

На правах рукописи

ГАЛУЗИНСКАЯ АЛЕКСАНДРА ТАИРОВНА

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ МЕТОДА БАЛЛОННОЙ ДИЛАТАЦИИ
ВЫСОКОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОБСТРУКТИВНОМ
МЕГАУРЕТЕРЕ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

3.1.11 – Детская хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Зоркин Сергей Николаевич

Официальные оппоненты:

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

Меновщикова Людмила Борисовна

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии Казанской государственной медицинской академии - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Акрамов Наиль Рамилович

Ведущая организация:

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

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

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

Автореферат разослан «_____» «_____» 2023 года

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Первичный обструктивный мегауретер (ПОМ) – это врожденный порок развития пузырно-мочеточникового сегмента, в основе которого лежат нарушения дисморфогенеза мышечных структур этой области, приводящие к расширению верхних мочевых путей с нарушением функции почек. Частота встречаемости данного заболевания в детском возрасте составляет до 1 случая на 3000 новорожденных, что делает его достаточно значимой нозологической формой среди обструктивных уропатий (Юшко Е.И., 2016; Sforza S., 2021).

Наиболее распространенным способом лечения ПОМ у детей долгие годы являлись различные реконструктивно-пластические операции, заключающиеся в резекции патологического участка дистального отдела мочеточника и его реимплантации с антирефлюксной защитой. Эффективность таких операций достигает 90–96% (Румянцева Г.Н., 2015; Beseghi U., 1990). Однако авторами всегда отмечалась техническая сложность их исполнения, большая травматичность для пациентов и достаточно высокий риск осложнений, особенно у детей раннего возраста. Многие авторы являются сторонниками выжидательной тактики, указывая на то, что у 80-85% пациентов отмечается обратное развитие патологического процесса и нормализация пассажа мочи по верхним мочевым путям (Goepel M., 1996; Arena F., 1998, Адаменко О.Б., 2015; Юшко Е.И., 2011; Antoniou D., 2007; McLellan D.L., 2002; Merlini E., 2002).

В настоящий момент активно внедряются лапароскопические и пневмозикоскопические технологии для выполнения реимплантации мочеточника, в том числе и у детей раннего возраста. Данные технологические решения становятся приемлемыми при различных пороках пузырно-мочеточникового устья (Каганцов И.М., Сизонов В.В., Акрамов Н.Р. 2019).

Стентирование пузырно-мочеточникового сегмента рассматривалось многими специалистами как альтернатива хирургическому лечению, однако эффективность данного метода значительно варьирует по данным разных авторов от 50 до 90% (Киселев Д.А., 2003; Сальников В.Ю. 2020; Carroll D. 2010; Christman M.S., 2012).

Развитие эндюлюминальных технологий, в том числе и в детской урологии, позволили начать их внедрение в лечение ПОМ (Меновщикова Л.Б. 2015; Кораблинов О.В. 2015; Осипов И.Б. 2013). В 1998 году Angulo J.M. и авт. предложили новый метод лечения ПОМ с помощью эндоскопической баллонной дилатации высокого давления (БДВД) пузырно-мочеточникового сегмента (ПМС). Однако, на настоящее время, отсутствует достаточно объективный алгоритм к единому подходу ведения детей раннего возраста с ПОМ, не осуществлен поиск предикторов для показаний применения предлагаемого

эндоскопического вида лечения, не оценена эффективность использования метода БДВД (Garcia-Aparicio L. 2015; Destro F., 2020).

Всё вышеперечисленное явилось основанием для проведения настоящей работы, которая направлена на усовершенствование диагностического и лечебного протокола у пациентов раннего возраста с первичным обструктивным мегауретером.

В настоящей работе представлено научное исследование на основе опыта лечения детей до 2-х лет с ПОМ в крупном центре детской хирургии Российской Федерации.

Степень разработанности темы

Методу БДВД в лечении ПОМ посвящено достаточно большое количество работ. По данным разных авторов и используя различные техники применения БДВД была достигнута эффективность 65-85% (Angulo J.M., 1998; Vujons A., 2015; Осипов И.Б., 2015; Angerri O., 2007; Torino G., 2023).

Все авторы, описывающие опыт применения баллонной дилатации стенозированного мочеточника, подчеркивают малоинвазивность, безопасность данного метода и высокий уровень положительного исхода, особенно у пациентов раннего возраста. Преимущество эндолуминального подхода включает в себя сохранение целостности тканей, включая целостность мочевого пузыря, отсутствие манипуляций с дистальным отделом мочеточника и стенкой мочевого пузыря, их нервными окончаниями и сосудами и отсутствие перемещения устья мочеточника. Также авторами озвучено предположение, что на результат хирургического лечения ПОМ влияет протяженность стеноза и возраст пациентов (Destro F., 2020; García-Aparicio L., 2015).

Несмотря на то, что баллонная дилатация высокого давления применяется детскими урологами-андрологами России и мира, до настоящего времени отсутствует единый протокол выполнения БДВД, нет единых критериев отбора пациентов, нет работ по изучению зоны стеноза при первичном обструктивном мегауретере, отсутствуют статистически обоснованные предикторы и прогностические модели эффективности применения данного метода лечения.

В настоящий момент продолжается поиск оптимальной стратегии ведения детей с ПОМ, сохраняется необходимость в четких показаниях к использованию метода БДВД ПМС и прогнозированию его конечного результата.

Цель исследования: Улучшить результаты лечения детей раннего возраста с первичным обструктивным мегауретером с использованием метода баллонной дилатации высокого давления пузырно-мочеточникового сегмента.

Задачи исследования:

1. Разработать новый метод оценки состояния пузырно-мочеточникового сегмента у детей с первичным обструктивным мегауретером на основании использования прицельной ретроградной уретерографии.
2. Изучить характеристики зоны стеноза пузырно-мочеточникового сегмента при первичном обструктивном мегауретере.
3. Разработать единый протокол выполнения баллонной дилатации высокого давления пузырно-мочеточникового сегмента.
4. Оценить результаты баллонной дилатации высокого давления пузырно-мочеточникового сегмента при первичном обструктивном мегауретере на основе разработанного протокола.
5. Разработать предикторы эффективности баллонной дилатации высокого давления с последующим созданием математической модели результативности.
6. Оптимизировать алгоритм ведения детей раннего возраста с первичным обструктивным мегауретером.

Научная новизна

Впервые в детской урологии разработан и внедрен единый протокол выполнения метода баллонной дилатации высокого давления пузырно-мочеточникового сегмента для лечения детей раннего возраста с первичным обструктивным мегауретером.

Впервые в мире на основании использования метода прицельной ретроградной уретерографии изучены основные параметры, характеризующие зону стеноза пузырно-мочеточникового сегмента.

Впервые в детской урологической практике проведена оценка результатов лечения детей раннего возраста с использованием модифицированного метода баллонной дилатации высокого давления пузырно-мочеточникового сегмента на основании разработанных предикторов эффективности.

