

В.В. Ростовская<sup>1</sup>, Н.А. Хватынец<sup>2</sup>, О.Л. Морозова<sup>1</sup>, Г.И. Кузовлева<sup>2</sup>, В.С. Сухоруков<sup>3</sup>

## МОРФОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ УРОДИНАМИКИ ПРИ ВРОЖДЕННОМ ГИДРОНЕФРОЗЕ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО И РАННЕГО ВОЗРАСТА

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет),<sup>2</sup>ГБУЗ «Детская клиническая городская больница № 9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ,<sup>3</sup>ОСП НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

В результате проведения морфометрии и использования фотоколориметрического анализа аутопсийного материала было расширено представление о возрастной изменчивости лоханки и прилоханочного отдела мочеточника на протяжении раннего этапа постнатального онтогенеза (грудной возраст и раннее детство) в норме. Данный этап характеризуется продолжающимся созреванием и дифференцировкой тканей лоханки и мочеточника, что определяется закономерными качественными и количественными изменениями соотношения морфологических характеристик образующих их элементов. Установлено влияние обструктивных нарушений уродинамики на постнатальное становление структурной организации лоханки при врожденном гидронефрозе. Отражено значение ремоделирования мышечной оболочки лоханки в прогрессировании нарушений уродинамики и гидронефротической трансформации. Степень зрелости тканей и структурных изменений ткани лоханки предопределяет своеобразие естественного течения данной патологии у детей этого возраста.

**Ключевые слова:** врожденный гидронефроз, ранний постнатальный онтогенез, морфометрия, фотоколориметрия, лоханка, прилоханочный отдел мочеточника, уродинамика, дети грудного и раннего возраста.

**Цит.:** В.В. Ростовская, Н.А. Хватынец, О.Л. Морозова, Г.И. Кузовлева, В.С. Сухоруков. Морфология нарушений уродинамики при врожденном гидронефрозе у детей грудного и раннего возраста. Педиатрия. 2019; 98 (2): 80–87.

V.V. Rostovskaya<sup>1</sup>, N.A. Khvatynets<sup>2</sup>, O.L. Morozova<sup>1</sup>, G.I. Kuzovleva<sup>2</sup>, V.S. Sukhorukov<sup>3</sup>

## MORPHOLOGY OF URODYNAMIC DISORDERS AT CONGENITAL HYDRONEPHROSIS IN INFANTS AND YOUNG CHILDREN

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; <sup>2</sup>G.N. Speransky City Children's Hospital № 9;<sup>3</sup>Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

As a result of morphometry and the use of photocolormetric analysis of autopsy material, the idea of age variability of pelvis and pelvic area during the early stage of postnatal ontogenesis (infancy and early childhood) was expanded. This stage is characterized by continuing maturation and differentiation of pelvis and ureter tissues, which is determined by the regular qualitative and quantitative changes in the ratio of morphological characteristics of the elements forming them. The urodynamics influence of obstructive disorders on postnatal formation of pelvis structural organization with congenital hydronephrosis was revealed. The value of pelvis muscular sheath remodeling in the progression of urodynamics disorders and hydronephrotic transformation is described. The degree of maturity of tissues and structural changes in pelvis tissue predetermines peculiarities of the natural course of the pathology in children of this age.

**Контактная информация:**

**Хватынец Николай Алексеевич** – уролог-андролог  
ГБУЗ «Детская клиническая городская больница  
№ 9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ  
Адрес: Россия, 123317, г. Москва,  
Шмитовский пр-д, 29  
Тел.: (926) 388-70-01, E-mail: dr.khvatynets@mail.ru  
Статья поступила 10.04.18,  
принята к печати 30.01.19.

**Contact Information:**

**Khvatynets Nikolay Alekseevich** – urologist-andrologist,  
G.N. Speransky City Children's Hospital № 9  
Address: Russia, 123317, Moscow,  
Shmitovsky proezd, 29  
Tel.: (926) 388-70-01, E-mail: dr.khvatynets@mail.ru  
Received on Apr. 10, 2018,  
submitted for publication on Jan. 30, 2019.

**Keywords:** congenital hydronephrosis, early postnatal ontogenesis, morphometry, photocolorimetry, pelvis, pelvic area, urodynamics, infants and young children.

**Quote:** V.V. Rostovskaya, N.A. Khvatynets, O.L. Morozova, G.I. Kuzovleva, V.S. Sukhorukov. Morphology of urodynamic disorders at congenital hydronephrosis in infants and young children. *Pediatrics*. 2019; 98 (2): 80–87.

В последние годы в связи с использованием малоинвазивных эндоскопических технологий (бужирование, баллонная дилатация, уретеротомия) в лечении детей первых 3 лет жизни с обструктивными уропатиями (ОУП) особое значение приобретают знания о возрастных особенностях структурной организации тканей органов мочевыделительной системы (МВС), что важно и для понимания причин неудовлетворительных результатов реконструктивно-пластических операций по восстановлению уродинамики верхних мочевых путей у пациентов данной возрастной группы [1–5].

