

На правах рукописи

ТАРАСОВА Дарья Сергеевна

**ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА
ПРИ ПАТОЛОГИИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ
У ДЕТЕЙ С АНОРЕКТАЛЬНЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ**

Автореферат

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.11 – Детская хирургия

Москва – 2021 год

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

Морозов Дмитрий Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Официальные оппоненты:

Зоркин Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, начальник Центра детской урологии и андрологии, заведующий урологическим отделением с группами репродуктологии и трансплантации, и.о. руководителя отдела трансплантации органов детям, главный научный сотрудник ФГАУ «НМИЦ Здоровья Детей» Минздрава России.

Наливкин Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор курса хирургии при кафедре хирургии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ Московской области «Московский областной научно – исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Ведущая организация: ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «11» ноября 2021г. в 12 час. на заседании диссертационного совета 21.3.054.01 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19/2 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России <http://www.rmaro.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 года.

**Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор**

Зыков Валерий Петрович

Актуальность

Сочетанные пороки развития МВП с АРМ регистрируются у 50 - 70% пациентов [Merwe E.V., Cox S.S. 2017], что повышает риск возникновения и персистенции инфекционно – воспалительного процесса в мочевых путях с трансформацией в латентные и субклинические формы. Данные тенденции у пациентов с АРМ обусловлены рядом факторов: контаминацией мочевого тракта кишечной флорой при свищевых формах мальформации; анатомической или функциональной обструкцией мочевых путей [Поддубный И.В. и соавт., 2018, Мокрушина О.Г., Разумовский А.Ю. и соавт., 2018, Новожилов В.А., Козлов Ю.А. и соавт., 2019, Oh C., Youn J.K., Han J.W. et al. 2020]; наличием пороков развития дистального отдела позвоночника и спинного мозга, уродинамическими нарушениями в результате послеоперационных морфофункциональных изменений нижних мочевых путей; лимфогенным инфицированием кишечной флорой; нарушением колодинамики при колостазе, запорах, недержании кала [Зоркин С.Н.и соавт., 2020, Ghorbanpoor M., Dehvan B. et al. 2018, Ishimaru T., Kawashima H., Hayashi K. et al. 2020]. Верификация латентного течения хронического воспаления в МВП, практически не имеющего клинических проявлений, является проблематичной до настоящего времени [Захарова И.Н., Османов И.М., Касьянова А.Н., 2019]. Ограничено число научных исследований, посвященных проблемам ранней диагностики и прогнозирования течения ИМВП при АРМ, выбора персонифицированной тактики ведения пациентов с сочетанной патологией [Buyukbese Sarsu S., Parmaksiz M.E., Cabalar E. et al. 2016, Miyake Y., Koga H., Lane G.J., et al. 2020]. Пристального внимания исследователей и клинических специалистов требуют вопросы, касающиеся ведения пациентов с АРМ и латентным течением инфекции МВП в связи с высоким риском возникновения и прогрессирования нефросклероза или почечной недостаточности [Stein R., Dogan H.S. 2015].

Степень разработанности темы

Мировое сообщество детских хирургов, колопроктологов четко определило методологию диагностики, выбора тактики и хирургического лечения АРМ [Новожилов В.А, 2001; Bischoff A., Frischer J., 2014; Peña A., 2016; Аверин В.И. и соавт, 2015; Поддубный И.В., 2019]. Однако достичь хороших анатомо-функциональных результатов хирургии АРМ удается не у всех детей [Щапов Н.Ф., Мокрушина О.Г., Гуревич А.И., 2014; Bracale U., Melillo P., Lazzara F., 2015]. Осложняет ситуацию развитие ИМВП на этапах лечения пациентов с АРМ [Maerzheuser S., Jenetzky E., Zwink N., 2011],

поэтому требуется обоснование лечебно-диагностической тактики у этой категории больных.

Персистенции воспаления в МВП способствуют травматические повреждения уретры, шейки мочевого пузыря в ходе аноректопластик, формирование вторичных дивертикулов уретры, ее стенозов или стриктур [López P.J., Guelfand M., Angel L., 2010, Jung S.M., Lee S.K., Seo J.M., 2013]. Нарушение уродинамики нижних МВП определяет риски хронической болезни почек, частота послеоперационной дисфункции мочевого пузыря составляет 10 – 55% [Stenström P., Sandelin H., Emblem R., 2016]. Требуется обоснование методов объективной оценки и прогнозирования течения латентного воспаления в МВП.

Цель исследования: научно обосновать выбор лечебно-диагностической тактики при патологии мочевыделительной системы у детей с аноректальными мальформациями на основе молекулярной диагностики хронического пиелонефрита и математического моделирования.

Задачи исследования:

1. Установить на основе стандартного комплекса методов исследования частоту и варианты сочетанных пороков мочевыделительной системы, а также нейрогенных нарушений мочеиспускания, характер и особенности течения хронического пиелонефрита в ходе коррекции АРМ у детей.
2. Выявить факторы риска развития хронического пиелонефрита у детей с вариантами хирургической коррекции АРМ, кишечными стомами, бужированием ректальных свищей до операции, нарушениями мочеиспускания и сочетанной патологией спинного мозга по данным клинико-урологического обследования и математического моделирования.
3. Обосновать способ ранней регистрации латентной формы хронического пиелонефрита у детей с АРМ на основании анализа изменения содержания провоспалительных (IL-1 β , IL-6, IL-8 и MCP-1), противовоспалительных (IL-10) и проангиогенных (VEGF) цитокинов в моче у детей с АРМ в динамике хронического пиелонефрита.
4. Создать алгоритм диагностики ИМВП и выбора тактики на этапах хирургического лечения детей с АРМ, а также при диспансеризации на основе математического моделирования, анализа результатов клинического и лабораторного исследований.

Научная новизна

Впервые установлены частота и варианты ИМВП в зависимости от формы АРМ, этапа хирургического лечения, наличия сочетанных пороков МВС, спинного мозга, дистального отдела позвоночника, НДМП на основании клинического ретроспективного исследования.

Впервые на основе математического моделирования определены ключевые факторы риска развития ХП и прогрессирующего снижения функции почек у пациентов с АРМ в зависимости от формы аноректального порока, сочетанной патологии МВС, спинного мозга, дистального отдела позвоночника, типа НДМП, а также варианта хирургического лечения АРМ.

Впервые установлены закономерности изменения биомаркёров воспаления в моче и сыворотки крови в динамике течения ХП у пациентов с АРМ, подтверждена значимость их определения в ранней диагностике и прогнозировании развития латентного воспалительного процесса в МВП у пациентов с АРМ.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе исследования установлено, что значимыми факторами развития ИМВП у пациентов с АРМ являются: ректо - урогенитальные соустья, носительство кишечной стомы, сочетанная патология МВС, спинного мозга, дистального отдела позвоночника, НДМП. Выявлено, что при ректо - урогенитальных соустьях частота ИМВП не различается в зависимости от вида кишечной стомы.

Разработанная на основе математического моделирования прогностическая модель, позволила выявить у пациентов с АРМ сочетание факторов наиболее значимых в генезе развития ХП и прогрессирующего снижения функции почек.

На основе результатов определения биомаркеров воспаления в моче и сыворотки крови в динамике течения ХП у пациентов с АРМ установлено, что мониторинг цитокинов, представляет собой новый подход к оценке активности воспалительного процесса в МВП и персонализированной стратегии лечения пациентов с сочетанием урологической патологии и АРМ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Инфекция мочевыводящих путей манифестирует у каждого третьего пациента с аноректальными мальформациями, более часто при сочетанных пороках мочевыводящих путей, мочекишечных соустьях.
2. Комплексное уронефрологическое обследование, включая математическое моделирование, позволяет определить факторы риска развития хронического пиелонефрита при аноректальных мальформациях.
3. У пациентов с АРМ в сочетании с патологией мочевыделительной системы, хроническим пиелонефритом, высокие концентрации цитокинов мочи до и после проведения антибактериальной терапии могут свидетельствовать о латентном воспалении. Мониторинг цитокинов – основа персонализированной стратегии диагностики и лечения детей с сочетанными патологиями МВС и АРМ, совместно с нефрологами.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности результатов и обоснованность выводов исследования обеспечена использованием в работе: современных и общепринятых методов, адекватных поставленной цели и задачам; сертифицированных реактивов и оборудования; методов статистического анализа, соответствующих дизайну исследования; обсуждением результатов исследования на международных и всероссийских научных конференциях; публикацией результатов исследования в ведущих рецензируемых научных журналах.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: I Съезде детских хирургов России (в рамках конкурса молодых ученых на соискание Премии им. профессора В.М.Державина), Москва, 2015 год. Работа удостоена Диплома III степени; Европейском Конгрессе детских хирургов (EUPSA Congress), Slovenia, 2015; International Meeting of the Pediatric Colorectal Club (PCC25), Tokyo, Japan, 2019; Pediatric Colorectal Club, 26th international meeting, Belgrade, Serbia, 2019; I Съезде детских хирургов стран Центральной Азии и I Съезде детских хирургов Казахстана (в рамках конкурса молодых ученых), Алма - Ата, Казахстан, 13-14.06.2019. Работа удостоена Диплома I степени;

V Форуме детских хирургов России с международным участием (в рамках конкурса молодых ученых на соискание Премии им. профессора В.М. Державина), Уфа, 3-5.09.2019 Работа удостоена Диплома II степени; XXVI Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2020», Санкт-Петербург, 26-27.03.2020. Работа отмечена Дипломом «За оригинальность научной идеи».