Впервые в детской урологии разработаны предикторы эффективности метода баллонной дилатации высокого давления пузырно-мочеточникового сегмента и разработана прогностическая модель эффективности данного метода.

Впервые в алгоритм ведения детей раннего возраста с первичным обструктивным мегауретером внесены дополнительные основополагающие данные, определяющие возможность персонализировать и повысить эффективность лечения с использованием малоинвазивного метода баллонной дилатации высокого давления пузырно-мочеточникового сегмента.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан и внедрен в практическую деятельность детского хирурга и детского уролога-андролога метод оценки состояния пузырно-мочеточникового сегмента у детей с первичным обструктивным мегауретером на основании использования прицельной ретроградной уретерографии, во время выполнения которой врач получает высокоинформативную характеристику зоны стеноза (Заявка на выдачу патента на изобретение регистрационный № 2023105389).

Использование результатов данного исследования позволит детским хирургам, детским урологам-андрологам при проведении метода БДВД ПМС у детей с первичным обструктивным мегауретером интраоперационно оценить персонализированный прогноз и вероятный результат лечения, а также определить непосредственную тактику ведения пациента.

Для клинической практики важны данные, полученные в ходе работы, так как их применение обеспечивает достижение наилучшего исхода заболевания у детей с первичным обструктивным мегауретером с применением транслюминарных технологий и снижение объема и количества оперативных вмешательств.

Внедрение результатов исследования в практику

Достигнутые в ходе исследования результаты и выводы имплементированы в практическую деятельность урологического отделения с группами репродуктологии и трансплантации ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, а также в работу хирургического отделения № 1 ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет».

Методология и методы исследования

Выполненный анализ литературных данных по теме лечения детей с первичным обструктивным мегауретером. Также проанализирован опыт применения баллонных катетеров в лечении обструктивных уропатий, изучены литературные данные о различных способах выполнения БДВД.

Методология исследования содержала в себе ретро- и проспективный анализ данных пациентов, проходившим обследование и лечение в урологическом отделении с группами репродуктологии и трансплантации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за период с ноября 2020 по сентябрь 2022 года. Работа выполнена в дизайне одноцентрового продольного нерандомизированного контролируемого ретроспективно-проспективного обсервационного исследования. В исследование вошло 200 пациентов. Проводился поиск и разработка предикторов эффективности баллонной дилатации высокого давления пузырно-

мочеточникового сегмента и построение прогностической модели эффективности данного метода. Анализ данных был проведен современными средствами статистической обработки. Среди них — метод регрессионного анализа, графические (описательные) методы, а также оценка статистической значимости. Прогностическая модель вероятности исхода строилась методом логистической регрессии, а эффективность этой модели — анализом ROC-кривых. Также была вычислена площадь под ROC-кривой, называемой AreaUnderCurve (далее — AUC). В исследовании показатель уровня значимости $p < 0,05$ считается статистически значимым.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанный метод оценки состояния пузырно-мочеточникового сегмента у детей с первичным обструктивным мегауретером впервые в мире дает характеристику области устья и интрамурального отдела мочеточника.
2. Метод баллонной дилатации высокого давления можно рассматривать как эффективный метод лечения первичного обструктивного мегауретера у детей до двух лет.
3. Показатели зоны стеноза пузырно-мочеточникового сегмента необходимо расценивать как предикторы эффективности баллонной дилатации высокого давления.
4. При использовании разработанной математической модели можно прогнозировать эффективность баллонной дилатации высокого давления у детей с первичным обструктивным мегауретером.
5. Алгоритм выбора и применения баллонной дилатации высокого давления и реимплантации мочеточника может помочь оптимизировать тактику хирургического вмешательства и улучшить конечные результаты лечения детей раннего возраста (первых двух лет жизни) с первичным обструктивным мегауретером.

Степень достоверности результатов

В основу исследования взяты современные представления о патогенезе, диагностике и лечении первичного обструктивного мегауретера у детей. В работу также включены данные российских и международных рекомендаций по лечению данного заболевания. Высокая степень достоверности результатов научной работы определяется объемной выборкой среди пациентов и ее репрезентативностью. Получен большой объем данных, который был обработан современными средствами статистического анализа. Сформулированные в диссертации выводы, научные положения и рекомендации аргументированы и подкреплены убедительными фактическими данными системного анализа результатов выполненного исследования, наглядно представленного в таблицах и рисунках. Подготовка, анализ и

интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на многочисленных отечественных и зарубежных конференциях: X Юбилейная Всероссийская Школа по детской урологии андрологии, Москва, 7-8 апреля 2022 г.; V Юбилейный Невский урологический форум, Санкт-Петербург, 2-3 июня 2022 г.; 23 Ежегодный конгресс Европейской ассоциации детских хирургов, Израиль, Тель-Авив (23rd Annual Congress of European Pediatric Surgeons' Association (EUPSA), Israel, Tel Aviv), 1 июля 2022 г.; III Съезд детских врачей Московской области с международным участием, Москва, 6-8 сентября 2022 г.; IV Всероссийская научно-практическая конференция "Осенние Филатовские чтения - важные вопросы детского здоровья", Смоленск, 8-9 сентября 2022; VIII Форум детских хирургов, Москва, 10-12 ноября 2022 г.; 7 Конгресс Всемирной федерации ассоциаций детских хирургов, Прага, Чехия (7th World Congress of the World Federation of Associations of Pediatric Surgeons (WOFAPS), Prague, Czech Republic), 12-15 октября 2022 г.; Студеникинские чтения-2022, Москва, 2 декабря 2022 г.); Осенний конгресс детских урологов Общества детских урологов США, Лас-Вегас (Pediatric Urology Fall Congress (Las Vegas, USA), 20-23 октября 2022 г.; II Евразийский конгресс урологов, Уфа, 15-17 марта 2023 г.; 24 Ежегодный конгресс Европейской ассоциации детских хирургов, Турция, Измир (24rd Annual Congress of European Pediatric Surgeons' Association (EUPSA), Izmir, Turkiye) 9 июня, 2023 г.

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, 3 из них оригинальные статьи в рецензируемых научных журналах, 7 тезисов и кратких сообщений о результатах в печатных изданиях. Заявка на выдачу патента на изобретение № 2023105389 «Способ эндоскопического лечения стриктуры пузырно-мочеточникового сегмента при первичном обструктивном мегауретере».