Наиболее распространенным видом ОУП, диагностируемых при пренатальном эхографическом исследовании, является врожденный гидронефроз, определяющий изолированное расширение полостной системы почки разной степени выраженности. Вероятность клинически значимой постнатальной аномалии коррелирует со степенью передне-заднего диаметра почечной лоханки в соответствии с гестационным возрастом ( $\geq 4$  мм во II триместре и  $\geq 7$  мм в III триместре) [6–8]. Тем не менее, большинство случаев (70%) антенатального гидронефроза не является результатом органической обструкции пиелoureтерального сегмента (ПУС), а связано со структурной и функциональной незрелостью мочевой системы плода и новорожденного (транзиторный вариант нормы) [5–9].

Данное утверждение основано на результатах многочисленных научных исследований пренатального морфогенеза основных гистоструктур фетальной МВС, согласно которым к моменту рождения у ребенка не закончено морфологическое и функциональное формирование мочевой системы, не созрели структуры, обеспечивающие регулирование ее деятельности [10–15].

Морфологические особенности развития лоханки и прилоханочного отдела мочеточника в раннем постнатальном периоде недостаточно представлены в изученной нами литературе [16–18]. В основном исследования касаются оценки возрастной динамики соотношений структурных компонентов стенки разных отделов мочеточника на этапах онтогенеза у взрослых от 20 до 89 лет [19–23].

В большом количестве работ результаты гистологического исследования операционного биопсийного материала лоханки у детей раннего возраста с гидронефрозом рассматриваются с позиций прогнозирования результатов пластических операций при обструкции ПУС [17, 24–26].

Для понимания генеза нарушений уродинамики, научно-обоснованного подхода к выбору

лечебной тактики, определения оптимальных сроков проведения хирургических вмешательств у детей до 3 лет с гидронефрозом чрезвычайно важна информация о процессах морфологического становления лоханки и мочеточника в обеспечении функции мочевого выведения на ранних этапах развития ребенка, что и определило цель нашей работы.

Цель исследования: изучить возрастную динамику морфометрических характеристик стенки лоханки и прилоханочного отдела мочеточника на ранних этапах постнатального онтогенеза (новорожденность, грудной возраст, раннее детство) в норме и установить влияние нарушений уродинамики на становление их структурной организации при врожденном гидронефрозе.

#### Материалы и методы исследования

Для оценки структурных преобразований тканей лоханки и прилоханочного отдела мочеточника в раннем онтогенезе в норме были использованы препараты, полученные при аутопсии 20 детей (9 девочек, 11 мальчиков), погибших от причин, не связанных с урологической патологией (контрольная группа). Из них в возрасте до 6 месяцев было 2 детей, от 6 до 12 месяцев – 5, от 12 до 24 месяцев – 7 и старше 2 лет – 6. Основную группу составили 20 пациентов (7 девочек, 13 мальчиков), оперированных по поводу врожденного гидронефроза в результате обструкции ПУС. В возрасте до 6 месяцев было 4 детей, от 6 до 12 месяцев – 5, от 12 до 24 месяцев – 6 и старше 2 лет – 5 больных. В соответствии с классификационной ультразвуковой системой градации гидронефроза Society of Fetal Urology (SFU) [27] II степень расширения полостной системы почки имели 3 ребенка. III степень гидронефротической трансформации (ГНТ) с эктазией лоханки и чашечек, но сохранной почечной паренхимой диагностирована у 10 пациентов, IV тяжелая степень ГНТ со значительным уменьшением объема функционирующей паренхимы – у 7 больных.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Информированное согласие родителей пациентов получено.

Уродинамика верхних мочевых путей исследована методом диуретической пиелосонографии (ДУПГ) с динамической эховолуомерией лоханки на фоне форсированного диуреза, создаваемого водной нагрузкой (10 мл/кг) и внутримышечным (в/м) введением диуретика (лазикс из расчета 0,5 мг/кг веса ребенка). ДУПГ проводили по методике клиники (И.Л. Бабанин, 2010) [28] с вычислением транзитного коэффициента пиелoureтерального сегмента (K<sub>pus</sub>) и коэффициентов эффективности опорожнения (K<sub>o</sub>)

**Морфометрические показатели структурных компонентов лоханки в разных возрастных группах в норме и при гидронефрозе**

Показатели морфометрии, мкм	Возраст, мес	Контрольная группа (аутопсийный материал)	Основная группа (операционный материал)
Толщина подслизистой основы	1–6	79; 86	188,5±85,9 103–265 p=0,83
	6–12	102,5±3,5 100–105 p=0,28	264±143,2 103–377 p=0,79
	12–24	182±19,8 168–196 p=0,68	271,3±12,2 260–288 p=0,49
	24–36	201,5±17,9 196–244 p=0,62	257,3±134 175–412 p=0,39
Толщина мышечной оболочки	1–6	105; 162	229±68,4 168–326 p=0,84
	6–12	139,5±33,2 116–163 p=0,05	559,3±150,5 388–670 p=0,41
	12–24	275±48,1 241–309 p=0,28	570,7±214,6 340–900 p=0,69
	24–36	295±32,6 231–309 p=0,33	336±42,8 288–470 p=0,56

и адаптации (Ka) лоханки к повышенному потоку мочи, разное соотношение которых определяет три основных варианта нарушения уродинамики верхних мочевых путей (обструктивно-гипертензионный, обструктивный и дезадаптационный). Каждый вариант определяли состоятельностью адаптационных возможностей почечной лоханки и прилоханочного отдела мочеточника в обеспечении транспорта мочи в условиях медикаментозной полиурии.

