

Опубликовано в журнале Урология.- 2012.- № 4.- С. 98-103.

**Классификация и этиопатогенез первичного обструктивного
мегауретера у детей**

Юшко Е.И.

**Кафедра урологии Белорусского государственного медицинского университета (зав.
кафедрой - профессор Строчкий А.В.)**

Мегауретер (МУ) является одной из наиболее частых причин обращения к детскому урологу в неонатальном периоде и у детей грудного возраста [1-4]. Распространенность этой аномалии благодаря внедрению в медицинскую практику антенатальной ультразвуковой диагностики и скрининга новорожденных, с целью своевременного выявления врожденных пороков развития органов мочевой системы (ВПР МС), не имеет тенденции к снижению [5-9]. В структуре пренатально установленных ВПР МС на долю МУ приходится до 20% [10-11]. Впервые термин «мегауретер» был предложен в 1923 г. J.Coulik, который использовал его для описания случая у 32-летней женщины с расширенным дистальным отделом мочеточника и без расширения лоханки почки. Он считал, что этот термин применим к любому расширенному мочеточнику по аналогии с распространенным в хирургии понятием «мегаколон». МУ встречается как самостоятельное заболевание, так и как составная часть множественных пороков развития и, по общему мнению, является одним из наиболее тяжелых урологических заболеваний у детей [12-13]. В литературе мочеточник с увеличенным диаметром в его дистальном отделе или на всем протяжении имеет много обозначений: ахалазия мочеточника, атоничный, диспластичный, дилатированный, гидроуретер, мегалоуретер, уретерогидронефроз, мегадолихоуретер [14-16]. Многие считают, что часть спорных вопросов по тактике обследования и лечения, программе диспансерного наблюдения больных с МУ вызваны всего лишь терминологической путаницей. В связи с многообразием причин, приводящих к развитию МУ, терминологической разобщенностью между специалистами, которая, в целом, полностью не завершена и до настоящего времени было предложено много классификаций как для отдельных форм МУ, так и сводные, включающие все возможные варианты МУ [17-21]. В русскоязычной литературе и в практической деятельности врачей урологов и нефрологов для обструктивных форм МУ используется классификация, предложенная в 1973 году Н.А.Лопаткиным и Л.Н.Лопаткиной [22]. Они выделяют три степени МУ: 1 степень – расширен только нижний цистоид мочеточника с незначительным нарушением уродинамики (ахалазия мочеточника); 2 степень – мочеточник дилатирован на всем

протяжении и это сочетается с умеренной пиелоэктазией (мегалоуретер); 3 степень – имеется сочетание МУ с гидронефрозом (уретерогидронефроз). В настоящее время в большинстве стран мира наибольшее распространение у врачей разных специальностей получила сводная классификация для всех форм МУ, разработанная в 1977 году международным комитетом по стандартизации номенклатуры мегауретера [23]. По основному признаку МУ различают: рефлюксирующий, обструктивный, нерефлюксирующий и необструктивный. Каждая из обозначенных форм может быть первичной и вторичной. Такие же подходы к классификации, но с ее расширением, использовал L.King [24], который предложил выделять 4 вида МУ: обструктивный нерефлюксирующий, необструктивный рефлюксирующий, необструктивный нерефлюксирующий и обструктивный рефлюксирующий. Как и в предыдущей классификации каждая из вышеперечисленных форм МУ может быть первичной и вторичной.

Под первичным обструктивным мегауретером (ПОМУ) понимают врожденное расширение мочеточника, развившееся в результате функционального или органического препятствия в самой стенке предпузырного сегмента мочеточника при доказанном отсутствии первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), инфравезикальной обструкции, неврогенных дисфункций мочевого пузыря или других редких причин не связанных со стенкой самого мочеточника [16,19,23,24].

Основная причина функциональной обструкции обусловлена мышечной недостаточностью (гиподинамией) дистального сегмента (или на большем протяжении) мочеточника. В качестве наиболее частых причин органической обструкции выявляются: стриктура дистального отдела мочеточника, шейечная и внепузырная эктопия устья, уретероцеле. Вторичный обструктивный МУ развивается под воздействием внешних по отношению к стенке мочеточника причин: неврогенной дисфункции мочевого пузыря с синдромом задержки мочи, клапанов задней уретры или ее стриктуры, сдавления мочеточника извне опухолью или вовлечения мочеточника в рубцовый процесс, исходящий из рядом расположенных органов, развившийся, например, в результате травмы и др.[25-27]. Обструктивный МУ в 4 раза чаще встречается у мальчиков, чем у девочек, левый мочеточник поражается в 1,6-4,5 раз чаще правого, и у 25% пациентов выявляется двустороннее заболевание[28-29].