Личный вклад автора

Автором сформулирована цель и разработаны задачи исследования, определен дизайн и методология исследования. Личный вклад автора заключается в выполнении основного объема написания диссертации, самостоятельного выполнения оперативных вмешательств и непосредственного ведения пациентов, также выполнена работа над сбором и обработкой статистических данных, разработка предикторов результата изучаемого метода лечения и построение прогностической модели эффективности. Автором проведена научная работа в

объеме анализа и оформления результатов исследования в виде оригинальных статей и докладов на профессиональных конференциях.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 132 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 177 источника, из них – 82 отечественных авторов и 94 - зарубежных. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 54 рисунками.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, протокол № 12 от 16.10.2020 г.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнялась на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор А.П.Фисенко) в урологическом отделении с группами репродуктологии и трансплантации (заведующий отделением – д.м.н., профессор С.Н.Зоркин) согласно плану научно-исследовательских работ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России 122040800146-2 «Разработка новых подходов к диагностике и лечению нарушения уродинамики у детей».

Объем, методы и дизайн исследования

В основу данного исследования положены результаты лечения 200 пациентов в возрасте от одного месяца жизни до двух лет с диагнозом – односторонний первичный обструктивный мегауретер (таблица 1, 2), у которых для устранения нарушения оттока мочи применялась баллонная дилатация высокого давления пораженного пузырно-мочеточникового сегмента за период с ноября 2020 по сентябрь 2022 г. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту

Показатель	Возраст	Абс.	%
Возраст	До 1 года	115	57,5
	От 1 года до 2-х лет	85	42,5

Таблица 2. Распределение пациентов по половому признаку

Показатель	Пол	Абс.	%
Пол	Мужской	117	58,5
	Женский	83	41,5

Диагноз ПОМ в 179 случаях (89,5%) заподозрен внутриутробно и подтвержден после рождения. Антенатальное исследование у этих детей в 88 (44,5%) случаев показывало пиелюктазию, в 70 (35%) - выставлялся гидронефроз и в 112 (56%) случаев – обнаруживалось расширение мочеточника и речь шла о мегауретере. 73 (36,5%) пациента имели в анамнезе перенесенную вторичную инфекцию мочевыводящих путей. Все дети, подвергшиеся оперативному вмешательству в объеме БДВД имели 2-3 стадию первичного обструктивного мегауретера по D.Beurton.

Положительным результатом лечения считали уменьшение размеров лоханки и диаметра мочеточника, улучшение пассажа контрастного вещества и/или радиофармпрепарата по данным радионуклидной диагностики и отсутствие данных за снижение почечной функции со стороны поражения. Отрицательным или неэффективным признавался результат лечения, когда отсутствовало уменьшение размеров коллекторной системы почки и диаметра мочеточника или наоборот, эти размеры нарастали, сохранялся обструктивный тип выведения радиофармпрепарата по данным динамической нефросцинтиграфии, сохранялось нарушение пассажа контрастного препарата по данным внутривенной урографии.

Пациенты, вошедшие в исследование, получили оперативное лечение в объеме унифицированного протокола БДВД ПМС. Интраоперационно всем пациентам проведена прицельная ретроградная уретерография с характеристикой ПМС, его диаметра, протяженности стенозированного участка и общей площади стеноза. После проведенного вмешательства и оценки его эффективности на катamnестическом обследовании были отобраны предикторы успеха изучаемого метода лечения. Данные предикторы были разделены на **диагностические** и **лечебные** и в дальнейшем подверглись статистическому анализу. Для создания прогностической модели отобраны статистически достоверные предикторы эффективности БДВД и разработана математическая модель эффективности БДВД ПМС. На основании выявленных предикторов эффективности лечения и предложенной прогностической модели был предложен алгоритм ведения пациентов раннего возраста с ПОМ.