Морфологические исследования проведены на базе ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» РНИМУ им. Н.И. Пирогова в НИЛ общей патологии (заведующий – проф. В.С. Сухоруков). Серийные парафиновые срезы резецированных прилоханочных отделов мочеточников и биоптатов лоханки толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином для обзорных целей, а также пикрофуксином по Ван-Гизону, что позволяло провести дифференцировку соединительнотканых структур (коллагеновых и эластических волокон) и мышечной ткани. Изображения гистопрепаратов (при увеличении 100) анализировали методами морфометрии и фотоколориметрии при помощи компьютерной программы «ВидеТест. Морфология 5.0» (СПб) с автоматическим измерением толщины подслизистого слоя и мышечной оболочки, а также определением соотношений различающихся по окраске тканей с построением гистограмм распределения составляющих цвета объекта.

Метод фотоколориметрии основан на различиях в интенсивности окраски разных структурных компонентов микропрепарата с указанием значений их оптической плотности в системе RGB. Каждая RGB-составляющая (Red, Green, Blue – красный, зеленый, синий) может принимать значение в диапазоне от 0

до 255. Данный подход позволяет из общей цветности выделить красный компонент цвета, который является гистохимическим показателем фиброзно-склеротических изменений в ткани. На основании соотношения величины красной составляющей и среднего цвета объектов рассчитывали соединительнотканно-мышечный коэффициент (СМК). Проведение фотоколориметрического анализа препаратов (окрашенных по методу Ван-Гизона) позволяет исключить ошибку расчета СМК, связанную с увеличением аморфного составляющего межклеточного вещества (отеком).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10. Проверку на нормальность распределения анализируемых данных проводили с помощью теста Шапиро–Уилка. При нормальном распределении средние значения количественных показателей представлены как среднее±стандартное отклонение (M±SD), при непараметрическом – в виде медианы (Me) с указанием интерквартильного размаха (IQR) [lq; uq]. Корреляционный анализ проводили на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену (R), при нормальном распределении – по Пирсону (r). Уровень статистической значимости был на уровне вероятности ошибки 0,05.

### Результаты и их обсуждение

Морфологические характеристики мышечных и соединительнотканых элементов стенки лоханки и мочеточника имеют большое значение в обеспечении уродинамики верхних мочевых путей. Поэтому основное внимание при морфометрическом исследовании материала было уделено выявлению различий в их соотноше-

**Фотоколориметрические характеристики структурных компонентов лоханки в разных возрастных группах в норме и при гидронефрозе**

Показатели морфометрии	Возраст, мес	Контрольная группа	Основная группа
Общая цветность объекта	1-6	220,5±6,6 213,75-230,63	211,64±1,41 210,94-212,34
	6-12	224,3±18,9 210,94-237,66	209,88±6,33 202,5-220,78
	12-24	231,33±4,9 227,81-234,84	210,23±9,8 198,28-217,97
	24-36	236,25±7,4 223,59-237,66	206,72±7,9 201,09-216,56
Соединительно-мышечный коэффициент (СМК)	1-6	1,14±0,02 1,09-1,13	1,19±0,01 1,18-1,19
	6-12	1,13±0,03 1,09-1,16	1,2±0,07 1,14-1,25
	12-24	1,09±0,03 1,06-1,11	1,21±0,04 1,15-1,28
	24-36	1,10±0,04 1,06-1,13	1,23±0,05 1,2-1,26
Плотность окрашивания мышечной ткани, ед.	1-6	226,17±7,3 215,16-233,44	210,24±0,9 209,53-210,94
	6-12	228,52±26,8 209,53-247,5	209,53±7,3 201,09-217,97
	12-24	236,94±6,9 232-241,88	208,93±5,9 198,28-217,97
	24-36	238,36±7,7 226,41-241,88	204,26±1,4 199,69-212,34
Плотность окрашивания подслизистой основы, ед.	1-6	231,09±9,8 220,78-247,5	212,35±5,9 208,13-216,56
	6-12	231,03±21,3 215,96-246,09	210,59±12,2 201,09-223,59
	12-24	241,18±4,9 237,66-244,69	213,75±10,8 196,88-223,59
	24-36	247,5±12,5 226,41-250,31	205,66±9,9 198,28-217,97

нии в данном возрастном периоде в норме и при гидронефрозе.

При сравнении морфометрических показателей между группами в одних и тех же возрастах была выявлена возрастная изменчивость стенки лоханки. Результаты сравнения морфометрических показателей, представленные в табл. 1, отражают динамику становления основных тканевых структур лоханки и позволяют определить периоды активного развития гладкомышечного и соединительно-тканного компонента в норме.

