МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

ГЕОРГИ ВАСИЛЕВ ХАДЖИДЕКОВ

МАГНИТНОРЕЗОНАНСНА УРОГРАФИЯ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ

Д И С Е Р Т А Ц И Я

За присъждане на образователна и научна степен
„ДОКТОР”

Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт”
Шифър 7.1. Професионално направление: „Медицина”
Научна специалност: „Медицинска радиология и рентгенология (вкл. използване на изотопи)”

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: доц. д-р Захари Тончев, дм

София, 2011г.

„Il faut voir pour savoir et savoir pour mieux voir”[1].

René Huyghe

Historien de l'art français (1906-1997).

[1]René Huyghe**.** *Discours de réception de René Huyghe a l'Académie française et réponse* de *Émile Henriot* de l'*Académie française, 22 Avril, 1961*. [Paris]: Flammarion, 1962.

На светлата памет на дядо ми,
професор д-р Георги Хаджидеков.....

С искрена благодарност към:

- Доцент З. Тончев, мой пръв учител и научен ръководител
- Доцент Г. Кирова, вдъхновила ме за тематиката
- Всички колеги от Университетската болница „Лозенец”, МЦ „Провита”, Университетската болница в Безансон, за безкористното сътрудничество
- Савина, Васко, родителите ми, чиято любов и обич е най-голямата подкрепа

Съдържание

Използвани в текста съкращения vi
I. Въведение 1
II. Литературен обзор 3
1. Магнитнорезонансна урография – съвременно съдържание на понятието и видове 3
1.1. Статична МР урография 3
1.2. Екскреторна МР урография 5
2. Клинично приложение на магнитнорезонансна урография. 9
3. Специфика на МР урография в кърмаческата и детската възраст 24
4. Техники на МР изобразяване на бъбреците 26
5. Предаквизиционна подготовка на пациента 27
6. Получаване на образите и интерпретация на данните при МР урография ... 29
6.1. Морфологична оценка 30
6.1.1. Т2 образи 30
6.1.2. Т1 образи 30
6.2. Функционална оценка 31
6.2.1. Магнитнорезонансна урография с контрастно усилване 31
6.2.2. Серийно МР изобразяване за оценка на бъбречния паренхим. 32
6.2.3. Blood oxygenation level-dependent (BOLD) ефект и МР образна диагностика на дифузия 35
6.3. Последваща обработка на суровите данни и образите (Постпроцесинг) 37
6.4. Криви на сигнален интензитет - време 39
7. Парамагнитни контрастни средства и Нефрогенна системна фиброза 40
8. Обобщение 56
III. Цел и задачи 58
IV. Материал и методи 59
1. Материал 59
2. Методи 62
2.1. Подготовка на пациентите 63
2.2. Протокол на МР урография 65
2.3. Използвани секвенции и параметри на сканиране 68
2.4. Други образни методи 71
2.5. Морфометрични методи 71
2.6. Експериментален МР модел 73
2.7. Статистически анализ на данните 74
V. Резултати 75
1. Разпределение на наблюдаваните случаи 75
1.1. Аномалии на урогениталната система 78
1.1.1. Аномалии на бъбреците 78
1.1.2. Аномалии в развитието на горните пикочни пътища (ПКС, уретер, тригонум) 85
1.1.3. Аномалии на пикочния мехур 95
1.1.4. Аномалии на уретрата 95

1.1.5. Аномалии в развитието на урогениталния синус 95
1.2.Възпалителни, неопластични и други заболявания и състояния на урогениталната система 96
2. МР морфометрични измервания - 97
3. Транзитни времена..... 99
4. Бъбречни паренхимни обеми..... 102
5. Диференцирана бъбречна функция..... 104
6. Визуална оценка на кривите сигнален интензитет – време и продължителност на анализа 107
7. Компютърна томография, контрастноусилена ехография и пренатален магнитен резонанс 108
8. Постоперативна МР урография..... 108
9. Експериментален модел за оценка на бъбречна функция с прототип на контрастно средство при 7Т МР..... 112
VI. Обсъждане 117
1. Техники на МР урография 117
1.1. Статична МР урография 117
1.2. Динамична МР урография..... 119
1.3. Особености на техниката на МР урография в детската възраст..... 124
2. МР образна диагностика на морфологичните промени на урогениталната система в детската възраст..... 125
2.1. Класификация и МР образи..... 126
2.2. МР морфометрични измервания – бъбречно кортикален индекс и относителен бъбречен размер..... 138
3. МР образна диагностика на функционалните промени..... 140
3.1. Криви на сигнален интензитет - време..... 141
3.2. Транзитни времена 148
3.3. Бъбречни паренхимни обеми при преценка на функцията 150
3.4. Оценка на диференцираната бъбречна функция..... 151
4. Компютърна томография, контрастно усилена ехография и пренатален магнитен резонанс 155
5. Постоперативна МР урография..... 158
6. Отразяване на резултата от магниторезонансната урография 164
7. Нефрогенна системна фиброза..... 165
8. Експериментален модел с прототип на контрастно средство при 7Т МР – очаквания за оценка на бъбречна функция без гадолиний..... 170
9. Заключение..... 172
VII. Изводи..... 176
VIII. Приноси 178
IX. Приложения..... 179
X. Литературни източници 181
XI. Научни публикации и съобщения по темата на дисертационния труд 199

