оценка по шкале SFU, являются

независимыми предикторами потребности в хирургическом вмешательстве в периоде новорожденности. Эта клиническая прогностическая модель, если она будет подтверждена в будущих исследованиях и после внешней валидации, может помочь специалистам выявить детей с дородовым гидронефрозом с высоким риском хирургического вмешательства в течение первых лет жизни.

## ВЫВОДЫ

1. Среди всех врождённых аномалий наиболее актуальными являются аномалии, которые могут потребовать активную лечебную тактику в периоде новорожденности - обструктивные аномалии (67,40%), а именно мегауретер (23,63%) и гидронефроз (21,73 %). Среди кистозных аномалий почек, которые составляли 20,04%, наиболее часто выявлялся мультикистоз (14,77%), кистозная дисплазия - 4,43%, поликистоз был диагностирован в 0,84% случаев.

2. Дети с врождёнными аномалиями развития мочевой системы в 80% случаев имели нормальное физическое развитие при рождении.

Инфекционные осложнения врождённых аномалий мочевой системы в периоде новорожденности развились в 13,49% случаев и потребовали активной лечебной тактики. Мегауретер осложнился инфекцией в 22,03% случаев, гидронефроз в 10,68%, пиелоктазия в 8,47%, мультикистоз в 5,71%.

3. Методика оценки скорости клубочковой фильтрации на основе эндогенного содержания цистатина С является предпочтительной в сравнении с традиционным определением по креатинину, так как скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по креатинину, оказывается заниженной в сравнении с оценкой по цистатину С, в особенности в течение первой недели жизни. СКФ, рассчитанная по креатинину, в группе новорожденных с врождёнными аномалиями почек составила 21,0-32,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, в то время как СКФ, рассчитанная по цистатину С, составила 39,2-81,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что значительно различалось. Использование оценки скорости клубочковой фильтрации по креатинину может привести к неправильной трактовке результатов и неправильному определению степени хронической болезни почек, что является важным при определении тактики ведения детей с врожденными аномалиями развития мочевой системы.

4. Разработанная на основании величины дилатации почечной лоханки и степени гидронефротической трансформации по классификации SFU формула позволяет определить тяжесть нарушения функции почек у детей с врождёнными обструктивными аномалиями мочевой системы:

$$\text{Risk} = 1 - 1 / [1 + \text{EXP}(0,31 + 0,687 * \text{SFU}_B + 0,52 * \text{Лоханка}_B)],$$

где Risk – выраженность нарушения почек;

$\text{SFU}_B$  – логарифм отношения шансов необходимости операции к отсутствию необходимости в зависимости от значения SFU

$\text{Лоханка}_B$  – логарифм отношения шансов необходимости операции к отсутствию необходимости в зависимости от значения переднезаднего размера почечной лоханки

5. В алгоритме наблюдения пациентов с врождённой мультикистозной дисплазией почек выжидательная тактика может рассматриваться как безопасный метод наблюдения с рождения до преддошкольного возраста, не приводящий к увеличению частоты осложнений, в том числе развитию артериальной гипертензии, ИМС, нарушению функционирования коллатеральной почки.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для корректной оценки скорости клубочковой фильтрации у детей первого года жизни, в особенности у новорожденных в первую неделю жизни, целесообразно использование формул на основе уровня эндогенного цистатина С при одномоментном заборе крови.

Формула Запителли (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>):

$$\text{СКФ} = 75.94 / (\text{цистатин С (мг/л)})^{1.17}$$

В ситуациях, требующих точной оценки скорости клубочковой фильтрации, единственно достоверным методом является измерение клиренса экзогенных веществ.

2. Для определения выраженности нарушения функции почек у детей с врождёнными обструктивными аномалиями мочевой системы рекомендуется использование формулы, учитывающей величину дилатации почечной лоханки и степень гидронефротической трансформации по классификации SFU:

$$\text{Risk} = 1 - 1 / [1 + \text{EXP}(0,31 + 0,687 * \text{SFU}_B + 0,52 * \text{Лоханка}_B)],$$

где Risk – выраженность нарушения почек;

SFU<sub>B</sub> – логарифм отношения шансов необходимости операции к отсутствию необходимости в зависимости от значения SFU

Лоханка<sub>B</sub> – логарифм отношения шансов необходимости операции к отсутствию необходимости в зависимости от значения переднезаднего размера почечной лоханки

если SFU < 4, тогда = -2,513, иначе SFU<sub>B</sub> = 1,485;

если переднезадний размер почечной лоханки < 14, тогда Лоханка<sub>B</sub> = -1,570, иначе Лоханка<sub>B</sub> = 1,518.

Оценка результата:

Risk = 10 % – низкий риск

Risk = 89 % – высокий риск

3. Детям с врождённой мультикистозной трансформацией почек должно быть проведено обследование в первую неделю после рождения, включающее

УЗИ почек, общие анализы мочи и крови.

Если мультикистозная трансформация почек является единственной патологией и не развивается инфекции мочевой системы, дети могут наблюдаться амбулаторно.

- Проведение ультразвукового исследования почек и мочевыводящих путей с доплерографическим исследованием контрлатеральной почки и оценкой динамики размеров мультикистозного комплекса в возрасте 3 месяцев и далее 1 раз в год для подтверждения компенсаторной гипертрофии здоровой почки.

- Необходимо ежегодное обследование с использованием неинвазивного мониторинга артериального давления и исследования мочи на протеинурию. При изменении этих параметров обследование функции коллатеральной почки.

- При наличии инфекционных осложнений у детей с мультикистозом почек независимо от возраста необходимо урологическое обследование, включающее в себя ультразвуковое исследование почек и органов мочевыделительной системы, общие анализы мочи и крови, посев мочи на стерильность и чувствительность к антибиотикам, при повторных инфекциях – микционную цистографию.

- При неконтролируемой гипертензии и/или росте мультикистозного комплекса рассмотреть вопрос о нефрэктомии.