В период новорожденности стенка лоханки тонкая, толщина мышечного слоя в пределах 60-83 (71,5±16,3) мкм, а соединительно-тканного компонента подслизистой основы - 52-57 (54,5±3,5) мкм.

На ранних стадиях постнатального развития ребенка (до 6-го месяца) характер нарастания мышечной ткани достаточно интенсивный (+43,2%), затем наступает период относительной стабилизации (+9,6%) и следующий пик прироста приходится на 12-24 мес. При этом оптическая плотность мышечной ткани

при фотоколориметрии не меняется, составляя 226,17 и 228,52 ед. (табл. 2). Прирост толщины подслизистой основы также носит неравномерный характер: значимый за первые 6 месяцев (+31,4%) и менее выраженный за последующие 6 месяцев (+22,4%). В целом, к концу первого года жизни ребенка мышечный слой увеличивается в среднем на 48,7%, подслизистый - на 46,8%. Стенка лоханки утолщается в 1,9 раз за счет развития всех тканевых компонентов лоханки (увеличения количества соединительно-тканнных волокон и гиперплазии миоцитов).

При микроскопическом исследовании структура стенок лоханки и мочеточника характеризуется гистоструктурной незрелостью. Эластический каркас слизистой оболочки и подслизистой основы плохо развит. Мышечная оболочка почечной лоханки образована разнородными клетками с наличием незрелых, малодифференцированных миоцитов на фоне дифференцированных миоцитов (рис. 1). Разная степень окрашивания гладких мышечных клеток (по оптической плотности) подтверждает различную степень их дифференцировки, гетерохронный

характер процесса созревания тканевых структур (табл. 2).

Период 12–24 месяцев характеризуется интенсивным приростом всех показателей. Происходит увеличение средней величины мышечной оболочки на 54,2%. Одновременно активно растет объем эластического компонента соединительной ткани подслизистой основы стенки лоханки – на 43,7%. Нарастание толщины стенок лоханки идет за счет «возрастной» гипертрофии миоцитов (увеличения количества саркоплазмы, а также числа и количества миофибрилл) и соединительнотканых прослоек. Обращает на себя внимание повышение плотности окрашивания мышечной ткани с 226,17 до 236,94 ед., подслизистой – с 231,09 до 241,18 ед., что может свидетельствовать об активно протекающих процессах роста и дифференцировки тканевых структур лоханки.

С 24-й по 36-й месяц на фоне выраженного замедления темпа увеличения толщины мышечного и подслизистого слоев стенки лоханки, соответственно на 6,8 и 7,1%, отмечаются признаки дальнейшего созревания клеток в составе оболочек лоханки. Повышение показателей оптической плотности во всех слоях (в мышечном – до 241,88 ед., в подслизистом – до 247,50 ед.) в этот возрастной период может отражать увеличение количества зрелых, дифференцированных гладкомышечных клеток и различных составляющих компонентов соединительной ткани.

Таким образом, сопоставляя возрастную динамику развития стенки лоханки, можно выделить общую закономерность, свойственную раннему постнатальному этапу: периоды активного роста и дифференцировки структурных компонентов тканей чередуются. Толщина мышечного слоя постепенно увеличивается к 36-му месяцу в среднем в 4,3 раза, максимальный темп развития миоцитов приходится на первые 6 месяцев и второй год жизни ребенка. Кратность увеличения подслизистой основы за 3 года составила 3,7 раза. При этом наблюдаемый разброс морфометрических показателей лоханки в каждой возрастной группе при отсутствии урологической патологии (табл. 2) указывает на то, что в раннем постнатальном периоде для каждого ребенка характерен свой темп развития и роста составляющих структурных компонентов. Аналогичным образом происходит преобразование структурных компонентов стенки прилоханочного отдела мочеточника.

При врожденной обструкции ПУС гистоструктуры лоханки уже изменены при рождении и подвержены существенным изменениям на протяжении всего раннего постнатального периода. Во всех исследуемых препаратах толщина слоев лоханки достоверно превышала нормативные значения. Так, у младенцев до 6 месяцев средняя толщина подслизистого слоя ( $188,5 \pm 85,9$  мкм) и мышечной оболочки ( $229 \pm 68,4$  мкм) лоханки в 2,4 и 1,8 раза была

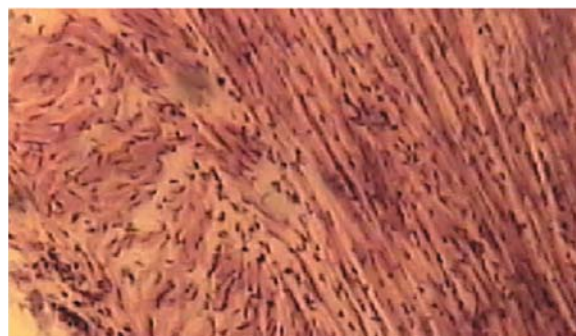


Рис. 1. Участок мышечной оболочки стенки лоханки. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

