

## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВА ГИДРОНЕФРОЗА У ДЕТЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ

Петрова А.Ф.<sup>1</sup>, Коварский С.Л.<sup>1,3</sup>, Меновщикова Л.Б.<sup>1,3</sup>, Туманова Е.Л.<sup>2,3</sup>, Захаров А.И.<sup>3</sup>, Матвеев Е.Н.<sup>2,3</sup>, Корчагина Н.С.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Кафедра детской хирургии имени академика Ю.Ф. Исакова ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>2</sup> Кафедра патологической анатомии и клинической патологической анатомии детского возраста ИБПЧ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

<sup>3</sup> ГБУЗ ДГКБ им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения Москвы, Россия

Цель исследования - выявление взаимосвязи морфологических изменений в удаленных тканях пиелоретерального сегмента после пиелопластики с возникновением рецидива, в связи с чем проведено проспективное исследование пациентов, оперированных на базе отделения урологии ДГКБ им. Н.Ф. Филатова в период с декабря 2020 по декабрь 2021 года. Клинический результат пиелопластики оценивался в течение года после оперативного лечения по результатам динамического инструментального обследования. За указанный период патоморфологической оценке подвергнуты гистологические материалы 27 детей с гидронефрозом (основная группа) и 10 аутопсийных неизмененных материалов пиелоретерального сегмента (контрольная группа). Был проведен морфометрический анализ и оценка структурных изменений мышечного слоя пиелоретерального сегмента в области стеноза и дистального края резекции. По результатам клинического наблюдения детей после пиелопластики, у 25 отмечалось выздоровление, а у 2 детей возник рецидив сразу после прекращения дренирования коллекторной системы. Единственным отличием от детей без рецидива явилось сохранение патологических изменений в дистальном крае резекции. Таким образом, визуальная оценка протяженности морфологических изменений не всегда соотносится с микроскопической, поэтому авторы рекомендуют проводить широкий отступ от стенозированного участка и интраоперационную биопсию края резекции, что позволит предупредить развитие рецидива вследствие неадекватного объема резекции.

Ключевые слова: гидронефроз; дети; рецидив; патоморфология; пиелоретеральный сегмент.

## PATHOMORPHOLOGICAL PREDICTORS OF RECURRENT HYDRONEPHROSIS IN THE PEDIATRIC POPULATION AND POSSIBILITIES FOR THEIR PREVENTION.

Petrova A.F.<sup>1</sup>, Kovarskiy S.L.<sup>1,2</sup>, Menovshchikova L.B.<sup>1,2</sup>, Tumanova E.L.<sup>1,2</sup>, Zakharov A.I.<sup>2</sup>, Matveenko E.N.<sup>1,2</sup>, Korchagina N.S.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Filatov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

The aim of our research is identification of correlation between morphological changes in the removed tissues of the ureteropelvic junction (UPJ) and relapse of congenital hydronephrosis. In connection with this, a prospective study of operated patients was conducted on the Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov from December 2020 to December 2021. The clinical result of pyeloplasty was assessed within a year after surgical treatment based on the dynamic instrumental examination. Pathomorphological assessment of materials from 27 children with hydronephrosis (main group) and 10 autopsy material of unchanged ureteropelvic joint (control group) was carried out. A morphometric analysis and qualitative assessment of structural changes in the muscle layer of the UPJ in the area of stenosis and the distal resection margin were carried out. The only difference from children without relapse was the persistence of pathological changes in the distal resection margin. Thus, a visual assessment of the extent of morphological changes does not always correlate with the microscopic one, so we recommend making a distance from the stenotic area and an intraoperative biopsy of the resection margin, which will prevent the development of relapse due to an inadequate extent of resection.

Keywords: hydronephrosis; children; relapse; pathomorphology; ureteropelvic junction.

Рецидив обструкции пиелоретерального сегмента (ПУС) после первичного хирургического лечения у детей возникает в диапазоне от 5 до 11% случаев [1-3]. Этиология повторных нарушений представляет собой комплекс различных факторов. Чаще всего к рецидиву гидронефроза приводит нарушение техники оперативного вмешательства [3-5].

Однако и особенности самого пациента могут оказаться причиной развития повторной обструкции ПУС (нарушение процессов заживления тканей и изменение возрастной топографии) [6; 7].

**Целью** настоящего исследования стало выявление взаимосвязи морфологических изменений в удаленных тканях ПУС после пиелопластики у детей с возникновением рецидива гидронефроза.