Използвани в текста съкращения

Съкращения на кирилица

ВУР - везикоуретерален рефлукс

КТ - компютърна томография

МР - магнитнорезонансна томография

УЗ – ултразвуково изследване

Съкращения на латиница

3D – three dimensional

AUC – area under the curve (площ под кривата)

BOLD - blood oxygenation level-dependent

BSA – body surface area

CE -VUS - contrast enhanced voiding urosonography

CHOP – Childrens's Hospital of Philadelphia

Cine - MR - cine-loop mode

CM - contrast media (контрастно средство)

cTT - calycial transit time (каликсно транзитно време)

DRNC - Direct radionuclide cystography

DMSA – dimercaptosuccinic acid

DRF – differential renal function (диференцирана бъбречна функция)

DTPA - diethylenetriaminepentaacetic acid

ESPR – The European Society of Pediatric Radiology

ESUR - The European Society of Urogenital Radiology

F – Furosemide (фуроземид, фурантрил)

FA – flip angle (ъгъл на люлеене)

FAME - fast acquisition with multiphase Efgre 3D

FOV - field of view (зрително поле)

FS - fat saturation (подтискане на сигнала на мастната тъкан)

Gd – gadolinium (гадолиний)

GFR - glomerular filtration rate (гломерулна филтрация)

GRE - gradient echo (sequence) – градиентно ехо (секвенция)

IR - inversion recovery (sequence)

iv. – intravenous (интравенозно)

LAVA - liver acquisistion with volume acceleration

MCKD – multi cystic kidney disease (мултикистични бъбреци)

mg. - milligramms

min. – minutes; sec. - seconds

MIP - maximum-intensity-projection

MRA - MR-angiography (магнитнорезонансна ангиография)

NaCl - physiologic saline (физиологичен серум)

NSF - nephrogenic systemic fibrosis – НСФ (нефрогенна системна фиброза)

pDRF - Patlak differential renal function

RCI – renal cortex index (бъбречен кортикален индекс)

rTT - renal transit time (бъбречно транзитно време)

SNR - signal-to-noise ratio (съотношение сигнал – шум)

SSFP - steady state fast precession (sequence)

SS-FSE - single-shot fast spin-echo

STIR – short TI inversion recovery

THRIVE -T1-weighted high-resolution isotropic volume acceleration

TSE - turbo spin echo (sequence) – бързо спин-ехо (секвенция)

TE - echo-time (ехо-време)

TR – repetition time (репетиционно време)

UCNS - ureterocystoneostomy (уретероцистонеостомия)

US – ultrasound (ултразвуково изследване)

USCA – ultrasound contrast agent (контрастно средство за ултразвук)

vDRF – volumetric differential renal function

VIBE - volumetric interpolated breath-hold examination

VCUG - voiding cystourethrography (микционна цистография)

VR - volume-rendered

VUR - vesico-ureteral reflux – везикоуретерален рефлукс (ВУР)

VUS -voiding urosonography (микционна уросонография)

I. Въведение

В образната диагностика на отделителната система винаги съжителствуват и се прилагат успоредно много допълващи се методи, което подсказва трудността, значимостта и интересът към тази патология и диагностиката й. Под урография в конвенционалната рентгенология се разбира изследването на бъбреците, уретерите и пикочния мехур. В исторически аспект венозната урография за десетки години е възловия метод за изследване на отделителната система и еволюира с развитието на технологията на образните методи и контрастните средства. Понятието урография се запазва и при навлизането на новите „cross-sectional" методи – компютърната томография (КТ) и магнитнорезонасната (МР) образна диагностика. КТ урография и МР урография са утвърдени вече методи, които предоставят възможност за подробна оценка на пикочоотделителната система, бъбречния паренхим и съседните структури.

Съществуват различни проучвания върху възможностите на компютърната томография и магнитнорезонасната образна диагностика при отделителната система. Естествено те са повече за компютърната томография, където е по-голям консенсуса за приложението и техниката за прилагане. Спиралната и мултидетекторната компютърна томография са общоприети методи при данни за пространство заемащ процес, детектиран при ултразвуковото изследване. Магнитнорезонасното образно изследване при възрастни пациенти е алтернатива на бъбречната компютърна томография [Kreft, 2009] при противопоказани йодни контрастни средства. Ограниченията и недостатъците на метода включват ниската чувствителност при детектиране на калцификати и минимални уротелиални лезии, последното във връзка с все още по-ниската пространствена разделителна способност в сравнение с рентгеновите методи. Въпреки това МР урография може да се използва като алтернатива на конвенционалната урография и КТ урография за да се избегне многократно излагане на йонизация, напр. при хронична уролитиаза. Липсата на йонизиращо лъчение е голям стимул за проучване на възможностите на магнитнорезонасната урография при деца. Проучванията са малко, като сред комплекса от причини е дори бързата технологична еволюция на метода. Известни