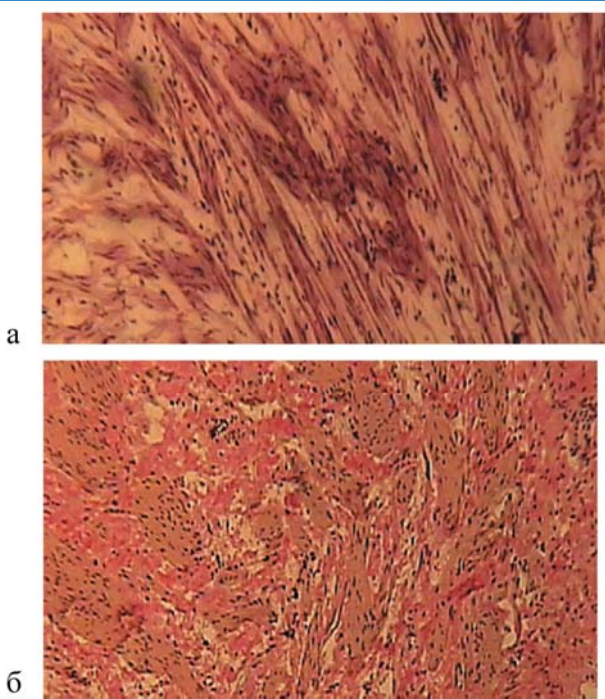


Рис. 2. Участок мышечной оболочки стенки лоханки. а – дистрофическая направленность изменений мышечных волокон с разрастанием соединительной ткани; б – разобщение разноразмерных, хаотически расположенных мышечных волокон, с дистрофическими изменениями, гиперплазированной стромой; косвенные признаки пролиферативной активности фибробластов (большое количество фибробластов с гиперхромными ядрами, ориентированных вдоль соединительной ткани); окраска гематоксилином и эозином, ув. 100

больше, чем в норме ( $79,5 \pm 5,8$  и  $126,5 \pm 25,7$  мкм соответственно).

В течение первых 2 лет жизни утолщение мышечного слоя лоханки (до  $570,7 \pm 214,6$  мкм) происходит за счет компенсаторной гипертрофии миоцитов и нарастания соединительнотканых компонентов в нем. Гистологическая картина мышечной оболочки стенки лоханки характеризуется гетерогенностью изменений гладких миоцитов и представлена наличием на фоне малоизмененных размеров мышечных клеток – миоцитов с признаками гипертрофии, гипертрофии и структурной незрелости с ослаблением межклеточных контактов повышенным синтезом компонентов экстрацеллюлярного матрикса (рис. 2). За счет увеличения содержания соединительной ткани значения СМК превышают

Показатели ДУПГ у детей с разным вариантом нарушения уродинамики верхних мочевых путей (n=20)

Коэффициенты ДУПГ	Нормативные значения коэффициентов	Варианты нарушения уродинамики верхних мочевых путей		
		обструктивно-гипертензионный (n=9)	обструктивный (n=7)	дезадаптационный (n=4)
Коэффициент эффективности опорожнения лоханки (К <sub>о</sub> )	1±0,31 (0,93–1,07)	0,44±0,19 (0,16–0,84)	0,3±0,12 (0,08–0,52)	0,37±0,11 (0,14–0,45)
Коэффициент адаптации лоханки (К <sub>а</sub> )	1±0,31 (0,93–1,07)	0,56±0,24 (0,13–0,88)	1,93±0,68 (0,87–3,15)	4,99±1,44 (3,57–7,31)
Транзиторный коэффициент ПУС (К <sub>pus</sub> )	1±0,31 (0,93–1,07)	0,29±0,14 (0,08–0,56)	0,32±0,16 (0,25–0,73)	1,95±0,67 (1,01–2,93)

показатели контрольной группы (1,09±0,03) и составляют в среднем 1,21±0,03.

Аналогичные изменения (утолщение мышечной пластинки, наличие коллагеновых волокон между мышечными пучками) у пациентов младше 1-го года отмечены в работах N.T. Starr и соавт. (1992) [17].

В возрастной группе 24–36 месяцев отмечены усиление дегенеративно-дистрофических изменений миоцитов, увеличение перимускулярного фиброза и повышение количества соединительной ткани (утолщение пучков коллагеновых волокон) в подслизистой основе (257,3±134 мкм), что указывает на постепенное склерозирование тканевых структур стенки лоханки при обструкции ПУС с возрастом. Наблюдаемое истончение (уменьшение относительного объема) мышечной ткани до 336±42,8 мкм происходит за счет увеличения числа поврежденных миоцитов, дистрофии и атрофии мышечных волокон. Значения СМК (1,23±0,04) были выше, чем в других возрастных группах, что подтверждало преобладание соединительнотканых элементов над мышечными.

О возрастании фиброзирующих процессов в лоханке при обструкции ПУС свидетельствуют и показатели фотокolorиметрии: снижение оптической плотности тканей (общей цветности, мышечных волокон и подслизистой основы) при возрастании значений красной составляющей цвета (табл. 2). В норме красная составляющая спектра, определяющая содержание коллагена во всех основных оболочках лоханки, не оказывает достоверного влияния на общую цветность объекта.