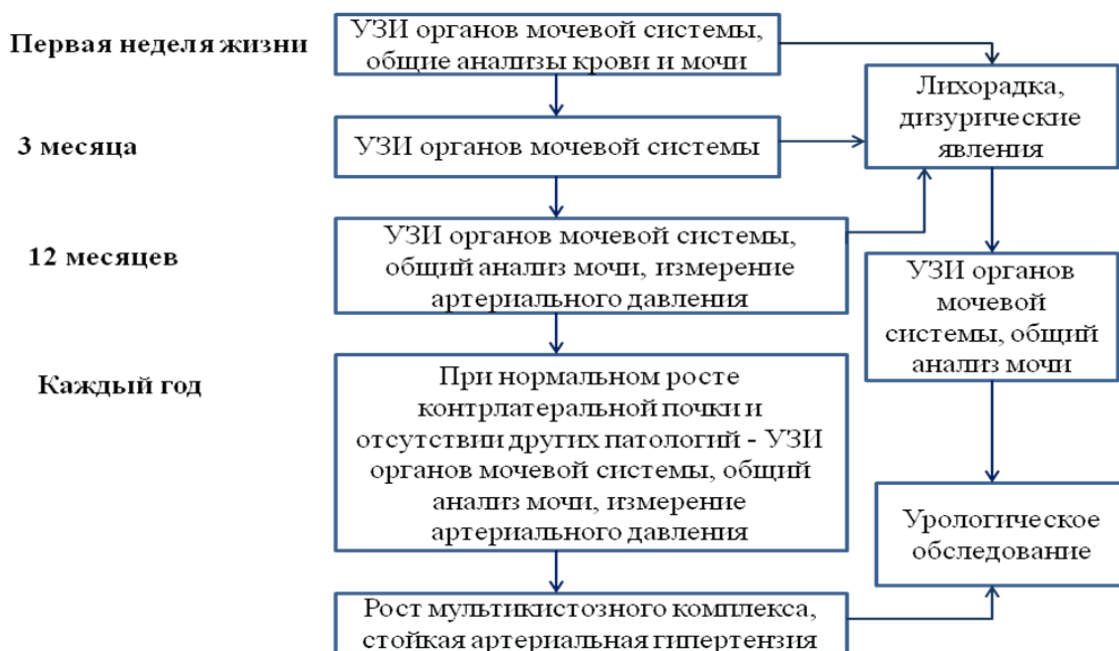


Рисунок 5 - Алгоритм ведения детей с мультикистозной дисплазией почек без сопутствующей патологии.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АСТ	- аспаратаминотрансфераза
АРПКБП	- аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек
АТФ	- аденозинтрифосфорная кислота
ВАРМС	- врождённые аномалии развития мочевой системы
ВПР	- врождённые пороки развития
ГБН	- гемолитическая болезнь новорожденных
ГИ	- гидронефротический индекс
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ИМС	- инфекция мочевыводящей системы
КТ	- компьютерная томография
МРТ	- магнитно-резонансная томография
ЛМС	- лоханочно-мочеточниковое соустье
МВП	- мочевыводящие пути
МР-сигнал	- магнитно-резонансный сигнал
МРТ	- магнитно-резонансная томография
МС	- мочевая система
НСГ	- нейросонография
ОУ	- обструктивные уropатии
ПЗР	- переднезадний размер почечной лоханки
ПМР	- пузырно-мочеточниковый рефлюкс
ПМС	- пиело-мочеточниковый сегмент
РНК	- рибонуклеиновая кислота
СИ	- международная система единиц СИ
СКВ	- системная красная волчанка
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
СРБ	- С-реактивный белок
T1ВИ	T1 взвешенное изображение
T2ВИ	T2 взвешенное изображение
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ХВП	- хронический вторичный пиелонефрит
ХБП	- хроническая болезнь почек
ХПН	- хроническая почечная недостаточность
ЦИК	- циркулирующие иммунные комплексы
ЩФ	- щелочная фосфатаза
ЭХО-КГ	- эхокардиография
ARPKD	- Autosomal recessive polycystic kidney disease
САКУТ-синдром	- Congenital anomalies of kidney and urinary tract
CD10	- Трансмембранный гликопротеин типа II
CD13	- Поверхностный белок типа II
CD26	- Мембранный гликопротеин типа II семейства пептидаз

ESPR	- Европейское общество детской радиологии
ESUR	- Uroradiology Task Force
EYA1	- брахио-ото-ренальный синдром
HNF1B	ген, ответственный за синдром кист почек и диабета
KIM-1	- Kidney injury molecule
MCDK	- Multicystic dysplastic kidney
NGAL	- Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
OEIS-комплекс	- комплекс сочетанных аномалий развития (омфалоцеле, экстрофия мочевого пузыря, атрезия ануса, пороки развития крестца)
PAX2	- ген, из семейства генов, кодирующих тканеспецифические транскрипционные факторы
sIgA	- секреторный иммуноглобулин класса А
SFU	- Society for fetal Urology (общество урологии плода)
STIR	- последовательность при проведении МРТ, которая предусматривает подавление сигнала от жировой ткани
VACTERL ассоциация	группа сочетанных аномалий развития (аномалии позвоночника, атрезия ануса, дефекты перегородок и другие пороки сердца, трахеопищеводный свищ с атрезией пищевода, аномалии почек - агенезия, дисплазия, гидронефроз; единственная пупочная артерия, дефекты лучевой кости — гипоплазия I пальца или лучевой кости, преаксиальная полидактилия и синдактилия)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянова, Н.И. Анализ частоты и характера врожденной патологии почек у детей по данным постнатального ультразвукового скрининга [Электронный ресурс] / Н.И. Аверьянова, Е.В. Долотказина, А.В. Ширинкин, Л.Г. Балужева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27306> (дата обращения: 23.07.2019).
2. Адаменко, О.Б. Ультразвуковой мониторинг в пренатальной диагностике аномалий мочевой системы и определении тактики ведения детей / О.Б. Адаменко, З.А. Халепа, Л.Ю. Котова // Педиатрия. – 2008. – Т. 87. - № 3. – С. 13-17.
3. Армейская, Д.В. Частота встречаемости врожденных пороков мочевой системы в Белгородской области / Д.В. Армейская // Авиценна. - 2017. - № 4(4). - С.9.
4. Балахонов, А.В. Ошибки развития / А.В. Балахонов. 2–е изд., перераб. и доп. – СПб.: ЭЛБИ–СПб, 2001. – 288 с.
5. Бычкова, Г.А. Структура патологии мочевого выделительной системы у новорожденных / Г.А. Бычкова, М.А. Козловская, Ю.С. Киреева, О.А. Вахминцева, Т.В. Прокопьева, И.Г. Мирюк // Версии и контрарверсии современной гинекологии и репродуктивной медицины: Материалы Всероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов / Читинская государственная медицинская академия, 20-21 марта 2018 г. – Чита: ЧГМА, 2018. - С. 89-91.
6. Вельков, В.В. Новые ренальные биомаркеры для неонатологии и педиатрии: цистатин С и NGAL / В.В. Вельков // Педиатрия. - 2015. - Т. 94. - № 3. - С. 167-174.
7. Врублевская, Е.Н. Мультикистозная дисплазия почек (клиническая картина, диагностика, тактика лечения) / Е.Н. Врублевская, С.Л. Коварский, С.Г. Врублевский, Е.В. Феоктистова, А.И. Гуревич, Л.В. Павлушкина, Г.С. Поддубный, Ю.Л. Подуровская // Вопросы практической педиатрии. – 2010. - Т. 5. - № 3. - С. 52-55.
8. Гарманова, Т.Н. Генетические причины врожденных заболеваний почек и верхних мочевыводящих путей. Обзор литературы / Т.Н. Гарманова // Экспериментальная и клиническая урология. - 2016. - № 2. - С. 118-124.
9. Гус, А.И. Современные подходы к диагностике и тактике ведения беременности при врожденных обструктивных уropатиях плода / А.И. Гус, К.В. Костюков, Ю.И. Кучеров, Ю.Л. Подуровская // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 6. -С. 21-27.
10. Гус, А.И. Значение трехмерной доплерографической ангиографии при врожденных обструктивных уropатиях плода / А.И. Гус, К.В. Костюков, Е.С. Ляшко // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 8. -С. 74-80.
11. Гус, А.И. Роль трехмерной эхографии при врожденных обструктивных уropатиях у плода / А.И. Гус, К.В. Костюков, Е.С. Ляшко // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 9. - С. 46-52.
12. Двойных, Н.Д. Распространенность врожденных аномалий развития почек и мочевыводящих путей в Курской области / Н.Д. Двойных, И.В. Носорева,

Е.В. Матвиенко, И.Г. Хмелевская // Международный студенческий научный вестник. - 2017. - № 3. - С. 49.

13. Демикова, Н.С., Лапина А.С. Врожденные пороки развития в регионах Российской Федерации (итоги мониторинга за 2000-2010 гг.) / Н.С. Демикова, А.С. Лапина // Рос. вестн. перинатол. и педиат. 2012. №2. С. 91-98.

14. Дерюгина, Л.А. Антенатальная диагностика врожденных заболеваний мочевыводящей системы и обоснование тактики ведения детей в постнатальном периоде: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.35 / Л.А. Дерюгина. - М., 2008. - 48 с.

15. Еремеева, А.В. Клинико-диагностическое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (UNGAL), в моче у детей с дебютом пиелонефрита / А.В. Еремеева, В.В. Длин, А.А. Корсунский, Н.М. Зайкова, Е.Д. Бондаренко, И.Е. Турина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2018. - Т. 97. - № 5. - С. 27-35.

16. Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб. / Росстат. - М., 2019. – 170 с.

17. Иванова, И.Е. Современные представления об аномалиях развития почек у детей и возможностях их раннего выявления (обзор литературы) / И.Е. Иванова, А.А. Трефилов, Р.В. Гусев // Здравоохранение Чувашии. - 2011. - № 1. - С. 62-70.

18. Исаков, Ю.Ф. Неонатальная хирургия / под ред. Ю. Ф. Исакова, Н. Н. Володина, А. В. Гераськина. - М.: Династия, 2011. 688 с.

19. Исаков, Ю.Ф. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и новая концепция оказания помощи новорожденным / Ю.Ф. Исаков, В.И. Кулаков, Ю.И. Кучеров // Вопросы современной педиатрии. - 2007. - Т. 6. - № 3. - С. 15-17.

20. Каландия, М.Р. Врожденные пороки развития: актуальность и эпидемиология в Смоленской области / М.Р. Каландия, Т.А. Кузьмина, О.С. Стунжас, Н.В. Лукина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. - т. 16. - № 2. - С. 114-119.

21. Капустина, Н.К. Динамика врожденных пороков развития у новорожденных на территории Брянской области по результатам мониторинга 1999-2008 гг. / Н.К. Капустина, Е.И. Марковская, Г.Е. Стукан // Материалы VII Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». - М., 2009. - С. 73-74.

22. Каюков, И.Г. Цистатин С в современной медицине / И.Г. Каюков, А.В. Смирнов, В.Л. Эмануэль // Нефрология. - 2012. - Т. 16. - № 1. - С. 22-39.

23. Коломыйцева, М.А. Врожденный гидронефроз / М.А. Коломыйцева // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации: Материалы 52-й ежегодной Всероссийской конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Павла Васильевича Дунаева - Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2018. - С. 167.

24. Короткова, Ю.А. Инвалидность вследствие врожденной патологии у детей и основные принципы медико-социальной экспертизы и реабилитации: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.52 / Ю. А. Короткова. - М., 2005. - 36 с.

