

А.А. Савіцька, В.С. Коноплицький, Ю.Є. Коробко

Еволюція поглядів на функціональну анатомію міхурово-сечовідного сегмента та етіопатогенетичні особливості міхурово-сечовідного рефлюксу в дітей

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Paediatric Surgery(Ukraine).2024.1(82):84-96; doi 10.15574/PS.2024.82.84

For citation: Savitska AA, Konopliyskiy VS, Korobko YuYe. (2024). Evolution of views on the functional anatomy of the vesicoureteral segment and etiopathogenetic features of vesicoureteral reflux in children. Paediatric Surgery (Ukraine). 1(82): 84-96; doi: 10.15574/PS.2024.82.84.

Міхурово-сечовідний рефлюкс – це патологічний стан, за якого відбувається періодичне і/або постійне ретроградне закидання сечі із сечового міхура в сечові шляхи внаслідок порушення функціонування анти-рефлюксного механізму міхурово-сечовідного сегмента.

Мета – вивчити етіопатологічні механізми міхурово-сечовідного рефлюксу в дітей для поліпшення діагностично-лікувальної тактики.

Щорічно в Україні виявляють 3600–3700 дітей із вродженими вадами сечових шляхів, при цьому 1/3 вад припадає на верхні їхні відділи. За статистикою, на 1000 новонароджених припадає 40–50 випадків вроджених захворювань сечовидільної системи. Існують відомості, що в загальній педіатричній популяції частота міхурово-сечовідного рефлюксу перевищує 2%. За сучасними даними, на долю міхурово-сечовідного рефлюксу припадає від 0,1% до 1,0% усієї патології в загальній дитячій популяції, становлячи 10% серед усіх захворювань сечової системи в дітей, які перебувають на стаціонарному лікуванні. Міхурово-сечовідний являє собою початкову ланку в ланцюгу патологічних рефлюксів у сечовивідних шляхах. Провідне значення механізму виникнення міхурово-сечовідного рефлюксу належить вивченню функціональної анатомії сечових шляхів у цілому. Міхурово-сечовідний рефлюкс найчастіше виявляється під час сечовипускання на тлі підвищення внутрішньоміхурового тиску, але може виникати під час будь-якого з етапів циклу сечовипускання. Нефросклероз при міхурово-сечовідному рефлюксі формується в 30–60% випадків, що призводить до розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності у 25–60% пацієнтів за рахунок зниження функціонального ниркового резерву як показника компенсаторних можливостей нирок.

Висновки. Огляд даних літератури щодо структури та функціональної анатомії міхурово-сечовідного сегмента переконливо засвідчує складність і багаторівневу організацію його антирефлюксного механізму. Тому будь-яке подальше дослідження в цьому напрямі, безсумнівно, сприятиме поглибленому розумінню нормального функціонування цієї складної анатомічної ділянки сечової системи людини; а це дасть змогу в подальшому розробляти та впроваджувати в практичну діяльність дитячих хірургів новітні фізіологічні методи лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, міхурово-сечовідний рефлюкс, лікування.

Evolution of views on the functional anatomy of the vesicoureteral segment and etiopathogenetic features of vesicoureteral reflux in children

A.A. Savitska, V.S. Konopliyskiy, YuYe. Korobko

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Bladder-ureteral reflux is a pathological condition in which there is a periodic and/or permanent retrograde flow of urine from the bladder into the urinary tract due to a malfunction of the anti-reflux mechanism of the vesicoureteral segment.

The **aim** – to study etio-pathological mechanisms of vesicoureteral reflux in children to improve diagnostic and therapeutic tactics. Every year in Ukraine, 3,600–3,700 children with congenital defects of the urinary tract are diagnosed, with 1/3 of the defects occurring in their upper parts. According to statistics, there are 40–50 cases of congenital diseases of the urinary system per 1000 newborns. There are reports that the frequency of vesicoureteral reflux in the general pediatric population exceeds 2%. According to modern data, vesicoureteral reflux accounts for 0.1% to 1.0% of all pathology in the general pediatric population, accounting for 10% of all diseases of the urinary system in hospitalized children. Bladder-ureter is the initial link in the chain of pathological reflux in the urinary tract. The leading importance of the mechanism of the vesicoureteral reflux belongs to the study functional anatomy of the urinary tract as a whole. Bladder-ureteral reflux is most often detected during urination against the background of increased intravesical pressure, but it can occur during any of the stages of the urination cycle. Nephrosclerosis with vesicoureteral reflux is formed in 30–60% of cases, which leads to the development of the terminal stage of chronic renal failure in 25–60% of patients due to a decrease in the functional renal reserve, as an indicator of the compensatory capabilities of the kidneys.

Conclusions. Review of literature data regarding the structure and functional anatomy of the vesicoureteral segment convincingly testifies to the complexity and multi-level organization of its antireflux mechanism. Therefore, any further research in this direction will undoubtedly contribute to a deeper understanding of the normal functioning of this complex anatomical part of the human urinary system, which will allow the development and implementation of the latest physiological treatment methods in the practice of pediatric surgeons.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, vesicoureteral reflux, treatment.

Вступ

Під міхурово-сечовідним рефлюксом (МСР) розуміють патологічний стан, за якого відбувається періодичне і/або постійне ретроградне закидання сечі із сечового міхура в сечові шляхи внаслідок порушення функціонування антирефлюксного механізму міхурово-сечовідного сегмента (МСС) [26].

Первинний МСР є досить поширеним станом, який більшість дослідників асоціюють із вродженими аномаліями МСС, пов'язаними з вадами його ембріологічного розвитку [49].

Міхурово-сечовідний рефлюкс є поширеним станом у дитячому віці, але точна частота не відома, оскільки широкомасштабний скринінг у педіатрії із використанням мікційної цистоуретерографії, яка є еталонним стандартним тестом на наявність рефлюксу, не проводиться, оскільки не може бути впровадженим априорі.

За сучасними даними, на частку МСР припадає від 0,1% до 1,0% усієї патології в загальній дитячій популяції, становлячи 10% серед усіх захворювань сечової системи в дітей, які перебувають на стаціонарному лікуванні [33].

Щорічно в Україні виявляють 3600–3700 дітей із вродженими вадами сечових шляхів, при цьому 1/3 вад припадає на верхні їхні відділи. За статистикою, на 1000 новонароджених припадає 40–50 випадків вроджених і спадкових захворювань сечовидільної системи [16]. Існують повідомлення, що в загальній педіатричній популяції частота МСР перевищує 2% [17].

Однак частота МСР у дітей на тлі інфекції сечовивідних шляхів зростає до 16–77%, а в немовлят із гідронефрозом II–III ст., діагностованим під час антенатального ультразвукового скринінгу, патологія трапляється в 3–19%, при цьому серед новонаро-

джених достеменно поширеність патології не відома через значну інвазивність методів ранньої діагностики [3,5,56]. За деякими даними, 25% МСР відзначаються на етапі пренатального скринінгу [45].

Вроджені вади нирок і сечоводів є найпоширенішими аномаліями при МСР, що свідчить про вплив різних синдромів як мультифакторних розладів розвитку, які мають багато фенотипових ефектів (проявів). Деякі дослідники, з огляду на спадковий акцент у виникненні МСР, вважають формування патології внаслідок порушення складних сигнальних шляхів та клітинної диференціації, механізми яких генетично запрограмовані, але на які можуть безперечно впливати фактори навколишнього середовища [54].

Поєднання МСР із запальним процесом призводить до рубцювання паренхіми нирок при пієлонефриті, особливо в ранньому віці. За даними літератури, нефросклероз при МСР формується в 30–60% випадків, а це спричиняє розвиток термінальної стадії хронічної ниркової недостатності у 25–60% пацієнтів за рахунок зниження функціонального ниркового резерву як показника компенсаторних можливостей нирок [20,48].

Мета дослідження – вивчити етіопатологічні механізми МСР у дітей для поліпшення діагностично-лікувальної тактики.

У цілому МСР являє собою початкову ланку в ланцюгу патологічних рефлюксів у сечовивідних шляхах, серед яких за рівнем виникнення зворотного потоку сечі розрізняють: МСР, сечовідно-мисковий рефлюкс, мисково-нирковий рефлюкс, який поділяється на форнікальний (через склепіння чашечок) і тубулярний (через нирковий сосочок) рефлюкси [4].