са проучванията при деца с хидронефроза и обструктивни уропатии, със съмнение за бъбречени тумори, при двусмислени ултразвукови находки, при хипо- и аваскуларни формации и при планиране на оперативното лечение. Стремежът в развитието на модерните образни технологии – да предоставят едновременно морфологична и функционална информация, необходима за клиниката, разширява интересът към последните иновации. Оценката на детския урогенитален тракт при вродени аномалии, хидронефроза, везикоуретерален рефлукс (ВУР), бъбречни травми изискват по-нататъшно натрупването на данни при актуалните възможности на последните технически нововъведения. Изброените по-горе обстоятелства аргументират полезността на нови проучвания върху магнитно-резонансната урография в детската възраст.

II. Литературен обзор

1. Магнитнорезонансна урография – съвременно съдържание на понятието и видове

Магнитнорезонансната урография (МР урография) е нов, развиващ се метод, чрез който е възможно получаването както на морфологична информация за състоянието на пикочоотделителната система – т.нар. статична урография, така и функционална оценка на бъбреците посредством екскреторната урография [Nolte-Ernsting et al., 2001a; O'Malley et al., 1997; Regan et al., 1996; Rohrschneider et al., 2002].

МР урография включва група от развиващи се техники, даващи възможност за детайлно и специфично изобразяване на редица заболявания на пикочоотделителната система, без лъчево натоварване за пациента [Nolte-Ernsting et al., 2003; Verswijvel et al., 2000]. Същевременно са налице и предизвикателства на метода като относителната нечувствителност към бъбречни конкременти, времеемкостта на пълното изследване, чувствителността към двигателни артефакти, по-ниската пространствена разделителна способност спрямо КТ урография и рентгенографията. Често срещани са артефактите и уловките (“pitfalls”) при различните МР урографски секвенции, чието разпознаване е от изключително значение за точната интепретация на понякога сложните образи [Leyendecker et al., 2008].

Общоприети от съвременните автори техники на МР урография са :

- статичната МР урография / МР урография, Т2-МР урография или МР хидрография/ и
- екскреторната МР урография /Т1-МР урография/ [Garcia-Valtuille et al., 2006; Nolte-Ernsting et al., 2003].

1.1. Статична МР урография

Първите опити за МР изобразяване на отделителната система се базират на използването на Т2 времената на сканиране [Aerts et al., 1996; Regan et al., 1996; Rothpearl et al., 1995; Roy et al., 1994; Sigmund et al., 1991; Tang et al., 1996]. За получаване на образа статичната МР урография използва дългите релаксационни времена на течностите /урината/ при Т2 секвенциите представени от Roy C. и съавт. (1998) [Roy et al., 1998]. Т2 магнитнорезонансни урограми със задържане на дишането могат да бъдат получени с дебели срезове на SS-FSE (single-shot fast spin-echo) техники или аналогични техники, използващи тънки срезове. Подтискането на сигналния интензитет на околните тъкани може да се постигне чрез промяна на TE (echo-time) или секвенции с подтискане на сигнала на мастната тъкан (напр. STIR – Short TI Inversion Recovery). Три-дименционални (3D), респираторно-тригерирани секвенции могат да се използват за получаване на тънки срезове, които чрез постпроцесинг да бъдат обработени на VR (volume-rendered) и MIP (maximum-intensity-projection) образи на цялостния уринарен тракт [O'Malley et al., 1997; Roy et al., 1998]. Статичните Т2 магнитнорезонансни урограми наподобяват конвенционалните екскреторни урограми и са подходящи за бързо определяне нивото на обструкция. Според Regan F. и съавт. (1996) понякога определянето на причината за обструкция изисква допълнителни секвенции [Regan et al., 1996]. Проучванията на Tang Y и сътр.(1996) показват, че статичните МР урограми не изискват екскреция на контрастна материя и са подходящи при оценката на обструктиран, слабо екскретиращ бъбрек [Tang et al., 1996]. Статичните МР урограми могат да се получат чрез SS-FSE техники за 1-2 секунди, което позволявя последователното получаване на множество образи за кратък период от време и разглеждането им в кино-режим (cine-loop) по данните на Tsubota M и съавт. (2004) [Tsubota et al., 2004]. Тези серии целят да демонстрират проходимостта на уретерите по цялото им протежние, като изключват или доказват наличието на стенози по хода на лумена им. Кино-МР урографията е от особено значение при оценката на стеноза на отделителните пътища. При получаването на сериите на статична МР урография е необходимо да се предвидят 5-10 sec. между отделните аквизиции за да се избегне радиофреквентната сатурация на тъканите, водеща до прогресивна загуба на сигнал на образите. Статичната МР урография зависи в по-