25. Краснов, М.В. Рождаемость детей с врожденными пороками развития в

Чувашской Республике / М.В. Краснов, О.В. Андреева, Е.Н. Саваскина, Т.Г. Богданова // Республиканская детская клиническая больница и ее роль в оказании высокоспециализированной помощи детскому населению: Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвящённой 25-летию ГУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения и социального развития Чувашской Республики. - Чебоксары, Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, 2010. - С. 244 - 250.

26. Кучеров, Ю.И. Врожденные пороки развития. Комплексный подход и результаты / Ю.И. Кучеров, Е.М. Хаматханова, О.Г. Фролова, Ю.Л. Подуровская [и др.] // Материалы VIII Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». - М., 2009. - С. 77.

27. Лазарева, К.И. Частота и структура врожденных пороков развития у новорожденных Ростовской обл. и факторы риска их формирования: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / К.И. Лазарева. - Ростов-на-Дону, 2007. - 23 с.

28. Левитская, М.В. Диагностический алгоритм у младенцев с антенатально выявленной пиелоектазией / М.В. Левитская, Л.Б. Меновщикова, Н.В. Голоденко, А.И. Гуревич, О.Г. Мокрушина, Е.В. Юдина, В.С. Шумихин // Детская хирургия. - 2012. - № 1. - С. 7-11.

29. Лучанинова, В.Н. Анализ структуры и факторы риска развития патологии почек у плодов / В.Н. Лучанинова, Т.В. Погодаева, А. Ни // Уральский медицинский журнал. - 2011. - № 07 (85). - С. 97-101.

30. Макулова, А.И. Частота острого почечного повреждения у новорожденных с пороками развития, находящихся на лечении в отделении хирургии новорожденных Федерального перинатального центра / Макулова А.И., Золотарёва Л.С., Сафановская А.А., Подуровская Ю.Л., Паунова С.С., Буров А.А., Кириллова Е.А., Павлова В.С. // Нефрология и диализ. – 2019. - № 1. - С. 58-65.

31. Меновщикова, Л.Б. Клинические рекомендации по детской урологии-андрологии / Л.Б. Меновщикова, В.А. Шадеркина, Т.Н. Гарманова, С.Г. Бондаренко, И.А. Шадеркин. - М.: Издательский дом «Уромедиа», 2017. - 68 с.

32. Митрофанов, К.В. Врожденные аномалии почек у детей Омской области: клинко-эпидемиологические особенности / К.В. Митрофанов // Мать и дитя в Кузбассе. - 2004. - №4 (19). - С. 31-33.

33. Мулдаева, Г.М. Анализ практики выявления врожденных пороков развития органов мочевыделительной системы у детей раннего возраста / Г.М. Мулдаева, А.Т. Ибышева, К.Ж. Тасмагамбетова, М.В. Шиндина, Л.С. Хайдаргалиева, Ю.М. Таджиева, А.С. Серсаулетова // Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal). Nauki medyczne i nauki o zdrowiu. 2016. - № 9. - С. 69-71.

34. Национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. № 8 (4). Приложение 1. – С. 253–288.

35. Ненашева, С.А. Итоги 10-летнего мониторинга врожденных пороков развития в Самарской области (1999-2008 гг.) / С.А. Ненашева, О.В. Круглова,

В.Н. Балашова: Материалы VIII Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». - М., 2009. - С. 81-84.

36. Николаева, О.П. Мониторинг врожденных пороков развития в Астраханской области / О.П. Николаева: Материалы VIII Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». - М., 2009. - С. 83.

37. Павлова, В.С. Врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей: анализ современных принципов диагностики и прогностически значимых маркеров поражения почечной ткани / В.С. Павлова, Д.С. Крючко, Ю.Л. Подуровская, Н.А. Пекарева // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2018. - № 6 (2). - С. 78-86.

38. Павлова, В.С. Эндогенные маркёры оценки скорости клубочковой фильтрации у новорожденных и детей первого года жизни / В.С. Павлова, Д.С. Крючко, Ю.Л. Подуровская, Н.А. Пекарева // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8. - № 4. - С. 16-25.

39. Панкова, Е.Е. Мониторинг врожденных пороков развития в Краснодарском крае / Е.Е. Панкова, С.А. Матулевич, В.И. Голубцов // Кубан. науч. мед. вестн. - 2009. - № 1. - С. 79-82.

40. Пекарева, Н.А. Патогенетические особенности воспалительного процесса при ремиссии и обострении вторичного хронического пиелонефрита у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.03 / Н.А. Пекарева. - Новосибирск, 2011. – 63 с.

41. Первунина, Т.М. Современный взгляд на проблему врожденных пороков развития сердца и почек / Т.М. Первунина, Т.К. Кручина, А.А. Костарева, А.М. Злотина, Е.В. Грехов // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. - 2017. - № 1. - С. 26-31.

42. Плотников, Е.Ю. Острое повреждение почек у новорожденных. От эксперимента к клинической практике / Е.Ю. Плотников, Д.Н. Силачёв, Т.А. Павленко, В.С. Павлова, Д.С. Крючко, В.В. Зубков, Д.Б. Зоров, Г.Т. Сухих // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2017. - № 4. - С.58-63.

43. Погребняк, С.Н. Заболеваемость врожденным гидронефрозом Белгородской области за 2013 – 2015 годы / С.Н. Погребняк, Д.Н. Погребняк, Д.В. Коханец // Аллея Науки. - 2018. - Т.2. - № 6 (22). - С. 147-150.

44. Пролетов, Я.Ю. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I / Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, А.В. Смирнов // Нефрология. - 2014. - Т. 18. - № 4. - С. 25-35.

45. Соколовская, В.И. Влияние экологических факторов на распространенность заболеваний почек и формирование врожденных пороков развития мочевыделительной системы у детей / В.И. Соколовская // International scientific and practical conference world science. - 2018. - № 4(32). - Vol.4. - С. 26-30.

46. Туманова У.Н. Анализ статистических показателей врожденных аномалий как причины ранней неонатальной смерти в Российской Федерации / У.Н. Туманова, М.П. Шувалова, А.И. Щеголев // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2018; 63:(6). С. 60-67.

47. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс] URL: <http://www.gks.ru/> (дата обращения: 19.09.2018).

48. Хлебовец, Н. И. Уропатии у детей раннего возраста : клиника, диагностика, лечение [Электронный ресурс] / Н.И. Хлебовец // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 25-26 января 2018 г. – Гродно, 2018. – С. 769-772. - URL: <http://elib.grsmu.by/handle/files/8652> (дата обращения: 14.04.2019).

49. Чичуга, Е.М. Клиническая характеристика кистозных поражений почек у детей Воронежского региона / Е.М. Чичуга, Т.Л. Настаушева, Т.Г. Звягина, О.В. Гурович // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. - 2018. - № 72. - С. 17-23.

50. Чугунова, О.Л. Современные представления о врожденных и наследственно-обусловленных заболеваниях почек у детей / О.Л. Чугунова // Московская медицина. - 2017. - № S2. - С. 108-109.

51. Штефура, Е.А. Распространенность врожденных пороков развития мочевыделительной системы у детей на территории Курской области / Е.А. Штефура // Материалы X юбилейной международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков. – Курск: МедТестИнфо, 2016. - С. 456-458.

52. Щербакова, Е.М. Демографические итоги I полугодия 2018 года в России. Часть II // Демоскоп Weekly. 2018. № 781-782. URL: <http://demoscope.ru/weekly/2018/0781/barom01.php>

53. Эрман, М.В. Врожденные аномалии развития почек у детей / М.В. Эрман, С.Ю. Балацкий // Знание пропедевтики - основа клинического мышления педиатра: Сборник трудов, посвященный 80-летию проф. А.Я. Пучковой. - СПб.: ООО «ИнформМед», 2015. - С. 148-164.

54. Янковская, Н.И. Врожденные пороки развития у новорожденных детей [Электронный ресурс] / Н. И. Янковская // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 25-26 января 2018 г. – Гродно, Гродненский государственный медицинский университет, 2018. – С. 892-894. - URL: <http://elib.grsmu.by/handle/files/8844> (дата обращения: 10.07.2019).

55. Abdulhannan, P. Multicystic dysplastic kidney disease and hypertension: clinical and pathological correlation / P. Abdulhannan, J. Stahlschmidt, R. Subramaniam // J. Pediatr. Urol. – 2011. – V. 7. P. 566–568.

56. Akbas N, Gonzalez G, Devaraj S. Evaluation of the Lipid Interference for Siemens BN ProSpec Cystatin C Assay Using Pediatric Samples. Ann Clin Lab Sci. 2015;45(5):562-564.