Міхурово-сечовідний рефлюкс, особливо на тлі розвитку інфекції сечовивідних шляхів, може супро-

Reviews

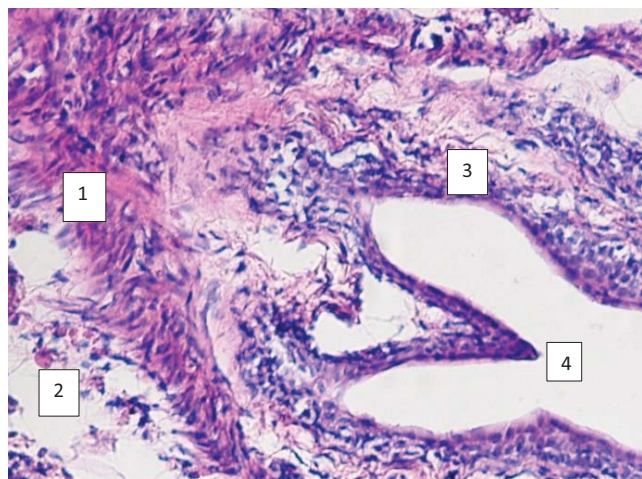


Рис. 1. Хвора К., віком 5 років. Діагноз «Вроджена вада розвитку сечовидільної системи. Лівобічний гідронефроз». Фрагмент потовщеної стінки сечоводу з фіброзними змінами (1) і набряком, розшаруванням (2), розсіяною лімфогістіоцитарною інфільтрацією (2), уротелій витончений з дистрофічними змінами (3), просвіт деформований, зірчастої форми (4). Забарвлення гематоксилін-еозин. $\times 200$

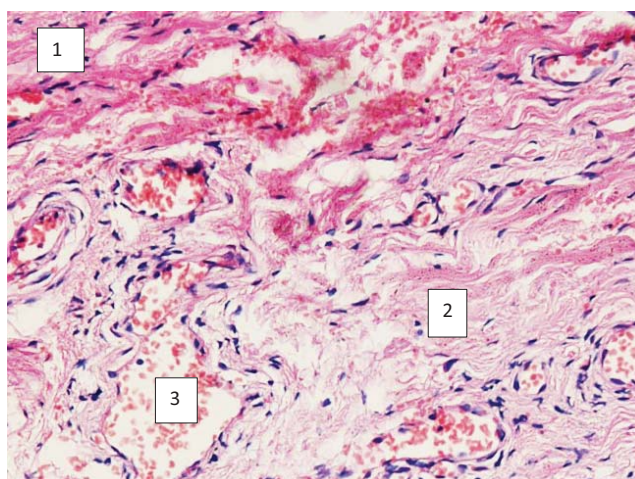


Рис. 2. Хвора П., віком 15 років. Діагноз «Вроджена вада розвитку сечовидільної системи. Лівобічний гідронефроз II-III ст. Вторинний хронічний пієлонефрит». Фрагмент стінки пієлоуретрального сегмента з вираженими фіброзними змінами (1), набряком (2), ангіоматозом із повнокров'ям судин (3). Забарвлення гематоксилін-еозин. $\times 200$

воджуватися зниженням швидкості клубочкової фільтрації, що ускладнюється рефлюксною нефропатією, яка в кінцевому результаті призводить до гіпертензії, альбумінурії, хронічної ниркової недостатності. Рефлюкс-нефропатія на ранніх стадіях розвитку зазвичай не має явних клінічних проявів, а характеризується вогнищевими інтерстиціальними ураженнями, атрофією каналців та нефронів, тобто втратою паренхіми нирки, особливо при розвитку уретерогідронефрозу (рис. 1, 2) [29,43].

У разі прогресування рефлюкс-нефропатії формується уретерогідронефротична трансформація, яка супроводжується значними анатомічними, фізіологічними і функціональними порушеннями за рахунок виразної втрати безпосередньо структурних елементів нирки та сечоводу (рис. 3) [29,43].

Враховуючи важливість і складність патогенезу МСР у такому ланцюгу патологічних рефлюксів, стає очевидним, що важливою причиною можливої відсутності бажаних результатів у лікуванні патології є недостатня обізнаність у деталях анатомічної будови МСС і тонких фізіологічних механізмах антирефлюксного захисту.

Провідне значення для розуміння механізму виникнення МСР належить вивченню функціональної анатомії сечових шляхів у цілому та особливо фізіології й функціонуванню МСС.

Міхурово-сечовідний рефлюкс найчастіше виявляється під час сечовипускання на тлі підвищення внутрішньоміхурового тиску, але може виникати під час будь-якого з етапів циклу сечовипускання. Особливо в разі порушень функції сечового міхура.

Незважаючи на те, що багато дослідників давно дотримувалися думки щодо важливості наявності нормального тону сечового трикутника в антирефлюксній функції внутрішньоміхурової частини сечоводу, лише у 1965 р. Е.А. Tanagho та Ф.Н. Meyers детально вивчили фізіологію МСС в експерименті на собаках, в яких був відсутній МСР.

У ході експерименту з'ясовано певні особливості [44].

1. Порушення цілісності (безперервності) сечового трикутника призводить до МСР. Розріз у трикутнику на 3 мм нижче гирла сечоводу зумовлює висхідну та латеральну міграції гирла сечоводу з укороченням внутрішньоміхурової частини сечоводу. Після загоєння розрізу МСР зникає.

2. Однобічна поперечна симпектомія призводить до паралічу іпсилатерального сечоводу, що викликає міграцію гирла сечоводу вбік та догори із виникненням МСР.

3. Електростимуляція сечового трикутника зумовлює зміщення сечоводу в каудальному напрямі, подовжуючи при цьому внутрішньоміхуровий відділ сечоводу. Така дія супроводжується ефектом помітного опору потоку сечі через МСС, виділення сечі сечоводом призупиняється. Внутрішньовенне введення епінефрину (адреналіну) викликає аналогічну реакцію. При цьому відзначено, що після розрізу трикутника його електрична стимуляція або введення епінефрину збільшує оклюзійний тиск сечоводу.

4. За поступового наповнення сечового міхура внутрішньоміхуровий тиск підвищується лише не-

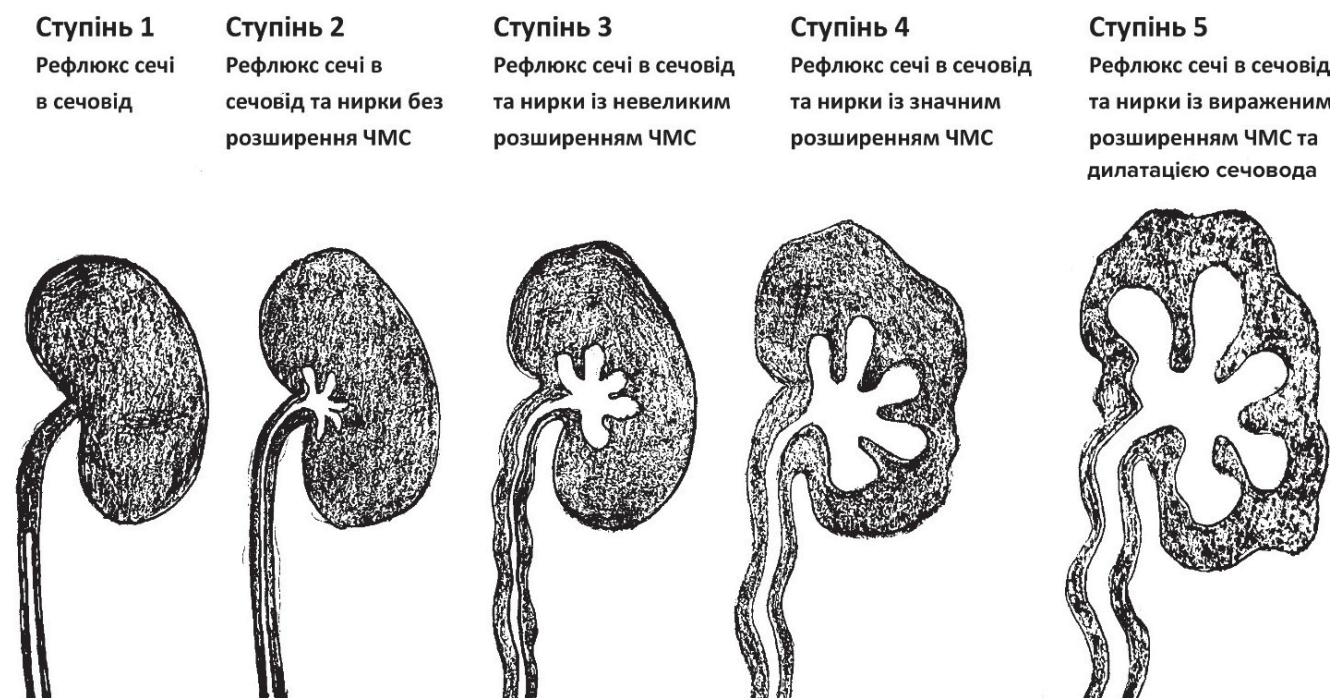


Рис. 3. Схема формування уретерогідронефрозу при рефлюкс-нефропатіях [29,43]

значно, тоді як тиск у внутрішньоміхуровій ділянці сечоводу зростає прогресивно, вочевидь, за рахунок збільшення розтягнення сечового трикутника. Також встановлено, що за кілька секунд до очікуваного різкого підвищення внутрішньоміхурового тиску, який спрямований на реалізацію процесу сечовипускання, тиск закриття внутрішньоміхурової частини сечоводу різко зростає і залишається на високому рівні протягом 20 с після припинення скорочення детрузора. Така послідовність скорочень структурних елементів МСС та величини тисків показує відсутність залежності його функції від дії детрузора, а регулюється тонусом сечового трикутника, який енергійно скорочується безпосередньо перед актом сечовипускання, сприяючи відкриттю та спрямуванню шийки сечового міхура. Водночас внутрішньоміхурова частина сечоводу значно натягується, «закриваючи» його просвіт, саме в період високого внутрішньоміхурового тиску. При цьому, що є цілком природньо, під час фази сечовипускання припиняється виділення сечі через сечовід у сечовий міхур [44].