Обсуждение диссертационной работы состоялось на совместном заседании отдела детской хирургии НИИ Клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (руководитель – проф. Розин В.М.) и кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 3 от 18.03.2021). Диссертация обсуждена совместно Проблемной комиссией по колопроктологии и Проблемной комиссией по детской урологии Научного Совета Российской Ассоциации детских хирургов. Исследовательская работа принята к сведению и одобрена этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 20-20 от 15.07.2020.

Публикации

По теме диссертации **опубликовано 15 научных работ**, из них 7 журнальных статей (4 – в журналах, индексируемых в базе SCOPUS), одна глава в коллективной монографии.

Внедрение результатов исследования

Практические рекомендации, изложенные, в данной исследовательской работе внедрены в работу ГБУЗ «Детская Городская Клиническая Больница №9 им. Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения Москвы (главный врач – д.м.н., проф. Корсунский А.А.). Научные положения диссертации включены в учебную программу дисциплины «Детская хирургия» для студентов педиатрического факультета на кафедре детской хирургии и урологии - андрологии им. Л.П. Александрова (зав. кафедрой - д.м.н., проф. Морозов Д.А.) ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ректор - академик РАН, проф. Глыбочко П.В.), а также используются при подготовке ординаторов по специальности «Детская хирургия».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.19 «Детская хирургия». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности 14.01.19 «Детская хирургия», конкретно пунктам: п.2 - разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики заболеваний, травм и пороков развития»; п.3- экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней детского возраста и внедрение полученных данных в клиническую практику; п.4 - разработка методов диспансеризации, реабилитации, программ этапного лечения пороков развития и хирургических заболеваний у детей (последствия родовой и других травм, пороков развития и заболеваний), разработка комплексных программ преемственности лечения заболеваний со специалистами, занимающимися лечением взрослых.

Личный вклад автора

Автором лично определены цель и задачи исследования, методика, разработан дизайн, выполнены обобщение и анализ результатов исследования, научно обоснованы выводы и практические рекомендации (вклад 100 %). Доля участия автора в сборе и обработке статистического материала – 90 %. В целом вклад автора составляет 95 %.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 247 страницах, содержит 41 таблицу и 33 рисунка, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов

исследования, трех глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 68 источников на русском и 177 — на английском языке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено у 291 пациента с АРМ в возрасте от 1 суток до 17 лет, 166 (57%) мальчиков, 124 (42.6%) девочек, одного ребенка с клоакой (0.34%) и сочетанным 46ХУ-нарушением формирования пола. Дети находились на стационарном лечении и диспансерном наблюдении в период с 1989 по 2020 гг. Работа включала ретроспективную и проспективную части (рис. 1).

I. Ретроспективный анализ - 185 пациентов с АРМ
<ul style="list-style-type: none"> - структура патологии МВС - значение мочекишечных соустьев - значение сочетанных пороков МВС - патология спинного мозга и нейрогенные дисфункции мочевого пузыря - значение кишечных стом - влияние хирургической коррекции АРМ
II. Проспективный анализ – 106 пациентов с АРМ
<ul style="list-style-type: none"> - урологическое обследование 106 пациентов, поиск закономерностей - математический анализ и создание модели - углубленное урологическое обследование 40 пациентов с АРМ и пиелонефритом - исследование биомаркеров у 40 пациентов
III. Создание алгоритма диагностики и выбора тактики лечения АРМ с ИМВП

Рисунок 1. Дизайн исследования

Методы обследования

Уронефрологическое обследование включало стандартный комплекс клинично– лабораторных и инструментальных методов: общий анализ мочи с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам (n=106); УЗИ мочевого пузыря с доплерографией (n=106); рентгеноконтрастные методы обследования (микционная цистуретрография (n=27), экскреторная урография (n=19), компьютерная томография (n=18) выполнены по стандартным методикам; исследование функционального состояния почек методом динамической нефросцинтиграфии (n=23) с использованием радиофармпрепарата ДТПА-Тс (Пентатех); эндоскопическое исследование МВС (эндоскопия синуса клоаки (n=11), цистоуретроскопия (n=20).

Методика математического моделирования

Математическое моделирование выполнено с целью прогнозирования ХП и прогрессирующего снижения функции почек у пациентов с АРМ. Математическая модель на основе метода логистической регрессии построена на базе программного комплекса Math CADС+. Нейросеть с «деревом решений» построена на базе пакета Skippy и IBM Data Science experience на языке Python. В основу исследования положены данные проспективного углубленного анализа МВС у 106 детей.

Методика определения биомаркеров в сыворотке крови и моче

Для оценки степени активности воспалительного процесса в МВП у 54 детей с АРМ и без, в динамике ХП, выполнили определение в моче и крови: *провоспалительных цитокинов*: IL-1 β , IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли альфа (TNF α), растворимого рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA), прокальцитонина (P), моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1); *противовоспалительных цитокинов*: IL-10; *проангиогенного фактора* (VEGF). Дополнительно в сыворотке крови исследовали уровни маркера активации воспалительного процесса - высокочувствительного С-реактивного белка (CRP). *Первая группа*- 40 детей, у которых АРМ сочетались с ХП в фазе обострения на фоне врожденных пороков МВС. *Вторая группа* - 14 детей с ХП в фазе обострения без АРМ. Группа контроля - 20 детей с «малой» хирургической патологией (паховая, пупочная грыжа). Биомаркеры сыворотки крови и мочи определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с наборами Вектор-Бест, (Новосибирск, Россия), на иммуноферментном анализаторе StatFax 2010 (StatFax, США). Исследование биомаркеров определяли в 3 точках: при поступлении в стационар, до начала антибактериальной терапии (1 точка, обострение пиелонефрита), через 5-7 дней от начала лечения (2 точка, стихание воспалительного процесса), через 1,5 месяца после лечения (3 точка, клинико-лабораторная ремиссия).

Статистическая обработка данных

Математический и статический анализ результатов обследования пациентов выполнены с использованием пакетов прикладных программ Statistica 7.0 for Windows корпорации StarSoft–Russia, Microsoft Office Excel, 2007

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сочетанные пороки мочевыделительной системы, нейрогенные нарушения уродинамики и хронический пиелонефрит при аноректальных мальформациях у детей. При анализе структуры АРМ (n=291) установлено преобладание свищевых форм (n=219, 75.2%), в частности ректо - уrogenитальных соустьей, которые выявлены у каждого второго пациента

(n=145, 48.9%). Превалировали вестибулярные (n=55, 18.6%), уретральные свищи (n=43, 14.7%) и врожденные персистирующие клоаки (n=21, 7.2%). Значительно реже встречались вагинальные (n=16, 5.4%) и везикальные (n=8, 2.7%) свищи. Редко встречались такие формы ректо-урогенитальных соустьев, как ВРМ I типа (n=1, 0.34%), Н-образный уроректальный свищ в составе MURCS-синдрома (n=1, 0.34%), Н-образный вагинальный свищ (n=1, 0.34%). АРМ без свищей суммарно зарегистрированы у 71 (24.3%) пациента (рис. 2).

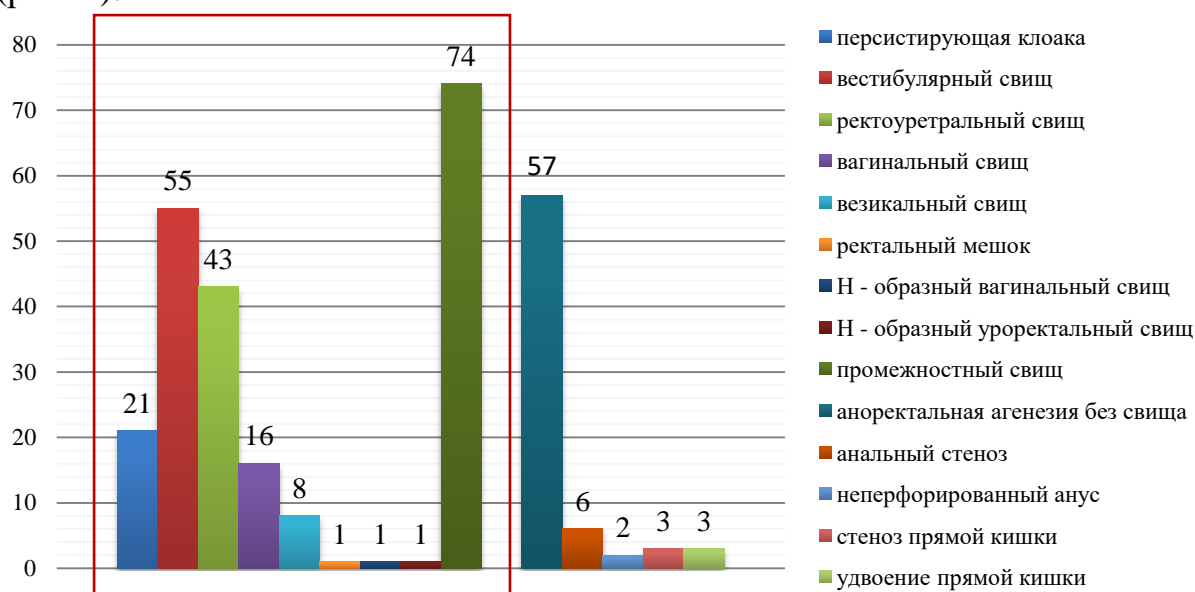


Рисунок 2. Структура аноректальных мальформаций

Различные варианты ИМВП на этапах коррекции АРМ были диагностированы у 29.5% (n=86) пациентов. При свищевых формах АРМ частота инфекции была выше - 33,1% (n=73), достигая 44,8% (n=65) у пациентов с АРМ и ректо-урогенитальными соустьями. Частота ИМВП при ректо-урогенитальных соустьях без сопутствующей патологии МВС (органической или функциональной обструкции) составила 4.8% (n=7). В ситуациях АРМ без свищей ИМВП устанавливалась в 18,3% (n=13). (рис. 3).