57. Alizadeh, F. Urinary carbohydrate antigen 19-9/creatinine ratio: A non-invasive marker for follow-up of unilateral ureteropelvic junction obstruction in children / F. Alizadeh, A.M. Taefnia, S. Haghvani // Journal of Pediatric Urology. – 2018. – V. 14. –Pp. 62.e1-62.e4; doi:10.1016/j.jpuro.2017.09.012

58. Andrés-Jensen, L. The outcome of antenatal ultrasound diagnosed anomalies of the kidney and urinary tract in a large Danish birth cohort / L. Andrés-Jensen, F.S. Jørgensen, J. Thorup, J. Flachs, J.L. Madsen, L.L. Maroun et al // Arch. Dis. Child. – 2016. - V. 101. –P. 819–824. - doi: 10.1136/archdischild-2015- 309784

59. Angermeier, K.W. Hypertension as a complication of multicystic dysplastic

kidney / K.W. Angermeier, R. Kay, H. Levin // *Urology*. - 1992. - V. 39. – P. 55–58.

60. Arora, M. Significance of third trimester ultrasound in detecting congenital abnormalities of kidney and urinary tract—a prospective study / M. Arora, A. Prasad, R. Kulshreshtha, A. Bajjal // *Journal of Pediatric Urology*. - 2019 Articles in Press. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2019.03.027> Published online: April 5, 2019

61. Arora, S. Predictors for the need of surgery in antenatally detected hydronephrosis due to UPJ obstruction—a prospective multivariate analysis / S. Arora, P. Yadav, M. Kumar, S.K. Singh, S.K. Sureka, V. Mittal et al. // *Journal of Pediatric Urology*. - 2015. - V. 11. – P. 248e1–5. doi: 10.1016/j.jpurol.2015.02.008

62. Aslam, B. Proteomics: Technologies and Their Applications / B. Aslam, M. Basit, M.A. Nisar, M. Khurshid, M.H. Rasool // *Journal of Chromatographic Science*. – 2017. – V. 55, Issue 2. P. 182–196. - <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmw167>

63. Atar, A. The roles of serum and urinary carbohydrate antigen 19-9 in the management of patients with antenatal hydrohephrosis / A. Atar, T.M. Oktar, C. Kucukgergin, I. Kalelioglu, S. Seckin, H. Ander et al. // *J. Pediatr. Urol.* - 2015. - V. 11 (3). - P. 133.e1-5.

64. Aulbert, W. Severe antenatally diagnosed renal disorders: background, prognosis and practical approach / W. Aulbert, M.J. Kemper // *Pediatr Nephrol*. – 2016. - V.31 (4). – P. 563-574.

65. Barisic, I. Meckel-Gruber syndrome: a population-based study on prevalence, prenatal diagnosis, clinical features, and survival in Europe / I. Barisic, L. Boban, M. Loane et al. // *Eur J Hum Genet*. – 2015. - V. 23(6). – P. 746-752.

66. Bekheirnia, M.R. Whole-exome sequencing in the molecular diagnosis of individuals with congenital anomalies of the kidney and urinary tract and identification of a new causative gene / M.R. Bekheirnia, N. Bekheirnia, M.N. Bainbridge, S. Gu, Z.H. Coban Akdemir, T. Gambin et al. // *Genet. Med.* - 2017. - V. 19(4). - P. 412-420.

67. Benzer, M. Serum NGAL, cystatin C and urinary NAG measurements for early diagnosis of contrastinduced nephropathy in children / M. Benzer, H. Alpay, Ö. Baykan, A. Erdem, I.H. Demir // *Ren Fail*. -2016. -V. 38(1). -P. 27-34.

68. Berg, U.B. New standardized cystatin C and creatinine GFR equations in children validated with inulin clearance / U.B. Berg, U. Nyman, R. Bäck et al. // *Pediatr. Nephrol.* - 2015. – V. 30, Issue 8. – P. 1317–1326. - <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3060-3>

69. Berte, N. Long-term renal outcome in infants with congenital lower urinary tract obstruction / N. Berte, I. Vrillon, O. Larmure, V. Gomola, C. Ayav, C. Mazeaud, and J.L. Lemelle // *Progrès en Urologie*. – 2018. - V. 28 (12). P. 596-602. - DOI: 10.1016/j.purol.2018.06.005

70. Bienstock, J.L. Successful in utero intervention for bilateral renal agenesis / J.L. Bienstock, M.L. Birsner, F. Coleman, N.A. Hueppchen // *Obstet. Gynecol.* – 2014. - V. 124. – P. 413–415.

71. Blufpand, H.N. Height-independent estimation of glomerular filtration rate in children: an alternative to the Schwartz equation / H.N. Blufpand, R. Westland, J.A. van Wijk, E.A. Roelandse-Koop, G.J. Kaspers, A. Bökenkamp // *J. Pediatr.* 2013;163(6):1722-1727.

72. Braga, L.H. The fate of primary nonrefluxing megaureter: a prospective

outcome analysis of the rate of urinary tract infections, surgical indications and time to resolution / L.H. Braga, J. D'Cruz, M. Rickard, K. Jegatheeswaran, A.J. Lorenzo // *J. Urol.* – 2016. - V. 195(4 Pt 2). P. 1300–1305. - doi: 10.1016/j.juro.2015.11.049

73. Braga, L.H. Associations of initial society for fetal urology grades and urinary tract dilatation risk groups with clinical outcomes in patients with isolated prenatal hydronephrosis. / L.H. Braga, M. McGrath, F. Farrokhyar, K. Jegatheeswaran, A.J. Lorenzo // *J. Urol.* – 2017. - V. 197(3 Pt 2). – P. 831–837. - doi: 10.1016/j.juro.2016.08.099

74. Brochner-Mortensen, J. Single injection (51Cr)EDTA plasma clearance determination in children using capillary blood samples / J. Brochner-Mortensen, J. Christoffersen // *Scand J Clin Lab Invest.* 1977;37(7):631-633.

75. Cambio, A.J. Non-surgical management of multicystic dysplastic kidney / A.J. Cambio, C.P. Evans, E.A. Kurzrock // *BJU Int.* - 2008. - V. 101. – P. 804–808.

76. Carazo-Palacios, M. E. Multicystic dysplastic kidney: Assessment of the need for renal scintigraphy and the safety of conservative treatment / M. E. Carazo-Palacios et al. // *Actas Urol. Esp.* - 2017. - V. 41. – P. 62–67.

77. Cassart, M. Complementary role of MRI after sonography in assessing bilateral urinary tract anomalies in the fetus / M. Cassart, A. Massez, T. Metens et al. // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2004. - V. 182 (3). - P. 689–695.

78. Cerrolaza J.J. Quantitative ultrasound for measuring obstructive severity in children with hydronephrosis / J.J. Cerrolaza, C.A. Peters, A.D. Martin, E. Myers, N. Safdar, M.G. Linguraru // *J Urol.* – 2016. - V. 195 (4 Pt 1). - P. 1093–1099. - doi: 10.1016/j.juro.2015.10.173

79. Chang, A. Evidence-based treatment of multicystic dysplastic kidney: a systematic review / A. Chang, D. Sivananthan, R.M. Nataraja, L. Johnstone, N. Webb, P.J. Lopez // *Journal of Pediatric Urology.* – 2018. - V. 14(6). - P. 510-519. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2018.09.018>

80. Chaumoitre, K. Differential diagnosis of fetal hyperechogenic cystic kidneys unrelated to renal tract anomalies: a multicenter study / K. Chaumoitre, M. Brun, M. Cassart et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2006. - V. 28. - P. 911–917.

81. Chen, Y.H. Neonatal hypertension from a unilateral multicystic dysplastic kidney / Y.H. Chen, F.B. Stapleton, S. Roy, H.N. Noe // *J. Urol.* - 1985. - V. 133. - P. 664–665.

82. Chiodini, B. Clinical Outcome of Children With Antenatally Diagnosed Hydronephrosis / B. Chiodini, M. Ghassemi, K. Khelif, K. Ismaili // *Front. Pediatr.* - 2019. - V. 7. - P. 103. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00103>

83. Chitty, L.S. Charts of fetal size: kidney and renal pelvis measurements / L.S. Chitty, D.G. Altman // *Prenat Diagn.* – 2003. - V. 23.- P. 891–897.

84. Coelho, G.M. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a prospective cohort study / G.M. Coelho, M.C. Bouzada, A.K. Pereira, B.F. Figueiredo, M.R. Leite, D.S. Oliveira et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. - V. 22.- P. 1727–1734. doi: 10.1007/s00467-007-0539-6.

85. Counahan R. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children / R. Counahan, C. Chantler, S. Ghazali, B. Kirkwood, F. Rose,

T.M. Barratt // *Arch Dis Child*. 1976;51(11):875-878.

86. Dart, A.B. Maternal diabetes mellitus and congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in the child / A.B. Dart, C.A. Ruth, E.A. Sellers, W. Au, H.J. Dean // *Am. J. Kidney Dis.* - 2015. - V. 65. - P. 684–691.