У результаті експериментального дослідження фізіології МСС зроблено висновок, що нормальний тонус уретеротригенального відділу запобігає виникненню МСР, оскільки стимуляція трикутника (електрична або фармакологічна) сприяє підвищенню оклюзійного тиску у внутрішньоміхуровому відділі сечоводу та збільшенню опору струму сечі вниз сечоводом, тоді як розріз або параліч сечового три-

кутника зумовлює розвиток МСР. Також авторами, окрім наведених доказів функціонального внеску трикутника в антирефлюксний механізм, вивчено його будову, яку описано трьома шарами: поверхневим, який є продовженням поздовжніх м'язових волокон сечоводу; середній – «оболонка Вальдеєра», що продовжується дистально; глибокий – утворений самою стінкою сечового міхура.

Отже, теорію, згідно з якою, сечовідно-міхурова антирефлюксна спроможність забезпечується лише за рахунок внутрішньоміхурового тиску, який притискає внутрішньоміхуровий відділ сечоводу до детрузора, можна вважати неспроможною [44].

S. Gil-Vernet у 1973 р. описано передміхуровий циркулярний сфінктер сечовідного походження, який формується із найбільш дистальних циркулярних м'язових волокон сечоводу [51].

За сучасними поглядами на питання патогенезу МСР у дітей, існуючі дані (хоча проблема далека від остаточного вирішення) засвідчують багатофакторність процесів розвитку патологічного стану, на відміну від раніше існуючих уявлень, які враховували суто механічні фактори пошкодження антирефлюксного механізму на тлі запалення в ділянці МСС. МСС у хлопчиків представлений трикутником і шийкою сечового міхура, внутрішнім вічком сечівника, передміхуровою частиною сечівника, внутрішнім м'язом-замикачем сечівника, а у дівчат – трикутником і шийкою сечового міхура, внутрішнім м'язом-замикачем сечівника. МСС являє собою певну анатомо-функціо-

Reviews

нальну межу між верхніми сечовивідними шляхами, для яких характерним є низький тиск, та нижніми сечовими шляхами, для яких характерним є високий тиск, завдяки якому відбувається захист верхніх шляхів від рефлюксу, за рахунок активних і пасивних антирефлюксних механізмів [38,39].

На думку Н. Roshan та співавт., функціональна автономія сечоводу, його внутрішня організація волокон і асиметрія орієнтації його просвіту в підслизовій траєкторії стінки сечового міхура є визначальними факторами функції антирефлюксного клапана. Важливою складовою нормального функціонування МСС є щільність та еластична пружність м'язового тунелю в детрузорі, який виступає як функціональне русло, що дає змогу сечоводу виконувати антирефлюксну функцію. Гіпертрофія м'язових волокон сечоводу, що спостерігається в поєднанні з інфравезикальною обструкцією, розглядається як компенсаторний фактор у запобіганні МСР, що підтримує цей активний механізм [37].

А геометричні властивості, зокрема, діагональне спрямування та довжина підслизової частини сечоводу у МСС, є визначальними факторами пасивного клапанного механізму.

Взаємодія між компонентами м'язової та сполучної тканин визначають функціонування більшості фізіологічних процесів. МСС являє собою складну структуру, яка утворюється внаслідок злиття сечоводу та детрузора і відповідає певним функціональним вимогам. По-перше, МСС утворює межу між низьким тиском верхніх сечових шляхів і нижніми сечовими шляхами, для яких характерні великі зміни тиску сечі. По-друге, МСС повинен забезпечити сечовому болюсу суто антеградний напрям струму. Це стає можливим завдяки виключно поздовжньому напрямку м'язових волокон сечоводу інтрамуральної ділянки, який не сприяє її перистальтичній активності, але прогресивно приводить до зменшення її довжини за принципом телескопічного механізму, за якого скорочена ділянка інтрамуральної частини сечоводу, потовщуючись, частково обтурує його просвіт лише за напрямом струму сечового болюса, блокуючи при цьому її ретроградний витік. Після проходження перистальтичної хвилі, яка поширюється на поверхневий трикутник, вкорочений інтрамуральний та підслизовий сегменти сечоводу відтягуються його тригональним розширенням м'язових волокон у положення спокою, тим самим тимчасово збільшуючи довжину підслизової частини. Такий гідродинамічний принцип антирефлюксного механізму забезпечує антиградний струм сечі навіть за умови вищого тиску в сечовому міхурі.

Дослідження деяких науковців вказують на те, що сечовід не має м'язових зав'язків (сполучень) із детрузором, а оточений периуретральною сполучно-тканинною оболонкою вздовж усієї інтрамуральної частини. Така м'язова (скорочувальна) «незалежність» дає змогу сечоводу відносно вільно переміщуватись у трансміхуровому каналі [13].

Прямий зв'язок між нижніми та верхніми сечовими шляхами підтверджується, у тому числі експериментально, існуванням патології на рівні МСС за порушення уродинаміки в сечоводі [57]. У нормі МСС являє собою своєрідний клапан, структурно представлений внутрішнім м'язом-замикачем, передня стінка якого майже позбавлена м'язових волокон інтрамурального відділу сечоводу, при підвищенні внутрішньоміхурового тиску змикається із його задньою стінкою, яка містить багато м'язових волокон, і таким чином при реалізації сечовипускання перешкоджає регургітації сечі в сечовід. Гістологічно замикальний апарат вічка сформований циркулярно розташованими м'язовими волокнами в дистальній частині нижнього відділу сечоводу та поздовжніми м'язами, що переходять на стінку сечового міхура, не досягаючи його трикутника (*trigonum vesicae*). У нормі еластичність і м'язовий тонус сприяють адаптації сечоводів до змін об'єму сечового міхура залежно від внутрішньоміхурового тиску [8–10].

За будовою внутрішнього м'яза-замикача виділяють декілька варіантів:

а) утворений із двох підковоподібних м'язових петель, одна з яких, більш потужна, розташована спереду та з боків, а інша, більш слабка, спрямована від передньої стінки на задню, оточуючи отвір ззаду і з боків;

б) у вигляді замкнутого м'язового кільця та м'язової петлі на передній стінці;

в) м'язові жмутки, які оточують внутрішнє вічко сечівника, кільцеподібної форми, розташовані більш щільно по передній стінці;

г) у вигляді м'язової петлі, яка охоплює внутрішнє вічко сечівника спереду та з боків, із пухко розташованими поперечними м'язовими жмутками по задній стінці;

д) тільки м'язова петля, яка йде від задньої стінки наперед, охоплюючи внутрішнє вічко сечівника спереду і з боків.

Перші два варіанти трапляються частіше в осіб чоловічої статі [16].

Крім того, вважається, що в механізмі замикання внутрішнього м'яза-замикача, який має лійкоподібну форму та лежить косо, звужуючись у напрямку

ззаду наперед, бере участь венозна сітка із різнокаліберних судин, розміщена в три яруси: кавернозноподібні вени підслизової оболонки; вени м'язової оболонки; вени адвентиційної оболонки, шляхом набухання вен на рівні внутрішнього вічка сечоводу, що пролабують у вигляді валика, тим самим сприяючи ще більшому змиканню стінок сечоводу [1,34].

Багато дослідників вважають, що зімкнення сечового міхура забезпечується передміхуровими та перетинчастими частинами сечоводів, а у жінок у цьому процесі бере участь увесь сечівник та еластичні волокна в ділянці шийки сечового міхура. Виділяють окремі м'язові утворення, які відіграють важливу роль у процесі уродинаміки. Структурно до таких м'язових утворень належать: по-перше, основна м'язова пластинка сечового міхура, яка складається з передньої та задньої м'язових петель, що перекривають вхід у сечовід; по-друге, поверхневий м'яз сечоміхурового трикутника, з яким пов'язані сечоводи; по-третє, глибокий м'яз сечоміхурового трикутника, який переходить у муфту (піхву) Вальдеєра. Попри те, що деякі автори вважають, що трикутник сечового міхура забезпечує тільки функцію випорожнення сечового міхура, інші дослідники розглядають м'язову оболонку сечових шляхів як єдину морфофункціональну систему, представлену на ультраструктурному рівні переплетенням у різних напрямках м'язовими жмутками [9,34].