голяма степен от наличието на урина в колекторната система, отколкото от екскреторната функция на бъбреците и поради тази причина тя е подходяща при случаите на обструкция и дилатирана колекторна система. Проучванията на редица автори показват, че при пациенти с недилатирани системи качеството на МР урография може да се подобри с използването на хидратиране, диуретици или компресия. Възможни са артефакти поради интерфериране на други образи с течноеквивалентно съдържимо, т.к. Т2 техниките са неспецифични за урината. Поради тази причина е желателно интравенозното хидратиране на пациента в случаите на неразширени уретери, докато при хидратиране през устата тези артефакти са по-изразени. Като алернативен метод за избягване на тези артефакти са постпроцесинг реконструкциите, спомагащи да се изключат чревни и други течносъдържими структури от крайния образ. Компресията при МР урография се използва рядко.

1.2. Екскреторна МР урография

Екскреторната МР урография е сходна с КТ урография и конвенционалната венозна урография. Използва интравенозното въвеждане на контрастни средства от типа на гадолиниевите хелати и скениране на колекторната система в екскреторна фаза. Гадолинията има свойството да скъсява релаксационното време на урината, затова тя се представя светла (високоинтезна, високосигнална) на Т1 образите. Стандартна доза от 0,1 mmol/kg гадолиниева контрастна материя има свойството бързо да се концентрира в урината и това количество концентрирана контрастна материя е достатъчно да намали сигналния интензитет на урината поради Т2* ефект. Според Szopinski K. и сътр. (2000), този ефект може да бъде преодолян чрез използване на ниска доза контрастно средство /до 0,01 mmol/kg/, въпреки че при тази техника не се постига достатъчно изпълване на колекторната система [Szopinski et al., 2000]. Нискодозовото контрастиране се използва и в комбинация с орално хидратиране с цел подобрено разтваряне и дисперсия на екскретираното контрастно средство в колекторната система при по-добре разширяване на уретерите счита Hughes J и съавт.(2002) [Hughes et al., 2002]. Според проучванията

на Hagspiel KD и сътр. (2005), контрастно усилената МР урография без фармакологично обусловено увеличаване на урината не винаги е оптимална [Hagspiel et al., 2005]. Редица автори El-Diasty T и сътр. (2003), Ergen FB и сътр.(2007) използват диуретици за подобряване качеството на МР урография чрез увеличаване на урината, водещо до по-добра разтворимост и равномерно разпределение на контрастното средство в уринарния тракт [El-Diasty et al., 2003; Ergen et al., 2007]. Друго предимство на приложението на диуретик е разширяването на времевия прозорец за скениране след интравенозно въвеждане на контрастно средство поради отслабване на лимитиращата роля на ефектите на T2*. Karabacakoglu A (2004), Nolte-Ernsting CCA (1998, 2001) и сътр. използват относително ниска доза фуроземид от порядъка на 0,1mg/kg (респ. 5-10mg при възрастни) без данни за противопоказания за употреба [Karabacakoglu et al., 2004; Nolte-Ernsting et al., 1998; Nolte-Ernsting et al., 2001b]. Установено е, че доза от порядъка на 5mg. е достатъчна за осигуряване на качествени образи при възрастни с телесна маса в нормата. Такава доза е комфортна за пациента да приключи изследването без необходимостта да уринира. Симптоми на остра обструкция по хода на уретера могат да екзацербират след администрация на диуретик, макар и в редки случаи. При проучване, проведено от Sudah и сътр.(2001) [Sudah et al., 2001], един от 26 пациента с ренална колика в резултат на калкулоза развива екзацербация на симптомите след прием на 0,1mg/kg фуроземид за екскреторна урография. Противопоказанията за употреба на диуретици включват анурия и свръхчувствителност към фуроземид, докато електролитния дисбаланс и хипотензията е необходимо да бъдат корегирани преди употребата им. Алергични към сулфонамиди пациенти могат да имат комбинирана алергия и към фуроземид. Оптимална доза гадолиний за МР урография с прилагането на диуретик не е все още установена. Nolte-Ernsting и сътр. (2003) [Nolte-Ernsting et al., 2003] предлагат доза от 0,05mmol/kg при този тип изследване. По-ниски дози също могат да предоставят урографски образи със задоволително качество, но изобразяването на меките тъкани може да бъде компроментирано при недостатъчно количество контрастно средство.

Основната секвенция на екскреторната МР урография е 3D градиентно exo [Nolte-Ernsting et al., 2001a; Sudah et al., 2001]. Подтискането на сигнала на мастната тъкан подчертава изобразяването на уретерите и е препоръчително. В зависимост от степента на подтискане на сигнала на околните тъкани се използват различни 3D секвенции за изобразяване на меки тъкани като VIBE (volumetric interpolated breath-hold examination), FAME (fast acquisition with multiphase Efgre 3D), THRIVE (T1-weighted high-resolution isotropic volume acceleration), LAVA (liver acquisistion with volume acceleration), както и секвенции, използвани при МР ангиографията. Повечето съвременни МР апарати могат да скенират в обемно едновременно бъбреците, уретерите и пикочния мехур с помощта на 3D секвенции на градиентно exo с едно задържане на дишането. В някои случаи е препоръчително сегментно сканиране на бъбреците и пикочния мехур поотделно за по-ясно визуализиране на детайли на образа.