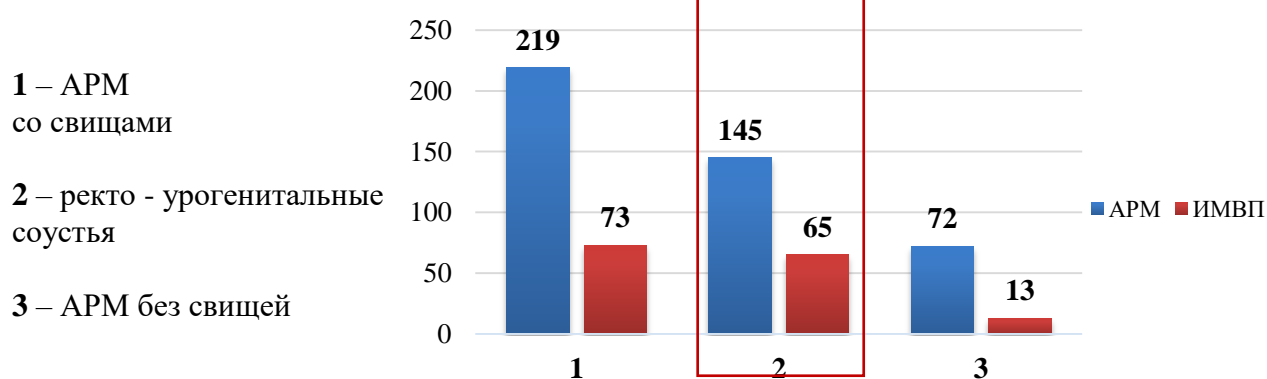


Рисунок 3. Частота ИМВП при различных вариантах АРМ

Сочетанные пороки МВС выявили у 36% (n=105) пациентов. При свищевых формах АРМ их частота составила 40% (n=88), при ректо-

урогенитальных свищах достигала 51,7% (n=75), при АРМ без свища - 23.6% (n=17). Пациенты с везикальными, уретральными свищами, персистирующей клоакой и ректальным стенозом имели ассоциацию с пороками МВС в 65-87.5% наблюдений. При АРМ с вагинальными и вестибулярными свищами частота патологии МВС составила 50% и 30%, соответственно. При редких формах АРМ (стеноз ануса, удвоение прямой кишки, ВРМ I типа, Н-образный вагинальный свищ) не было зарегистрировано сопутствующих пороков МВС, однако у всех этих детей отмечался тот или иной вариант хронической ИМВП. В структуре 105 сочетанных пороков МВС превалировали обструктивные уропатии (ПМР – 27.6% (n=29), гидронефроз 24.7% (n=26)) и агенезия почки 23.8% (n=25). Некоторые нозологии, такие как удвоение, атрезия уретры, атрезия мочеоточника, экстрофия мочевого пузыря встречались в единичных наблюдениях. При сочетании АРМ с патологией МВС у 76.1% (n=80) на этапах коррекции АРМ был отмечен тот или иной вариант ИМВП, преимущественно рецидивирующее течение ХП (рис.4).

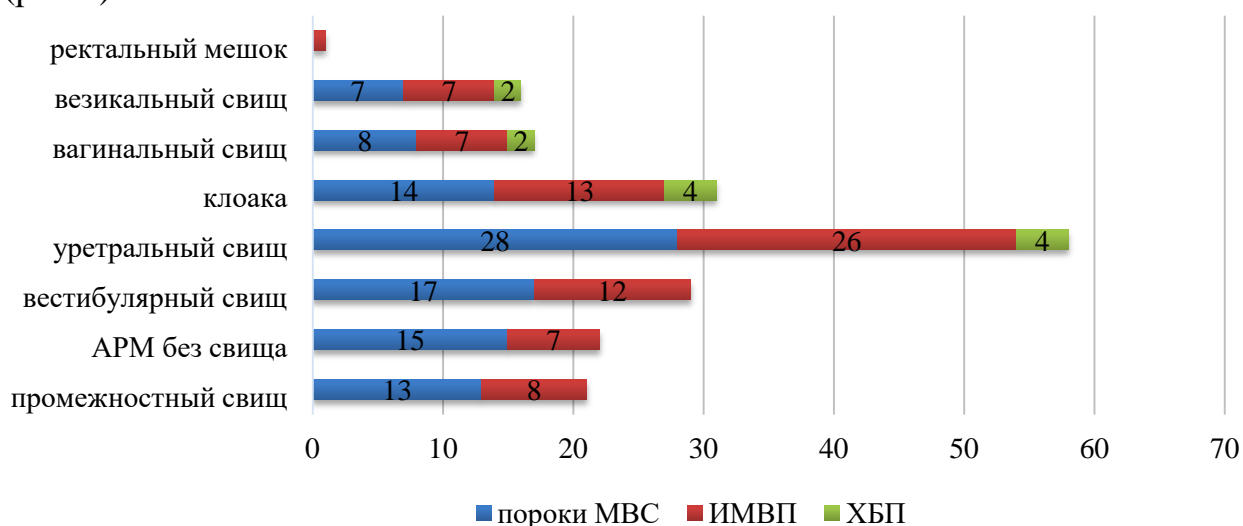


Рисунок 4. Частота сочетанных пороков МВС, ИМВС при различных вариантах АРМ

Сочетанные пороки развития позвоночника выявили у 21,3% (n=62) пациентов. У каждого восьмого ребенка с АРМ (13%, n=38) установлена агенезия копчика. На втором месте по частоте - гипоплазия крестца 8,2% (n=24). Патология грудного (n=4) и поясничного (n=4) отдела позвоночника встречались значительно реже – по 1.3%. Патология спинного мозга выявлена у 10.9% (n=32) детей с АРМ. В структуре сочетанных пороков превалировали различные варианты spina bifida (n=17, 5.8%).

Различные варианты НДМП установили в 21,9% (n=64) наблюдений. У пациентов со свищами в уrogenитальный тракт их частота составила 30 % (n=44), при промежностном свище – 9.4% (n=7) при безсвищевых формах –

18.5% (n=13). Чаще НДМП регистрировали у пациентов с персистирующей клоакой (n=12, 57%), везикальным (n=4, 50%), уретральным (n=18, 41%) и вагинальным свищом (n=5, 31%). При вестибулярном свище только у 9% (n=5) выявлена НДМП. При Н-образном вагинальном свище, уроректальном свище в составе MURCS синдрома, ВРМ I типа не выявлены какие-либо варианты НДМП. Осложнение в виде присоединения ХП выявлено у 56 из 64 пациентов с НДМП, что составило 87.5%.

Инфекция МВС у детей с аноректальными мальформациями – носителями кишечных стом. На этапе носительства кишечной стомы обследовали 42 пациента (до радикальной коррекции порока – 38 детей, после - 4 ребенка). Подавляющему большинству пациентов (n=35) были наложены петлевые стомы (сигмостома n=30, трансверзостома n=4, илеостома n=1). Терминальные стомы на различном уровне наложены 5 детям (илеостома n=1, трансверзостома n=1, сигмостома n=3). Раздельная сигмостомия- 2 пациента. ИМВП на этапе носительства стомы установлена у 52.3% (n=22), среди них подавляющее большинство пациентов имели мочекишечные соустья (n=15), частота ИМВП на носительстве стомы у пациентов данной группы составила - 71%. При ректогенитальных (n=3) и промежностном (n=2) свищах ИМВП встречалась реже – в 30% и 40%, соответственно. При ректальном стенозе обострение ХП отмечено у двух пациентов, в каждом случае была выявлена сочетанная патология МВС. При АРМ без свища ни у одного пациента вне зависимости от наличия патологии МВС не отмечали обострений ИМВП. Таким образом, общая частота ИМВП при АРМ без свища составила 25%. Анализ частоты ИМВП в зависимости от вида кишечной стомы не выявил существенных различий, так при терминальной стоме рецидивы ИМВП были отмечены в 67% наблюдений (4 из 6) ($p < 0,05$), при петлевых стомах – в 48.5% (17 из 35) $p < 0,001$, а при раздельных колостомах - условно, у каждого второго пациента ($p < 0,05$).

Структурно – функциональное состояние МВС у детей с аноректальными мальформациями. Всем пациентам проведён традиционный комплекс обследования в динамике заболевания (до начала антибактериальной терапии (1 точка), через 5—7 дней от начала курса лечения (2 точка) и через 1,5 месяца после лечения (3 точка)).