У 1983 р. дослідженнями D. Veurton з'ясовано, що муфта Вальдеєра структурно складається з двох шарів: глибокого, м'язові волокна якого оточують юкставезикальний, інтрамуральний та підслизовий відділи сечоводу і які в проксимальній частині фіксовані в тазовому відділі сечоводу, а в дистальній – беруть участь у формуванні глибокого міхурового трикутника; поверхневого шару муфти, який фіксується на 2–3 см проксимальніше волокон глибокого шару до адвентиційної оболонки сечоводу, а в дистальному напрямі з'єднує дистальний відділ сечоводу та детрузор [35].

Серед різних анатомічних передумов виникнення рефлюксів у сечовивідних шляхах, що становлять, за даними різних дослідників, до 70% від загальної кількості патології, особливу цікавість викликає будова дистальних відділів сечоводів, зокрема, їх внутрішньостінкових частин, якими правий та лівий сечоводи фіксуються до фібро-колагенової структури – міхурового трикутника [18].

Біопсія сечового трикутника та стінки внутрішньоміхурового відділу сечоводу в пацієнтів із первинним МСР показує виражену недостатність розвитку його гладенької мускулатури, на відміну від нормаль-

ної будови, представленої значною кількістю щільно прилеглих один до одного гладеньких м'язових волокон. Електростимуляція МСС за таких умов викликає лише незначні скорочення цього сегмента [44].

На сьогодні існує багато суперечливих трактувань щодо ступеня домінування участі структурних елементів стінки сечового міхура у його антирефлюксному забезпеченні, як-то оболонки Вальдеєра, кута проходження сечоводу через м'яз-детрузор, стан трикутного м'яза Бела тощо. Ю.А. Питель та співавт. описали м'яз, який притискає сечовід (*musculus apresor ureters*), відзначивши його важливість у запобіганні ретроградному току сечі [35].

Дослідженнями Л.В. Фоміної та співавт. з'ясовано, що трикутник Льєто має певну асиметрію, за рахунок однобічного зміщення вершин догори і латерально. Також у дослідженні визначено, що від м'язів муфти Вальдеєра, волокна якої спрямовані перпендикулярно або косо під кутом до осі сечоводу, відходить пасмоподібне відгалуження у вигляді ременя, що розташовується вздовж сечоводу, а в товщі м'яза-детрузора утворює циркулярну петлю, продовжуючи свій ременоподібний хід, закінчуючись вплетенням м'язових жмутків міофібрил безпосередньо у м'яз Бела, фіксуючись усередині стінки сечового міхура до аналогічного м'яза з протилежного боку [12].

На думку дослідників, така будова м'язової структури забезпечує їй можливість брати участь у звільненні дистальних відділів сечоводів від сечі, в яких циркулярний м'язовий шар виражений слабо, через що перистальтики, подібної до тої, яка наявна у верхніх відділах сечоводів, не існує. Тобто сечовід виштовхується з міхура трикутним м'язом через ременоподібний м'яз, який під час сечовипускання скорочується та витискає залишки сечі з сечоводу, що запобігає ретроградному струму сечі. Враховуючи, що сечоводи фактично фіксовані один до одного за допомогою колагенових волокон міхурового трикутника, подібне виштовхування сечоводу зі стінки міхура має відбуватися почергово – то справа, то зліва [29,43].

Відповідно до висунутої авторами гіпотези, втягнення сечоводів у стінку сечового міхура відбувається за рахунок скорочення міофібрил м'яза-детрузора, які фіксовані до сухожилкового трикутника, що підтверджується фактом асиметрії трикутника Льєто, що можна розцінювати як участь у створенні антирефлюксних механізмів у разі перерозтягнення міхура та трикутного м'яза Бела [12,32,48,49].

Отже, згідно із запропонованою гіпотезою, міхуровий відділ сечоводу оточений певними компонентами анатомічних утворень, які разом із його влас-

Reviews

ними структурами забезпечують однобічне виведення сечі. До таких анатомічних структур належать: оболонка Вальдеєра, м'язи якої здатні виштовхувати сечовід на певну відстань у порожнину сечового міхура, впливаючи на величину кута проходження сечоводу через м'яз-детрузор; підслизовий відділ самого сечоводу, який за підвищення внутрішньоміхурового тиску спрацьовує як пасивний клапан; безпосередньо шари м'яза-детрузора, особливо у вигляді м'яза-перетискача та описаного ременеподібного м'яза [12].

Первинний МСР є наслідком конфлікту розвитку між сечоводом і каналом мезонефральної (Вольфовой) протоки із формуванням недостатнього розвитку замикального апарату вічка сечоводу, основна функція якого спрямована на блокування зворотного струму сечі із сечового міхура до нирки. Зазвичай первинний МСР виникає внаслідок вродженого вкорочення інтрамурального відділу сечоводу, недостатності (змикання) країв устя сечоводу або їх дистопії, подвоєння сечоводів, коли нирка дрениється двома сечоводами, при вродженому дивертикулі сечового міхура [30].

За результатами сучасних нейрофізіологічних і морфофункціональних досліджень вторинної природи МСР у дітей визначено, що патологія може виникати через нейрогенні зміни сечового міхура, особливо в разі поєднання з детрузорно-сфінктерною диссинергією. Вторинний МСР також може з'являтися внаслідок оперативних маніпуляцій на сечовому міхурі, особливо після розсічення сечоміхурового трикутника, що сприяє ретракції вічка сечоводу.

Найпоширенішим поясненням функціонування антирефлюксного механізму МСС є пасивне стиснення, за рахунок високого тиску, склепіння внутрішньоміхурової частини сечоводу, розташованого в товщі м'яза-детрузора. Замикальний апарат вічка забезпечується під час збільшення внутрішньоміхурового тиску за рахунок:

- косою напрямку інтрамурального відділу сечоводу та стискання його просвіту під час скорочення детрузора;

- підслизової локалізації термінальної ділянки протяжністю приблизно 11,0 мм, яка зі збільшенням тиску в сечовому міхурі притискається безпосередньо до м'язового шару стінки міхура [24,25].

Згідно із цією теорією «пасивного» антирефлюксного механізму, достатні внутрішньоміхурова довжина сечоводу та його діаметр вважаються основними чинниками, що забезпечують нормальне закриття МСС і виключають МСР. З огляду на цей факт багато дослідників вважають латералізацію

внутрішньоміхурового отвору (вічка) сечоводу, коротку ділянку трансмурального і підслизового відділів сечоводу відносно величини його діаметра основною причиною МСР. Доказом правильності такого припущення автори висувають вірогідність можливості спонтанної ліквідації первинного МСР у процесі зростання сечового міхура завдяки подовженню підслизового тунелю сечівника [36].

Фундаментальними дослідженнями J. Oswald та співавт. (2003–2004 рр.) визначено, що середня довжина внутрішньоміхурової ділянки сечоводів у новонароджених у середньому становить $3017,2 \pm 388,9$ мкм при середньому діаметрі $1354,0 \pm 231,3$ мкм, що складає відповідне співвідношення 2,23:1. У плодів між 11 і 20-м тижнями внутрішньоутробного розвитку це співвідношення має тенденцію до зменшення, відповідно з 0,69:1 до 1,23:1, що своєю чергою пояснює більшу частоту і тяжкість перебігу МСР у новонароджених і недоношених дітей, а також можливість спонтанного розрішення патології [30–32].

Теорія «активного» антирефлюксного механізму МСС базується на певних анатомічних і функціональних особливостях сечоводів, безпосередньо ділянки МСС і сечового міхура. Спіральна орієнтація гладеньких міоцитів м'язової оболонки відповідає уявленням про парціальний характер транспортування сечі. Увесь сечовий тракт поділяється на декілька цистодів (детрузорно-сфінктерних секцій), в яких роль детрузора виконує мускулатура стінки цього відділу сечоводу, яка в стадії наповнення розслабляється, а у фазі випорожнення скорочується, просуваючи сечовий болюс у дистальному напрямі, а роль сфінктера – кавернозноподібні судинні утворення [42].

Доведено, що активне скорочення поздовжнього м'язового та підслизового шарів трансмуральних ділянок сечоводів сприяє спрямуванню сечового болюса в напрямі сечового міхура. Тому будь-які структурні і/або функціональні зміни дистальних відділів сечоводів призводять до порушення функціонування активного клапанного механізму МСС та викликають МСР [30–32].

Координовані перистальтичні скорочення гладеньких м'язових клітин стінок сечоводу відбуваються внаслідок трансформації позаклітинного матриксу, шляхом позаклітинної продукції протеїназ та їхніх інгібіторів. Такий механізм має глибокий вплив на прогресивне дозрівання анатомічної та функціональної спроможності сечоводів із віком дитини.