Для ПОМУ наибольшее распространение в большинстве стран мира получила классификация, предложенная в 1978 Pfister R.C. и Hendren W.H. [30]. В развитии заболевания авторы выделили три стадии: 1- легкую, 2- умеренную, 3 – тяжелую. Для первой стадии характерно расширение только дистального сегмента мочеточника (1А)

или расширение мочеточника на всем протяжении без расширения лоханки (1B). Во второй стадии отмечается расширение как мочеточника на всем протяжении, так и чашечно-лоханочной системы без признаков поражения или истончения почечной паренхимы. Основными критериями, характерными для третьей стадии заболевания, являются выраженное расширение ЧЛС с истончением почечной паренхимы, а также значительное удлинение и расширение мочеточника с наличием коленообразных перегибов. По данным экскреторной урографии авторы установили, что расширенный мочеточник при ПОМУ выше места обструкции в фазу сокращения должным образом не смыкается, не перекрывает просвет мочеточника и этим самым создаются условия для нарушения нормального перистальтического механизма и оттока мочи из почки в мочевой пузырь. По их данным при 1-й стадии заболевания вышеуказанное смыкание стенок мочеточника сохранено приблизительно на 75% от должествующей нормы, при второй – на 50% и при 3-й – на 25%. Очень интересное и полезное для практического использования дополнение к классификации Philster и Hendren.[30], в 1993 году предложено Fernbach S.K. et.al.[31]. Изначально их рекомендации разрабатывались для гидронефроза. Учитывая, что гидронефроз может быть составной частью ПОМУ, что отражено в т.ч. в классификации Pfister R.C. и Hendren W.H.[30], в последующем Fernbach S.K. et al. предложили использовать данную систему стадирования и для МУ. В связи с тем, что предлагаемая авторами система стадирования расширения ЧЛС основывается только на результатах УЗИ, предложение в настоящее время нашло много приверженцев и широко используется в детской урологии и хирургии[32,33] при стадировании ПОМУ. В литературе разработка Fernbach S.K. et.al. излагается под названием «рекомендации Society for Fetal Urology (SFU)». По данным УЗИ авторы выделяют 4 стадии гидронефроза не указывая размеры сегментов почки в абсолютных цифрах, т.к. эти размеры в процессе развития (роста) плода или ребенка постоянно увеличиваются. Нулевая стадия – ЧЛС не расширена. При 1-й стадии расширена только лоханка. При наличии расширения лоханки и отдельных чашечек (не всех) устанавливается вторая стадия. Пиелэктазия и значительное расширение всех групп чашечек без повреждения и истончения паренхимы свидетельствует о третьей стадии. Выраженное расширение внутрпочечного и внепочечного сегментов лоханки, значительное расширение всех групп чашечек и их перешейков, истончение паренхимы – критерии, подтверждающие 4-ю стадию. Комбинация классификации ПОМУ по Pfister R.C. и Hendren W.H.[30] и рекомендации SFU[31] существенно улучшило понимание и взаимопонимание стадийности течения заболевания между врачами разных специальностей, занимающихся лечением обструктивных уropатий верхних мочевых

путей. Вместе с тем обе классификации не отражают функциональное состояние почки, имеющей патологический мочеточник. Поэтому у всех пациентов с ПОМУ при выборе способа лечения, составлении программы диспансерного наблюдения, оценке отдаленных результатов консервативного или хирургического лечения в настоящее время рекомендуется проведение радионуклидных исследований [12,32-34] для определения функциональной способности почки, ее резерва, а также типа уродинамики [35].

Значительная часть вопросов этиологии и патогенеза расширенного мочеточника остаются предметом постоянных дискуссий [28]. Из многочисленных теорий формирования и развития МУ вытекает, что МУ является полиэтиологическим заболеванием, а патогенетической основой заболевания следует считать врожденный порок развития мочеточника, представляющий собой структурные нарушения соединительной ткани всех оболочек, мышечного аппарата и эластических волокон в дистальном сегменте [28,34,36]. Нарушение уродинамики в расширенном мочеточнике сопровождается повышением давления в ЧЛС, развиваются пиело-ренальные рефлюксы, снижается кровоток и эффективный почечный плазмоток, что приводит к ишемии и в последующем к атрофии почечных клубочков. По мнению большинства исследователей у пациентов с ПОМУ более часто выявляется функциональный вариант обструкции дистального сегмента мочеточника с первоначальной длиной в 0,5- 4 см. Это проявляется нарушением транспорта мочи в нужном направлении и в случаях неудачного или несвоевременного лечения ведет к прогрессирующему расширению мочеточника выше пораженного сегмента [1,19,30,36].

Одна из первых теорий, предложенная в 1952 году Swenson [37], объясняла причину нарушения оттока мочи на уровне пузырно-уретерального сегмента (ПУС) отсутствием интрамуральных ганглиев в стенке дистального сегмента мочеточника по аналогии с болезнью Гиршпрунга. Однако, работами других исследователей теория «аганглиоза» было опровергнута, т.к. ими на фактическом материале доказано достаточное количественное распределение ганглиев в зоне ахалазии. [36,38, 39].