87. Davenport, M.T. Antenatally diagnosed hydronephrosis: current postnatal management / M.T. Davenport, P.A. Merguerian, M. Koyle // *Pediatr. Surg. Int.* -2013. - V. 29. - P. 207–214.

88. De Bessa, Jr. Diagnostic accuracy of Onen's Alternative Grading System combined with Doppler evaluation of ureteral jets as an alternative in the diagnosis of obstructive hydronephrosis in children / Jr. De Bessa et al. // *PeerJ*. - 2018. - 6:e4791; DOI 10.7717/peerj.4791

89. den Bakker, E. Endogenous markers for kidney function in children: a review / E. den Bakker, R.J.B.J. Gemke, A. Bökenkamp // *Crit Rev Clin Lab Sci.* - 2018. - V. 55. - P. 163–183.

90. Di Renzo, D. Long-term follow up of primary non-refluxing megaureter / D. Di Renzo, L. Aguiar, V. Cascini, M. Di Nicola, K.M. McCarten, P.I. Ellsworth, P.L. Chiesa, A.A. Caldamone // *J Urol.* – 2013. - V. 190(3). - P. 1021-1026. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.03.008>

91. Dickerson, E.C. Pediatric MR urography: indications, techniques, and approach to review / E.C. Dickerson, J.R. Dillman, E.A. Smith et al. // *Radiographics.* - 2015. - V. 35. - P. 1208–1230.

92. Dillman, J.R. MR urography in children and adolescents: techniques and clinical applications / J.R. Dillman, A.T. Trout, E.A. Smith // *Abdom Radiol (NY)*.- 2016. - V. 41(6). - P. 1007-1019. doi: 10.1007/s00261-016-0669-z.

93. Duymaz, G. Comparison of Effects of Low-Flow Sevoflurane and Low-Flow Desflurane Anaesthesia on Renal Functions Using Cystatin C / G. Duymaz, S. Yağar, A. Özgök // *Turk. J. Anaesthesiol. Reanim.* - 2017. - V. 45(2). - P. 93-97.

94. Eickmeyer, A.B. The natural history of the multicystic dysplastic kidney--is limited follow-up warranted? / A.B. Eickmeyer et al. // *J. Pediatr. Urol.* – 2014. -V. 10. - P. 655–661.

95. Fadel, F.I. Levels of cystatin C in low- and high-flux hemodialysis in children with end-stage renal disease / F.I. Fadel, A.A. Mourad, A.M.O. Abdel Rahman, H.M. Bazaraa, M.F. Mohamed, D.H El-Lebedy. et al. // *Pediatric Nephrology.* - 2017. - V. 32 (9). - P. 1603–1609.

96. Falkner, B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history / B. Falkner // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. -V. 25. - P. 1219–1224.

97. Fenton, T.R. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format / T.R. Fenton // *BMC Pediatr.* – 2003. - V. 3. - P. 13-22.

98. Fenton, T.R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / T.R. Fenton, J. H. Kim // *BMC Pediatrics.* - 2013. -V. 13 (1). - Article number 59. - URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/59>.

99. Filler, G. The usefulness of cystatin C and related formulae in pediatrics / G. Filler, S.-H.S. Huang, A. Yasin // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2012; 50(12):2081-2091.

100. Filler, G. Educational review: measurement of GFR in special populations / G. Filler, M. Lee // *Pediatr Nephrol.* – 2018.- V. 33: (11). - P. 2037–2046. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3852-8>
101. Filler, G. Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children / G. Filler, F. Priem, N. Lepage et al. // *Clin Chem.* - 2002. - V. 48.- P. 729–736.
102. Galati, V. A favorable outcome following 32 vesicocentesis and amniocentesis procedures in a fetus with severe prune belly syndrome / V. Galati, J.H. Beeson, S.D. Confer et al. // *J. Pediatr. Urol.* – 2008. -V. 4 (2).- P. 170–172.
103. Garg, P. Glomerular Filtration Rate Estimation by Serum Creatinine or Serum Cystatin C in Preterm (<31 Weeks) Neonates / P. Garg , G. Hidalgo // *Indian pediatrics.* - 2017. - V. 54(6) .- P. 508-509.
104. Gerber, C. Proximal tubule proteins are significantly elevated in bladder urine of patients with ureteropelvic junction obstruction and may represent novel biomarkers: A pilot study / C. Gerber, M. Harel, M.L. Lynch, K.W. Herbst, F.A. Ferrer, L.H. Shapiro // *J. Ped. Urol.* – 2016. - V. 12(2) .- P. 120-e2.
105. Gimpel, C. Perinatal Diagnosis, Management, and Follow-up of Cystic Renal Diseases: A Clinical Practice Recommendation With Systematic Literature Reviews / C. Gimpel, F.E. Avni, C. Bergmann, M. Cetiner, S. Habbig, D. Haffner, J. König, M. Konrad, M.C. Liebau, L. Pape et al. // *JAMA Pediatr.* – 2018.- V. 172(1).- P. 74-86. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.3938.
106. Gonzalez Celedon C. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys / C. Gonzalez Celedon, M. Bitsori, K. Tullus // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. -V. 22 (7).- P. 1014–1020.
107. Gray, S.P. Mechanism of alcohol-induced impairment in renal development: Could it be reduced by retinoic acid? / S.P. Gray, L.A. Cullen-McEwen, J.F. Bertram, K.M. Moritz // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* - 2012. - V. 39.- P. 807–813.
108. Gray, S.P. Repeated ethanol exposure during late gestation decreases nephron endowment in fetal sheep / S.P. Gray, K. Kenna, J.F. Bertram, W.E. Hoy, E.B. Yan, A.D. Bocking et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* - 2008. - V. 295.- P. 568–574.
109. Groen In 't Woud, S. Maternal risk factors involved in specific congenital anomalies of the kidney and urinary tract: A case-control study / S.Groen In 't Woud, K.Y. Renkema, M.F. Schreuder, C.H. Wijers, L.F. van der Zanden, N.V. Knoers, W.F. Feitz, E.M. Bongers, N. Roeleveld, I.A. van Rooij // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* – 2016. - V. 106(7).- P. 596-603. doi: 10.1002/bdra.23500
110. Gunn, T.R. Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks' gestation: incidence and outcome / T.R. Gunn, J.D. Mora, P. Pease // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1995. -V. 172.- P. 479–486.
111. Haase, M. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and metaanalysis / M. Haase, R. Bellomo, P. Devarajan et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2009. -V. 54 (6) .- P. 1012-1024.
112. Harambat, J. Epidemiology of chronic kidney disease in children / J. Harambat, K.J. van Stralen, J.J. Kim, E.J. Tizard // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. - V. 27.- P.

363–373.

113. Hayes, W.N. Unilateral multicystic dysplastic kidney: does initial size matter? / W.N. Hayes, A.R. Watson, Trent & Anglia MCDK Study Group // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. - V. 27.- P. 1335–1340.

114. Hei, M.Y. Environmental factors for the development of fetal urinary malformations / M.Y. Hei, Z.W. Yi // *World J. Pediatr.* - 2014. - V. 10. - № 1. - P. 17–23.

115. Hindryckx, A. Prenatal diagnosis of congenital renal and urinary tract malformations / A. Hindryckx, L. De Catte // *Facts Views Vis. Obgyn.* - 2011. - V. 3(3) .- P. 165-74.

116. Hiramoto, J.S. Inflammation and coagulation markers and kidney function decline: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / J.S. Hiramoto, R. Katz, C.A. Peralta, J.H. Ix, L. Fried, M. Cushman et al. // *Am. J. Kidney Dis.* - 2012. -V. 60 (2). - P. 225-232.

117. Hiraoka, M. Renal aplasia is the predominant cause of congenital solitary kidneys / M. Hiraoka, H. Tsukahara, Y. Ohshima et al. // *Kidney International.* -2002. - V. 61.- P. 1840–1844.

118. Hogan, J. Renal outcome in children with antenatal diagnosis of severe CAKUT / J. Hogan, M.-E. Dourthe, E. Blondiaux, J.-M. Jouannic, C. Garel, T. Ulinski // *Pediatr. Nephrol.* - 2012. - V. 27(3). - P. 497-502.

119. Hsu, C.W. Prenatal risk factors for childhood CKD / C.W. Hsu, K.T. Yamamoto, R.K. Henry et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2014. - V. 25.- P. 2105–2111.

120. Hwang, B.-F. Seasonal variation of birth defects in Norway / B.-F. Hwang, P. Magnus, J.J.K. Jaakkola // *Biomedicine.* - 2013. - № 3. - P. 95–101.