Оцінюючи синтез позаклітинного матриксу, і зокрема колагену I та III типів, доведена важлива роль металопротеїнази матриксу, що продукується сполучними клітинами мезенхімального походження (фі-

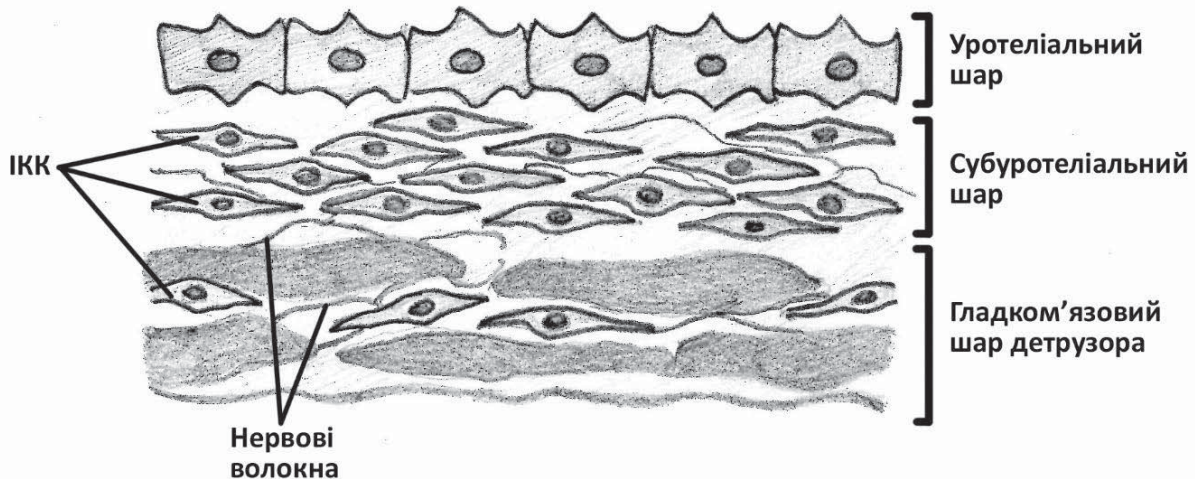


Рис. 4. Схема локалізації та взаєморозподілу субуретральних і детрузорних інтерстиціальних клітин Кахаля відносно уротелію, нервів і гладеньких м'язів за Y. Kubota та співавт. [21]

бробластами, міобластами та CD-68 позитивними макрофагами). Важливе значення як маркеру іннервації стінки сечоводу належить білку S-100.

Визначено, що в пацієнтів із МСР визначається підвищена експресія металопротеїнази-1 у CD-68+ гладеньких м'язових клітинах, а також значне зниження кількості S-100 у невральних клітинах, що має вирішальне значення в модифікації активності антирефлюксного механізму [36].

Існує багато свідчень сучасних дослідників, що дисплазія, атрофія та структурні зміни клітин гладеньких м'язів стінки сечоводів є провідними причинами для недостатності функції активного антирефлюксного механізму МСР [46].

Зважаючи на можливе існування цих предикторів патології, ще у 1984 р. S. Tokunaka та співавт. вперше ввели термін «м'язова дисплазія внутрішньоміхурового відділу сечоводу в пацієнтів із МСР» [50].

Своєю чергою, стоншені жмутки гладеньких м'язів стінки сечоводу та їхня спотворена конфігурація створюють некоординовані м'язові скорочення, поряд зі зменшеною кількістю c-kit-позитивних інтерстиціальних клітин Кахаля (ІКК) (R.Y. Cajal, 1893), що вважаються відповідальними за пейсмерну активність сечоводу та координацію його рухливості та які, згідно з Міжнародною гістологічною термінологією, рекомендовано називати інтерстиціальними пейсмерними клітинами (ІПК) [6] (рис. 4).

Інтерстиціальні пейсмерні клітини генерують повільно хвильовий електричний потенціал, який забезпечує перистальтичну активність сечоводу [40,41].

Відповідно, зменшення щільності клітин Кахаля безпосередньо пов'язане з порушеннями моторики порожнистого органа, про що добре відомо в пацієнтів із повільно транзитними закрепами [52].

До основної функції клітин Кахаля належить підтримання автоматичного ритму та координування перистальтики, забезпечення антеградного руху болюса сечі до сечового міхура та попередження ретроградної перистальтики. Незрозумілим на сьогодні лишається причинно-наслідковий факт зменшення клітин Кахаля безпосередньо в ділянці МСР, хоча відомо, що ці клітини є похідними мезенхіми, чия диференціація не залежить від клітинних ліній нервового гребеня [55].

Дослідженнями S. Arena та співавт. упродовж 2008–2016 рр. виявлено зниження концентрації ІКК у дистальному відділі сечоводу при МСР, при цьому чим більший ступінь рефлюксу, тим менша кількість ІКК [2,3].

Існує припущення, що зменшення кількості ІПК може бути вторинним, унаслідок травми МСР під час епізодів МСР [19]. Визначено факт зниження кількості коннексину-43 при МСР, який є важливим гексамером, що забезпечує синаптичний контакт, необхідний для передавання внутрішньоклітинного сигналу. Нестача коннексину призводить до дисфункції та дискоординації активності гладеньких м'язових клітин, порушуючи перистальтичну активність сечоводу [38].

Манометричні дослідження в сечоводах при МСР показують значне зниження в їхньому просвіті максимального та базального тисків, особливо в дистальних відділах, що значною мірою корелює зі ступенем патології.

При вторинному МСР порівняно з первинним порушенням антирефлюксного механізму морфологічно спостерігаються більш виразні пошкодження гладеньких м'язових клітин із рубцюванням стінок у розширених частинах сечоводів. Порівняно з нор-

Reviews

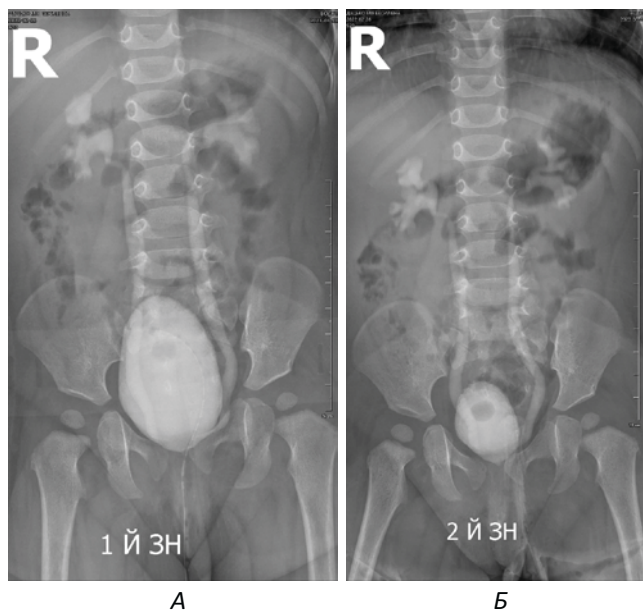


Рис. 5. Хвора Д., віком 1 рік. Діагноз «Двобічний активно-пасивний міхурово-сечовідний рефлюкс III-IV ст.». Мікційна ретроградна пієлоуретероцистографія: А – фаза пасивного сечового міхура, без сечовиділення (пасивний рефлюкс); Б – фаза сечовипускання (активний рефлюкс)



Рис. 6. Дитина Т., віком 6 років. Діагноз «Двобічний активний міхурово-сечовідний рефлюкс IV ст.». Цистоскопія: клапан задньої уретри

мальним сечоводом при патології на рівні МСС зниження частки м'язів відносно до колагену становить 1:3 проти 1:0,3. Таке заміщення м'язів сполучною тканиною призводить до рубцювання стінки сечоводу, що спотворює достатню скоротливість м'язового шару, унаслідок чого унеможливується нормальна перистальтична спроможність органу, порушується щільність закриття вічка сечоводу [30,31].

Сучасні дослідження структурних змін внутрішньоміхурової частини сечоводу в дітей із МСР у сенсі мікросудинної архітекτονіки МСС визначали за-

звичай майже повну відсутність шарів гладеньких м'язів більше ніж на 1/2 напівкожності його стінки, що були заміщені позаклітинним колагеновим матриксом, а в м'язових жмутках, які залишилися, спостерігався ендомізіальний і перимізіальний фіброз [38]. Така фібротизація стінки сечоводу, на думку дослідників, зумовлює збільшення його ригідності та погіршення скорочувальної здатності. Ці структурні та метаболічні зміни супроводжуються значним погіршенням тканинного ангиогенезу, при цьому експресія судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) та пов'язана з ним щільність мікросудин значно знижується саме в дистальному відділі сечоводу [28]. Крім того, зазначено, що потенційно порушується загальна мікроперфузія, що призводить до ішемії тканин, а хронічна ішемія індукує та підтримує дисфункцію гладенької мускулатури з подальшим ремоделюванням позаклітинного матриксу, яке викликає посилене відкладення колагену. Таким чином, порушення ангиогенезу, замикаючи хибне коло із функціональних та структурних змін, поглиблюючи порушення активного клапанного механізму і формуючи МСР [11,27].