При тщательном гистологическом исследовании юкставезикальных, аперистальтических сегментов мочеточника, полученных на аутопсии, Tanagho E.A. et al. [40] не выявили анатомического стеноза в юкставезикальном отделе мочеточника. По результатам исследования мочеточника у эмбриона человека в различные сроки гестации Tanagho E.A. в 1973 году [41] доказал, что юкставезикальный отдел и его мышечная составляющая по срокам формирования являются последними в эмбриогенезе мочеточника, а мышечная дифференцировка начинается с волокон циркулярного направления. Под воздействием

неблагоприятных факторов внешней среды и заболеваний матери в процессе гестации в мочеточнике плода нарушается формирование мышечных структур продольной ориентации с преобладанием циркулярных мышечных волокон и избыточным разрастанием соединительной ткани.

В 1969 году Gregoir W. и Debled G. [42] провели морфометрические исследования 30 дистальных сегментов мочеточников и доказали, что не бывает ПОМУ без тканевой аномалии. Ни в одном случае авторами не было выявлено нормального строения стенки мочеточника. В 60% случаев ими установлена массивная коллагенизация дистального отдела мочеточника длиной 3-4 см. В оставшихся 40% наблюдений выявлена гипертрофия циркулярных мышечных волокон устья мочеточника, фиброэпителиальная эмбриональная дисплазия и тотальная эмбриональная дисплазия. Кроме тканевой дисплазии авторы установили порочное развитие сосудов в подслизистом слое мочеточника со значительным расширением диаметра артерий по сравнению с венами. При гистометрии подслизистого слоя стенки мочеточника общая поверхность артериального русла в разы превышала аналогичный показатель по сравнению со строением стенки мочеточника в группе контроля.

С мнением Gregoir W. и Debled G.[42] о том, что не бывает ПОМУ без тканевой аномалии, не согласились McLaughlin A.P. et al. [43]. Они выполнили гистологические исследования дистальных сегментов мочеточников, полученных в процессе хирургического лечения у 32 пациентов с обструктивным МУ. По данным проведенного анализа ими выделены 4 группы результатов гистологического исследования: нормальная структура мочеточника - 5 наблюдений, патологическая ориентация мышечных пучков – 2 наблюдения, интрамуральный фиброз с небольшим количеством или полным отсутствием мышечных волокон – 3 наблюдения, в оставшихся 22 наблюдениях – мышечная атрофия со значительным разъединением мышечных пучков фиброзной тканью.

Близкие к результатам McLaughlin A.P. et al. [43] данные получены Osterhage H. [44]. Он выявил 4 типа гистологических изменений суженного терминального отдела мочеточника. Вариабельность установленных им изменений проявлялась от нормального строения его стенки до мышечной гипоплазии/гипертрофии с повышенным содержанием коллагена, или полного фиброза стенки с истинным сужением просвета. Недостатком данного исследования является то, что автором не проведена оценка и сопоставление найденных морфологических изменений с результатами клинических и интраоперационных исследований.

Врожденный характер изменений стенки мочеточника доказан и в исследовании G. Debled [45]. Он сравнил качественные и количественные изменения стенки мочеточника у пациентов с врожденным и приобретенным МУ. Врожденные аномалии характеризовались различными вариантами изменений структуры мышечных, соединительнотканых и эластических элементов с выраженной дезориентацией мышечных пучков.

При приобретенной обструкции в стенке терминального отдела мочеточника выявлялись преимущественно явления хронического уретерита, отек подслизистого слоя и проявления склеротического характера. Количественные соотношения врожденных и приобретенных изменений были многовариантны и определяли вид и тяжесть патологии.

На протяжении многих лет структуру патологических изменений в стенке мочеточника при первичном МУ с использованием электронной микроскопии исследовали Hanna et al. [14,36]. Ими выявлено наличие избытка прослоек коллагена между и вокруг мышечных пучков, а также группы патологически измененных мышечных клеток, расположенных между коллагеновыми прослойками. По их мнению, эти изменения обуславливали функциональную неполноценность мышечного аппарата мочеточника и неспособность к адекватной перистальтике в пораженном сегменте.

Другое представление на изучаемую проблему внесли Tokunaka S. и Koyanagi T. [46]. В 1982 году они доказали, что в патогенезе МУ наряду со структурными аномалиями стенки мочеточника большое значение отводится морфологическому, а следовательно и функциональному состоянию околочеточниковой оболочки Валдейера. У пациентов с неретрофлексующим МУ околочеточниковая оболочка оказалась утолщенной, что дополнительно усугубляло нарушения проходимости мочеточника. При этом структурные изменения в стенке мочеточника могут локализоваться как в суженном сегменте мочеточника с преобладанием в большинстве случаев циркулярно-ориентированных мышечных волокон по сравнению с волокнами продольной ориентации, так и в вышерасположенной, дилатированной части мочеточника, где мышечные волокна разобщены и расположены в больших объемах соединительной ткани по сравнению с нормой.