Избягването на двигателните артефакти е от изключително голямо значение при МР урографските секвенции. Според Nolte-Ernsting CCA и сътр. (2001) аквизициите със задържане на дишането превъзхождат респираторното тригериране при визуализацията на пиелокаликсната система [Nolte-Ernsting et al., 2001b]. При пациенти с невъзможност за задържане на дишането, адекватна пространствена разделителна способност се постига чрез сканиране на уринарния тракт на отделни сегменти. Когато това е съпроводено с малки обеми на сканиране и тънки срезове е възможно получаването на образи с по-висока разделителна способност на колекторната система, въпреки ограниченията от страна на съотношението сигнал : шум - SNR (signal-to-noise ratio). Същите автори описват и ехопланарни секвенции за МР урография, но считат, че въпреки по-краткото време на аквизиция, тези техники не превъзхождат значително конвенционалните 3D секвенции на градиентно exo [Nolte-Ernsting et al., 2001b]. При екскреторната МР урография е необходима ефективна екскреция на гадолиния чрез колекторната система. Ето защо тя няма приложение при пациенти с тежко променена бъбречна функция и може да изисква значително по-късно сканиране при пациенти с обструкция на пикочните пътища. В случаите на прекомерно разширен уретер статичната МР урография е обикновено достатъчна, въпреки че в определени

случаи използването на контрастна материя способства за разграничаване на високостепенна парциална от пълна обструкция на уретерите.

Използваната **апаратура** при магнитнорезонансната урография трябва да отговаря на определени условия. За постигане на качествени образи е необходим МР апарат с напрегнатост на магнитното поле 1,5T или повече. Използваните бобини най-често биват многоканални „phased-array torso" за цяло тяло. Въпреки, че те покриват целия обем на сканиране от горните полюси на бъбреците до основата на пикочния мехур, понякога е желателно сегментно сканиране с цел използване максималния брой елементи на бобината за всяка аквизиция. Този тип сканиране цели повишаване на SNR и позволява получаването на качествен и детайлен образ със задържане на дишането. Повечето многоканални бобини са съвместими с техники на паралелно сканиране. При тези техники се редуцира времето за сканиране и респираторните двигателни артефакти. Подобряването на качеството на образа, свързано с малки двигателни артефакти, обикновено се компенсира от загубата на SNR, свързано с използване на паралелни аквизиции [Grattan-Smith et al., 2008b].

Адекватната **подготовка** на пациента е предпоставка за успешно протичане на магнитнорезонансното урографско изследване. Непосредствено уриниране преди изследване повишава комфорта на пациента и предотвратява прекъсване на изследването в хода му. При липса на противопоказания (забрана на прием на течности, конгестивна сърдечна недостатъчност) обикновенно се прилага около 250мл. физиологичен серум и.в. в началото на изследването. В някои случаи пероралната употреба на контрастни средства с негативен контраст може да редуцира сигналния интензитет на чревното съдържимо, но не се използва рутинно при МР урография. Пациентите се сканират по гръб [Grattan-Smith et al., 2008b].

При магнитно-резонансна урография е необходимо да се спазва точно определен предварително програмиран **протокол** на сканиране. Повечето автори, напр. Zielonko J и сътр. (2003), комбинират при своите пациенти двете описани МР урографски техники, които допринасят по своята информативност за поставяне на окончателната диагноза [Zielonko et al., 2003]. Подробен МР протокол според Nolte-Ernsting CCA (2003) и редица други автори улеснява значително оценката на

бъбречния паренхим, горните уринаторни пътища, бъбречното кръвоснабдяване, пикочния мехур и заобикалящите структури [Kirova, 2005; Nolte-Ernsting et al., 2003; Verswijvel et al., 2000]. Подобен "one-stop shop" тип протокол отнема между 30 и 60 минути според избора на секвенции и наличната апаратура. Не винаги е необходимо да се изпълнява цялостно примерния протокол. Изборът на отделни секвенции при конкретния пациент свежда времетраенето на изследването до под 30 минути. Развитието на техниките в абдоминалната магнитнорезонансна образна диагностика налага непрекъснато усъвършенстване и изменения на различните секвенции и протоколи на скениране.

2. Клинично приложение на магнитнорезонансна урография.

Аномалиите на уринаторния тракт са сред най-срещаните вродени аномалии сред кърмачетата. Магнитнорезонансната образна диагностика намира широко приложение в диагностиката на аномалиите както на горния, така и на долния уринарен тракт - дисталния уретер, пикочния мехур и уретрата при децата.