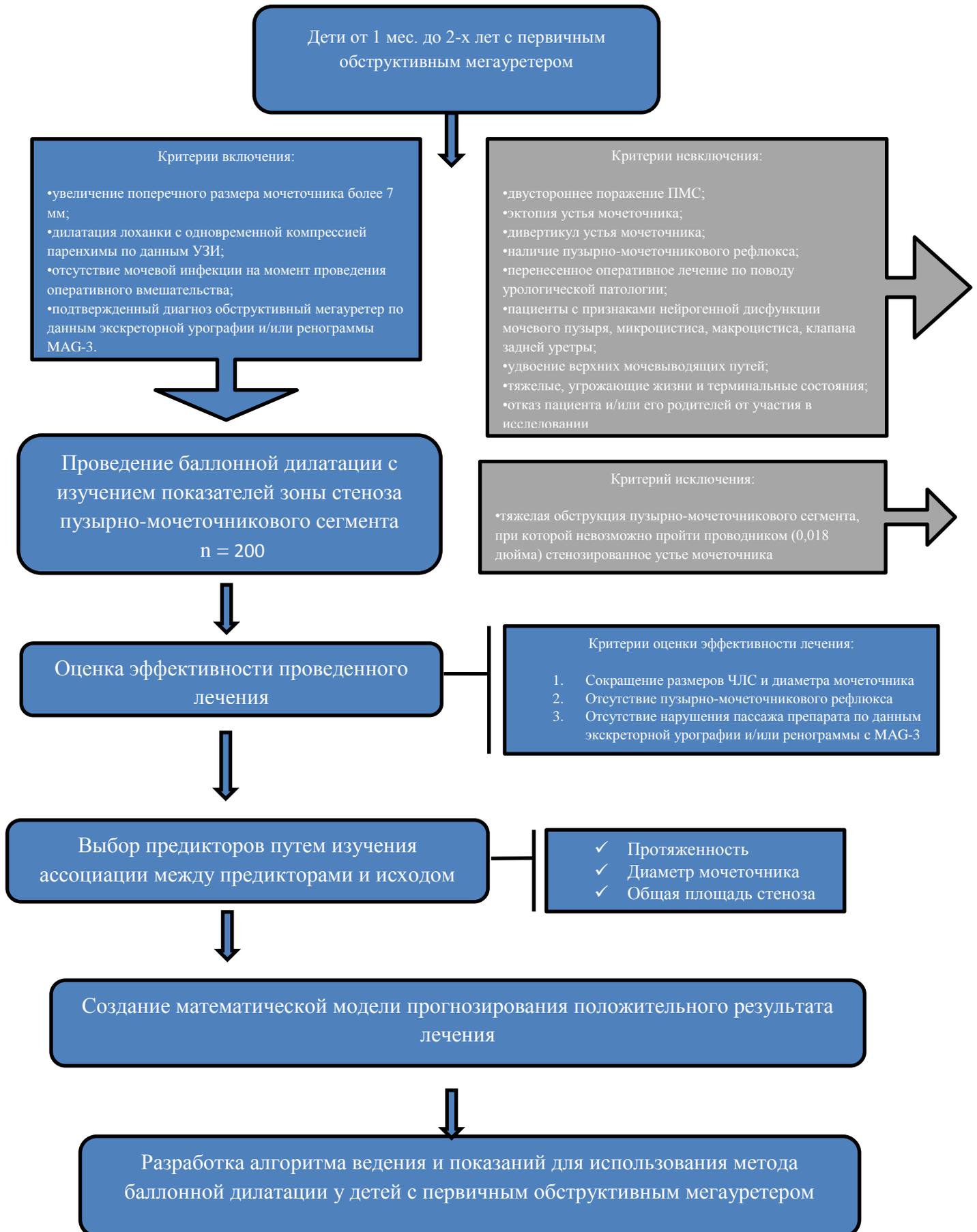


Рисунок 1 - Дизайн исследования

МЕТОД БАЛЛОННОЙ ДИЛАТАЦИИ ВЫСОКОГО ДАВЛЕНИЯ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО СЕГМЕНТА

Метод БДВД ПМС у больных с первичным обструктивным мегауретером не имеет единого общепринятого протокола выполнения. Отмеченная многими авторами достаточная эффективность его использования при устранении обструкции ПМС, все же заслуживает его дальнейшего изучения и усовершенствования. Получение дополнительной информации, характеризующей зону стеноза, позволит проводить адекватный отбор пациентов для применения такого метода лечения, что, несомненно, отразится на его результативности. Поэтому в нашем исследовании мы поставили одну из приоритетных задач - создание единого унифицированного протокола проведения баллонной дилатации пузырно-мочеточникового сегмента.

Для получения дополнительных данных, характеризующих зону стеноза, нами совместно с рентгенологами была разработана новая рентгенологическая диагностика, которая позволила визуализировать только непосредственно зону стеноза пузырно-мочеточникового сегмента и получить количественную его характеристику в виде показателей протяженности, диаметра и площади.

Процедура БДВД проводится с анестезиологическим пособием. Первоначально проводится цистоскопия с помощью цистоскопа Storz 9,5 FG с рабочим каналом 5 Ch. Далее через цистоскоп к устью мочеточника подводится мочеточниковый катетер 3 Ch и через него в мочеточник заводится гидрофильный проводник 0,018 дюйма. Перед баллонной дилатацией выполняется прицельная высокочастотная ретроградная пиелография на установке GE innova с помощью программы Dinamic Angio 15-30 кадров в секунду с контрастом через мочеточниковый катетер 3 Ch для визуализации зоны стеноза. После чего мочеточниковый катетер убирается и по заведенному коронарному проводнику заводится баллон.

Позиционирование баллона проводится под рентгеноскопическим контролем. Как упоминалось выше, для выполнения баллонной дилатации используются катетеры с номинальным диаметром от 0,36 до 4,0 мм и длиной от 15 до 30 мм. Затем с помощью инсуффлятора нагнетается атмосферное давление под визуальным и рентгеноскопическим контролем до 8–12 атмосфер. Учитывая возможность применения различных баллонных катетеров необходимо ориентировать на инструкцию и повышать атмосферное давление до цифр, при которых номинальный диаметр баллона составит 4 мм. После расправления зоны стеноза, напоминающей «песочные часы», инсталляция баллона составляет 60 секунд, далее уровень атмосферного давления постепенно снижается, а потом полностью «спущенный»

баллон удаляется из мочеточника. На рисунках 2, 3 представлена цистоскопическая картина баллона, расправленного в ПМС, и устья мочеточника сразу после дилатации, в котором виден установленный ранее коронарный проводник. В процессе визуализации баллонированного катетера оценивали параметры зоны стеноза мочеточника до и после проведения дилатации (рисунок 4). Нами оценивались параметры ПМС: диаметр зоны стеноза с точностью до десятых миллиметра, протяженность зоны стеноза в миллиметрах, общая площадь стеноза в % соотношении. Вслед за этим по проводнику в мочеточник устанавливался низкий мочеточниковый J-стент.

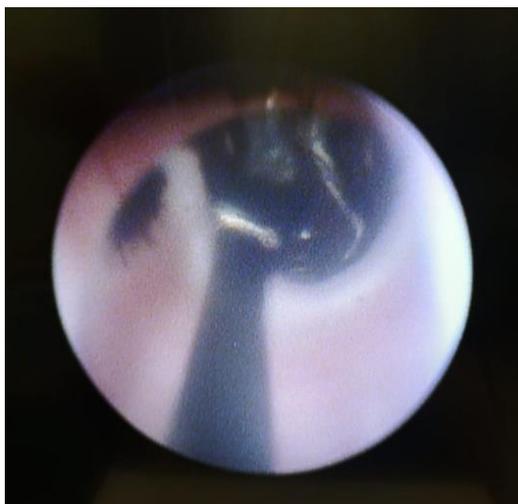


Рисунок 2 – Баллонный катетер, установленный в пузырно-мочеточниковом сегменте (эндоскопическая картина)

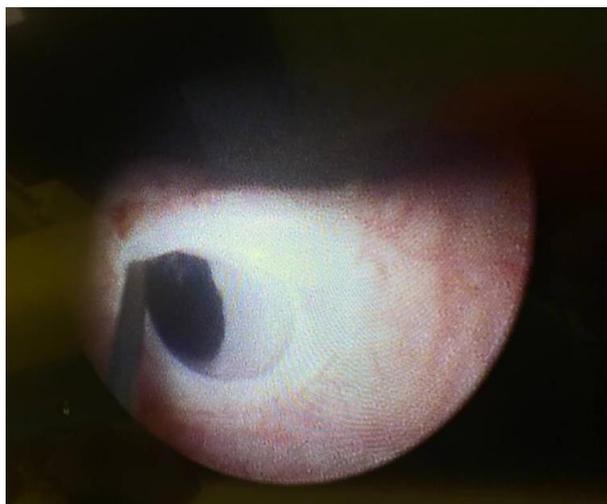


Рисунок 3 – Устье мочеточника после дилатации (эндоскопическая картина с расположенным в нем проводником)



Рисунок 4– Визуализация зоны стеноза ПМС до и после БДВД

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предикторы эффективности баллонной дилатации высокого давления пузырно-мочеточникового сегмента

Оценка результатов лечения пациентов с первичным обструктивным мегауретером проводилась спустя 6 месяцев после проведения унифицированного протокола БДВС ПМС. Все исследуемые дети были повторно госпитализированы в плановом порядке, и они прошли катamnестическое обследование в объеме: ультразвукового и доплерографического исследования органов мочевыводящих путей, рентгенологического: экскреторная урография, микционная цистоуретрография и/или диуретическая ренография с МАG-3, также пациентам осуществлялась оценка лабораторных показателей крови и мочи с контролем за инфекционным процессом и показателями функции почек. При сокращении размеров дилатации ЧЛС почки и диаметра мочеточника, улучшении пассажа контрастного препарата по верхним отделам мочевого тракта по данным рентгеноурологического обследования и отсутствии отрицательной динамики по данным радионуклидного обследования, результат оперативного лечения расценивался как положительный. Наше исследование показало, что БДВД ПМС представляет собой успешный метод лечения ПОМ у детей раннего возраста. Положительные результаты лечения были достигнуты у 185 детей (92,5%). Медиана возраста пациентов с данным исходом составила 11 месяцев. Отрицательные результаты были зафиксированы в 15 случаях (7,5%).