Отже, сучасні уявлення щодо патогенезу МСР складні та багатовекторні за своїми ланками. З одного боку, зміна конфігурації субкомплексу саркогліканів (SG), зокрема дефіцит ϵ -SG і надмірна експресія α -SG, пояснює апоптоз клітин гладеньких м'язів стінки сечоводу, їхню атрофію та посилення інтерстиціального фіброзу за рахунок розвитку структурної нестабільності і/або втрати цілісності м'язової плазматичної мембрани [2]. З іншого боку, гіпоперистальтичний або уретероаритмічний тип перистальтики сечоводів у разі порушення загальної мікроперфузії приводить до послаблення активного клапанного механізму при МСР [3].

Види МСР дуже різноманітні, що зумовило численні спроби створення класифікацій патології.

Міхурово-сечовідний рефлюкс може виникати під час заповнення сечового міхура – рефлюкс низького тиску (пасивний), а також під час сечовипускання – рефлюкс високого тиску (активний) або в обох випадках (рис. 5).

Якщо МСР зумовлений недостатністю МСС, він вважається первинним, а за умови його розвитку на тлі обструкції (клапан задньої уретри, стеноз уретри, меатостеноз) або нейрогенної функції сечового міхура – вторинним (рис. 6) [7].

За ступенем виразності закидання рентгеноконтрастної речовини поширення набула міжнародна класифікація МСР, згідно з якою, виділяють п'ять ступенів патологічного процесу [14,15,22,23,53]:

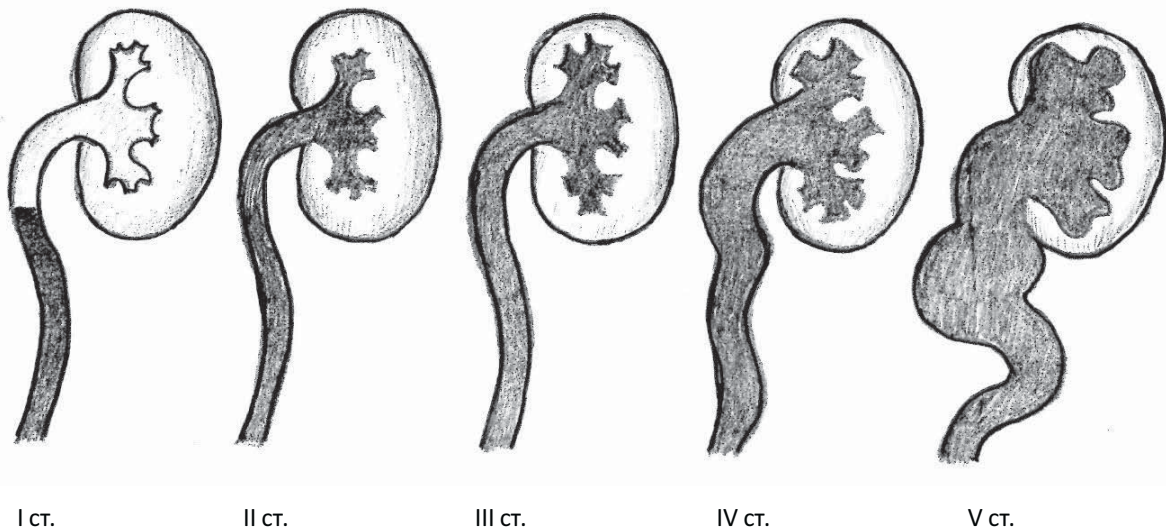


Рис. 7. Схема інтернаціональної класифікації міжнародної системи оцінювання ступеня міхурово-сечовідного рефлюксу [14]

1. Закидання рентгеноконтрастної речовини в дистальний відділ сечоводу (тазовий цистоїд) без зміни його діаметра.
2. Заповнення рентгеноконтрастною речовиною сечоводу та чашково-мискової системи (ЧМС), які при цьому не розширені.
3. Помірне розширення сечоводу з пієлоектазією та збільшенням розмірів чашок нирки.
4. Виразне розширення та коліноподібні вигини сечоводу, деформація порожнистої системи нирки. Відмічається вторинне морщення паренхіми нирки.
5. Гідроуретер і виразне стоншення паренхіми нирки (рис. 7).

Широкого поширення набула Міжнародна цистографічна класифікація (1985 р.), на основі якої виділено п'ять ступенів МСР [14]:

- I ст. – контрастується тільки тазовий відділ сечоводу;
- II ст. – МСР визначається на протязі всього сечоводу і збиральної системи нирки;
- III ст. – рівень закидання контрастної речовини досягає ЧМС із розширенням останньої;
- IV ст. – визначається дилатація сечоводу і ЧМС;
- V ст. – масивний МСР із різко вираженою дилатацією сечоводу і ЧМС (коліноподібні вигини сечоводу, паренхіма нирки різко стоншена).

З урахуванням клінічного перебігу МСР виділяють транзиторну і постійну форми патології. Для транзиторної форми більш характерні низькі цистографічні ступені та помірні порушення функції нирки. Як правило, транзиторний рефлюкс виявляється при загостренні інфекційних захворювань.

Останніми роками виправдано існує класифікація МСР залежно від ступеня порушення секретор-

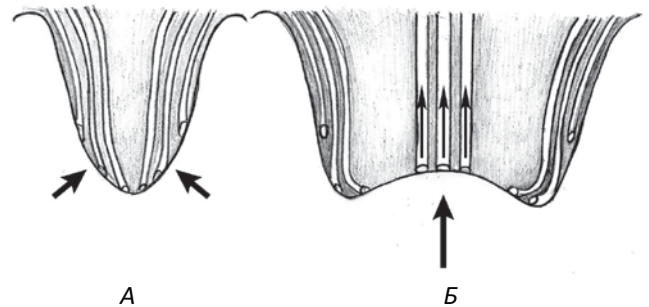


Рис. 8. Схема формування інтрауренального рефлюксу: А – у разі простих; (Б) – у разі складних сосочків [24]

ної функції нирки, відповідно до якої виділяють три ступені порушення функції [16]:

- I ступінь (помірний) – зниження функції нирки до 30%;
- II ступінь (середній) – зниження функції нирки до 60%;
- III ступінь (високий) – зниження функції нирки понад 60%.

Завдяки такому розподілу МСР багато в чому визначається і обсяг лікування цього захворювання.

Важливе значення має розуміння інтрауренального рефлюксу (ИРР) – зворотного закидання сечі в чашечках через каналці в тканину нирки (рис. 8) [14,16].

Розташування гирл збірних каналців за їхнього впадіння в прості сосочки в косому напрямі перешкоджає виникненню ИРР, тоді як конфігурація усть, які впадають у складні сосочки, приводить до утворення рефлюксу. За умови підвищення в сечовому міхурі тиску ≥ 35 мм Нг, який є критичною величиною, виникає ризик ураження нирок. Для виникнення ИРР у простих сосочках потрібен більш високий тиск.

Reviews

Підводячи певний підсумок, слід звернути увагу, що патогенез первинного МСР, розуміння якого особливо важливе в педіатричній практиці, досі остаточно не з'ясований, попри те, що можливі механізми його формування можуть і повинні вивчатися на ранній ембріональній стадії розвитку організму.

Основні відомості в описах морфологічної будови та функціональної анатомії МСС отримані за допомогою дисекційного мікроскопа та стандартних методик фарбування, які залишають багато простору для інтерпретації результатів, через неможливість визначення точної належності (сечовідного або міхурового походження) репрезентативних структур. І навіть методи фарбування холінестерази (ацетилхолінестерази і бутирилхолінестерази), що використовувалися для розпізнавання різних компонентів мускулатури сечоводу та сечового міхура, із подальшою тривимірною реконструкцією МСС за активністю ізоферменту холінестерази для вивчення архітектури сечоводу та антирефлюксного механізму, не відповідають повністю на ці запитання [47].

Подальше розширення та поглиблення знань щодо архітектури мікроциркуляторного русла МСС залишається важливим для подальшого розуміння патофізіології МСР, через те що рефлюксуючі фрагменти сечоводів мають типові патологічні зміни, притаманні ішемізованим ділянкам тканин.

Висновки

Проведений аналіз існуючих на сьогодні результатів досліджень щодо структури та функціональної анатомії МСС переконливо свідчить про складність і багаторівневу організацію його антирефлюксного механізму, у якому немає місця уяві щодо суто механістичних проявів його роботи. Тому будь-яке подальше дослідження в цьому напрямі, безсумнівно, сприятиме поглибленому розумінню нормального функціонування такої складної анатомічної ділянки сечової системи людини; а це дасть змогу в подальшому розробляти новітні фізіологічні методи лікування та впроваджувати їх у практичну діяльність дитячих хірургів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Akhemiichuk YuT, Kashperuk-Karpiuk IS. (2013). Histoarkhitektonika mikhurovo-sechivnykovoho sehmenta u plodiv tret'oho trymestru. *Klinichna anatomiiia ta operativna khirurgiia*. 12(2): 40–43. [Ахтемійчук ЮТ, Кашперук-Карп'юк ІС. (2013). Гістоархітектоніка міхурово-сечівникового сегмента у плодів третього триместру. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 12(2): 40–43].