Вродените заболявания особено на долния уринарен тракт представляват висок процент на заболяваемост в детската възраст. Образните изследвания, в частност – рентгеновите методи, предоставят клинична информация. Те не трябва обаче да водят до дискомфорт на пациента, да го излагат на ненужно рентгеново облъчване или да забавят евентуалната хирургична корекция. При децата водещо е УЗ изследване. При дилатация на уринарните пътища се предприема микционна цистография, която да докаже или отхвърли наличието на везикоуретерален рефлукс (ВУР). Венозната урография, с ограничено приложение в педиатричната урорентгенология, способства за специфично идентифициране нивото на обструкция или за доказване на двойна колекторна система и уретероцеле. Компютърната томография и магнитнорезонансната томография не са подходящи за скрининг, но предоставят детайлна анатомична информация и допълнителна диагностична специфичност. За предпочитане е магнитният резонанс, т.к. е неинвазивен, без йонизираща радиация и предоставя не само отлични образи на уринаторния тракт, но и функционална оценка на бъбреците. Подготовката на пациента и параметрите на скениране са от основно значение за получаване на

висококачествени МР образи. Ключовите технически фактори са адекватно хидратиране и седация в ранната детска възраст.

В клиничната практика при някои групи пациенти, като напр. малки деца и бременни са налице условия, които изискват съобразяване с допълнителни фактори при прилагане на магнитнорезонасната урография. Приложението на различните методики на магнитнорезонансната урография зависи както от типа увреда на бъбреците, така и от възрастовите особености. Така например характерни за детската възраст са вариантите в нормата и вродените аномалии, докато при възрастните по-често срещани са уролитиазата, бъбречните тумори и др. Добрата пространствена разделителна способност, многоплановото изобразяване улесняват оценката на редица вродени и придобити състояния на пикочоотделителната система в детската възраст, както и други състояния като обструкции, неоплазми, инфекциозни, исхемични и хеморагични състояния.

Оценка на хидронефроза

Най-честото показание за МР урография е оценката на хидронефрозата, основно при новородени и малки деца. Повечето експерти напр. Csaicsich D (2004), Eskild-Jensen A (2005) съветват първоначално консервативно поведение при децата с хидронефроза с често проследяване и евентуално последващо хирургично лечение единствено в случаите с намаляване на бъбречната функция; т.е. клиничното поведение се определя едновременно от анатомичните и функционални критерии [Csaicsich et al., 2004; Eskild-Jensen et al., 2005; Peters, 1995]. Определението за обструкция е клинично трудно за формулиране и може да се обясни по един от двата начина: 1. рестрикция на оттичането на урината, което при липса на лечение може да доведе до прогресивна бъбречна увреда или 2. състояние, нарушаващо оптималното бъбречно развитие. O'Reilly PH (2002) формулира обструктивната уропатия като състояние, протичащо с обструкция на урината от бъбреците към пикочния мехур [O'Reilly, 2002]. При деца това състояние обикновено е резултат на хронична частична обструкция, най-често на нивото на пиелоуретралния сегмент според тези автори или на обструктивен мегауретер. Последиците от обструкцията зависят не само от степента на самата

обструкция, но могат да настъпят и на базата на сложни взаимоотношение на фактори, играещи роля при гломерулната хемодинамика и тубуларната функция. Тези промени са причинени от взаимодействието на различни вазоактивни фактори и цитокини според Klahr S (2001) и Wen JG (1999) [Klahr, 2001; Wen et al., 1999].

Peters CA (1995) и Borthne A (1999) считат за нереалистично хидронефротичните бъбреци да бъдат разделяни на обструктивни и необструктивни, като строго отделни състояния [Borthne et al., 1999; Peters, 1995]. Повечето хидронефротични отводящи системи са обструктивни до определена степен и затова е необходимо да се определят чувствителни методи за детекция и измерване на ранни функционални бъбречни изменения. Основната цел при лечението на обструкцията е запазване на бъбречната фукция. До момента нито един метод на образната диагностика не е в състояние прецизно да оцени степента на обструкция и да определя риска за бъбрека от прогресивно влошаване на неговата функция.

MP урография може да се използва за оценка на хидронефрозата и обструкцията чрез калкулиране на бъбречното транзитно време (renal transit time – rTT). Jones R (2004) дефинира това време като времето за което контрастното средство преминава от бъбречния кортекс до проксималния уретер [Jones et al., 2004]. При rTT по-малко от 245sec. няма данни за обструкция. При време по-голямо от 490sec. най-вероятно са касае за обструкция на системите. В диапозона време между 245sec. и 490sec. данните се противоречиви и се извършват контролни измервания в кратки интервали за да се потвърди стабилността на бъбречната функция. Изчисляването на бъбречното транзитно време е относително точно, т.к. се знае точно времето и продължителността на всяка обемна аквизиция и оттам, времето на контрастиране на кортекса и времето на контрастиране на уретера, определени визуално от образите. Бъбречното транзитно време представлява разликата между тези две времеви точки. Различни фактори влияят на това транзитно време, като обема и степента на разтегливост /разширяемост/ на бъбречното легенче и анатомията на пиелоуретералния сегмент според Koff SA (2005) [Koff et al., 2005]. Нормални стойности на бъбречното транзитно време (rTT) кореспондират в най-голяма точност на преценката на хидронефрозата. Това време