Средний срок госпитализации составил 5 суток. Осложнений в раннем послеоперационном периоде практически не наблюдалось. У 6 пациентов (3%) после операции была зафиксирована клинико-лабораторная картина инфекции мочевых путей. В большинстве случаев у детей в послеоперационном периоде наблюдалось мочеиспускание с геморрагическим компонентом, что не требовало дополнительной терапии. В одном случае, в связи с выраженной гематурией без ухудшения соматического состояния ребенка пребывание в стационаре было пролонгировано до 10 дней, гематурия самостоятельно купировалась. У данного пациента был также получен положительный результат. Пациентам выполнялась контрольная МЦУГ. В нашем исследовании рефлюкс возник только у 1 пациента, что определилось на катamnестическом обследовании через 6 месяцев после вмешательства. Был выявлен рефлюкс II степени, который не потребовал никакого лечения и в дальнейшем у данного ребенка не наблюдалось клинических симптомов. 11 пациентов были исключены из исследования в связи с технической невозможностью провести мочеточниковый катетер или гибкий проводник через устье мочеточника.

В нашей работе мы ставили перед собой задачу оценить возможные предикторы эффективности БДВД ПМС. В качестве возможных предикторов были оценены пол и

возраст пациентов, а также полученные при выполнении прицельной ретроградной уретерографии показатели, описанные выше.

Данные показатели были разделены нами на две группы предикторов: **диагностические и лечебные.**

Диагностические показатели, характеризующие патологическое состояние пузырно-мочеточникового сегмента до проведения лечения: протяженность зоны стеноза, диаметр просвета мочеточника и общая площадь стеноза.

Лечебные показатели, которые характеризуют приверженность зоны обструкции к растяжению и визуализируют интраоперационно результат лечения. К таким показателям относятся характеристики мочеточника после дилатации: диаметр и общая площадь стеноза, а также показатели разницы диаметра мочеточника и общей площади стеноза до и после дилатации.

В качестве возможных предикторов эффективности эндолуминарной баллонной дилатации были рассмотрены пол и возраст ребенка. Выбор данных предикторов был продиктован имеющимися литературными данными и исследованиями.

Необходимо отразить, что медиана положительного исхода лечения составила 11 месяцев жизни ребенка в то время, как медиана отсутствия результата - 15 месяцев. Наш анализ не выявил статистически значимых различий в зависимости исхода лечения от пола ребенка ($p = 0,641$) (метод оценки: Хи-квадрат Пирсона).

При сопоставлении показателя возраста пациента в месяцах в зависимости от показателя "Результат", нам также не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,152$). В точке cut-off пороговое значение возраста пациента составило 15 мес. Данному значению соответствовало наивысший показатель индекса Юдена. Отсутствие эффекта лечения статистически прогнозировалось при значении показателя возраста пациента выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность данной модели равнялись 66,7% и 67,0%, соответственно.

В результате оценки нижеперечисленных показателей в зависимости от показателя "Результат БДВД": 1. протяженность зоны стеноза. 2. диаметр зоны стеноза до расправления. 3. диаметр зоны стеноза после расправления. 4. диаметр зоны стеноза разница (до и после БДВД). 5. площадь стеноза до БДВД. 6. площадь стеноза после БДВД. 7. площадь стеноза разница (до и после БДВД) - мы выявили значимые с точки зрения статистики различия ($p < 0,001$) (применяемый метод: U-критерий Манна-Уитни).

Далее хотелось бы подробнее остановиться на статистическом анализе каждого исследуемого предиктора. **Диагностические показатели**: протяженность зоны стеноза,

диаметр зоны стеноза, площадь стеноза. Это показатели, которые характеризуют зоны обструкции при ПОМ до применения метода баллонной дилатации.

Нами был проведен анализ предикторов в зависимости от показателя "Результат БДВД (таблица 3).

Протяженность зоны стеноза – показатель, которые определялся с точностью до десятых миллиметра. Данный показатель не менялся после проведения БДВД зоны ПМС.

Площадь зоны под ROC-кривой составила $0,808 \pm 0,069$ с 95% ДИ: 0,673 – 0,944. Полученная модель являлась статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговый показатель протяженности зоны стеноза в точке cut-off, которому соответствовал наивысший показатель индекса Юдена, составил 1,7 мм. Чувствительность и специфичность данной модели составили 75,6% и 85,7%, соответственно. Чувствительность и специфичность модели составили соответственно 93,3% и 74,1%.

Диаметр зоны стеноза – определялся в самом узком месте изучаемого сегмента с точностью до десятых миллиметра.

Значение площади под ROC-кривой — $0,866 \pm 0,051$ с 95% ДИ: 0,765 – 0,967. Полученная модель с точки зрения статистики была значимой ($p = 0,001$). Пороговое значение диаметра зоны стеноза до расправления в точке cut-off составило 0,4 мм, что соответствовало наивысшему значению индекса Юдена. Прогноз по выздоровлению формировался при величине диаметра зоны стеноза до расправления выше данного значения или равной ему. Чувствительность и специфичность модели составили соответственно 63,3% и 98%. Значение площади под ROC-кривой — $0,904 \pm 0,027$ с 95% ДИ: 0,85 – 0,957. Полученная модель с точки зрения статистики была значимой ($p < 0,001$).

Согласно представленному статистическому анализу, можно сделать вывод о статистически достоверных диагностических предикторах эффективности БДВД ПМС, измеряемых в количественных показателях. Это протяженность зоны стеноза менее 1,7 мм и диаметр зоны стеноза выше 0,4 мм.

Площадь зоны стеноза определялась в % соотношении при условии, что 100% – это полная обструкция изучаемой зоны. Данный показатель является качественной характеристикой изучаемой зоны. Значение площади под ROC-кривой составило $0,788 \pm 0,105$ с 95% ДИ: 0,583 – 0,993. Статистически полученная модель была значимой ($p = 0,011$). Пороговое значение для площади стеноза до в точке cut-off составило 96,8%, этому также соответствовало наивысшее значение индекса Юдена.

Выздоровление возможно было прогнозировать при значении площади стеноза до ниже данной величины. Соответственно чувствительность и специфичность модели

составили 87,8% и 71,4%. Необходимо уточнить, что данная характеристика вычислялась в программном обеспечении с точностью до сотых процента.

Таким образом, общая площадь стеноза до проведения процедуры как предиктор эффективности БДВД ПМС показала себя статистически значимой. При значении 96,8% и выше статистически прогнозировался отрицательный результат лечения.