Первая группа - пациенты с АРМ и ХП (рис. 5). АРМ была полностью скорректирована у 38 пациентов, на этапе носительства кишечной стомы (до коррекции АРМ) – двое, на этапе бужирования неануса (после коррекции АРМ) - 12.

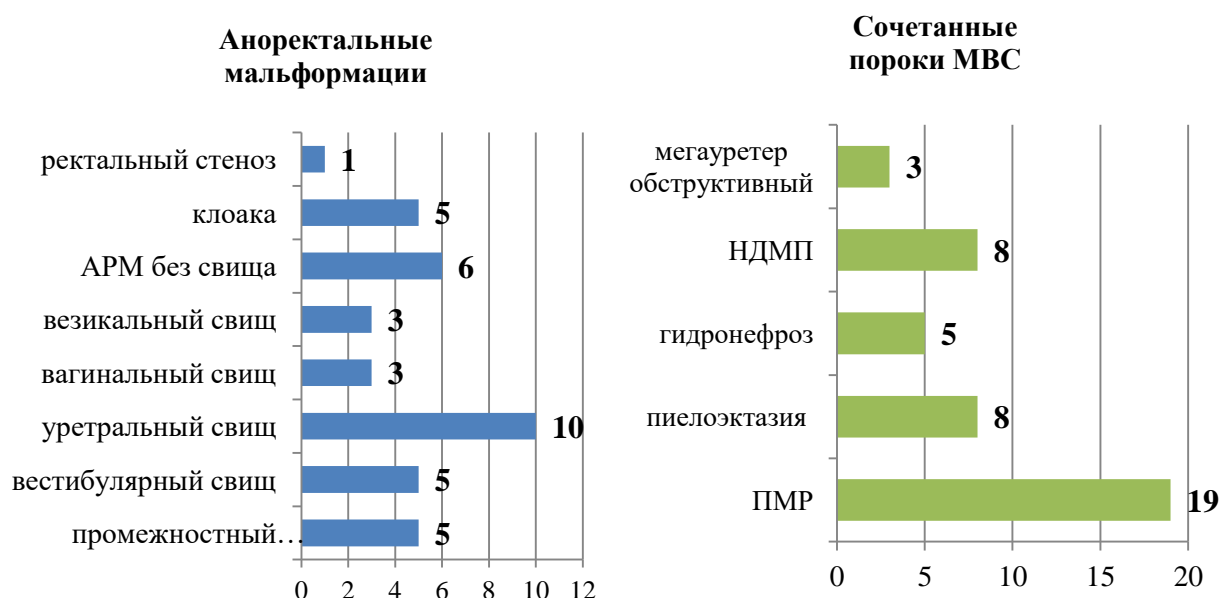


Рисунок 5. Характеристика пациентов первой группы (АРМ +ХП)

Вторая группа - пациенты без АРМ (n=14). Структура патологии МВС: ПМР (12), гидронефроз (1), обструктивный мегауретер (1).

Первая точка исследования(обострение хронического пиелонефрита). При поступлении в стационар у пациентов обеих групп по результатам лабораторного исследования крови и мочи, зарегистрированы воспалительные изменения, свидетельствующие об активной стадии пиелонефрита. (табл. 1)

Таблица 1

Характеристика пациентов в 1 точке исследования

Величина	Группа С Группа контроля	1 группа АРМ + ХП(n=40)	2 группа ХП(n=14)
Возраст (мес)	45 (32-53)	30 (12-72)	36 (20-84)
Температура С°	36.5 (36.3-36.7)	38.2 (38.0-38.5)	38.1 (38.0-38.3)
WBCx 10 ³ /ml	6,3 (5.8-6.6)	11.9 (10.4-12.8)	12.0 (10.6-14.0)
Протеинуриягг/день	0.0	0.4 (0.2-1.0)	0.9 (0.6-1,4)
Пиурия	нет	да	да
Посев мочи	-	+	+

У всех пациентов обеих групп выделена положительная культура мочи. Доминирующий патоген – *Escherichia coli*. Второе место в структуре возбудителей – *Enterococcus faecalis*. Реже выделялись – *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* и другие виды микроорганизмов (рис. 6)

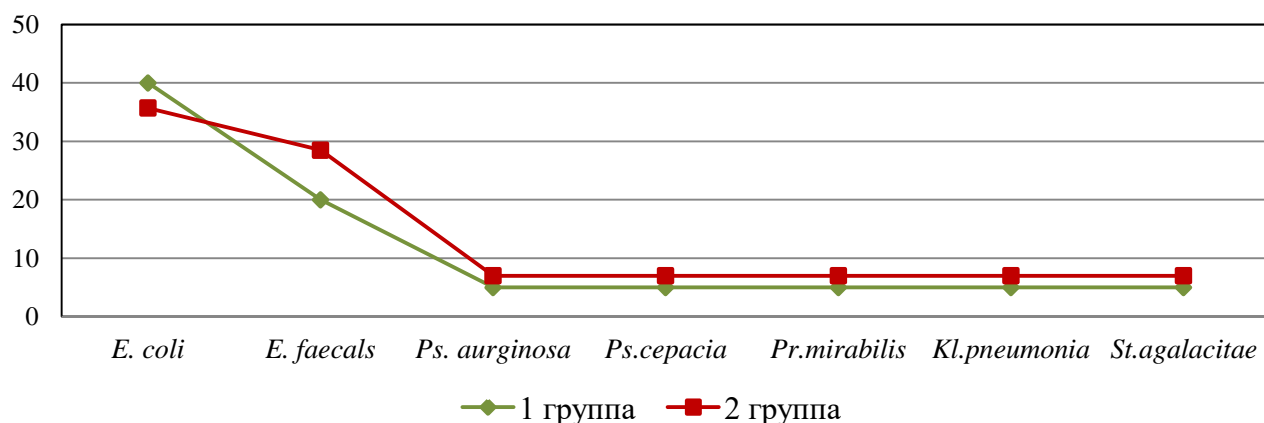


Рисунок 6. Результаты посева мочи

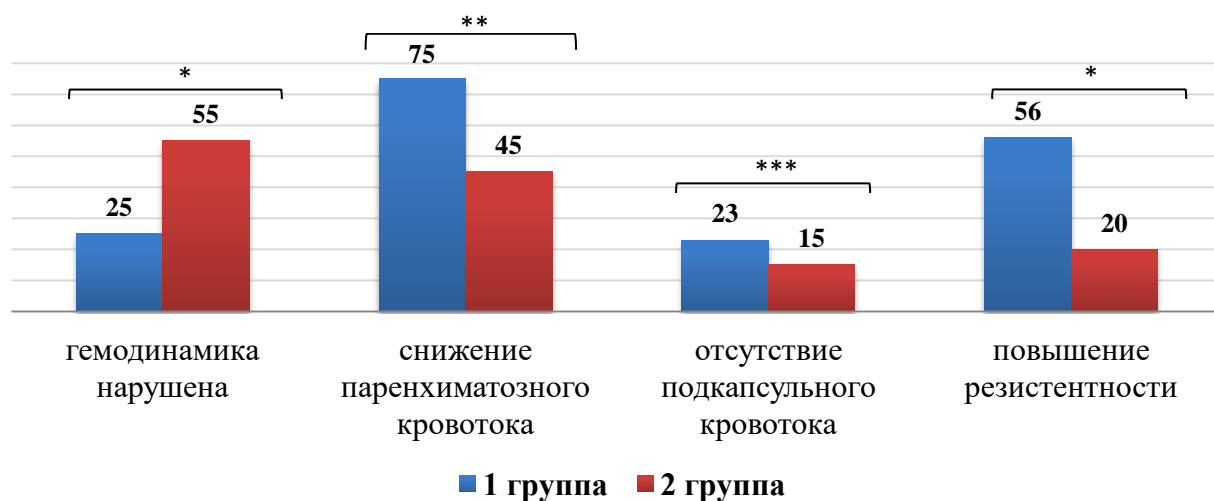
По данным ультразвукового исследования МВС, у пациентов первой группы (n=40) изменения диагностировали в 48 «почечных единицах» (двустороннее повреждение МВП у 8 пациентов). У пациентов второй группы (n=14) - в 20 «почечных единицах» (двустороннее повреждение МВП у 6 пациентов). Выраженных рубцовых изменений почечной паренхимы не выявили ни у одного ребенка (таб. №2).

Таблица 2

Результаты УЗИ МВС в 1 точке исследования у пациентов 1 и 2 групп (n=54).