трябва да се ползва като един от многото параметри, използвани в оценката на децата с хидронефроза. За идентифициране на тези колекторни системи класифицирани като обструктивни, при които е налице риск за прогресивно нарушаване на бъбречната функция са необходими бъдещи разработки. Каликсното транзитно време (cTT) е времето, необходимо за преминаване на контрастното средство от бъбречния кортекс до чашките [Grattan-Smith et al., 2008a; Grattan-Smith et al., 2008b]. Времето за контрастиране на чашките също може да бъде изчислено автоматично, чрез определяне на една и съща начална точка за двата бъбрека. Оценява се като симетрично, ускорено или забавено при абнормен бъбрек.

Анализът на кривите на сигнален интензитет - време дават предпоставки за идентифициране на системи с повишено интратубуларно налягане. Teh HS (2003) счита, че кортикомедуларната точка на пресичане е забавена при системи с обструкция, поради повишеното интратубулно налягане водещо до вторично намалена гломерулна филтрация [Teh et al., 2003]. Диференциалната стойност на Patlak също трябва да бъде намалена при системи с обструкция в сравнение с обемната диференциална функция. По задълбочен анализ на случаите с разлика между обемната и Patlak диференциалната функция може да допринесе за определяне на риска за прогресивна бъбречна увреда при децата и селектиране на тези, нуждаещи се от ранна хирургична интервенция.

McDaniel BB (2005) асоциира случаите на обструкция на отводящите системи с по-изразена хидронефроза, с авансирала медуларна атрофия, с наличие на нива течност-течност и със завихряне на контрастното средство [McDaniel et al., 2005]. При обструктивните системи са налице също функционални нарушения, намалена относителна бъбречна функция и променени криви на сигнален интензитет - време.

Артериална фаза при динамичното изследване предоставя магнитнорезонансна ангиография на основните съдове, бъбречните и надбъбречните артерии. Кръстосващи съдове могат да се идентифицират с точност както при обструктивни, така и при необструктивни системи посредством MP ангиография. Допълнително предимство на MP урография е възможността за

откриване на фетални гънки, често срещани при малки деца, проследявани за антенатални хидронефроза. Феталните гънки имат характерен образ на горния уретер под формата на „тирбушон" и се считат за нормални варианти в развитието, с тенденция към умерена хидронефроза, без или с минимално увредена бъбречна функция. Уретерите са проследими при повечето деца посредством МР урография. Възможността за разграничаване на анатомията на уретера допринася за установяването на диагнозата умерена стриктура на уретера. Комбинацията от рязка промяна на калибъра на уретера и късната екскреция на контрастното средство през уретерите са ключовите моменти в диагностиката на структурите на уретера. Анатомията на уретера не може точно да се установи посредством другите методи на образна диагностика, като ултразвуковото изследване, както и бъбречната сцинтиграфия. Въпреки че се среща относително по-рядко Smith BG (2004) описва тази аномалия - умерената структура на уретера, която може да бъде точно диагностицирана с помощта на МР урография и допуска тя да е била недиагностицирана адекватно до момента чрез традиционните методи на образна дигностика [Smith et al., 2004].

Анатомията на дисталния уретер описана от Avni FE (2001). Тя се изобразява много добре посредством МР урография [Avni et al., 2001]. Ектопично вливане на уретерите било при единични системи или при двойни пиелокаликсни системи с два отделни уретера този автор демонстрира както на късните постконтрастни образи, така и при статичните Т2 времена на скениране в случаите на дилатирани и слабо функциониращи системи. Диагнозата мегауретер се поставя в случаите, когато уретера е с размери над 7 мм. в дм. и вливането на този уретер в пикочния мехур е на нормалното, топично място [Campbell, 2002; Hellström et al., 1985]. Разграничаването между обструиран и необструиран мегауретер се осъществява на базата на бъбречните транзитни времена (rTTs). В много случаи, проследяването на първичен мегауретер с противоречиви бъбречни транзитни времена (rTTs) довежда до елонгация и удължаване на уретера на повторните скенограми и подобряване на стойностите на бъбречните транзитни времена. Магнитнорезонансната урография е в състояние да демонстрира случаите с нормално и ектопично уретероцеле.

Клиничната ситуация, при която е налице хидроуретеронефроза и влошена бъбречна функция, може да бъде проблематична за представяне чрез МР урография. При значителна загуба на бъбречен паренхим и малка продукция на урина, измерването на тези транзитни времена има лимитирано значение в оценката на съществуваща насложена обструкция [Jones et al., 2004].