**Материал и методы исследования.** Проведено проспективное закрытое когортное нерандомизированное исследование удалённых тканей ПУС от 27 детей с врождённым гидронефрозом. Возраст пациентов был от 5 месяцев до 12 лет. Критерий включения – наличие факта пластической операции на пиелоуретеральном сегменте. Критерий исключения: сопутствующая патология органов мочевыделительной системы с ипсилатеральной стороны.

Для морфологической характеристики здоровой стенки мочеточника был исследован аутопсийный материал от 10 детей в возрасте от 5 дней до 1 года, умерших от интеркуррентных заболеваний.

Набор пациентов осуществлялся в период с декабря 2020 года по декабрь 2021 года. После извлечения удаленных тканей ПУС проводилось измерение длины стенозированного участка и отступа в сторону дистального края резекции (мм) с помощью хирургической линейки, затем осуществлялась маркировка со стороны дистального конца резецированного сегмента. Операционный материал проходил стандартные этапы изготовления гистологических препаратов. Для оценки структуры слоев ткани окрашивались гематоксилином и эозином. Были изучены морфометрические параметры и определен структурный тип изменений мышечного слоя в области стеноза и дистального края резекции.

Дополнительно срезы окрашивались по Ван Гизону, при этом элементы соединительной ткани становятся ярко-розовыми, а мышечные волокна – желтовато-оранжевыми. На основании соотношения цветовых спектров был рассчитан коллагеново-мышечный индекс (КМИ) и математически описана структура мышечного слоя.

КМИ был разработан в 2000 году для числовой характеристики степени фиброза и склероза в мышечном слое мочеточника [8]. Индекс рассчитывается на оцифрованных изображениях тканей и представляет собой соотношение цветовых спектров, отвечающих за соединительнотканые и мышечные волокна соответственно. Авторы методики сопоставили полученные значения с исходом пиелопластики и пришли к выводу, что при значениях до 1,5 наблюдалась прямая взаимосвязь с успешностью проведенного вмешательства в отношении восстановления функции почки и отсутствия рецидива. В 2019 году были предложены скорректированные интервальные значения КМИ для дистального края резекции, которые указывают на благоприятный исход пиелопластики при  $<1,2$  [9].

В настоящем исследовании авторы обозначили ярко-розовый цвет коллагеном, поскольку он представляет собой большую часть внеклеточного матрикса. Анализ оцифрованных цветных изображений с разрешением 16,7/106 был выполнен с использованием программного обеспечения для биологического сканирования Tiny Eye labs, Copyright © 2017 Idée Inc. Рассчитывалось процентное соотношение цветовых спектров, что интерпретировалось как значение КМИ.

Спустя год авторы оценили взаимосвязь полученных значений с исходом пиелопластики. Клинико-инструментальное наблюдение осуществлялось через 3, 6 и 12 месяцев после оперативного лечения посредством осмотра, общих лабораторных исследований и проведения ультразвукового исследования почек (УЗИ) с доплерографией.

**Этическая экспертиза.** Авторы получили письменное согласие пациентов (их представителей) на обработку и публикацию персональных данных.

**Статистический анализ.** Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием программы IBM.SPSS Statistics, версия 26 (2019). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка или критерия Колмогорова – Смирнова. Вариационные ряды количественных признаков с параметрическим характером распределения были описаны с помощью средних арифметических величин (M), средних квадратических отклонений ( $\sigma$ ) по стандартным формулам; с непараметрическим характером - с помощью медианы (Me) и перцентилей [P25; P75]. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого было нормальным при равенстве дисперсий, выполнялся с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух связанных выборок по количественному показателю при нормальном распределении осуществлялось с помощью парного t-критерия Стьюдента, а сравнение трех связанных выборок – с помощью анализа ANOVA с повторными измерениями.

## **Результаты исследования и их обсуждение**

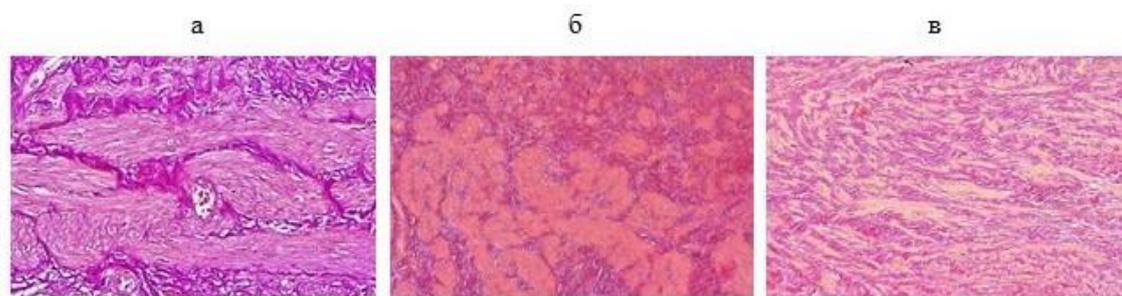
Исследуемым пациентам проводилась резекция пиелоретерального сегмента в пределах макроскопически здоровых тканей. Патологический участок мочеточника, подлежащий резекции, был определен по ряду признаков: сужение просвета, ригидность тканей, отсутствие характерной трабекулярности уротелия.