Таблица 3. Анализ предикторов в зависимости от показателя "Результат"

Показатели	Категории			
		Me	Q ₁ – Q ₃	p
Возраст (месяцы)	Выздоровление	11	7 – 16	0,152
	Отсутствие эффекта	15	8 – 17	
Протяженность зоны стеноза, мм	Выздоровление	1	1 – 2	< 0,001*
	Отсутствие эффекта	2	2 – 2	
Диаметр зоны стеноза до расправления, мм	Выздоровление	1	0 – 1	< 0,001*
	Отсутствие эффекта	0	0 – 0	
Диаметр зоны стеноза после, мм	Выздоровление	4	3 – 4	< 0,001*
	Отсутствие эффекта	2	2 – 2	
Диаметр зоны стеноза разница	Выздоровление	3	2 – 3	< 0,001*
	Отсутствие эффекта	2	1 – 2	
Площадь стеноза до, %	Выздоровление	94	92 – 95	< 0,001*
	Отсутствие эффекта	98	95 – 99	
Площадь стеноза после, %	Выздоровление	22	18 – 27	< 0,001*
	Отсутствие эффекта	80	80 – 83	
Площадь стеноза разница, %	Выздоровление	71	64 – 76	< 0,001*
	Отсутствие эффекта	16	13 – 18	

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

В лечебные показатели и, соответственно, предикторы эффективности вошли диаметр и площадь стеноза после дилатации и разница их значений до и после процедуры.

Диаметр зоны стеноза после БДВД – показатель, который характеризует расширение самого узкого участка стеноза с точностью до десятых миллиметра.

Размер площади под ROC-кривой составил $0,998 \pm 0,004$ с 95% ДИ: 0,96 – 0,97. Полученная модель получила статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение диаметра зоны стеноза в значении «после» в точке cut-off составило 2,8 мм. Выздоровление можно было прогнозировать при значении диаметра зоны стеноза после выше данной величины или равном ей. Значения чувствительности и специфичности модели были 97,8% и 98%, соответственно. Площадь под ROC-кривой составила $0,89 \pm 0,002$ с 95% ДИ: 0,985 – 0,99. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Разница диаметра зоны стеноза – разница в миллиметрах до и после проведения баллонной дилатации. Это значение косвенно говорит о растяжимости данной зоны и приверженности к дилатации. Площадь под ROC-кривой составила $0,958 \pm 0,022$ с 95% ДИ: 0,915 – 0,953. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение разницы диаметра зоны стеноза в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 2,4 мм. Выздоровление прогнозировалось при значении разницы диаметра зоны стеноза выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 81,1% и 97%, соответственно.

Площадь стеноза после БДВД – аналогично определялась в процентном соотношении, где 0% - полная проходимость изучаемого участка. Данный показатель косвенно говорит о восстановлении пассажа мочи по пузырно-мочеточниковому сегменту.

Площадь под ROC-кривой составила $0,98 \pm 0,01$ с 95% ДИ: 0,89 – 0,92. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение площади стеноза после в точке cut-off составило 72,1%. При значении показателя выше или равном указанного значения статистически достоверно можно ожидать отрицательный результат лечения. В данном случае чувствительность и специфичность модели были 98% и 97%, соответственно. Площадь под ROC-кривой составила $0,792 \pm 0,071$ с 95% ДИ: 0,653 – 0,931. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Разница площади стеноза до и после БДВД определялось из двух соответствующих показателей в %. Чем выше это значение – тем эффективнее проведенная дилатация.

Площадь под ROC-кривой составила $0,782 \pm 0,068$ с 95% ДИ: 0,636 – 0,925. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение разницы площади стеноза в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 49,8%. Выздоровление прогнозировалось при значении разницы площади стеноза выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 97,7% и 98,2%, соответственно.

Диагностические показатели, такие как протяженность, площадь стеноза и диаметр дистального отдела мочеточника следует рассматривать как статистически достоверные

прогностические значения. Причем наиболее статистически достоверными значениями следует признать следующие: протяженность стенозированного участка менее 1,7 мм, диаметра мочеточника более 0,4 мм и площадь стеноза менее 96,8%.

Лечебными показателями, которые прогнозируют успех лечения, следует считать показатели после проведения дилатации: диаметр мочеточника выше 2,8 мм и полученную площадь стеноза выше 72,1%. При этом показатели растяжимости мочеточника статистически имели следующие необходимые для эффективности процедуры значения: разницу диаметра выше 2,2 мм и разницу площади стеноза в 49,8%.

При получении перечисленных выше предикторов можно говорить о статистически прогнозируемой эффективности лечения.

Математическая модель прогнозирования результата лечения первичного обструктивного мегауретера при использовании метода баллонной дилатации высокого давления

По результатам работы с целью раннего прогнозирования эффективности выполнения БДВД ПМС на операционном этапе до расправления баллонного катетера была создана модель биномиальной логистической регрессии с использованием трех диагностических предикторов (формула 1). В модель вошли следующие предикторы: протяженность зоны стеноза в мм (x_1), диаметр зоны стеноза в мм (x_2) и площадь зоны стеноза в процентах (x_3).

Оценка эффективности модели с расчетом вероятности положительного исхода операции представлена на рисунке 5,6.

С целью оценки точности данной прогностической модели был выполнен ROC-анализ. Площадь под построенной ROC-кривой равняется 0,977 с 95% ДИ: 0,951 – 0,996 ($p < 0,0001$). Хи-квадрат модели составил 67,14, что при наличии трех степеней свободы соответствовало $p < 0,0001$.

Созданная модель является интраоперационной и, несмотря на кажущуюся сложность, легко применима и позволяет спрогнозировать результат баллонной дилатации высокого давления ПМС. Математическое моделирование показало, что наиболее значимым предиктором эффективности БДВД ПМС является площадь стеноза, а также разница в площади стеноза до и после выполнения процедуры. При получении значения модели (Р) больше или равное 0,9083 - можно с большой вероятностью прогнозировать положительный результат.

При прогнозе эффективности лечения менее 51,4%, следует рассмотреть проведение реимплантации мочеточника.

1

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(61.2237 - 1.4632x_1 + 13.7686x_2 - 0.6415x_3)}}$$

Формула 1. Модель биномиальной логистической регрессии для определения вероятности успеха операции БДВД ПМС в зависимости от протяженности зоны стеноза до операции в мм (x_1), диаметра зоны стеноза до операции в мм (x_2) и площади зоны стеноза в процентах (x_3). P – вероятность успешного исхода операции

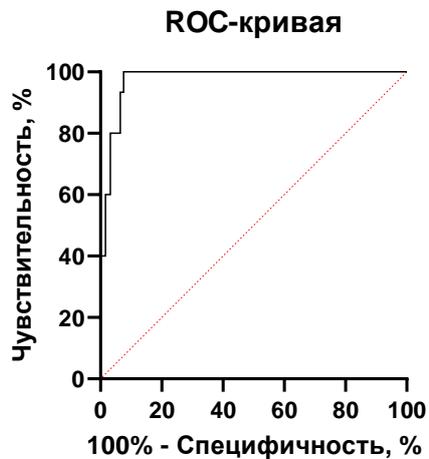


Рисунок 5 – Результаты ROC-анализа модели биномиальной логистической регрессии в отношении раннего прогнозирования эффективности выполнения БДВД ПМС на дооперационном этапе