121. Ikezumi, Y. Establishment of a normal reference value for serum b2 microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness / Y. Ikezumi, M. Honda, T. Matsuyama et al. // *Clin. Exp. Nephrol.* - 2013. - V. 17.- P. 99–105.

122. Inker, L.A. GFR Estimation Using b-Trace Protein and b2-Microglobulin in CKD / L.A. Inker, H. Tighiouart, J. Coresh et al. // *Am. J. Kidney. Dis.* - 2016. - V. 67.- P. 40–48.

123. Ismaili, K. Early prognostic factors of infants with chronic renal failure caused by renal dysplasia / K. Ismaili, T. Schurmans, K.M. Wissing, M. Hall, C. Van Aelst, F. Janssen // *Pediatr. Nephrol.* – 2001. - V. 16 (3).- P. 260–264.

124. Javadpour, N. Hypertension in a child caused by a multicystic kidney / N. Javadpour, E. Chelouhy, L. Moncada, I.M. Rosenthal, I.M. Bush // *J. Urol.* -1970. -V. 104.- P. 918–921.

125. Källén, K. Maternal smoking and urinary organ malformations / K. Källén // *Int. J. Epidemiol.* - 1997. - V. 26.- P. 571–574.

126. Kandasamy, Y. Extra uterine development of preterm kidneys / Y. Kandasamy, D. Rudd, R. Smith, E.R. Lumbers, I.M. Wright // *Pediatric Nephrology.* – 2018. - V. 33.- P. 1007–1012 <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3899-1>

127. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Inter. Suppl.* – 2013. - V. 3.- P. 1–150.

128. Kelly, J. Complex reference value distributions and partitioned reference

intervals across the pediatric age range for 14 specialized biochemical markers in the CALIPER cohort of healthy community children and adolescents / J. Kelly, J.E. Raizman, V. Bevilacqua et al. // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. - V. 450.- P. 196–202.

129. Kim, T.H. Assessment and prediction of acute kidney injury in patients with decompensated cirrhosis with serum cystatin C and urine N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase / T.H. Kim, H.A. Lee, Y.S. Seo, Y.R. Lee, S.Y. Yim, Y.S. Lee, S.J. Suh, Y.K. Jung, J.H. Kim et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. - V. 34 (1). - P. 234-240. doi: 10.1111/jgh.14387.

130. Klein, J. The role of urinary peptidomics in kidney disease research / J. Klein, J.L. Bascands, H. Mischak, J.P. Schanstra // *Kidney Int.* - 2016. - V. 89(3).- P. 539-545. doi: 10.1016/j.kint.2015.10.010.

131. Koff, S. The nonoperative management of unilateral neonatal hydronephrosis: natural history of poorly functioning kidneys / S. Koff, K. Campbell // *J. Urol.* - 1994. - V. 152.- P. 593–595.

132. Kohata, E. Natural course of isolated mild congenital hydronephrosis: A 2 - year prospective study at a single center in Japan / E. Kohata, T. Kimata, C. Onuma, S. Yamanouchi, S. Tsuji, A. Ohashi, K. Kaneko // *Int. J. Urol.* - 2019. - V. 26(6).- P. 643-647. <https://doi.org/10.1111/iju.13948>

133. Kosfeld, A. Whole-exome sequencing identifies mutations of *TBC1D1* encoding a Rab-GTPase-activating protein in patients with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT) / A. Kosfeld, M. Kreuzer, C. Daniel et al. // *Hum. Genet.* – 2016. - V. 135, Issue 1.- P. 69–87. <https://doi.org/10.1007/s00439-015-1610-1>

134. Koyner, J.L. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury / J.L. Koyner, V.S. Vaidya, M.R. Bennett et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2010. - V. 5 (12).- P. 2154–2165.

135. Lacroix, C. Label-free quantitative urinary proteomics identifies the arginase pathway as a new player in congenital obstructive nephropathy / C. Lacroix, C. Caubet, A. Gonzalez-de-Peredo, B. Breuil, D. Bouyssié, A. Stella, L. Garrigues, C. Le Gall, A. Raavel, A. Massoubre, J. Klein, S. Decramer, F. Sabourdy, F. Bandin, O. Burlet-Schiltz, B. Monsarrat, J.P. Schanstra, J.L. Bascands // *Mol. Cell. Proteomics.* - 2014 V. 13(12).- P. 3421-3434. doi: 10.1074/mcp.M114.040121.

136. Lapolla, A. A further investigation on a MALDI-based method for evaluation of markers of renal damage / A. Lapolla et al. // *J. Mass Spectrom.* – 2009. - V. 44.- P. 1754–1760.

137. Lau, L. Serum cystatin C for acute kidney injury evaluation in children treated with aminoglycosides / L. Lau, Z. Al-Ismaili, M. Harel-Sterling, M. Pizzi, J.S. Caldwell, M. Piccioni et al. // *Pediatric nephrology.* - 2017. - V. 32 (1). - P. 163–171.

138. Leem, A.Y. Value of Serum Cystatin C Measurement in the Diagnosis of Sepsis-Induced Kidney Injury and Prediction of Renal Function Recovery / A.Y. Leem, M.S. Park, B.H. Park, W.J. Jung, K.S. Chung, S.Y. Kim et al. // *Yonsei. Med. J.* - 2017. - V. 58(3). - P. 604-612.

139. Lewis, D.D. Fetal alcohol syndrome / D.D. Lewis, S.E. Woods // *Am. Fam. Physician.* - 1994. - V. 50.- P. 1025–1032, 1035–1036.

140. Liao, A.W. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length / A.W. Liao, N.J. Sebire, L. Geerts et al. //

Ultrasound Obstet Gynecol. - 2003. - V. 21.- P. 338–341.

141. Liu, H.D. Value of MRI in prenatal diagnosis of abnormal fetal kidneys / H.D. Liu, H. Yu, J.G. Zhao et al. // *Zhonghua fu chan ke za zhi.* – 2016. - V. 51 (12). - P. 895–900.

142. Liu, D.B. Hydronephrosis: prenatal and postnatal evaluation and management / D.B. Liu, W.R. Armstrong, M. Maizels // *Clin. Perinatol.* - 2014. - V. 41(3).- P. 661-678.

143. Long, A. The Future Of Omics For Clinical Practice / A. Long, B. Bunning, M. Borro, V. Sampath, K.C. Nadeau // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* – 2019, July 25. Article in Press. doi:10.1016/j.anai.2019.07.016

144. Lukomska, A. Estimation of the risk factors of the congenital urinary system defects / A. Lukomska, M. Baumert, L.J. Krzych, K. Sypniewska // *Cent. Eur. J. Med.* - 2012. - V. 7, № 1. - P. 85–90.

145. Machado, M.R. Curve of amniotic fluid index measurements in low risk pregnancy / M.R. Machado, J.G. Cecatti, F. Krupa et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* - 2007. - V. 86.- P. 37–41.

146. Manolis, E. New pathway for qualification of novel methodologies in the European medicines agency / E. Manolis, S. Vamvakas, M. Isaac // *Proteomics Clin.* – 2011. - Appl.5.- P. 248–255.

147. Martinez, J.M. Laser ablation of posterior urethral valves by fetal cystoscopy / J.M. Martinez, N. Masoller, R. Devlieger et al. // *Fetal Diagn. Ther.* – 2015. - V. 37 (4).- P. 267–273.

148. Matsuki, M. The discrepancy between serum creatinine and cystatin C can predict renal function after treatment for postrenal acute kidney injury: multicenter study and pooled data analysis / M. Matsuki, T. Tanaka, T. Maehana, Y. Kyoda, K. Ichihara, K. Hashimoto et al. // *Clin. Exp. Nephrol.* - 2017. - V. 21. - № 5. - P. 852-857.

149. Moraloğlu, S. Single center experience in patients with unilateral multicystic dysplastic kidney / S. Moraloğlu, A.C. Celayir, O. Bosnalı, O.Z. Pektaş, I.K. Bulut // *J. Pediatr. Urol.* – 2014. - V. 10.- P. 763–768.

150. Morris, R.K. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial / R.K. Morris, G.L. Malin, E. Quinlan-Jones et al. // *Lancet.*- 2013. -V. 382 (9903).- P. 1496–1506.

151. Myers, G.L. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program / G.L. Myers, W.G. Miller, J. Coresh, et al. // *Clin Chem.* 2006;52(1):5-18.

152. Nabavizadeh, B. Value of Urinary Carbohydrate Antigen 19–9 to Predict Failure of Conservative Management in Children with Ureteropelvic Junction Obstruction / B. Nabavizadeh, R. Khorramirouz, E. Amini, F. Pishgar, A. Hojjat, AM. Kajbafzadeh // *Journal of Pediatric Surgery.* – October 2018. - doi:10.1016/j.jpedsurg.2018.09.007 [Epub ahead of print]

153. Nakhjavan-Shahraki, B. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis / B. Nakhjavan-Shahraki, M. Yousefifard, N. Ataei, M. Baikpour, F.