Исследователи Lee B.R. et al. [47], провели морфометрический анализ специально окрашенных гистологических срезов мочеточника для определения соотношения коллаген/гладкая мускулатура у детей 3 групп: с обструктивным МУ, с ретрофлексующим МУ и мочеточниками из группы контроля (без ВПР МС). Цифровая обработка видеоизображения для определения удельных площадей, занимаемых в срезах

мочеточника коллагеном и гладкой мускулатурой, проводилась с использованием специально разработанной компьютерной программы. Установлено статистически достоверное различие в соотношении коллаген/гладкая мускулатура у детей трех групп, которое для группы контроля составило 0,52, у пациентов с ПОМУ – 0,78 и у пациентов с ПМР -1,99.

В последние десятилетия исследователи, работающие в различных областях медицины, уделяют повышенное внимание изучению обменных процессов в соединительной ткани [48,49]. Она составляет строю практически всех органов, и ее типоспецифичность и функция структур, ответственных за ее развитие в каждом отдельно взятом органе, активно влияют на функциональные возможности органов и систем организма. А.А.Демидовым [48] при исследовании биоптатов из стенки ПУС детей с динамическим и органическим вариантами ПОМУ установлены особенности цитоархитектоники и степень выраженности склеротических изменений в стенке мочеточника в зависимости от патологии. Доказано, что для принятия обоснованного решения по методу лечения (консервативное или хирургическое) функциональные методы обследования почек и мочевых путей необходимо дополнять данными специальных исследований крови и мочи (ацетилирующая способность печени, активность ксантиноксидазы и супероксиддисмутазы, уровень церрулоплазмينا, выраженность селективной аминокислотурии и гидроксипролинурии), которые косвенно могут отражать тяжесть тканевых нарушений в дистальном сегменте мочеточника. Hofmann J. et al. [50] сообщают о повышенном уровне ацетилхолинэстеразы в стенке юкставезикального сегмента мочеточника пациентов с обструктивным МУ. По мнению Москаленко В.З. в основе врожденного порока у детей с ПОМУ лежит нарушение морфогенеза мочеточника, заключающееся в неадекватно чрезмерном развитии межуточной соединительной ткани. По его данным существенных нарушений структуры мышечной ткани не выявлено [51].

Большой опыт хирургического лечения первичных форм МУ у детей представлен А.Л. Ческис с соавторами [52]. Ими прооперированы 202 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 14 лет на 261 ПУС с различными формами первичного МУ. Рефлексирующий МУ диагностирован у 147 детей, нереклексирующий - у 94, МУ в сочетании с уретероцеле – у 20. Гистологические исследования резецированных дистальных сегментов мочеточников выполнены у всех пациентов и показали однотипные качественные структурные изменения соединительнотканной основы всех оболочек и мышечного аппарата. Соединительная ткань, как правило, избыточно развита, со склеротическими изменениями различной интенсивности и распространенности – от мелкоочаговых или более диффузных до картины так называемого «фиброзного блока». Изменения

мышечного аппарата характеризовались преимущественно гипоплазией мышц, нередко с нарушением миоархитектоники в виде неправильной ориентации мышечных пучков и неравномерного их расположения по длине окружности. Количественное соотношение соединительная ткань/мышечный аппарат было различным в зависимости от вида ВПР. По их данным степень нарушения уродинамики находилась в прямой зависимости от тяжести и формы дисплазии мочеточника, что подтверждалось при анализе и сопоставлении клинико-рентгенологических данных с данными гистологических и интраоперационных исследований.

В 1998 году Dixon J.S. et al. [53] показали иную тканевую причину в развитии ПОМУ. У трех пациентов с ПОМУ эктопированного мочеточника в его дистальной части они выявили наличие плотной оболочки из гладкой мускулатуры отделенной от нормально расположенных мышечных пучков продольной ориентации рыхлой соединительной тканью. Этот мышечный слой обладал увеличенным количеством адренергических рецепторов чувствительных к норадреналину, что, по мнению авторов, предположительно явилось причиной спонтанных сокращений, нарушающих уродинамику и приводящих в итоге к развитию МУ.

Совершенно новую теорию по этиопатогенезу МУ предложили Nicotina P.A. et al. [54]. Ими разработана теория о возможной патогенетической роли трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), на процесс матурации (созревания) клеток гладкой мускулатуры мочеточника. Доказано, что этот фактор селективно ингибирует дифференцировку миобластов и специальными методами исследования его можно выявить в мочеточнике плода только в сроки гестации от 11 до 21 недели (позже он не выявляется). Авторы выявили наличие TGF- $\beta 1$ в резецированном материале ПУС у детей с обструктивным МУ в возрасте до 2-х лет, но не выявили у детей старшего возраста оперированных по поводу необструктивных форм МУ. По их мнению, прогрессивное уменьшение этого фактора в течение первых 2-х лет жизни может коррелировать со спонтанным саморазрешением МУ.