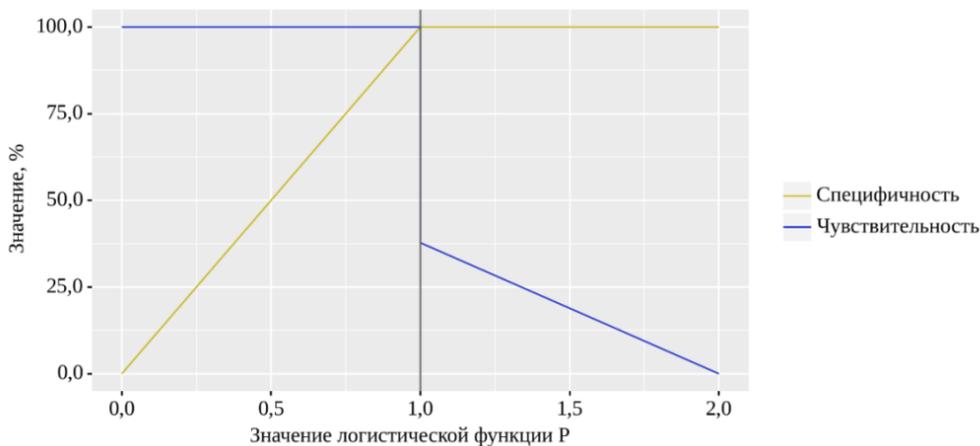


Рисунок 6– Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Оптимизированный алгоритм ведения детей с первичным обструктивным мегауретером

Проведенные нами исследования и полученные при этом данные заставляют по-новому подойти к рассмотрению выбора тактики лечения ПОМ у детей раннего возраста. Научно обоснованная достаточно высокая эффективность использования метода БДВД предполагает включение его в алгоритм ведения больных с данным заболеванием. Для определения критериев отбора больных, у которых БДВД может прогнозировать положительный результат лечения нами внесены изменения в алгоритм ведения больных с первичным обструктивным мегауретером. Данный алгоритм является новым лечебно-диагностическим инструментом, предложенным в практику детских хирургов и детских урологов-андрологов. Алгоритм ограничен возрастным периодом и может быть применен только у детей до 2-х летнего возраста (рисунок 7).

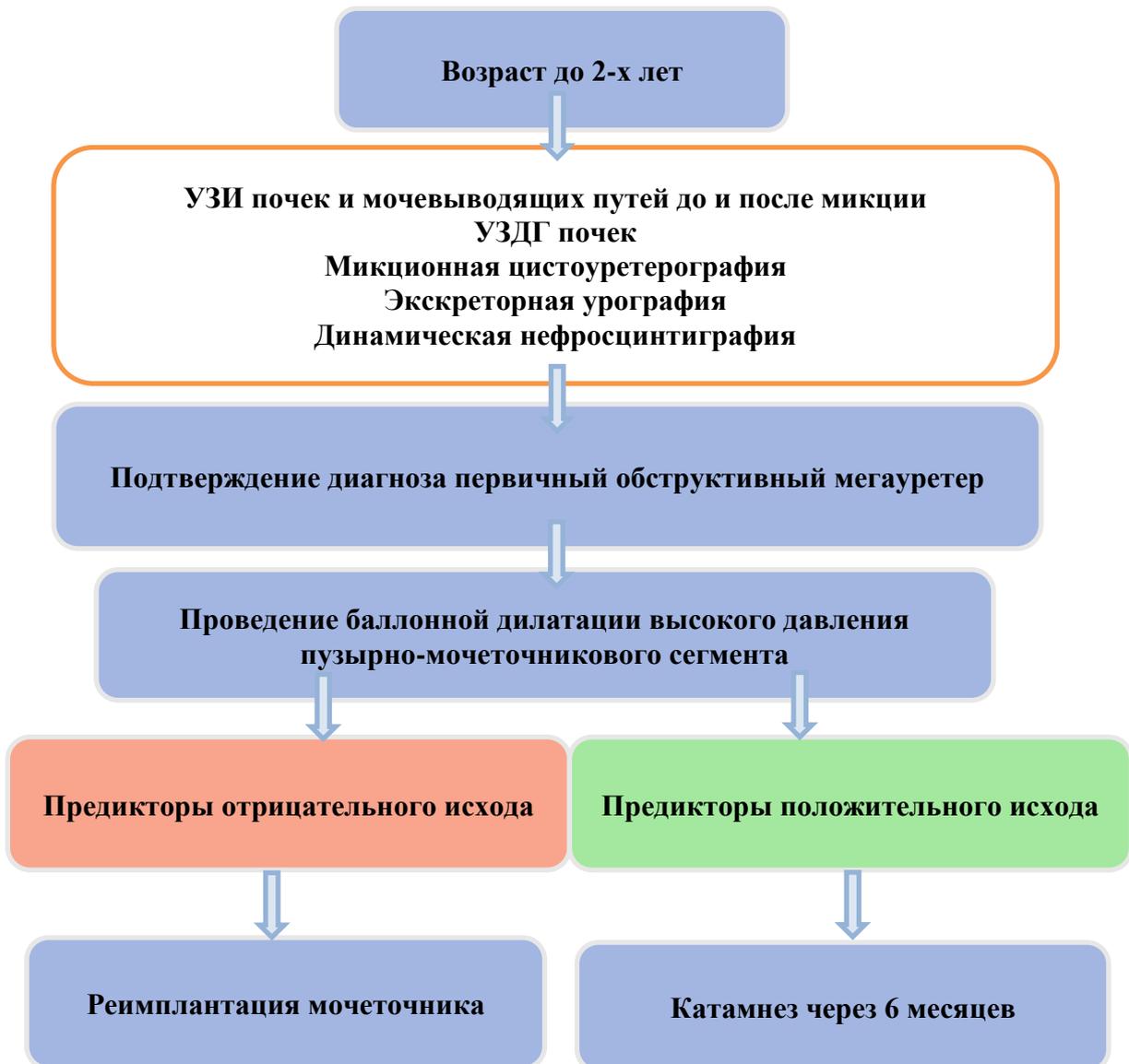


Рисунок 7 – Оптимизированный алгоритм ведения детей с ПОМ

Детям такого возраста, по возможности следует проводить прицельную ретроградную уретерографию. Полученные прогностически значимые предикторы результата лечения и подтверждение этих данных разработанной моделью линейной логической регрессией, предполагает непосредственный отказ от проведения реконструктивно-пластической операции, заменив данный метод лечения использованием малоинвазивного эндоскопического метода БДВД. При получении прогноза на отрицательный исход, ребенку непосредственно во время выполнения данной манипуляции принимается решение об изменении тактики лечения и проводится реимплантация мочеточника или выполняется временная деривация мочи (в зависимости от тяжести степени мегауретера и выраженности диаметра мочеточника). Катамнестическое обследование проводится в декретированные сроки через 6 месяцев. Необходимо отметить, что предлагаемый алгоритм позволяет уменьшить число более тяжело переносимых детьми реконструктивно-пластических операций, обладающих определенными значимыми осложнениями и персонализировать тактику ведения детей, что на сегодняшний день является приоритетным в детской хирургии. При этом результативность лечения не уступает известным и традиционно применяемым подходам в лечении детей с ПОМ.