Ataei, B. Bazargani et al. // *BMC Nephrol.* - 2017. - V. 18. - № 1. - P. 120. DOI:10.1186/s12882-017-0539-0

154. Narchi, H. Risk of hypertension with multicystic kidney disease: a systematic review / H. Narchi // *Arch. Dis. Child.* - 2005. - V. 90.- P. 921–924.

155. Nassr, A.A. Effectiveness of vesicoamniotic shunt in fetuses with congenital lower urinary tract obstruction: an updated systematic review and meta-analysis / A.A. Nassr, S.A.M. Shazly, A.M. Abdelmagied et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2017. - V. 49 (6).- P. 696–703.

156. Nef, S. Outcome after prenatal diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract / S. Nef, T.J. Neuhaus, G. Spartà, M. Weitz // *Eur. J. Pediatr.* - 2016. - V. 175 (5). - P. 667-676. doi: 10.1007/s00431-015-2687-1

157. Nguyen, H.T. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system) / H.T. Nguyen, C.B. Benson, B. Bromley, J.B. Campbell, J. Chow, B. Coleman, C. Cooper, J. Crino, K. Darge, C.D. Herndon, A.O. Odibo, M.J. Somers, D.R. Stein // *J. Pediatr. Urol.* - 2014. - V. 10(6). - P. 982-998. doi: 10.1016/j.jpuro.2014.10.002.

158. Nguyen, H.T. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis / H.T. Nguyen, C.D. Herndon, C. Cooper, J. Gatti, A. Kirsch, P. Kokorowski et al. // *J. Pediatr. Urol.* – 2010. - V. 6.- P. 212–231. doi: 10.1016/j.jpuro.2010.02.205

159. Nicolaou, N. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT / N. Nicolaou, K.Y. Renkema, E.M. Bongers, R.H. Giles, N.V. Knoers // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2015. -V. 11 (12)- P. 720–731.

160. Okada, T. Multicystic dysplastic kidney detected by prenatal ultrasonography: natural history and conservative management / T. Okada et al. // *Pediatr. Surg. Int.*- 2003. - V. 19.- P. 207–210.

161. Oliveira, E.A. Spontaneous improvement of hypertension in multicystic dysplastic kidney: a case report / E.A. Oliveira et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 2002. - V. 17.- P. 954–958.

162. Oliveira, E.A. Evaluation and management of hydronephrosis in the neonate / E.A. Oliveira, M.C. Oliveira, R.H. Mak // *Curr. Opin. Pediatr.* - 2016. - V. 28(2).- P. 195-201. doi: 10.1097/MOP.0000000000000321.

163. Onen, A. An alternative grading system to refine the criteria for severity of hydronephrosis and optimal treatment guidelines in neonates with primary UPJ-type hydronephrosis / A. Onen // *J. Pediatr. Urol.* - 2007. - V. 3.- P. 200e5.

164. Oscarsson, M. When fetal hydronephrosis is suspected antenatally—a qualitative study / M. Oscarsson, T. Gottvall, K. Swahnberg // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2015. - V. 15.- P. 349. doi: 10.1186/s12884-015-0791-x

165. Parikh, C.R. Congenital renal agenesis: case-control analysis of birth characteristics / C.R. Parikh, D. McCall, C. Engelman, R.W. Schrier // *Am. J. Kidney Dis.* - 2002. -V. 39.- P. 689–694.

166. Plevani, C. Fetal hydronephrosis: natural history and risk factors for postnatal surgery / C. Plevani, A. Locatelli, G. Paterlini, A. Ghidini, P. Tagliabue, J.C. Pezzullo et al. // *J. Perinat. Med.* – 2014. - V. 42.- P. 385–391. doi: 10.1515/jpm-2013-0146

167. Pohl, H.G. Congenital anomalies of the urinary tract / H.G. Pohl, A.B. Belman // *Curr. Pediatr. Rev.* – 2014. - V. 10. - P. 123–132. doi: 10.2174/157339631002140513102152

168. Postoev, V.A. Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract: A Murmansk county birth registry study / V.A. Postoev, A.M. Grijibovski, A.A. Kovalenko, E.E. Anda, E. Nieboer, J.Ø. Odland // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* - 2016. - V. 106. - № 3. - P. 185-193.

169. Pottel, H. A simple height-independent equation for estimating glomerular filtration rate in children / H. Pottel, L. Hoste, F. Martens // *Pediatr Nephrol.* 2012;27(6):973-979.

170. Poudel, A. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract / A. Poudel, S. Afshan, M. Dixit // *NeoReviews.* - 2016. - V. 17. - № 1. - P. e18-e27.

171. Psooy, K. Multicystic dysplastic kidney (MCDK) in the neonate: The role of the urologist / K. Psooy // *Can. Urol. Assoc. J.* - 2016. - V. 10.- P. 18–24.

172. Ransley, P.G.D.H, The postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound / P.G.D.H. Ransley, I. Gordon, P.G. Duffy, M.J. Dillon, T.M. Barratt // *J. Urol.* – 1990. - V. 144.- P. 584–587.

173. Riccabona, M. Imaging recommendations in paediatric urology: minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydronephrosis, urinary tract ultrasonography and voiding cystourethrography, Barcelona, Spain, June 2007 / M. Riccabona, F.E. Avni, J.G. Blickman, J.N. Dacher, K. Darge, M.L. Lobo et al. // *Pediatr. Radiol.* - 2008. - V. 38.- P. 138e45.

174. Rickard, M. Renal parenchyma to hydronephrosis area ratio (PHAR) as a predictor of future surgical intervention for infants with high-grade prenatal hydronephrosis / M. Rickard, A.J. Lorenzo, L.H. Braga // *Urology.* – 2017. - V. 101.- P. 85–89. doi: 10.1016/j.urology.2016.09.029

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

176. Salvador, C.L. Estimating glomerular filtration rate in children: evaluation of creatinine- and cystatin C-based equations / C.L. Salvador, C. Tøndel, A.D. Rowe et al. // *Pediatric Nephrology.* - 2019. - V. 34(2). - P. 301-311. DOI: 10.1007/s00467-018-4067-3

177. Sarhan, O.M. Multicystic dysplastic kidney: Impact of imaging modality selection on the initial management and prognosis / O.M. Sarhan, M. Alghanbar, A. Alsulaim, B. Alharbi, A. Alotay, Z. Nakshabandi // *J. Pediatr. Urol.* - 2014. - V.10 (4). - P. 654-649.

178. Scarborough, P.L. Should prenatal hydronephrosis that resolves before birth be followed postnatally? Analysis and comparison to persistent prenatal hydronephrosis / P.L. Scarborough, E. Ferrara, D.W. Storm // *Pediatr. Nephrol.* -2015. - V.30(9). - P. 1485-1491.

179. Schlomer, B.J. Antenatal Hydronephrosis: Assessment and Management / B.J. Schlomer, H.L. Copp // *NeoReviews.* - 2013. - V. 14 (11). - P. e551-e561.

180. Schlomer, B.J. Nephrectomy for hypertension in pediatric patients with a unilateral poorly functioning kidney: a contemporary cohort / B.J. Schlomer, P.J. Smith,

T.D. Barber, L.A. Baker // *J.Pediatr. Urol.* - 2011. - V. 7.- P. 373–377.

181. Schwartz, G.J. New equations to estimate GFR in children with CKD / G.J. Schwartz, A. Muñoz, M.F. Schneider, et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;20(3):629-637.

182. Seghier, M.L. Functional MRI of the newborn / M.L. Seghier, F. Lazeyras, P.S. Huppi // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* - 2006. - V. 11(6) .- P. 479-88.

183. Selistre, L. GFR estimation in adolescents and young adults / L. Selistre, V. De Souza, P. Cochat, et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012;23(6):989-996.

184. Shapiro, S.R. Hydronephrosis index: a new method to track patients with hydronephrosis quantitatively / S.R. Shapiro, E.F. Wahl, M.J. Silberstein, G. Steinhardt // *Urology.* - 2008. - V. 72 (3). - P. 536-538.

185. Sinha, A. Revised guidelines on management of antenatal hydronephrosis / A. Sinha, A. Bagga, A. Krishna et al. // *Indian Pediatr.* – 2013. - V. 50 (2).- P. 215–231.

186. Siqueira Rabelo, E. A. Ultrasound progression of prenatally detected multicystic dysplastic kidney / E.A.Siqueira Rabelo, E.A. Oliveira, J.M.P. Silva, D.S. Oliveira, E.A. Colosimo // *Urology.* - 2006. - V. 68.- P. 1098–1102.