Группы пациентов		1 группа (n=48)		2 группа (n=20)	
		Абс. число	% от числа почек в группе	Абс. число	% от числа почек в группе
Показатели	Положение почки				
	обычное	44	92	20	100
	дистопия	4	8	-	-
	Удвоение почки	5	10	1	98
Контур	Контур почки				
	ровные	41	85	17	85
	неровные	7	15	3	15
Эхогенность паренхимы	Эхогенность паренхимы				
	обычная	37	77	13	63
	повышенная	11	23	7	27
	пониженная	-	-	-	-
Структура паренхимы	Структура паренхимы				
	однородная	47	98	20	100
	неоднородная	1	2	-	-
	Аплазия почки	1	98	1	98
	Гипоплазия почки	3	6	-	-
	Агенезия почки	6	12		-

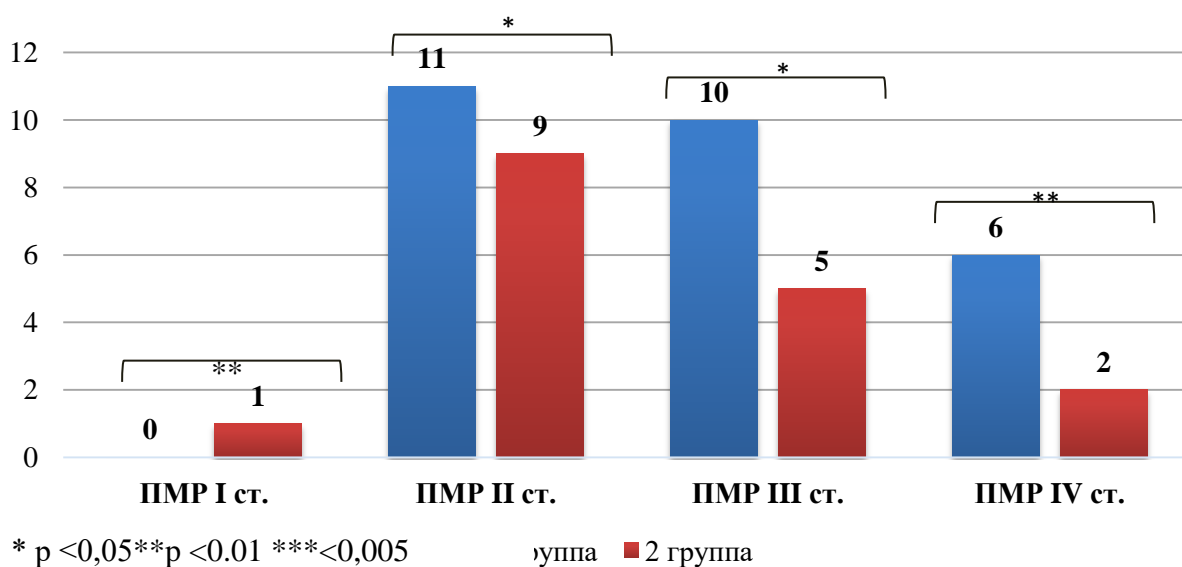
По данным доплерометрического исследования почечных сосудов, изменения кровотока, чаще встречались у пациентов первой группы (с АРМ) ($p < 0,05$) (рис. 7).



* $p < 0,01$, ** $p < 0,05$, *** $p < 0,005$

Рисунок 7. Результаты доплерометрического исследования сосудов почек

Вторая точка исследования (стадия стихания воспалительного процесса). На 5-7 сутки от начала лечения, отмечено купирование клинических симптомов воспаления, нормализация лабораторных показателей. По результатам МЦУГ - ПМР диагностирован в 29 почек у пациентов 1 группы (с АРМ), у пациентов второй группы (без АРМ) - в 17 почек. ПМР высоких степеней диагностировался чаще у пациентов первой группы по сравнению со второй ($p < 0,05$) (рис. 8).



* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,005$

Рисунок 8. Результаты микционной цистуретрографии у пациентов 1 и 2 групп

По результатам оценки данных экскреторной урографии, выявлено снижение секреторной функции в двух почках (6%), эвакуаторной функции в 32 почках (67%) у пациентов первой группы (с АРМ). Во второй группе снижение секреторной функции выявлено в одной почке, снижение эвакуаторной функции – в 12 почках (60%) На основании статической нефросцинтиграфии у пациентов первой группы(с АРМ) в каждой четвёртой почке регистрировались признаки рубцевания (n=12). Патологические изменения паренхимы в большинстве случаев выявлены при комбинации высокой степени рефлюкса (IV-V) и НДМП. У пациентов второй группы (20 почек) рубцовые изменения выявлены в паренхиме четырёх почек (25%).

Третья точка исследования (клинико – лабораторная ремиссия). Спустя 1,5 мес. после лечения, показатели лабораторного исследования крови и мочи у всех пациентов были в пределах нормы. У пациентов обеих групп в диагностированные ранее, патологические изменения почечной паренхимы по данным ультразвукового исследования сохранялись. У пациентов с АРМ в почках сохранялся сниженный паренхиматозный кровоток. Отсутствие подкапсульного кровотока регистрировалось в 12 почках, несмотря на проведённое комплексное лечение. Таким образом, у детей с АРМ в целом, исходно диагностированные гемодинамически значимые нарушения сохранялись независимо от успешности проводимой терапии. У пациентов без сочетанной патологии отметили, что количество почек со сниженным паренхиматозным кровотоком уменьшилось за счёт нормализации гемодинамики в двух почках (у детей до одного года).

Прогнозирование хронического пиелонефрита. Результаты математического моделирования. В исследовании рассмотрен «нелинейный, неоднородный массив данных», каждому пациенту с АРМ соответствовал 21 «несвязанный параметр». Каждому параметру массива присвоен определенный класс:

Статичные параметры	Вариабельные параметры	Параметры, характеризующие значение «РЕЗУЛЬТАТ»
<ul style="list-style-type: none"> - вариант АРМ - сочетанные пороки позвоночника и спинного мозга - патология МВС - НДМП - наличие запора 	<ul style="list-style-type: none"> - вид оперативного вмешательства - бактериурия - лейкоцитурия - вид бактерии и её титр - патология нижних мочевыделительных путей 	<ul style="list-style-type: none"> - наличие пиелонефрита в анамнезе - дефицит размера почки - креатинин - мочевины

Первичная оценка данных проведена с использованием метода логистической регрессии. После чего на основании полученных данных, построена модель на основе, многослойных нейронных сетей которая, включала «11 переменных» (вариант АРМ, наличие ХП в анамнезе,

сочетанная патология МВС, позвоночника, спинного мозга, тип НДМП и патологические симптомы со стороны нижних мочевыделительных путей (энурез, дневное недержание мочи), толщина паренхимы почки, «возрастной дефицит» размера почки, остаточная моча, уровень креатинина, вид хирургического вмешательства) и один скрытый слой из 9 нейронов. При обучении нейронной сети на преобразованном массиве модель, верно распознавала 84,76% случаев (чувствительность сети - 0,81; специфичность – 0,88).

На основе многослойных нейронных сетей установили, что наибольший риск развития ХП и прогрессирующего снижения функции почек, имеют пациенты с сочетанием следующих параметров:

I. АРМ типа: «Клоака или уретральный свищ» /Нейрогенная дисфункция типа: «Гипорефлекторный мочевой пузырь» /Операция типа: «заднесагиттальная аноректопластика по А. Рена» - максимальный риск 31%. Значение параметра «Хронический пиелонефрит в анамнезе» и связанных с ним параметров «Бактериурия» и «Лейкоцитурия» минимально влияли на значение переменной «Результат». Значимыми факторами, повышающими риски формирования хронического поражения почек, в рамках параметра - сочетанная патология МВС стало наличие «Уретерогидронефроза» – доказанное повышение риска на 7%.

II. Нейрогенная дисфункция типа: «Гиперрефлекторный мочевой пузырь» /АРМ типа «Промежностный/Вагинальный/Везикальный свищ» - имеют высокий риск снижения функции почки (от 66% до 97%). В дополнение у всех детей данной группы отмечались запоры. Факторами, повышающими риски, стала - сочетанная патология МВС: «Уретерогидронефроз» – до 11%.

III. Сочетанная патология МВС типа «Пузырно-мочеточниковый рефлюкс» /АРМ типа «Вестибулярный свищ»- имели очень высокий риск по формированию почечной недостаточности - 91%.

Сочетание параметров: сочетанная патология МВС типа «Пузырно-мочеточниковый рефлюкс» /АРМ типа «Промежностный/Вагинальный/Везикальный свищ»- имеют высокий риск по формированию почечной недостаточности - 69% - 86%. Фактором, повышающим риски, стала - операция типа: «Передняя сагиттальная аноректопластика» – на 7-13,5%.

IV. Операция типа «Брюшно-промежностная аноректопластика» /АРМ типа «Уретральный свищ» / Нейрогенная дисфункция типа: «Недержание мочи»- имели очень высокий риск по формированию почечной недостаточности - 96%.

Биомаркёры воспалительного процесса в мочевыводящих путях у детей в динамике хронического пиелонефрита. Исходя из того, что ведущая роль в инициации тубулоинтерстициального повреждения принадлежит сосудистым и тканевым изменениям в рамках воспалительного процесса, посчитали целесообразным исследовать в сыворотке крови и моче содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1), противовоспалительных цитокинов (IL-10) и проангиогенных факторов (VEGF). **Первая точка исследования** (обострение хронического пиелонефрита). У пациентов 1 группы (АРМ +ХП) выявили повышение содержания IL – 10 и MCP – 1 и нормальный уровень IL-1 β , IL-6, IL-8, и VEGF. Повышение уровня IL-10 в моче в период обострения заболевания может свидетельствовать о реализации механизма «уклонения» инфекционных агентов от нативного иммунного ответа, опосредованного, в первую очередь, различными видами фагоцитов. Кроме того, IL-10 угнетает секрецию провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, IL-8, соответственно может быть причиной формирования хронического воспалительного процесса. У пациентов 2 группы (ХП без АРМ) в этой точке определялся нормальный уровень указанных цитокинов. Отсутствие высоких уровней провоспалительных цитокинов в первой точке отличается от ряда исследований, где был показан повышенный уровень мочевого экскреции IL-1 β , IL-6 и ИЛ-8 у детей с острой инфекцией мочевыводящих путей(рис. 9.)