Поскольку интенсивность окраски тканей зависит от зрелости (дифференцировки) волокон соединительной и мышечной ткани, то наблюдаемое снижение оптической плотности тканей при гидронефрозе указывает и на незрелость структурных элементов стенки лоханки, а также свидетельствует об их неполноценном функциональном состоянии.

Повышение оптической плотности тканей в контрольной группе подчеркивает, что в течение всего периода раннего детства происходит совершенствование морфологической структуры стенки лоханки. Следует также отметить, что у

детей контрольной группы, у которых отмечается тенденция к утолщению стенки лоханки за счет мышечной оболочки, среднее значение СМК за исследованный период уменьшается с 1,14±0,02 до 1,09±0,03 (табл. 2).

Наблюдаемая при гидронефрозе вариабельность значений морфометрических показателей в рассматриваемых возрастных группах (табл. 1 и 2) отражает разную степень ремоделирования стенки лоханки в ответ на обструкцию мочеточника и определяет уровень ее адаптивных функциональных возможностей в поддержании низкого внутрилоханочного давления и обеспечении мочевыведения в каждом конкретном случае. Коэффициент корреляции СМК с возрастом составил 0,44 (p=0,01).

Морфометрические изменения (фиброз по СМК) были сопряжены со степенью обструкции ПУС (К<sub>pus</sub>, r=0,88, p<0,05) и функциональными параметрами лоханки (К<sub>а</sub>, К<sub>о</sub>) по данным диуретической пиелосонографии (ДУПГ) (r=0,79, p<0,05), выполненной до оперативного вмешательства.

Более высокие значения СМК отмечены преимущественно среди детей с обструктивным (ОВ) и обструктивно-гипертензионным (ОГВ) вариантами уродинамики ДУПГ – соответственно 1,24±0,03 и 1,21±0,03 (табл. 3). При отсутствии существенной разницы в средних значениях транзиторного коэффициента ПУС (К<sub>pus</sub>) снижение эвакуаторной способности лоханки (К<sub>о</sub>) при ОВ было выражено в большей степени, чем у пациентов с ОГВ (70% против 56%).

При гистологическом исследовании биоптатов лоханки пациентов с ОГВ на фоне очагово-диффузного фиброза всех оболочек выявлялись морфологические признаки компенсаторно приспособительных процессов (гипертрофия малоизмененных миоцитов и отдельных гладкомышечных волокон). Для ОВ было характерно сочетание гипотрофии/атрофии миоцитов и умеренного склероза, которые определяли снижение сократительной способности чашечно-лоханочной системы (ЧЛС).

Структурная незрелость, неоднородность миоцитов и коллагенизация тканей лоханки определяют и предел ее растяжимости.

Снижение адаптивной способности собирательной системы почки к увеличению своего объема в ответ на возросший поток мочи при ОГВ связано с повышенной ригидностью стенки лоханки вследствие деструктивно-дистрофических изменений мышечного слоя с замещением миоцитов соединительной тканью.

Значения СМК незначительно отличались от возрастной нормы ( $1,18 \pm 0,02$ ) у 4 больных с дезадаптационным вариантом уродинамики, связанным с выраженным снижением сократительной функции лоханки (в среднем на 63%) при адекватной ее реакции на повышенный поток мочи и отсутствии обструкции ПУС. Морфологической особенностью стенки лоханки при данном варианте ДУПГ было наличие большого числа мелких, малодифференцированных миоцитов, окруженных рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью, неоднородной по степени зрелости.

Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что причиной развития фибротических процессов в стенке лоханки при обструкции ПУС может быть фенотипическая трансформация дефинитивных, малодифференцированных гладких миоцитов в ответ на растяжение мочой. О вовлеченности гладкомышечных клеток почечной лоханки в процесс выработки компонентов соединительной ткани (коллагена) в ответ на растяжение указывали в 1971 г. в своих работах R. Ross, S.J. Klebanoff [29].

Повышенный синтез экстрацеллюлярного матрикса фибриллярного строения и накопление его вокруг гладких миоцитов приводят к разобщению межклеточных контактов, нарушению миоархитектоники и развитию дисфункции лоханки, формированию ее гипокинезии и прогрессированию ГНТ.

Данное положение основано на результатах наших предыдущих исследований по изучению сократительной функции и энергетического метаболизма гладкомышечных структур лоханки и оценки вклада этих нарушений в патогенез расстройств уродинамики у детей с гидронефрозом [1, 30].

### Заключение

Изучение возрастных особенностей толщины слоев и динамики дифференцировки глад-

ких миоцитов в первые годы жизни показало, что толщина слоев лоханки и другие морфометрические параметры характеризуются определенными возрастными и индивидуальными изменениями, степень выраженности которых на раннем этапе постнатального онтогенеза неодинакова. В течение всего периода детства происходит созревание соединительнотканых и мышечных структур лоханки и мочеточника, наиболее интенсивное в период 1–6 и 12–24 месяцев.