Причиной обструкции у 20 детей явился стеноз ПУС, у 7 – вазоретеральный конфликт. Протяженность стенозированного участка составила 10,0 мм [ $Q_{\min}$ - $Q_{\max}$ : 4,0;20,0]. Отступ в сторону здоровых тканей мочеточника осуществлялся в среднем на 3 мм [ $Q_{\min}$ - $Q_{\max}$ : 1,0;6,0]. Оперативное лечение проведено без технических сложностей в 100% случаев. Осложнений в

раннем послеоперационном периоде (до 28 дней после пиелопластики) ни у одного пациента не наблюдалось.

В норме структура мышечного слоя в области ПУС представлена двумя слоями гладкомышечных пучков. Внутренний слой (меньшей толщины) представлен продольно ориентированными пучками, а наружный - циркулярно ориентированными. Пространство между мышечными пучками выполнено рыхлой соединительной тканью.

При гидронефрозе определены два структурных типа изменений ПУС (рис.).



*Изменения ПУС в норме и при гидронефрозе, окраска по Ван Гизону: а) аутопсийный материал; б) 1-й тип изменений ПУС; в) 2-й тип изменений ПУС*

При 1-м типе (n=24) мышечный слой имел характерную слоистость, мышечные волокна были сформированы в пучки, которые были очагово гипертрофированы и фрагментированы. Межмышечное пространство заполнено избыточно развитой соединительной тканью с явлениями фиброза и склероза. На некоторых участках определялась дискоординация мышечных пучков (отсутствие нормального разделения на слои).

При 2-м типе (n=3) мышечная оболочка не имела слоистости и была представлена многочисленными тонкими хаотично направленными гладкомышечными пучками с вкрапленными между ними коллагеновыми волокнами.

При достаточном объеме резекции в области дистального края резекции должно определяться появление обоих слоев мышечной оболочки, увеличение количества нормально сформированных мышечных пучков, а также уменьшение соединительнотканых волокон с фиброзом и склерозом.

Морфометрическая оценка удаленных фрагментов показала, что средняя толщина мышечного слоя отличалась у детей в норме и при разных типах изменений ПУС (табл. 1).

**Таблица 1**

Морфометрическая оценка мышечного слоя ПУС

	Тип изменений ПУС/		

Толщина мышечного слоя, мкр/ Muscle layer thickness, $\mu\text{m}$	Type of UPJ change		Аутопсийный материал (3)/ Autopsy	p
	1-й тип (n=24)	2-й тип (n=3)		
		480,6 $\pm$ 137,2	677,5 $\pm$ 137,9	107,1 $\pm$ 24,6

Примечания: \* - изменения показателей статистически значимы (p < 0,05).

ПУС – пиелoureтеральный сегмент; p - дисперсионный анализ с повторными измерениями.

В норме толщина мышечного слоя ПУС значительно меньше, чем при патологических изменениях (p < 0,05). Это связано с тем, что при гидронефрозе отмечается разрастание склеротической ткани, которая увеличивает общий объем мышечного слоя. При 2-м типе изменений ПУС определялись наибольшие значения в связи с обилием как соединительнотканых волокон, так и мышечных пучков.

Полученные значения КМИ в норме и при патологических изменениях ПУС приведены в таблице 2.

**Таблица 2**

Коллагеново-мышечный индекс в здоровом мочеточнике и при гидронефрозе

Тип изменений ПУС/ Type of UPJ change	КМИ /CMR		p
	Стеноз/ Stenosis	Мочеточниковый край/ Ureteral margine	
1-й тип/1 type (n=24)	1,14 $\pm$ 0,42	0,91 $\pm$ 0,43	0,018*
2-й тип/ 2 type (n=3)	1,0 $\pm$ 0,1	1,07 $\pm$ 1,1	0,067
Аутопсийный материал/ Autopsy (n=10)	0,78 $\pm$ 0,23	0,78 $\pm$ 0,23	-
Однофакторный дисперсионный анализ/ ANOVA	0,035* p <sub>1-3</sub> <0,05	>0,05	

Примечания: \* - изменения показателей статистически значимы (p<0,05).