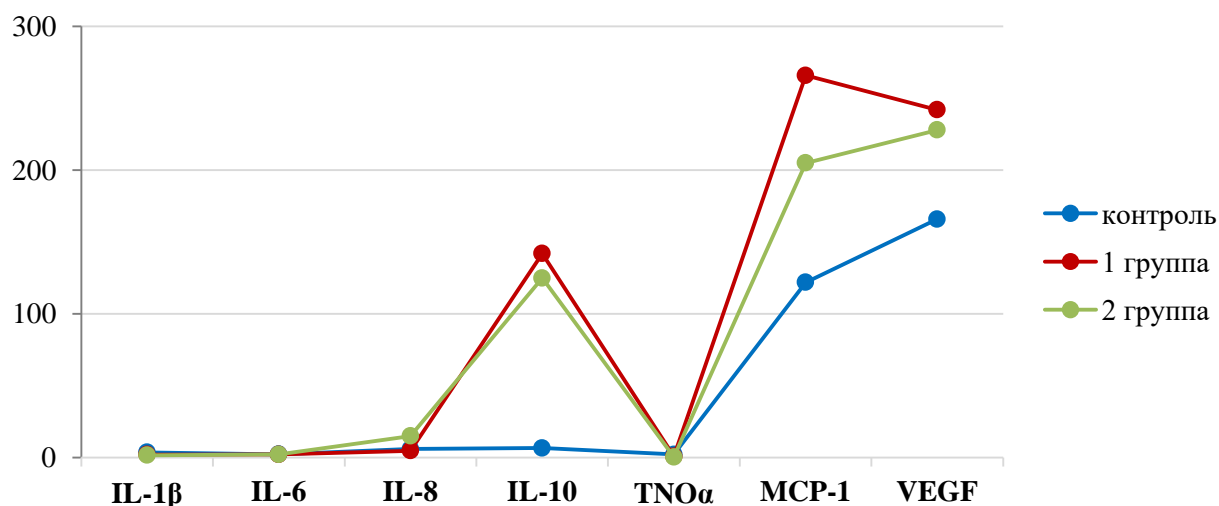


Рисунок 9. Анализ показателей активности воспалительного процесса в моче в первой точке исследования (n=54)

Причинами несовпадения с данными литературы на наш взгляд являются: значительная лейкоцитурия у всех пациентов исследуемых групп и бактериурия, что приводило к выраженному увеличению протеолитической активности в образцах мочи. Лейкоциты являются источником целого ряда

протеолитических ферментов, таких как эластаза, протеиназа 3, и катепсин G, способных к расщеплению практически любых белков, в том числе цитокинов. Бактерии, находящиеся в моче, так же могут также влиять на концентрацию цитокинов, выделяя протеолитические ферменты и способствуя непосредственной прямой адгезии цитокинов на их поверхности.

Вторая точка исследования (стадия стихания воспалительного процесса). У пациентов обеих групп, несмотря на клиническое улучшение и нормализацию анализов мочи, установлено значительное повышение концентрации всех исследуемых цитокинов мочи. Полученные нами результаты, согласуются с данными литературы, в которых было отмечено повышение концентрации в моче IL-6 и IL-8 у детей с ПМР, которые были госпитализированы с острым пиелонефритом спустя 72 часа и 3-5 дней от начала антибактериальной терапии. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с АРМ, уровень ИЛ-10 был не таким высоким как до лечения. Это наблюдение частично объясняет увеличение концентрации провоспалительных цитокинов у пациентов с АРМ, находившихся на антибактериальной терапии. У пациентов с ХП без АРМ, отмечено существенное снижение в моче уровня IL-1 β , IL-6, IL-8 через 12-48 часов после проведения антибактериальной терапии, предполагая купирование воспалительного процесса. Эти факты подчеркивают важность нарушения уродинамики, препятствующей разрешению пиелонефрита (рис. 10).

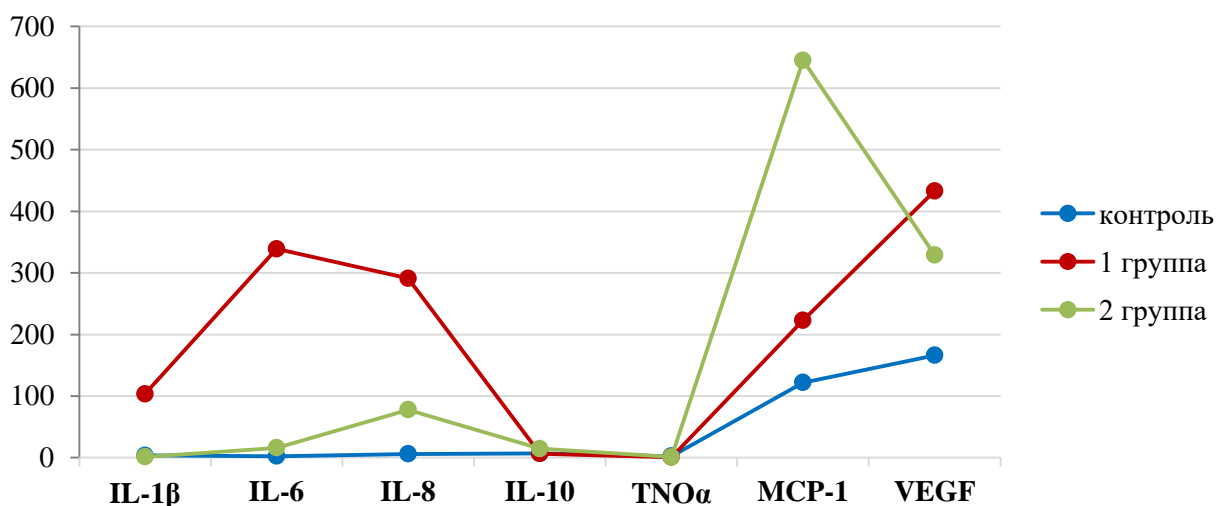


Рисунок 10. Анализ показателей активности воспалительного процесса в моче во второй точке исследования (n=54)

Третья точка исследования (стадия клинико – лабораторной ремиссии). У пациентов второй группы (без АРМ) IL-8 и MCP-1 были увеличены, IL-1 β , IL-6, и VEGF были близки к контрольным значениям, и ИЛ-10 был ниже контрольного значения, это указывает на частичное

разрешение воспалительного процесса. Полученные данные согласуются с исследованиями, в которых показано значительное снижение уровня IL-1 β в моче у пациентов с ПМР и наличием острого пиелонефрита спустя две недели от начала антибактериальной терапии. У пациентов первой группы (с АРМ) напротив было установлено повышение в моче IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1 и VEGF, что свидетельствует о наличии постоянного воспалительного процесса в МВП (рис. 11)