При наличии обструкции ПУС формирование нарушений гистоструктуры лоханки в большинстве случаев происходит в течение внутриутробного периода в результате изменения условий нормального процесса ее развития. В постнатальном онтогенезе нарушения уродинамики, повышение функциональной нагрузки на гладкомышечную ткань лоханки с незавершившимся морфогенезом обуславливают замедление дифференцировки мышечных волокон и дезорганизацию гистоархитектоники ее стенки, что проявляется разной степенью функциональной состоятельности ЧЛС и является фактором прогрессирования гидронефроза. Параметры диуретической пиелозографии могут быть использованы в качестве маркера морфологических изменений лоханки.

С практической точки зрения, факт продолжающегося развития и созревания структурных элементов почки, увеличения выраженности фиброза стенки ЧЛС с длительностью обструкции ПУС является аргументом в пользу раннего хирургического вмешательства у пациентов младшей возрастной группы с гидронефрозом.

Дальнейшее изучение патогенетических механизмов формирования нарушений уродинамики верхних мочевых путей при обструкции ПУС может привести к разработке новых терапевтических направлений в лечении ГНТ.

**Конфликт интересов:** авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Rostovskaya V.V.  0000-0002-3718-8911

Morozova O.L.  0000-0003-2453-1319

Khvatynets N.A.  0000-0002-9007-6265

Kuzovleva G.I.  0000-0002-5957-7037

Sukhorukov V.S.  0000-0002-0552-6939

### Литература

1. Ростовская В.В., Вишневецкий Е.Л., Сухоруков В.С. Врожденный гидронефроз у детей: всегда ли исход хирургического лечения связан с анатомическими изменениями пиелопелвического сегмента? *Детская хирургия*. 2003; 4: 28–32.
2. Kim WJ, Yun SJ, Lee TS. Collagen-to-smooth muscle ratio helps prediction of prognosis after pyeloplasty. *J. Urol*. 2000; 163 (4): 1271–1275.
3. Babu R, Rathish VR, Sai V. Functional outcomes of early versus delayed pyeloplasty in prenatally diagnosed pelvi-ureteric junction obstruction. *J. Pediatr. Urol*. 2015; 11 (2): 63.
4. Polok M, Apoznański W. Anderson-Hynes pyeloplasty in children – long-term outcomes, how long follow up is necessary? *Central European Journal of Urology*. 2017; 70 (4): 434–438.

5. Issi O, Deliktas H, Gedik A. Does the histopathologic pattern of the ureteropelvic junction affect the outcome of pyeloplasty. *Urol. J*. 2015; 12 (1): 2028–2031.

6. Alberti C. Congenital ureteropelvic junction obstruction: physiopathology, decoupling of tout court pelvic dilatation-obstruction semantic connection, biomarkers to predict renal damage evolution. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2012; 16 (2): 213–219.

7. Гельдт В.Г., Донгак А.А. Пиелоктазия новорожденных и грудных детей. *Детская хирургия*. 2000; 2: 41–44.

8. Дерюгина Л.А. Антенатальная диагностика врожденных заболеваний мочевыводящей системы и обоснование тактики ведения детей в постнатальном периоде: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2008.

9. *Nguyen HT.* The society for fetal urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J. Pediatr. Urol.* 2010; 6 (3): 212–231.

10. *Волкова О.В., Пекарский М.И.* Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М.: Медицина, 1976: 300–339.

11. *Асфандияров Ф.Р.* Аномалии развития мочеточников в свете анатомо-эмбриологических исследований: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1994.

12. *Sharma S, Raina S.* Study of human fetal kidney. *Int. J. Anat. Res.* 2014; 2 (4): 785–790.

13. *Папаян А.В., Стяжкина А.В.* Эмбриогенез мочевой системы в норме и при патологии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2002; 2: 43–49.

14. *Vrinda Hari Ankolekar, Hemalatha Bangera, Mamatha Hosapatna.* Anatomical and Histological Aspects of Development of Ureter a Fetal Cadaveric Study. *Indian Journal of Medical Research and Pharmaceutical Sciences.* 2015; 2 (1): 38–42.

15. *Tank KC, Saiyad SS, Pandya AM, Akbari VJ, Dangar KP.* A study of histogenesis of human foetal kidney. *International Journal of Biological and Medical Research.* 2014; 3 (1): 1315–1321.

16. *Gill GW, Emery JL.* The post-natal development of the muscle and connective tissue of the normal ureter. A quantitative study. *Br. J. Urol.* 1974; 76: 81–90.

17. *Starr NT, Maizels M, Chou P, Brannigan R, Shapiro E.* Microanatomy and morphometry of the hydronephrotic «obstructed» renal pelvis in asymptomatic infants. *J. Urol.* 1992; 148 (2 Pt. 2): 519–524.

18. *Акилов Х.А., Хаккулов Э.Б., Магруппов Б.А., Верекина Т.А., Убайдуллаева В.У., Асадов Ш.Я.* Морфологическая и морфометрическая характеристика мочеточников у детей различного возраста. Клиническая и экспериментальная хирургия. Электронный научно-практический журнал. 2014; 2 (12): 48–55.