В последующих работах других исследователей подтверждена роль TGF- $\beta 1$ и других биологически активных соединений в развитии и прогрессировании обструктивных уropатий у детей [25, 55]. В настоящее время много исследований посвящено изучению роли цитокинов и факторов роста, которые являются ключевыми в процессе эмбрионального и постнатального развития и роста тканей, т.к. они контролируют процессы клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза, продукции и деградации внеклеточного матрикса, участвуют в процессах воспаления, иммуносупрессии и

регенерации тканей.[56 -59]. Леонова Л. В. [58] изучала влияние биологически активных веществ на морфологические изменения в почках и мочеточниках у детей при врожденных обструктивных уропатиях (гидронефрозе, первичном ПМП, первичных формах нерефлексирующего мегауретера). Ею установлено, что многовариантность изменений почек и мочеточников при указанных ВПР обусловлена совокупностью факторов, действующих как в период формирования органов мочевой системы в процессе гестации, так и после рождения ребенка, основными из которых являются такие цитокины и факторы роста/рецепторы как TGF- β 1, васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор некроза опухоли альфа (TNF α), рецептор гепатоцитарного фактора роста (C-met), белки семейства BCL2, миофибробласты и молекулы внеклеточного матрикса(коллаген III и IY, фибронектин).

. В частности повышенный уровень мочевого TGF- β 1 является показателем как диспластических, так и нефросклеротических изменений почек, что позволяет использовать определение уровня данного биомаркера в качестве диагностического показателя морфологического статуса органов мочевой системы и прогностического критерия прогрессирования поражения почек. Положительная динамика снижения уровня мочевого TGF- β 1 после хирургического устранения обструкции мочевых путей указывает на высокую степень резервных возможностей почек и благоприятный прогноз исхода заболевания.

Главной функцией мочеточника, включая ПУС, является беспрепятственный транспорт мочи из лоханки в мочевой пузырь [26,30,32,43]. Вопросы о механизме функционирования ПУС, факторах, приводящих к развитию ПОМУ или ПМП постоянно обсуждаются в литературе [12,33,60]. По мнению П.К.Яцыка [61] основной физиологический процесс, лежащий в основе реализации транспортной функции ПУС – преодоление сопротивления внутрипузырного сегмента мочеточника. При этом основное внимание уделяется синхронной перистальтической активности и расслаблению сегментов мочеточника как движущей силе для адекватного продвижения мочи, особенно на уровне внутрипузырного отдела мочеточника. В противоположность вышеуказанному мнению Ю.А.Пытель с соавт.[62] считал, что основное значение в транспорте мочи по мочеточнику принадлежит отсасывающему действию мочевого пузыря. Низкое внутрипузырное давление сохраняется практически до достижения мочевым пузырем максимальной физиологической емкости. В момент функционирования т.н. отсасывающего механизма мочевого пузыря происходит резкое падение тонуса стенки дистального сегмента мочеточника и расширение устья, сокращение циркулярных мышц

вышерасположенного цистоида и, как результат, моча аспирируется в просвет мочевого пузыря, а в дилатированный участок мочеточника легко поступает следующая порция мочи. Кроме вышеуказанного механизма, по их мнению, в ритмической деятельности мочеточника определенное значение играет величина давления в забрюшинном пространстве и активность кавернозоподобных образований, расположенных на границе цистоидов, которым отводится роль динамических сфинктеров между цистоидами мочеточника.

Ведущая роль в выяснении функционального состояния мочевого пузыря и мочеточника имеют уродинамические методы исследования: цистометрия, уретероманометрия, профилометрии, урофлоуметрия, т.к. позволяют оценить адекватность транспорта мочи по мочеточнику и адекватность эвакуаторной функции мочевого пузыря [19,26,63]. С внедрением этих методов исследования в клиническую практику возможности в идентификации причины расширения терминального отдела мочеточника, своевременной диагностике инфравезикальной обструкции или различных дисфункций мочевого пузыря увеличились. В сочетании с данными других методов исследования результаты профилометрии мочеточника позволяют этиопатогенетически обосновать наиболее рациональную программу лечения у детей с МУ [60,64]. С учетом вышеуказанных методов исследования свою классификацию для обструктивных форм МУ, свой взгляд на выбор лечебной тактики предложила В.В.Ростовская [65]. Согласно этой классификации обструктивный МУ может быть органическим и функциональным, а в зависимости от пораженного органа мочевыводящей системы: мочеточниково-зависимым, пузырно-зависимым и смешанным. В самом названии формы МУ заложена идея (направление) патогенетического лечения.