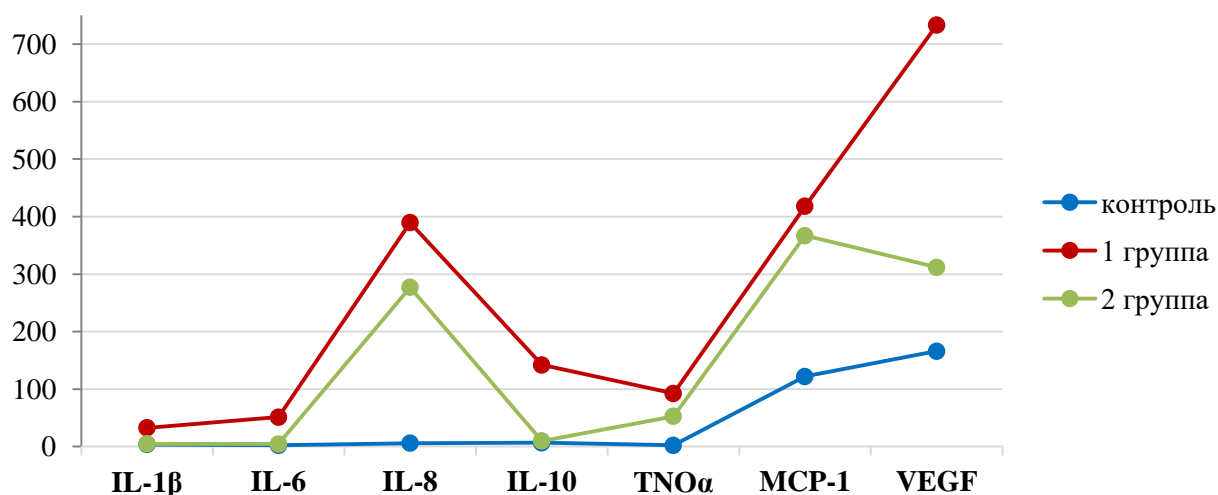
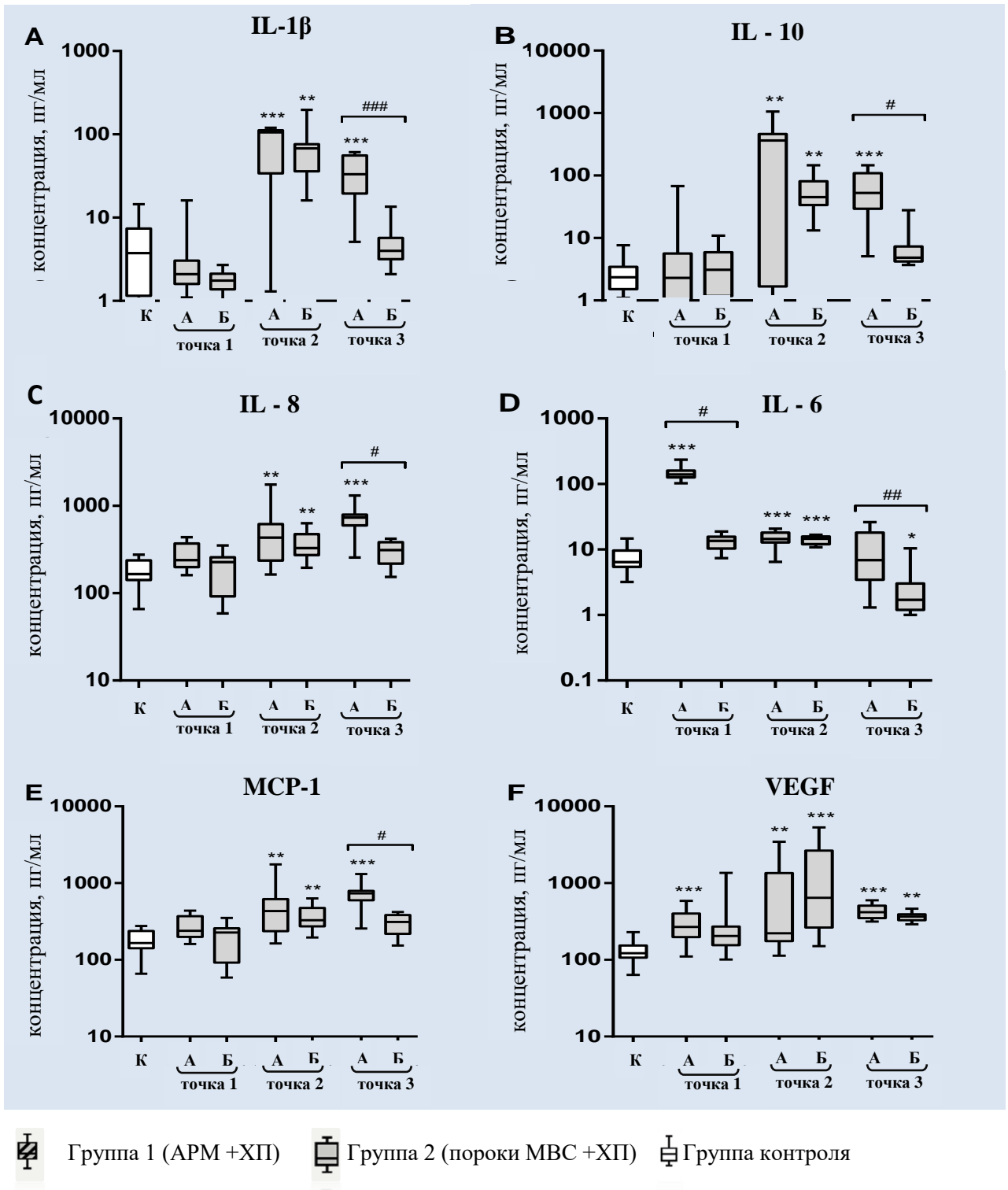


Рисунок 11. Анализ показателей активности воспалительного процесса в моче в третьей точке исследования (n=54)

Провоспалительные цитокины, подобно гипоксии и протеинурии, стимулируют синтез тубулоэпителиальными клетками MCP-1. MCP-1 активирует тубулярные клетки и обеспечивает трансдифференцировку их в миофибробласты. Кроме того, MCP-1, диффундируя через базолатеральную поверхность тубулярных клеток в интерстиций, привлекает огромное количество моноцитов/макрофагов и лимфоцитов. Этот механизм лежит в основе формирования клеточного инфильтрата. Доказано, что определение в сыворотке крови и моче MCP-1 и тканевых факторов роста позволяет судить о развитии или прогрессировании нефросклероза. Повышенный уровень VEGF в моче может являться следствием ремоделирования кровотока почечной паренхимы и свидетельствовать о начальных этапах развития нефросклероза. Полученные в результате исследования данные, свидетельствуют о трансформации у пациентов с АРМ острого локального воспалительного процесса в мочевыводящих путях - в хронический, с переходом в латентное течение. Таким образом, мониторинг цитокинов, представляет собой новый подход к оценке активности воспалительного процесса в МВП и персонализированной стратегии лечения пациентов с сочетанием урологической патологии и АРМ (рис. 12)



Примечание: ## $p < 0.01$, # $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, * $p < 0.05$

Рисунок 12. Сравнительный анализ основных показателей активности воспалительного процесса в сыворотке крови и моче у детей в динамике течения хронического пиелонефрита (n=54)

Алгоритм диагностики и выбора тактики лечения АРМ. На основании проведенного комплексного исследования был создан алгоритм диагностики и выбора тактики лечения пациентов с АРМ с учетом рисков развития ИМВП

и хронической болезни почек (рис. 13). Применение разработанного алгоритма позволяет врачу всегда учитывать риск развития ИМВП у пациентов с АРМ, осуществить маршрутизацию пациента на этапе диагностики порока, оперативного лечения и после коррекции. Алгоритм является простым в применении и может использоваться в практической работе детского хирурга при лечении детей с АРМ и ИМВП.

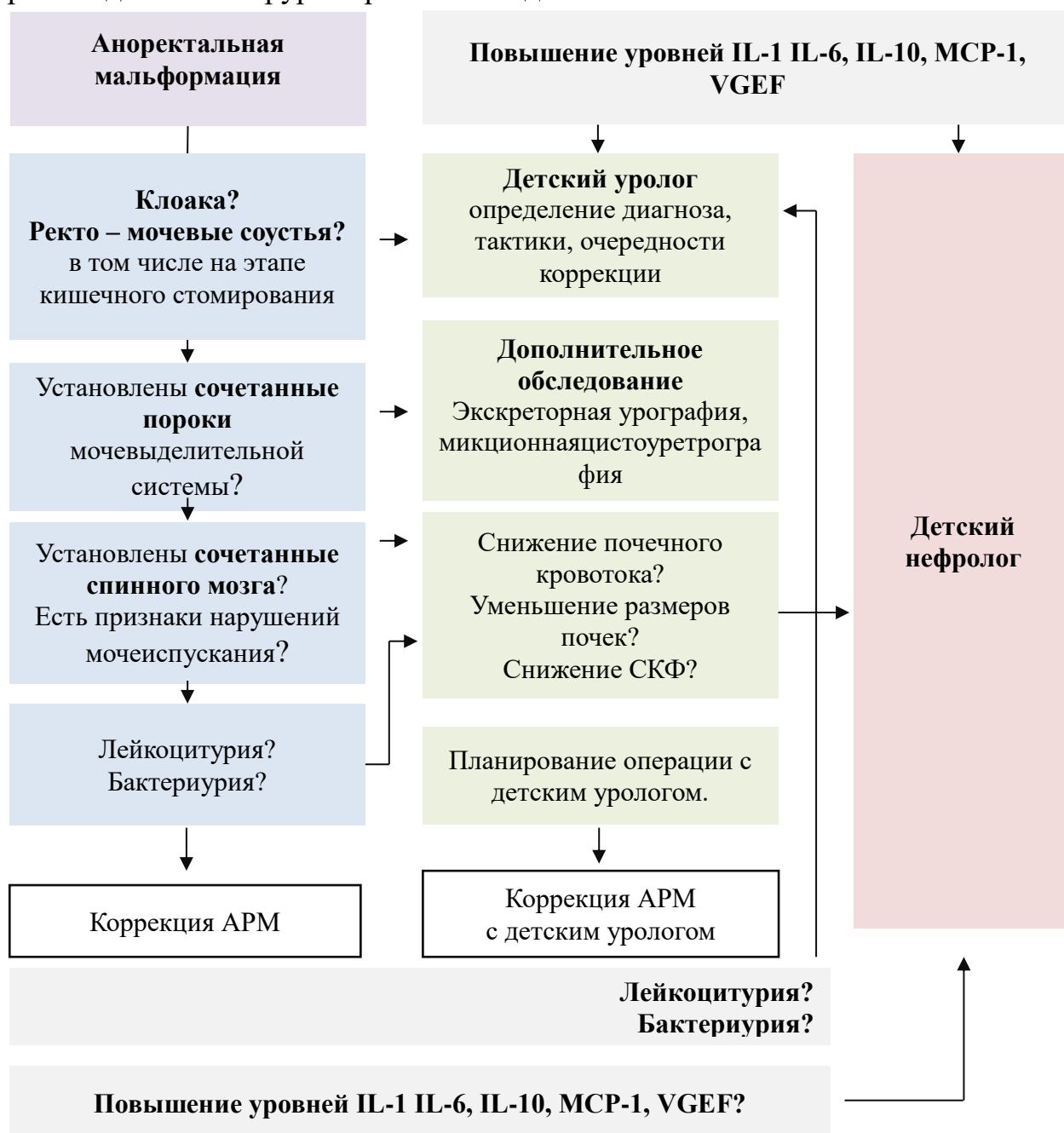


Рисунок 13. Алгоритм диагностики и выбора тактики лечения АРМ с учетом рисков развития ИМВП и хронической болезни почек

Выводы.