187. Slickers, J.E. Maternal body mass index and lifestyle exposures and the risk of bilateral renal agenesis or hypoplasia: the National Birth Defects Prevention Study / J.E. Slickers, A.F. Olshan, A.M. Siega-Riz et al. // *Am. J. Epidemiol.* - 2008. - V. 168.- P. 1259–1267.

188. Snodgrass, W.T. Hypertension associated with multicystic dysplastic kidney in children / W.T. Snodgrass // *J. Urol.* – 2000. - V. 164.- P. 472–473.

189. Soveri, I. Measuring GFR: a systematic review / I. Soveri, U.B. Berg, J. Björk et al. // *Am. J. Kidney Dis.* - 2014. - V. 64.- P. 411–424.

190. Spiro, J.E. Renal oligo- and anhydramnios: cause, course and outcome: a single-center study / J.E. Spiro, M. Konrad, E. Rieger-Fackeldey et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* - 2015. - V. 292(2).- P. 327-336.

191. Stødkilde, L. Urinary proteome analysis in congenital bilateral hydronephrosis / Stødkilde L., Madsen M.G., J. Palmfeldt, S.O. Topcu, R. Nørregaard, L.H. Olsen, T.M. Jørgensen, J. Frøkiær // *Scand. J. Urol.* - 2013. - V. 47(1).- P. 43-51. doi: 10.3109/00365599.2012.708669.

192. Sundin, P.O. Measured glomerular filtration rate does not improve prediction of mortality by cystatin C and creatinine / P.O. Sundin, P. Sjöström, I. Jones, L.A. Olsson, R. Udumyan, A. Grubb et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2017. - V. 32(4). - P. 663-670.

193. Susskind, M.R. Hypertension and multicystic kidney / M.R. Susskind, K.S. Kim, L.R. King // *Urology,* - 1989. - V. 34.- P. 362–366.

194. Swords, K.A. Neonatal and early infancy management of prenatally detected hydronephrosis / K.A. Swords, C.A. Peters // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* – 2015. - V. 100.- P. F460– 464. doi: 10.1136/archdischild-2014-306050

195. Tabel, Y. Evaluation of hypertension by ambulatory blood pressure monitoring in children with solitary kidney / Y. Tabel, O. Aksoy, A.T. Elmas, S.F. Celik // *Blood. Press.* – 2015. - V. 24.- P. 119–123.

196. Tedesco, G.D. Reference range of fetal renal volume by three-dimensional

ultrasonography using the VOCAL method / G.D. Tedesco, L.C. De Silva Bussamra, E.J. Araujo et al. // *Fetal. Diagn. Ther.* - 2009. - V. 25.- P. 385–391.

197. Thomas, P.B. Laparoscopic nephrectomy for renovascular hypertension in a 6-month-old infant / P.B. Thomas, A. Hebra, K. Chavin // *JLSLS.* - 2003. - V. 7.- P. 63–65.

198. Tiryaki, S. Involution of multicystic dysplastic kidney: is it predictable? / S. Tiryaki et al. // *J. Pediatr. Urol.* - 2013. - V. 9.- P. 344–347.

199. Tomotaki, S. Association between cord blood cystatin C levels and early mortality of neonates with congenital abnormalities of the kidney and urinary tract: a single-center, retrospective cohort study / S. Tomotaki, K. Toyoshima, T. Shimokaze et al. // *Pediatric Nephrology.* 2017. - V. 32 (1).- P. 2089–2095. DOI: 10.1007/s00467-017-3733-1

200. Uemura, O. Creatinine-based estimated glomerular filtration rate for children younger than 2 years / O. Uemura, K. Ishikura, Y. Gotoh et al. // *Clin Exp Nephrol* – 2018. - V. 22 (2).- P. 483–484. <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1460-3>

201. Uy, N. Developmental Genetics and Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract / N.Uy, K. Reidy // *J. Pediatr. Genet.* – 2016. - V. 05(01).- P. 051–060. DOI: 10.1055/s-0035-1558423

202. Vasconcelos, M.A. A Predictive Model of Postnatal Surgical Intervention in Children With Prenatally Detected Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract / M.A. Vasconcelos, E.A. Oliveira, A.C. Simões e Silva, C.S. Dias, R.H. Mak, C.C. Fonseca, A.P.M. Campos, E.W. Steyerberg, Y. Vergouwe // *Front. Pediatr.* – 2019. - V. 7.- P. 120. doi: 10.3389/fped.2019.00120

203. Vemulakonda, V. Prenatal hydronephrosis: postnatal evaluation and management / V. Vemulakonda, J. Yiee, D.T. Wilcox // *Curr. Urol. Rep.* - 2014. - V. 15(8).- P. 430. doi: 10.1007/s11934-014-0430-5.

204. Venkatesan, K. Correlation of Hydronephrosis Index to Society of Fetal Urology Hydronephrosis Scale / K. Venkatesan, J. Green, S.R. Shapiro, G.F. Steinhardt // *Adv. Urol.* - 2009. - Article ID 960490. 4 p.

205. Verbitsky, M. The copy number variation landscape of congenital anomalies of the kidney and urinary tract / M. Verbitsky, R. Westland, A. Perez et al. // *NatGenet.* - 2019. - V. 51.- P. 117–127.

206. Wacksman, J. Reports of the multicystic kidney registry: preliminary findings / J. Wacksman, L. Phipps // *J. Urol.* - 1993. - V. 150(6).- P. 1870–1872.

207. Webb, N.J. Unilateral multicystic dysplastic kidney: the case for nephrectomy / N.J. Webb et al. // *Arch. Dis. Child.* 1997. - V. 76.- P. 31–34.

208. Weinberg, J. Prenatal alcohol exposure: foetal programming, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex differences in outcome / J. Weinberg, J.H. Sliwowska, N. Lan, K.G. Hellems // *J. Neuroendocrinol.* - 2008. - V. 20.- P. 470–488.

209. Westland, R. Clinical implications of the solitary functioning kidney / R. Westland, M.F. Schreuder, J.B. van Goudoever, S. Sanna-Cherchi, J.A. van Wijk, // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2014. - V. 9 (5).- P. 978–986.

210. Wilkinson, L.J. Renal developmental defects resulting from in utero hypoxia are associated with suppression of ureteric beta-catenin signaling / L.J. Wilkinson et al. // *Kidney Int.* – 2015. - V. 87.- P. 975–983.

211. Winyard, P. Dysplastic and polycystic kidneys: diagnosis, associations and management / P. Winyard, L. Chitty // *Prenat. Diagn.* – 2001. -V. 21 (11).- P. 924–935.

212. Yulia, A. Management of antenatally detected kidney malformations / A. Yulia, P. Winyard // *Early Hum. Dev.* - 2018. - V. 126.- P. 38-46. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.08.017.

213. Zanetta, V.C. Variations in management of mild prenatal hydronephrosis among maternal-fetal medicine obstetricians, and pediatric urologists and radiologists / V.C. Zanetta, B.M. Rosman, B. Bromley, T.D. Shipp, J.S. Chow, J.B. Campbell et al. // *J. Urol.* - 2012. - V. 188.- P. 1935e9.

214. Zappitelli, M. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children / M. Zappitelli, P. Parvex, L. Joseph, G. Paradis, V. Grey, S. Lau, et al. // *Am J Kidney Dis.* 2006;48(2):221-230.

215. Zeng, X. Urinary  $\beta$ 2-Microglobulin Is a Good Indicator of Proximal Tubule Injury: A Correlative Study with Renal Biopsies / X. Zeng, D. Hossain, D.G. Bostwick, G.A. Herrera, P.L. Zhang // *Biomark.* - 2014. - Article ID 492838. 7 p.

216. Ziegelasch, N. Cystatin C serum levels in healthy children are related to age, gender, and pubertal stage / N. Ziegelasch, M. Vogel, E. Müller, N. Tremel, A. Jurkutat, M. Löffler et al. // *Pediatr. Nephrol.* –2019. - V. 34: (3).- P. 449–457. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4087-z>

#### Интернет-источники

217. Deepanshu Bhalla. Weight of evidence (WOE) and information value (IV) explained. URL: <https://www.listendata.com/2015/03/weight-of-evidence-woe-and-information.html#Steps-of-Calculating-WOE> (дата обращения: 21.05.2020).

218. Deductor Credit Scorecard Modeler. BaseGroup Labs. URL: <https://basegroup.ru/system/files/slideshare/deductor-credit-scorecard-modeler.pdf> (дата обращения: 21.05.2020).

219. Izmir Cocuk Nefrolojisi. Antenatal hidronefroz. URL: [http://izmircocuksagligi.com/144-antenatal\\_hidronefroz\\_\\_\\_uzun.aspx](http://izmircocuksagligi.com/144-antenatal_hidronefroz___uzun.aspx) (дата обращения: 16.08.2020).