В детском возрасте, особенно до 3-х лет, чаще встречаются функциональные нарушения уродинамики приводящие к развитию функциональной (динамической) обструкции. Это в первую очередь объясняется теорией дисфункции и диспропорции роста органов в соответствии с которой морфофункциональное дозревание отдельных органов и систем организма продолжается после рождения ребенка [28,32,33]. По мнению Е.Л. Вишневого и соавт. [60] формирование зрелого типа мочеиспускания (полное удержание мочи днем и ночью, умение задержать и/или прерывать при необходимости акт мочеиспускания, умение опорожнять мочевой пузырь без предшествующего позыва на мочеиспускание и др.) у ребенка обычно завершается только к 3 – 4 годам жизни. Дозревание органов мочевыделительной системы является нормой, и именно этим

можно объяснить самоликвидацию МУ к 2-3 годам жизни у значительного числа детей с пренатально установленным расширением мочеточника[32,66].

По результатам проведенного анализа можно сделать вывод, что причины формирования ПОМУ у детей пока еще полностью не изучены. В этом плане имеет место явное преобладание фактов над аргументами и это обосновывает важность дальнейших интегральных исследований с участием представителей разных медицинских и биологических специальностей с целью последующей коррекции протоколов обследования и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Паникратов, К.Д. Хронические нарушения уродинамики верхних мочевых путей: (Причины, диагностика, лечение) / К.Д. Паникратов. – Иванова: Талка, 1992. – 272 с.
2. Кириллов В.И., Теблоева Л.Т., Богданова Н.А. Уродинамические расстройства и причины нефропатий детского возраста // Материалы III Рос. конгр. «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», Москва, 26-28 окт. 2004 г. – М., 2004. – С. 234–239.
3. Savanelli A., Baltogiannis D., De Lucia A. et al. Current trend in the diagnosis and treatment of primary non refluxing megaureter // *Ped. Med. Chirurgica.* – 2006. – Vol. 28, № 4-6. – P. 95–100.
4. Antoniou D., Baltogiannis N., Soutis M. et al. Primary non-refluxing megaureter: need for conservative treatment // *Pediatr. Med. Chir.* – 2007. – Vol. 29, № 5. – P. 258–261.
5. Стручкова Н.Ю., Медведев М.В., Юдина Е.В. Анализ пренатальной ультразвуковой диагностики врожденных пороков почек // *Эхография.* – 2001. – № 2. – С. 140–144.
6. Пыков М.И., Гуревич А.И., Труфанова А.В. и др. Детская ультразвуковая диагностика в уронефрологии. – М.: Видар, 2007. – 200 с.
7. Naucok G.B. Management of acute and chronic renal failure in the newborn // *Semin. Neonatolog.* – 2003. – Vol.8, № 4. – P. 325–334.
8. Lemelle J.L., Schmitt M. Which abnormalities prenatally detected require voiding cystourethrogram? // *Arch. Pediatr.* – 2010. – Vol. 17, № 5. – P. 833–835.
9. Гераськин А.В., Мокрушина О.Г., Морозов Д.А. и др. Состояние и перспективы совершенствования хирургической помощи новорожденным с пороками развития // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* – 2009. – № 6. – С. 7–12.
10. Адаменко О.Б., Халепа З.А., Котова Л. Ю. Пренатальная ультразвуковая диагностика врожденных аномалий мочевыделительной системы // *Дет. хирургия.* – 2006. – № 1. – С. 13–16.
11. Keating M.A., Escala J., Snyder H.M. et al. Changing concepts in management of primary obstructive megaureter // *J. Urol.* – 1989. – Vol. 142, № 2, pt. 2. – P. 636–640.
12. Антонов Д.В. Особенности диагностики, лечения и реабилитации детей с врожденными пороками мочевыделительной системы: Автореф. дис ... д-ра мед. наук: 14.00.35 – Уфа, 2005. – 46 с.