1. У детей с АРМ частота сочетанных пороков МВС достигала 36%, при этом у 76% из них на этапах коррекции АРМ регистрировали вариант

инфекции МВП. Всего различные варианты инфекции МВП были диагностированы в 29.5% наблюдений.

2. У каждого второго пациента с АРМ имелись свищи в урогенитальный тракт. При свищевых формах АРМ частота инфекции МВП составила 33,1%, достигая 44,8% при ректо-урогенитальных соустьях и клоаках. Среди пациентов с кишечными стомами и АРМ наиболее часто (71%) ИМВП регистрировали у детей с ректо-мочевыми соустьями.
3. Сочетанные пороки развития позвоночника и спинного мозга выявили у 21.3% пациентов, примерно с такой же частотой - варианты нарушений мочеиспускания (21.9%). У пациентов со свищами в урогенитальный тракт частота нарушений мочеиспускания составила 30 %, причем нейрогенный мочевой пузырь сопровождался ИМВП в 87,5% наблюдений.
4. Созданная на основе комплексного клинико-урологического обследования математическая модель прогнозирования развития ИМВП и нарушения функции почек на этапах коррекции АРМ доказала ведущее значение ряда факторов: сочетанного уретерогидронефроза, гиперрефлекторного мочевого пузыря при промежностном/вагинальном/везикальном свищах, сочетания пузырно-мочеточникового рефлюкса с вестибулярным свищом или с промежностным/вагинальным/везикальным свищами, а также брюшно-промежностной аноректопластики при уретральных свищах.
5. При АРМ в период обострения хронического пиелонефрита до коррекции порока было обнаружено повышение концентрации IL – 10 ($p < 0,003$), MCP – 1 ($p < 0,001$) и VEGF ($p < 0,002$) в моче и нормальные уровни IL-1 β , IL-6, IL-8. Повышенные мочевые уровни цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1 и VEGF с 5-7 дня проведения антибактериальной терапии и спустя 1.5 месяца после при отсутствии клинических проявлений свидетельствовали о персистенции латентного хронического воспалительного процесса в МВП.
6. Созданный на основе клинико-лабораторного исследования и математического моделирования алгоритм позволил учесть наиболее значимые шаги хирурга, детского уролога и детского нефролога в комплексе диагностики и выбора тактики лечения АРМ с учетом рисков развития ИМВП и хронической болезни почек. Обоснован комплекс молекулярной диагностики латентных форм ИМВП на этапах коррекции АРМ у детей.

Практические рекомендации.

1. При установлении диагноза АРМ с наличием кишечно-мочевых соустьев, клоаки, в обязательном порядке необходима консультация детского уролога с проведением комплекса специальной диагностики.
2. Детям с АРМ на этапе подготовки к операции требуется обязательное проведение диагностических мер для исключения: сочетанных пороков развития МВС, спинного мозга и позвоночника, нарушений мочеиспускания, лейкоцитурии и бактериурии. При подтверждении любого из перечисленных фактов тактика лечения определяется совместно с детским урологом.
3. Регистрация детским урологом у пациентов с АРМ снижения почечного кровотока, уменьшения размеров почек, снижения СКФ обосновывает необходимость обязательной консультации детского нефролога, проведение нефропротективной терапии, диспансеризации.
4. Анализ уровней цитокинов IL-1 β , TNF α , MCP-1, VEGF, IL-8 и CRP в моче достоверно свидетельствуя об ИВМП, в том числе латентной форме, следует использовать на всех этапах лечения детей с АРМ во избежание хронической болезни почек.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. **Тарасова Д.С. Хронический пиелонефрит у детей с аноректальными мальформациями: первый опыт молекулярной диагностики / Д.А. Морозов, О.Л. Морозова, Е.А. Окулов, Н.Б. Захарова, Д.Ю. Лакомова, Д.С. Тарасова // Детская хирургия, 2013. - №5.- С.23-29**
2. Tarasova D.S. Chronic kidney disease in children with anorectal malformations /D.A. Morozov, O.L. Morozova, I.A. Budnik, N.B. Zacharova, D.S. Tarasova, D.Y.Lakomova// Abstract Book of Congress EUPSA, Slovenia, 2015. – P.57
3. Тарасова Д.С. Хроническое повреждение почек у детей с аноректальными мальформациями/ И. А. Будник, Д.С. Тарасова// В Сб. XVIII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина-человек и его здоровье», Санкт – Петербург, 2015. – С. 89-90
4. **Тарасова Д.С. Молекулярные маркеры хронического пиелонефрита у детей с аноректальными мальформациями/ Д.А. Морозов, О.Л. Морозова, И.А. Будник, Д.С. Тарасова, Л.Д. Мальцева// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского, 2016, том 95 - №5. – С. 34-40; 6/5 ИФ 0,54**

5. Тарасова Д.С. Молекулярные диагностические мишени хронического пиелонефрита у детей с аноректальными мальформациями /Д.А. Морозов, О.Л. Морозова, Д.Ю. Лакомова, А.С. Аракелян, Д.С. Тарасова, Д.Д. Морозов //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2017, том 96 - №5. – С. 144-151; 7/6 ИФ 0.54
6. Tarasova D.S. 6-year-old girl with anorectal malformation: what is more important- anatomy or function?/ D.A. Morozov, E.S. Pimenova, D.S. Tarasova, D.D. Yakovenko //Russian Open Medical Journal 2018. – Vol. 7. - №1. – P. 107-111; 4/4 ИФ 0,49
7. Тарасова Д.С. Реабилитация пациентов после коррекции аноректальных мальформаций с неудовлетворительным функциональным результатом/ Д.С. Тарасова, Е.С. Пименова, Д.А. Морозов. //Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии, 2018; 8 (приложение), с. 109; (0,3)
8. Tarasova D.S. Dissynergic Defecation – the cause of fecal incontinence in children after surgery / D.S. Tarasova, E.S. Pimenova, N.B. Guseva, G.A. Korolev //International Meeting of the Pediatric Colorectal Club (PCC25), 2018 Tokyo, Japan P.32
9. Tarasova D.S. Rectal sensation in children with anorectal malformation and Hirschprung disease/ D.S. Tarasova, E.S. Pimenova, N.B. Guseva, O.E. Fomenko// Pediatric Colorectal Club, 26th international meeting, 9.06.2019-11.06.2019, Belgrade, Serbia P.58
10. Тарасова Д.С. Рецидивирующая инфекция мочевых путей и пациентов с аноректальными мальформациями и сочетанными пороками мочевыделительной системы /Д.С.Тарасова, В.В. Ростовская, Е.С. Пименова, А.В. Трусов //Научно – практический журнал общественного объединения «Союз педиатров» Казахстана «Педиатрия и Детская хирургия», №2 (96) 2019. - С.160
11. Тарасова Д.С. Рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей у пациентов с аноректальными мальформациями и сочетанными пороками мочевыделительной системы: определение уровня биологических маркёров./ Д.С. Тарасова //Научно – практическая конференция детских хирургов приволжского федерального округа «Актуальные вопросы детской хирургии», Нижний Новгород, 2019. – С.46
12. Тарасова Д.С. Определение уровня биомаркеров воспаления в диагностике рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей у пациентов с аноректальными мальформациями/ Д.С. Тарасова // Сборник тезисов XXVI Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием

«Актуальные проблемы биомедицины – 2020» 24-25.03.2020, Санкт – Петербург. – С.177

13. Тарасова Д.С. Ошибки и осложнения в лечении детей с аноректальными мальформациями / Е.С. Пименова, Д.С. Тарасова, Д.Д. Морозов, Д.А. Морозов //Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2020 Т.10. №2. С.125 - 136

14. Тарасова Д.С. Периоперационная ишемия neorectum'a. Экспериментальная модель / Д.Д. Морозов, О.Л. Морозова, Л.О. Севергина, Т.Д. Марчук, Д.С. Тарасова, Д.А. Морозов //Вопросы практической педиатрии. 2020. Т.15. №4. С.47 – 54 6/6 ИФ 0,62

15. Тарасова Д.С. Цитокины. Биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза / В.М. Попков, Н.П. Чеснокова, Н.Б. Захарова, В.Н. Плохов, В.Ю. Барсуков, Т.Н. Глухова, Е.В. Понукалина, В.В. Морисон, И.А. Норкин, О.Л. Морозова, Д.А. Морозов, Т.В. Шелехова, А.Н. Понукалин, Т.Д. Селезнева, Т.Н. Жевак, Н.В. Полутова, А.В. Морисон, Е.В. Зяблов, А.И. Агабеков, О.А. Злобнова, Л.И. Дятлова, Е.И. Губанова, Т.А. Невважай, А.В. Сертакова, С.А. Рубашкин, Н.А. Григорьева, Ю.Г. Никольский, Д.А. Дурнов, Д.Ю. Лакомова, Д.С. Тарасова, Р.А. Гражданов и др. //Монография. 2016.– С.250-269

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

АРМ – аноректальные мальформации

ВРМ – врожденный ректальный мешок

ИМВП – инфекция мочевыводящих путей

МЦУГ - микционная цистуретрография

МВС - мочевыделительная система

НДМП – нейрогенная дисфункция мочевого пузыря

ХП – хронический пиелонефрит