2. Arena S, Favalaro A, Cutroneo G, Consolo A, Arena F et al. (2008). Sarcoglycan subcomplex expression in refluxing ureteral endings. *The Journal of urology*. 179(5): 1980–1986.
3. Arena S, Iacona R, Impellizzeri P, Russo T, Marseglia L et al. (2016). Physiopathology of vesico-ureteral reflux. *Italian Journal of Pediatrics*. 42(1): 1–5.
4. Bulyk RYe, Popeliuk O-MV, Melnyk VV, Proniaiev DV. (2022). Suchasni uiavlennia pro zakladku ta embriohenez sechovydilnykh orhaniv. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*. 26(2): 328–334. [Булик РЕ, Попелюк О-МВ, Мельник ВВ, Проняев ДВ. (2022). Сучасні уявлення про закладку та ембріогенез сечовидільних органів. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 26(2): 328–334].
5. Bundovska S, Selim G. (2020). Vesicoureteral reflux, etiology, diagnostics, treatment and complications-review article. *Journal of Morphological Sciences*. 3(3): 93–99.
6. Chaikovskiy YuB. (2010). *Histolohichna terminolohiia: mizhnarodni termini z tsytolohii ta histolohii liudyny*. Kyiv: Medyt-syna: 76–77. [Чайковський, Ю. Б. (2010). *Гістологічна термінологія: міжнародні терміни з цитології та гістології людини*. Київ: Медицина: 76–77].
7. Colceriu M-C, Aldea PL, Răchișan A-L, Clichici S, Sevastre-Berghian A, Mocan T. (2023). Vesicoureteral Reflux and Innate Immune System: Physiology, Physiopathology, and Clinical Aspects. *Journal of Clinical Medicine*. 12(6): 2380.
8. Degtyar VA, Harytonyuk LN, Boyko MV, Khytryk AL, Obertinsky AV, Ostrovska OA. (2019). Features treatment of children with congenital ureteral pathology. *Paediatric surgery, Ukraine*. 3(64): 22–27. [Дігтяр ВА, Харитонюк ЛМ, Бойко МВ, Хитрик АВ, Обертинський АВ, Островська ОА. (2019). Особливості лікування дітей із вродженою патологією сечоводу. *Хірургія дитячого віку*. 3(64): 22–27].
9. Dihtiar VA, Kharytoniuk LM, Boiko MV, Obertynskyi OA, Ostrovska OA, Shevchenko KV. (2019). Shliakhy vidnovlennia morfofunktsionalnoho stanu nyrky pry yii podvoieni. *Zdorov'ia dytyny*. 14(8): 480–484. [Дігтяр ВА, Харитонюк ЛМ, Бойко МВ, Обертинський ОА, Островська ОА, Шевченко КВ. (2019). Шляхи відновлення морфофункціонального стану нирки при її подвоєнні. *Здоров'я дитини*. 14(8): 480–484].
10. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. (1993). Structural basis of geriatric voiding dysfunction. I. Methods of a prospective ultrastructural/urodynamic study and an overview of the findings. *The Journal of urology*. 150 (5): 1650–1656.
11. Erdem E, Leggett R, Dicks B, Kogan BA, Levin RM. (2005). Effect of bladder ischaemia/reperfusion on superoxide dismutase activity and contraction. *BJU international*. 96(1): 169–174.
12. Fomina LV, Fomin OO, Fomin OO. (2012). Do anatomii mikhurovo-sechovodnoho sehmentu. *Visnyk morfologii*. 18(1): 27–31. [Фоміна ЛВ, Фомін ОО, Фомін ОО. (2012). До анатомії міхурово-сечоводного сегмента. *Вісник морфології*. 18(1): 27–31].
13. Gearhart JP, Canning DA, Gilpin SA, Lam EE, Gosling JA. (1993). Histological and histochemical study of the vesicoureteric junction in infancy and childhood. *British journal of urology*. 72(5): 648–654.
14. Heikel PE, Parkkulainen KV. (1966). Vesico-ureteric reflux in children. A classification and results of conservative treatment. *In Annales de Radiologie*. 9(1): 37–40.
15. Horovyi VI, Shaprynskyi VO, Yatsyna OI, Kapshuk OM. (Edit.). (2023). *Neiourolohiia*. Vinnytsia: TOV «Tvoryu». [Горовий ВІ, Шапринський ВО, Яцина ОІ, Капшук ОМ. (Ред.). (2023). *Нейроурологія*. Вінниця: ТОВ «Твори»].
16. Kashperuk-Karpiuk IS. (2012). Anatomofunktsionalni osoblyvosti mikhurovo-sechivnykovoho perekhodu. *Klinichna anatomiiia ta operativna khirurgiia*. 11(1): 95–98. [Кашперук-Карпюк ІС. (2012). Анатомо-функціональні особливості міхурово-сечівникового переходу. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 11(1): 95–98].