КМИ – коллагеново-мышечный индекс; ПУС – пиелoureтеральный сегмент; p – t-критерий Стьюдента.

Отмечаются статистически значимые различия КМИ в области стеноза в норме и при гидронефротических изменениях (p=0,035). Выявлено, что в норме КМИ не превышает 1,0, что говорит о превалировании мышечного компонента.

В области стенозированного участка при 2-м типе значения индекса были близки к норме в связи с обилием мышечных пучков наряду с соединительноткаными, а при 1-м типе во всех случаях превышали норму.

К дистальному краю резекции у пациентов с 1-м типом изменений происходило значимое снижение значения КМИ (p = 0,018). При 2-м типе индекс значимо не менялся

( $p > 0,05$ ), что говорит о смене структуры, но не количества мышечных волокон. Поэтому при расчете значения индекса важно учитывать гистологический тип изменений ПУС.

Дополнительно проведен анализ значения КМИ при 1-м типе изменений в зависимости от возраста (табл. 3).

**Таблица 3**

Возрастные изменения КМИ у детей с низкой степенью дисплазии ПУС

Возраст/ Age	КМИ в мочеточниковом крае /CMR in ureteral margine	p
0-1 год (1)	1,0 ± 0,4 (n=5)	0,045* p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>1-4</sub> < 0,05*
1-3 года (2)	0,84 ± 0,5 (n= 6)	
4-7 лет (3)	0,82 ± 0,5 (n=8)	
9-18 лет (4)	0,82 ± 0,2 (n=3)	

Примечания: \* - изменения показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

КМИ – коллагеново-мышечный индекс; ПУС – пиелоретеральный сегмент; p – критерий Краскела – Уоллиса.

Выявлено, что после 1-го года жизни происходит увеличение процента мышечной ткани ( $p = 0,045$ ), поэтому референсные значения индекса должны учитывать еще и возрастной фактор.

Наблюдение детей после пиелопластики проводилось в течение года. Выздоровление определялось спустя год при сокращении размеров коллекторной системы и увеличении толщины паренхимы в сравнении с дооперационными показателями, а также при полном восстановлении кровотока по данным цветового доплеровского картирования и индексов резистентности.

В результате у 25 из 27 оперированных пациентов отмечался благоприятный исход.

У 2 детей возник рецидив. Единственным отличием от детей без рецидива было сохранение структурных изменений мышечного слоя к дистальному краю резекции.

У первого пациента (возраст 6 лет) макроскопически стенка мочеточника в области края резекции имела нормальную толщину, что создавало впечатление здоровой ткани. Протяженность патологического участка составила 7,0 мм, а отступ от зоны стеноза – 2,0 мм. Микроскопически определялся 1-й тип изменений, однако с аплазией внутреннего слоя на всем протяжении. В области дистального края резекции сохранялись патологические изменения: мышечный слой был представлен исключительно гипертрофированными циркулярно ориентированными пучками. В дальнейшем это привело к обструкции ввиду порочной перистальтики. В связи с достаточным количеством мышечного компонента показатели КМИ значимо не менялись к дистальному краю резекции и составили 0,78 и 0,74 соответственно ( $p > 0,05$ ). У данного пациента сразу после прекращения дренирования

коллекторной системы развилось выраженное нарастание чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), потребовавшее экстренной деривации мочи посредством пункционной нефростомии. Обструкция была подтверждена по данным пиелографии и уретерофиброскопии, и спустя 6 месяцев после первичного вмешательства проведена повторная пиелопластика.

У второго пациента (возраст 1 год 10 месяцев) определялся протяженный участок стеноза (до 20,0 мм), а отступ в дистальную сторону составил 1 мм. КМИ составил 1,0 и не менялся к дистальному краю резекции ( $p > 0,05$ ). У данного ребенка спустя месяц после удаления внутреннего стента развилась клиника «блока почки», что потребовало экстренной госпитализации. Для декомпрессии ЧЛС был установлен внутренний стент. Спустя 6 месяцев стент был удален, после чего отмечалась отрицательная динамика, что послужило показанием к проведению повторного вмешательства.

В проведенном исследовании авторам не удалось доказать влияние КМИ на исход пиелопластики в отношении возникновения повторной обструкции. В работах других авторов колориметрический расчёт в пиелоуретеральном сегменте проводился вне зависимости от структурного типа изменений ПУС, макроскопической протяженности патологического участка и отступа в сторону дистального края резекции, что могло значимо повлиять на результаты проведенных ими исследований [8-10].