19. *Григоренко Д.Е., Сапин М.Р.* Взаимоотношение структурных компонентов в стенках разных отделов мочеточника у взрослого человека. Вестник новых медицинских технологий. 2007; 4: 155–157.

20. *Чиненов Д.В.* Клинико-морфологические параллели

структурно-функционального состояния почек и верхних мочевых путей при стенозе лоханочно-мочеточникового сегмента и гидронефрозе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006.

21. *Семенякин И.В.* Анатомо-экспериментальное обоснование микрохирургических пиелouretero- и пиелопиелo-анастомозов: Автореф. дисс. .... канд. мед. наук. Оренбург, 2008.

22. *Цуканов А.И., Байтингер В.Ф.* Структурная организация стенки мочеточников человека в местах его сужений. Бюллетень СО РАМН. 2009; 5 (139): 86–91.

23. *Золотарева М.А.* Строение мышечной оболочки в различных отделах стенки мочеточников человека. Вестник новых медицинских технологий. 2013; 4: 61–64.

24. *Sang Won Han WH, Maizels M, Chou PM, Fernbach SK, Cheng EY, Furness PD.* Lamina muscularis propria thickness of renal pelvis predicts radiological outcome of surgical correction of ureteropelvic junction obstruction. *J. Urol.* 2001; 165 (5): 1648–1651.

25. *Kaselas C, Aggelidou S, Papouis G, Kazakis C, Philippopoulos A.* Thickness of the renal pelvis smooth muscle indicates the postoperative course of ureteropelvic junction obstruction treatment. *Actas. Urol. Esp.* 2011; 35 (10): 605–609.

26. *Kim DS, Noh JY, Jeong HJ, Kim MJ, Jeon HJ, Han SW.* Elastin content of the renal pelvis and ureter determines post-pyeloplasty recovery. *J. Urol.* 2005; 173 (3): 962–966.

27. *Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ.* Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr. Radiol.* 1993; 23 (6): 478–480.

28. *Бабанин И.Л., Казанская И.В., Ростовская В.В.* «Способ диагностики нарушений уродинамики расширенной лоханки у детей с гидронефрозом». Патент РФ на изобретение № 2423918 от 20.06.2011.

29. *Ross R, Klebanoff SJ.* The smooth muscle cell. I. in vivo synthesis of connective tissue proteins. *J. Cell. Biology.* 1971; 50: 159–171.

30. *Ростовская В.В., Казанская И.В., Бабанин И.Л., Орликовский О.В.* Клиническое значение профилометрии пиелoureterального сегмента при врожденном гидронефрозе у детей. Урология. 2003; 2: 46–50.

## РЕФЕРАТЫ

### ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В СМЕРТНОСТИ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ НА СРОКЕ МЕНЕЕ 30-Й НЕДЕЛИ БЕРЕМЕННОСТИ

**Задача исследования:** изучить, изменились ли показатели смертности и заболеваемости среди младенцев мужского и женского пола. **Методы:** в исследование включались младенцы с гестационным возрастом от 22 до 29 недель, родившиеся в период с января 2006 г. по декабрь 2016 г. в центре Vermont Oxford Network в Соединенных Штатах. Изучены различия в показателях смертности и заболеваемости при доверительном интервале 95% по полу и году рождения. Проверены временные различия в показателях смертности и заболеваемости между мальчиками и девочками с помощью теста отношения правдоподобия (ТОП) на моделях биномиальной регрессии с логарифмическими связями. **Результаты:** выборка составила 205 750 детей, из них 97 048 (47,2%) девочки. Показатели смертности и частота патологии легких с течением времени снижались быстрее для мальчиков, чем для девочек (ТОП  $p < 0,001$  для смертности;  $p = 0,006$  для патологии легких). Ограничение количества медицинских учреждений, которые участвовали на протяжении всего периода исследования, не изменило данных значений, но дополнительно выя-

вило значительную связь между полом и респираторным дистресс-синдромом, частота которого быстрее снижалась у мальчиков (ТОП  $p = 0,04$ ). Заболевания, в т.ч. открытый артериальный проток, некротический энтероколит, сепсис с ранним началом, сепсис с поздним началом, тяжелое внутрижелудочковое кровоизлияние, тяжелая ретинопатия недоношенных и пневмоторакс, имели постоянную разницу в частоте между мальчиками и девочками с течением времени. **Выводы:** по сравнению с девочками в течение 11-летнего периода у младенцев мужского пола, рожденных на сроке беременности <30 недель, наблюдалось более быстрое снижение смертности, частоты респираторного дистресс-синдрома и патологии легких. Дальнейшие исследования должны выяснить, частота каких причин смерти снизилась среди мальчиков и сопровождалось ли улучшение их выживаемости изменением уровня нарушений развития нервной системы.

*Nansi S. Boghossian, Marco Geraci, Erika M. Edwards, Jeffrey D. Horbar. The Journal of Pediatrics.* 2018; 142/6.