17. Kens KA, Lukyanenko NS, Nakonechnyi AY, Petritsa NA, Nakonechnyi RA. (2017). Substantiation of treatment tactics in young children with congenital malformations associated with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Pediatric Surgery. Ukraine*. 4(57): 80–84. [Кенс КА, Лук'яненко НС, Наконечний АЙ, Петрица НА, Наконечний РА. (2017). Обґрунтування тактики лікування дітей раннього віку з природженими вадами розвитку нирок, асоційованими з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. *Хірургія дитячого віку*. 4(57): 80–84]. doi: 10.15574/PS.2017.57.80.
18. Khater UM, Haddad G, Ghoniem GM. (2009). Epidemiology of non-neurogenic urinary dysfunction. *Pelvic Floor Dysfunction: A Multidisciplinary Approach*: 9–13.
19. Khen N, Jaubert F, Sauvat F, Fourcade L, Jan D, Martinovic J et al. (2004). Fetal intestinal obstruction induces alteration of enteric nervous system development in human intestinal atresia. *Pediatric research*. 56(6): 975–980.
20. Kryshchal MV, Hozhenko AI, Sirman VM. (2020). *Patofiziologiya nyrok. Odesa: Feniks*. [Кришталь МВ, Гоженко АІ, Сірман ВМ. (2020). *Патофізіологія нирок*. Оdesa: Фенікс].
21. Kubota Y, Kojima Y, Shibata Y, Imura M, Sasaki S, Kohri K. (2011). Role of KIT-positive interstitial cells of Cajal in the urinary bladder and possible therapeutic target for overactive bladder. *Advances in Urology*: 816342.
22. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. (1985). International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatric radiology*. 15: 105–109.
23. Liao L, Madersbacher H. (Eds.). (2019). *Neurourology: Theory and practice*. Springer.
24. Makosiej R, Orkisz S, Czkwianianc E. (2018). Morphological study of the ureterovesical junction in children. *Journal of Anatomy*. 232(3): 449–456.
25. Maravi P, Kaushal L, Rathore B, Trivedi A. (2023). Correlation of ureteric jet angle (UJA) with vesicoureteral reflux grade and its assessment as a noninvasive diagnostic parameter to detect vesicoureteral reflux. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 54(1): 1–8.
26. Maringhini S, Cusumano R, Corrado C, Puccio G, Pavone G, D'Alessandro MM et al. (2023). Uromodulin and Vesico-Ureteral Reflux: A Genetic Study. *Biomedicines*. 11(2): 509.
27. Matsumoto S, Hanai T, Yoshioka N, Shimizu N, Sugiyama T et al. (2005). Edaravone protects against ischemia/reperfusion-induced functional and biochemical changes in rat urinary bladder. *Urology*. 66(4): 892–896.
28. Miller JC, Pien HH, Sahani D, Sorensen AG, Thrall JH. (2005). Imaging angiogenesis: applications and potential for drug development. *Journal of the National Cancer Institute*. 97(3): 172–187.
29. Nieto VMG, Zamorano MM, Hernández LA, Yanes MIL, Carreño PT, Mesa TM. (2022, Jul). Nefropatía de reflujo y nefropatía cicatricial. Dos entidades tan cercanas pero funcionalmente tan distintas. In *Anales de Pediatría*. 97(1): 40–47.
30. Oswald J, Brenner E, Deibl M, Fritsch H, Bartsch G, Radmayr C. (2003). Longitudinal and thickness measurement of the normal distal and intravesical ureter in human fetuses. *The Journal of urology*. 169(4): 1501–1504.
31. Oswald J, Brenner E, Schwentner C, Deibl M, Bartsch G et al. (2003). The intravesical ureter in children with vesicoureteral reflux: a morphological and immunohistochemical characterization. *The Journal of urology*. 170(6): 2423–2427.
32. Oswald J, Schwentner C, Brenner E, Deibl M, Fritsch H et al. (2004). Extracellular matrix degradation and reduced nerve supply in refluxing ureteral endings. *The Journal of urology*. 172(3): 1099–1102.
33. Peterburgskyy VF, Kalishchuk OA, Klius AL. (2023). Ureteral obstruction after endoscopic treatment of the vesicoureteral reflux in children. *Paediatric Surgery (Ukraine)*. 3(80): 78–82. [Петербургський ВФ, Калішчук ОА, Ключ АЛ. (2023). Обструкція сечоводу після ендоскопічної корекції міхурово-сечовідного рефлюксу в дітей. *Хірургія дитячого віку (Україна)*. 3(80): 78–82]. doi: 10.15574/PS.2023.80.78.
34. Proniaiev D, Kashperuk-Karpiuk I, Proniaiev V, Riabiy S. (2021). Topografo-anatomichni osoblyvosti shyiky sechovoho rannikh plodiv. *Bukovynskiy medychnyi visnyk*. 25; 3(99): 89–96. [Проняєв Д, Кашперук-Карпюк І, Проняєв В, Рябий С. (2021). Топографо-анатомічні особливості шийки сечового міхура раннях плодів. *Буковинський медичний вісник*. 25; 3(99): 89–96].
35. Proniaiev DV. (2013). Varianty perynatalnoi anatomii vnutrishnikh zhinochykh statevykh orhaniv. *Visnyk VDNZU «Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia»*. 13(4(44)): 165–168. [Проняєв ДВ. (2013). Варіанти перинатальної анатомії внутрішніх жіночих статевих органів. *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*. 13(4(44)): 165–168].
36. Radmayr C, Schwentner C, Lunacek A, Karatzas A, Oswald J. (2009). Embryology and anatomy of the vesicoureteric junction with special reference to the etiology of vesicoureteral reflux. *Therapeutic Advances in Urology*. 1(5): 243–250.
37. Roshani H, Dabhoiwala NF, Verbeek FJ, Lamers WH. (1996). Functional anatomy of the human ureterovesical junction. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*. 245(4): 645–651.
38. Schwentner C, Oswald J, Lunacek A, Fritsch H, Deibl M et al. (2005). Loss of interstitial cells of Cajal and gap junction protein connexin 43 at the vesicoureteral junction in children with vesicoureteral reflux. *The Journal of urology*. 174(5): 1981–1986.
39. Schwentner C, Oswald J, Lunacek A, Schlenck B, Berger AP, Deibl M et al. (2006). Structural changes of the intravesical ureter in children with vesicoureteral reflux – does ischemia have a role? *The Journal of urology*. 176(5): 2212–2218.
40. Shevchuk DV. (2017). The value of the interstitial cells of Cajal in the urinary bladder: current status of the issue. *Sovremennaya pediatriya*. 1(81): 117–120. [Шевчук ДВ. (2017). Значення інтерстиціальних клітин Кахалія у функції сечового міхура: сучасний стан питання. *Современная педиатрия*. 1(81): 117–120]. doi: 10.15574/SP.2017.81.117.
41. Smith DR. (2013). *Smith and Tanagho's general urology*. McGraw Hill Professional.
42. Sorokina IV, Miroshnichenko MS, Kapustnik NV, Sherstyuk SA, Nakonechnaya SA. (2017). Zhelezodefitsitnaya anemiya u materi, oslozhnyayuschaya techenie beremennosti, kak faktor, privodyaschiy k strukturnym izmeneniyam v mochetochnikah u potomstva. *Collective monograph*. – Lublin: Izdavnitsiba «Baltija Publishing». 3: 209–223. [Сорокіна ІВ, Мірошніченко МС, Капустник НВ, Шерстюк СА, Наконечна СА. (2017). Железодефіцитна анемія у матері, ускладнююча течення вагітності, як фактор, приводящий до структурним змінам в мочеточниках у потомства. *Collective monograph*. Lublin: Izdavnitsiba «Baltija Publishing». 3: 209–223].
43. Su D, Zhuo Z, Zhang J, Zhan Z, Huang H. (2024). Risk factors for new renal scarring in children with vesicoureteral reflux receiving continuous antibiotic prophylaxis. *Scientific Reports*. 14(1): 1784.
44. Tanagho EA, Meyers FH. (1965). Trigonal hypertrophy: A cause of ureteral obstruction. *The Journal of Urology*. 93(6): 678–683.
45. Tekgül S, Stein R, Bogaert G, Nijman RJ, Quaedackers J, Silay MS et al. (2022). European association of urology and European society for paediatric urology guidelines on paediatric urinary stone disease. *European Urology Focus*. 8(3): 833–839.
46. Tertyshniy SI, Spahi OV, Kokorkin AD. (2016). Comparative histomorphometry ureter in infants with megaureter. *Sovremennaya pediatriya*. 7(79): 112–115. [Тертышный СИ, Спахи ОВ, Кокорин АД. (2016). Сравнительная гистоморфометрия мочеточника у детей раннего возраста с мегауретером. *Современная педиатрия*. 7(79): 112–115]. doi: 10.15574/SP.2016.79.112.

Reviews

47. Thomson AS, Dabhoiwala NF, Verbeek FJ, Lamers WH. (1994). The functional anatomy of the ureterovesical junction. *British journal of urology*. 73(3): 284–291.
48. Tokarchuk NI, Odarchuk IV, Vyzhha YuV, Antonets TI, Starynets LS. (2017). Kharakterystyka pokaznykiv halektynu 3 pry pielonefriti na tli mikhurovo-sechovidnoho refliuksu u ditei rannoho viku. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medyt-syna*. 7(3): 68–74. [Токарчук Ні, Одарчук ІВ, Вижга ЮВ, Антонєць ТІ, Старинєць ЛС. (2017). Характеристика показників галектину 3 при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовидного рефлюксу у дітей раннього віку. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 7(3): 68–74].
49. Tokhmafshan F, Brophy PD, Gbadegesin RA, Gupta IR. (2017). Vesicoureteral reflux and the extracellular matrix connection. *Pediatric Nephrology*. 32: 565–576.
50. Tokunaka S, Gotoh T, Koynagi T, Miyabe N. (1984). Muscle dysplasia in megaureters. *The Journal of urology*. 131(2): 383–390.
51. Vernet SG. (1973). Anatomical aspects of vesicoureteral reflux. In *Urodynamics: Upper and Lower Urinary Tract*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 171–178.
52. Vladychenko KA. (2017). Morfofunktsionalni osoblyvosti interstytialnykh klityn Kakhalia orhaniv sechovydilnoi systemy liudyny (ohliad literatury). *Bukovynskyi medychnyi visnyk*. 21; 3(83): 141–145. [Владиченко КА. (2017). Морфофункціональні особливості інтерстиціальних клітин Кахалія органів сечовидільної системи людини (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 21; 3(83): 141–145].
53. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. (2007). *Campbell-Walsh urology*. 9th. Saunders Elsevier: 3279.
54. Williams G, Fletcher JT, Alexander SI, Craig JC. (2008). Vesicoureteral reflux. *Journal of the American Society of Nephrology*. 19(5): 847–862.
55. Wu JJ, Rothman TP, Gershon MD. (2000). Development of the interstitial cell of Cajal: origin, kit dependence and neuronal and nonneuronal sources of kit ligand. *Journal of neuroscience research*. 59(3): 384–401.
56. Yankovic F, Swartz R, Cuckow P, Hiorns M, Marks SD, Cherian A et al. (2013). Incidence of Deflux® calcification masquerading as distal ureteric calculi on ultrasound. *Journal of Pediatric Urology*. 9(6): 820–824.
57. Yatsyna OI, Savytska IM, Kostiev FI, Vernyhorodskyi SV, Holovko TS et al. (2017). Anatomico-funktsionalni zminy verkhnikh sechovykh shliakhiv v eksperymentalnykh tvaryn za hiperaktyvnoho sechovoho mikhura. *Klinichna khirurhiia*. (9): 68–71. [Яцина ОІ, Савицька ІМ, Костєв ФІ, Вернигородський СВ, Головка ТС та інші. (2017). Анатомо-функціональні зміни верхніх сечових шляхів в експериментальних тварин за гіперактивного сечового міхура. *Клінічна хірургія*. (9): 68–71].

Відомості про авторів:

Савицька Анастасія Анатоліївна – аспірант каф. дитячої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0009-0000-9094-271X>.

Коноплицький Віктор Сергійович – д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>.

Коробко Юрій Євгенійович – д.філос., асистент каф. дитячої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-3299-878X>.

Стаття надійшла до редакції 29.12.2023 р., прийнята до друку 12.03.2024 р.