13. Hemal A.K., Ansari M.S., Doddamani D., Gupta N.P. Symptomatic and complicated adult and adolescent primary obstructive megaureter – indications for surgery: analysis, outcome, and follow-up // *Urology*. – 2003. – Vol. 61, № 4. – P. 703–707.
14. Hanna M.K. Ureteral structure and ultrastructure. Part V. The dysplastic ureter // *J. Urol.* – 1979. – Vol. 122, № 6. – P. 796–798.
15. Ческис А.Л., Виноградов В.И. Принципы оперативной коррекции пороков развития лоханочно-мочеточникового и пузырно-мочеточникового сегментов у детей // *Урология*. – 2000. – № 2. – С. 34–38.
16. Лопаткин Н.А., Люлько А.В. Аномалии мочеполовой системы: Этиология, патогенез, методы исследования, клиника и диагностика пороков мочеполовой системы. – Киев: Здоров'я, 1987. – 416 с.
17. Исаков Ю.Ф., Ерохин А.П. Классификация аномалий верхних мочевых путей // *Материалы Второго Всесоюзного съезда урологов*. – Киев, 1978. – С. 14–18.
18. Mollard P. Les megaureteres // Mollard P. *Precis d'urologie de l'enfant*. – Paris; New York: Masson, 1980. – P. 41–66.
19. Джавадзаде М.Д., Абдуллаев К.И., Акперов Т.Р. Мегауретер у детей: классификация, этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение // *Азерб. мед. журн.* – 1983. – № 11. – С. 13–20.
20. International Reflux Study in Children: international system of radiographic grading of vesicoureteric reflux // *Pediatr Radiol.* – 1986. – Vol. 105. – P. 15.
21. Simoni F., Vano L., Pizzini C. et al. Megaureter: classification, pathophysiology, and management // *Pediatr. Med. Chir.* – 2000. – Vol. 36, № 4. – P. 15–24.
22. Лопаткин Н.А., Лопаткина Л.Н. Об оперативном лечении нейромышечной дисплазии мочеточников // *Урология и нефрология*. – 1973. – № 3. – С. 25–29.
23. Smith E.D., Cussen L.J., Glenn J.F. et al. Report of the working party to establish an international nomenclature for the large ureter // *Birth Defects Orig. Artic. Ser.* – 1977. – Vol. 13, № 5. – P. 3–8.
24. King L.R. Megaloureter: definition, diagnosis and management // *J. Urol.* – 1980. – Vol. 123, № 2. – P. 222–223.
25. Barratt M., Avner E., Harmon W. *Pediatric nephrology*. – 4th ed. – Lippincott: Williams & Wilkins, 1999. – 1412 p.
26. Лопаткин И.А., Пугачев А.Г. *Детская урология: Руководство*. – М.: Медицина, 1986. – 494 с.
27. Beurton D. Le mega-uretere obstuctif primitif de l'enfant et de l'adulte // *J. Urol.* – 1983. – Vol. 89, № 6. – P. 375–457.
28. Merlini E., Spina P. Primary non-refluxing megaureters // *J. Pediatr. Urol.* – 2005. – Vol. 1, № 6. – P. 409–417.
29. Williams D.I., Hulme-Moir I. Primary obstructive megaureter // *Br. J. Urol.* – 1970. – Vol. 42, № 2. – P. 140–149.

30. Pfister R.C., Hendren W.H. Primary megaureter in children and adults. Clinical and pathophysiologic features of 150 ureters // *Urology*. – 1978. – Vol.12, № 2. – P. 160–176.
31. Fernbach S.K., Maizeis M., Conway J.J. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for fetal Urology // *Pediatr. Radiol.* – 1993. – Vol. 23, № 6. – P. 478–480.
32. Trobs R.B., Heinecke K., Elouahidi T. et al. Renal function and urine drainage after conservative or operative treatment of primary (obstructive) megaureter in infants and children // *Int. Urol. Nephrol.* – 2006. – Vol. 38, № 1. – P. 141–147.
33. Chertin B., Pollack A., Koulikov D et al. Conservative treatment of ureteropelvic junction obstruction in children with antenatal diagnosis of hydronephrosis: lessons learned after 16 years of follow-up // *Eur. Urol.* – 2006. – Vol. 49, № 4. – P. 734–738.
34. Ческис А. Л., Виноградов В. И., Леонова Л. В. и др. Оперативная коррекция первичных нерефлюксирующих форм мегауретера у детей и ее отдаленные результаты // *Урология*. – 2004. – № 2. – С. 59–65.
35. O' Relly P.H. Diuresis renography 8 years later: an update // *J. Urol.* – 1986. – Vol. 136, № 5. – P. 993–999.
36. Hanna M.K., Jeffs R.D., Sturgess J.M., Baskin M. Ureteral structure and ultrastructure. Part II. Congenital ureteropelvic junction obstruction and primary obstructive megaureter // *J. Urol.* – 1976. – Vol.116, № 6. – P. 725–730.
37. Swenson O. A new concept of the pathology of megaureter // *Surgery*. – 1952. – Vol. 32, № 2. – P. 367–371.
38. Bischoff P. Betrachtungen zur genese des megaureters // *Urol. Int.* – 1961. – Vol. 11. – P. 257–286.
39. Notley R.G. Electron microscopy of the primary obstructive megaureter // *Br. J. Urol.* – 1972. – Vol. 44, № 2. – P. 229–234.
40. Tanagho E.A., Smith D.R., Guthrie T.H. Pathophysiology of functional ureteral obstruction // *J. Urol.* – 1970. – Vol. 104, № 1. – P. 73–88.
41. Tanagho E.A. Intrauterine fetal ureteral obstruction // *J. Urol.* – 1973. – Vol. 109, № 2. – P.196–203.
42. Gregoir W., Debled G. The etiology of congenital reflux and primary megaureter // *Urol. Int.* – 1969. – Vol. 24, № 2. – P. 119–134.
43. McLaughlin A.P., Pfister R.C., Leadbetter W.F. et al. The pathophysiology of primary megaureter // *J. Urol.* – 1973. – Vol. 109, № 5. – P. 805–811.
44. Osterhage H.R. Kontroverse aspekte zur Genese des Megaureters // *Urologe A.* – 1985. – Vol. 24, № 4. – P. 198–201.
45. Debled G. L'anatomic pathologique de l'uretere dilate // *Acta Urol. Belg.* – 1975. – Vol. 43, № 3. – P. 301–312.
46. Tokunaka S., Koyanagi T. Morphologic study of primary nonreflux megaureters with particular emphasis on the role of ureteral sheath and ureteral dysplasia // *J. Urol.* – 1982. – Vol. 128, № 2. – P. 399–402.
47. Lee B.R., Silver R.I., Partin A.W. et al. A quantitative histologic analysis of collagen subtypes: the primary obstructed and refluxing megaureter of childhood // *Urology*. – 1998. – Vol. 51, № 5. – P. 820–823.