Авторами выявлено, что при 2-м типе изменений ПУС количество мышечных пучков будет увеличено наряду с соединительнотканными, КМИ составит менее 1, однако такой участок мочеточника не будет способен к нормальной уродинамике. Поэтому важно не столько опираться на отдельные морфометрические и колориметрические показатели, сколько учитывать сохранение структурных изменений в области дистального края резекции.

В качестве методов профилактики рецидива авторы рекомендуют проведение более протяженной зоны резекции с достаточным отступом от зоны стеноза (более 5 мм) в сторону здоровой ткани мочеточника, при необходимости прибегая к дополнительной мобилизации почки и мочеточника. Для объективной оценки объема дисплазии, в особенности при сложностях её визуальной интерпретации, авторы рекомендуют выполнение срочного гистологического исследования тканей дистального края резекции путем создания криостатных срезов, что возможно осуществить на этапе выполнения оперативного вмешательства.

**Заключение.** В результате проведенного авторами исследования приведена подробная гистологическая характеристика удаленных тканей после пиелопластики. Определены структурные и морфометрические отличия разных типов изменений мышечного слоя ПУС у детей с врождённым гидронефрозом. Комплексная морфологическая оценка тканей в области стеноза и дистального края резекции ПУС позволила определить соответствие визуальной

длины патологического участка с протяженностью гистологических изменений. В результате исследования авторами выявлено, что единственным предиктором развития рецидива является сохранение структурных изменений в области дистального края резекции. Поэтому выполнение адекватного объема резекции мочеточника и интраоперационной экспресс-биопсии позволит профилактировать развитие рецидива гидронефроза.

## Список литературы

1. Ceyhan E., Dogan H., Tekgul S. Our experience on management of failed pediatric pyeloplasty // *Pediatric Surgery International*. 2020. Vol. 36. № 8. P. 971–976 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.08.015
2. Сизонов В. В., Шидаев А. Х-А., Коган М. И. Эффективность пиелопластики при обструкции пиелоуретерального сегмента у детей – методики и параметры её оценки // *Вестник урологии*. 2021. Т. 9. № 4. С. 5-12. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-4-5-12>
3. Al-Hazmi H. H. Redo laparoscopic pyeloplasty among children: A systematic review and meta-Analysis // *Urology Annals*. 2018. Vol. 10. № 4. P. 347–353. [https://doi.org/10.4103/UA.UA\\_100\\_18](https://doi.org/10.4103/UA.UA_100_18)
4. Chandrasekharam V., Babu R. A systematic review and metaanalysis of open, conventional laparoscopic and robot-assisted laparoscopic techniques for redo pyeloplasty for recurrent uretero pelvic junction obstruction in children// *J Pediatr Urol*. 2022; Vol. 18. № 5. P. 642-649. DOI: 10.1016/j.jpuro.2022.08.025
5. Ceyhan E., Ileri F., Ceylan T., Aydin A., Dogan H., Tekgul S. Predictors of Recurrence and Complications in Pediatric Pyeloplasty // *Urology*. 2019. Vol. 126. P. 187–191. DOI: 10.1016/j.urology.2019.01.014
6. Sergi F., Flammia G.P., Alcini A., Perrone G., Guaglianone S., Forastiere E., Rabitti C., Gallucci M. Collagen changes in the ureteropelvic junction after failed antegrade endopyelotomy // *Journal of Endourology*. 2007. Vol. 21. № 1. P. 103–107. DOI: 10.1089/end.2006.9996
7. Thomas J. C., Demarko R.T., Donohoe J.M., Adams M.C., Pope J.C., Brock J.W. Management of the failed pyeloplasty: A contemporary review // *Journal of Urology*. 2005; Vol. 6. № 174. P. 2363–2366. DOI:10.1097/01.ju.0000180420.11915.31

8. Kim W. J., Yun S.J., Lee T.S., Kim C.W., Lee H.M., Choi H. Collagen-to-smooth muscle ratio helps prediction of prognosis after pyeloplasty // *Journal of Urology*. 2000; Vol. 4. №163. P. 1271–1275. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)67759-2
9. Babu R., Vittalraj P., Sundaram S., Manjusha M.P., Ramanan V., Sai V. Comparison of different pathological markers in predicting pyeloplasty outcomes in children // *Journal of Pediatric Surgery*. 2019; Vol. 8. № 55. P. 1616-1620. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.08.015
10. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Шиблиев. Р.Г. Патоморфологические изменения при сужении пиелоуретерального сегмента// *Вестник Санкт-Петербургского Университета. Медицина*. 2010; Т. 11. № 2. С. 189-194.