ВЫВОДЫ

1. Использование эндолюминарной технологии баллонной дилатации высокого давления пузырно-мочеточникового сегмента при лечении первичного обструктивного мегауретера у детей раннего возраста, возможно только при изначальном выполнении прицельной ретроградной уретерографии, как нового разработанного диагностического метода, характеризующего патологическое состояние пузырно-мочеточникового сегмента у детей с данной патологией.
2. Полученные при выполнении прицельной ретроградной уретерографии показатели, характеризующие зону стеноза, следует считать основными предикторами эффективности использования технологии баллонной дилатации высокого давления пузырно-мочеточникового сегмента у детей раннего возраста. На начальном этапе диагностики ими являются: протяженность зоны стеноза, диаметр просвета мочеточника и общая площадь стеноза. В процессе выполнения баллонной дилатации важными показателями являются: разница значения диаметра зоны стеноза и разница площади стеноза до и после выполнения баллонной дилатации.
3. Количественными показателями, обеспечивающими высокую результативность технологии эндолюминарной баллонной дилатации высокого давления, являются: протяженность стенозированного участка дистального отдела мочеточника менее 1,7 мм,

диаметр просвета мочеточника более 0,4 мм и площадь стеноза менее 96,8%. При разнице значения диаметра зоны стеноза до и после выполнения баллонной дилатации высокого давления пузырно-мочеточникового сегмента в 2,2 мм и разницы площади стеноза до и после баллонной дилатации выше 49,8% также достигается статистически высокая вероятность эффективности эндоскопического метода лечения.

4. Соблюдение разработанного унифицированного протокола выполнения баллонной дилатации высокого давления пузырно-мочеточникового сегмента позволяет значительно повысить эффективность лечения первичного обструктивного мегауретера у детей раннего возраста, достигнув эффективности лечения - 92,5%.

5. Использование разработанной модели линейной логической регрессии на основе полученных предикторов для прогнозирования эффективности баллонной дилатации высокого давления пузырно-мочеточникового сегмента, повышает вероятность достижения положительного результата лечения детей раннего возраста с первичным обструктивным мегауретером. При получении значения модели (P) больше или равное 0,9083 можно спрогнозировать положительный результат баллонной дилатации высокого давления. При прогнозе эффективности лечения менее 51,7%, показано проведение реимплантации мочеточника.

6. Проведение баллонной дилатации высокого давления пузырно-мочеточникового сегмента согласно оптимизированному алгоритму ведения пациентов позволяет персонализировать тактику ведения детей с первичным обструктивным мегауретером.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Рекомендовано рассматривать баллонную дилатацию высокого давления пузырно-мочеточникового сегмента как первый метод лечения первичного обструктивного мегауретера у детей раннего возраста.
2. Для оценки эффективности баллонной дилатации высокого давления пузырно-мочеточникового сегмента целесообразно выполнять ретроградную прицельную уретерографию.
3. Для оптимизации прогнозирования баллонной дилатации высокого давления пузырно-мочеточникового сегмента при первичном мегауретере у детей рекомендовано использовать разработанные математические модели в практике.
4. В случае прогноза неэффективности баллонной дилатации высокого давления пузырно-мочеточникового сегмента рекомендовано выполнение реимплантации мочеточника.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Зоркин С.Н., Галузинская А.Т., Петров Е.И., Филинов И.В. Использование баллонных кардиологических катетеров в детской урологии при обструкции пузырно-мочеточникового сегмента. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*, 2022, Т. 10, № 3. С. 108-113.
2. Зоркин С.Н., Галузинская А.Т., Петров Е.И., Борисова С.А., Баязитов Р.Р. Эффективность баллонной дилатации высокого давления при первичном обструктивном мегауретере у детей раннего возраста. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*, 2022; 101 (6). С. 22-29.
3. Галузинская А.Т., Зоркин С.Н., Петров Е.И. Результаты лечения детей с первичным обструктивным мегауретером с помощью метода баллонной дилатации высокого давления пузырно-мочеточникового сегмента. *Педиатрия. Consilium Medicum*, 2023, Т. 1:8. С.116-120.
4. Зоркин С.Н., Галузинская А.Т., Петров Е.И., Филинов И.В. Прогностические факторы эффективности баллонной дилатации высокого давления при первичном обструктивном мегауретере у детей раннего возраста. *X Юбилейная Всероссийская Школа по детской урологии-андрологии. Сборник тезисов, ИД «Уромедиа»*, 2022. С. 80.
5. Sergei Zorkin, Dmitry Shakhnovskiy, Nadezhda Komarova. Endoscopic balloon dilatation for treatment of primary obstructive megaureter in children: predictors of success. *23rd EUPSA congress abstract book*. P.173.
6. Галузинская А.Т., Петров Е.И. Баллонная дилатация высокого давления при первичном обструктивном мегауретере у детей. *Российский педиатрический журнал*, 2022, Т. 25, № 6. С. 394.
7. Галузинская А.Т., Зоркин С.Н. Баллонная дилатация высокого давления пузырно-мочеточникового сегмента у детей: показания к применению. *Материалы VIII Форума детских хирургов России, 10–12 ноября 2022 г., Москва. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*, 2022, Т. 12 Спецвыпуск. С. 191.
8. Zorkin Sergei, Gurskaya Alexandra, Shakhnovskiy Dmitry. Endoscopic balloon dilatation for treatment of primary obstructive megaureter in children: predictors of success. *7th World Congress of the World Federation of Associations of Pediatric Surgeons (WOFAPS)*. P. 38.
9. Зоркин С.Н., Галузинская А.Т., Петров Е.И., Филинов И.В. Баллонная дилатация высокого давления при первичном обструктивном мегауретере у детей. *Российский педиатрический журнал*, 2022, Т. 25, № 4. С. 260.
10. Sergei Zorkin, Rimir Baiazitov, Dmitry Shakhnovskiy. Prognostic model for endoscopic high pressure ballon dilatation success in primary obstructive megaureter in children. *24th EUPSA congress abstract book*. P. 172 .

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ПОМ – первичный обструктивный мегауретер
 БДВД – баллонная дилатация высокого давления
 ПМС – пузырно-мочеточниковый сегмент
 МЦУГ – микционная цистоуретрография
 ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ЧЛС – чашечно-лоханочная система
 ЭКР – эндоскопическая коррекция рефлюкса
 Ch – Charriere