48. Демидов А.А. Критерии тяжести стеноза терминального отдела мочеточника при мегауретере у детей и показания для дифференцированного хирургического лечения: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.35. – М., 1997. – 24 с.
49. Краснова Е.И., Дерюгина Л.А., Нестерова Е.М. Анализ неспецифических маркеров деградации соединительной ткани у детей с врожденным нерефлюксирующим мегауретером // Материалы второго съезда детских урологов-андрологов России, Москва, 19-20 февр. 2011 г. – М., 2011. – С. 42–43.
- 50 Hofmann J., Friedrich U., Hofmann B., Grabner, R. Acetylcholinesterase activities in association with congenital malformation of the terminal ureter in infants and children // *Z. Kinderchir.* – 1986. – Vol. 41, № 1. – P. 32–34.
- 51 Москаленко В.З. Обструкция мочеточников при пороках их развития у детей: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – М., 1987. – 27 с.
52. Ческис А.Л., Виноградов В.И., Тульцев А.И., Хамзе Ю. Коррекция первичного мегауретера у детей. Отдаленные результаты // *Урология.* – 1994. – № 2. – С. 9–13.
53. Dixon J.S., Jen P.Y., Yeung C.K., Gosling J.A. The vesico-ureteric junction in three cases of primary obstructive megaureter associated with ectopic ureteric insertion // *Br. J. Urol.* – 1998. – Vol. 81, № 4. – P. 580–584.
54. Nicotina P.A., Romeo C., Arena F., Romeo G. Segmental upregulation of transforming growth factor-beta in the pathogenesis of primary megaureter. An immunocytochemical study // *Br. J. Urol.* – 1997. – Vol. 80, № 6. – P. 946–949.
55. Diamond J.R., Ricardo S.D., Klahr S. Mechanisms of interstitial fibrosis in obstructive nephropathy // *Semin. Nephrol.* – 1998. – Vol. 18, № 6. – P. 594–602.
56. Klahr S. Obstructive nephropathy // *Kidney Int.* – 1998. – Vol. 54, № 1. – P. 286–300.
57. El-Sherbiny M.T., Mousa O.M., Shokeir A.A. et al. Role of urinary transforming growth factor-beta concentration in the diagnosis of upper urinary tract obstruction in children // *J. Urol.* – 2002. – Vol. 168, № 4. – P. 1798–1800.
58. Леонова Л.В. Патологическая анатомия врожденных обструктивных уropатий у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.35. – М., 2009. – 54 с.
59. Payabvash S., Kajbafzadeh A.M., Tavangar S.M. Myocyte apoptosis in primary obstructive megaureters: the role of decreased vascular and neural supply // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 178, № 1. – P. 259–264.
60. Вишневский Е.Л., Лоран О.Е., Вишневский А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. – М.: ТЕРРА, 2001. – 96с.
61. Яцык П.К. Нарушения уродинамики в мочеточниково-пузырном сегменте у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.35. – М., 1979. – 31с.
62. Пытель Ю.А., Борисов В.В., Симонов В.А. Физиология человека. Мочевые пути. – М.: Высш. шк., 1986. – 270 с.
63. . Schewe J., Brands F.H., Pannek J. Voiding dysfunction in children: role of urodynamic studies // *Urol. Int.* – 2002. – Vol. 69, № 4. – P. 297–301.

64. Бабанин И.Л. Обоснование и эффективность эндохирургического лечения обструктивного мегауретера у детей: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00. 35. – М., 1997. – 26 с.
65. Ростовская В.В. Варианты нарушения уродинамики мочеточника при обструктивном мегауретере у детей и их значение в дифференцированном подходе к консервативному и хирургическому лечению: Автореф. дис. ... канд .мед. наук: 14.00.35 – М.,1991. – 26с.
66. Gimpel C., Masioniene L., Djakovich N. et al. Complications and long-term outcome of primary obstructive megaureter in childhood // *Pediatr. Nephrol.* –2010. – Vol. 25, № 9. – P. 1679–1686.