Промени в отводящата система лесно се диагностицират посредством магнитнорезонансна урография**.** Вродените аномалии на отводящата система представляват основна индикация за МР урография в детската възраст според Avni FE (2001) [Avni et al., 2001]. Преценката на този автор, както и при нормалните варианти, е точна и прецизна посредством този метод Avni FE (2000) [Avni et al., 2002]. За правилната интрепретация на урограмите са необходими познания за разнообразните находки при вродените аномали на бъбреците и колекторната система, както и по-незначителните анатомични варианти.

МР урография може да се използва в случаите на липсващ бъбрек, бъбречна дупликация, бъбречна дисплазия, ектопичен и ретрокавален уретер, първичен мегауретер или обструкция на пиелоуретералния сегмент. Най-често в практиката се срещат вродената обструкция на пиелоуретералния сегмент и бъбречната дупликация.

Вродена обструкция на пиелоуретералния сегмент е описана от Blandino A (2002) като рязко стесняване на последния с дилатация на пиелокаликсната система, която персистира дори и в право положение или такова благоприятстващо гравитационния дренаж [Blandino et al., 2002]. Големи екстраренално разположени легенчета могат да наподобяват хидронефроза в случаите на стимулиране на диурезата.

МР урография способства също така разграничаването между пълна и непълна дупликация на уретерите чрез локализиране на нивото на съчленяване. **Дупликацията** е частична, когато уретерите се сливат помежду си над пикочния мехур. В случаите на непълна дупликация обикновенно инсерцията на високостоящата колекторна система е ектопична според Blandino A (2002)[Blandino et al., 2002]. Пълната или усложнена (напр. обструкция на уретера) бъбречна дупликация е по-честа при жени, отколкото при мъже и според Grattan-Smith JD

(2006) МР урографията превъзхожда интравенозната урография и УЗ изследване при оценката на усложнен двоен бъбрек [Avni et al., 2001; Grattan-Smith & Jones, 2006]. В случаите на пълна обструкция обикновено горнополюсния уретер се влива по-ниско и медиално от долнополюсния уретер. Горнополюсният уретер може да се влива ектопично с формиране на уретероцеле или екстравезикално. Според същия автор и мненията на други автори като Ricabonna M (2002) екскреторната функция на бъбрека не представлява лимитиращ фактор за диагнозата на ектопичен уретер, т.к. образите от статичната МР урография са достатъчни [Avni et al., 2001; Grattan-Smith & Jones, 2006; Riccabona et al., 2002]. Долнополюсният уретер при раздвоен бъбрек показва тенденция към формиране на рефлукс, въпреки че този феномен се оценява трудно чрез МР урография, извършена само за оценка на анатомията.

Истинската вродена хипоплазия е по-рядка и по-трудна за документиране. Най-честите причини за хипопластичен бъбрек са травми, инфекции, исхемични и обструктивни уропатии през периода на растеж. Nolte-Ernsting C (2001) асоциира бъбречна агенезия в асоциация с контралатерален солитарен бъбрек с промени на Мюлеровия канал [Nolte-Ernsting et al., 2001a].

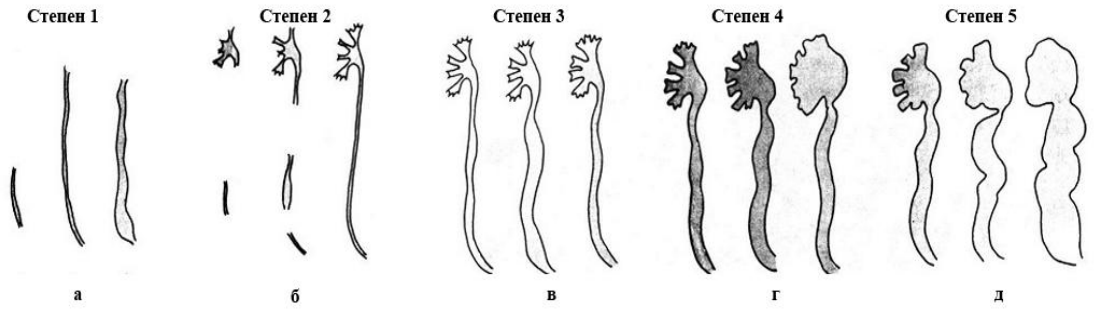
Аномалиите, свързани с позиционирането и ротацията на бъбреците, са добре представени на анатомичните образи с висока разделителна способност. Подковообразни и ектопични бъбреци лесно могат да бъдат разграничени от околните и подлежащите тъкани. Хипопластичните бъбреци, свързани с ектопия на уретерите и свръхбройни бъбреци, които трудно се демонстрират с други образни средства, обикновено са много добре видими дори при минимална ренална функция. Напоследък се обръща особено внимание на теорията на Mackie and Stephens за уретералната пъпка [Ichikawa et al., 2002; Mackie & Stephens, 1975; Pope et al., 1999]. Някои автори Ichikawa I (2001) и Pope JC (1999) налагат акронима CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) за малформации, в резултат на абнормално развитие на уретералната пъпка и последващо абнормно взаимодействие между развиващия се метанефрос и за уретералната пъпка [Ichikawa et al., 2002; Mackie & Stephens, 1975; Pope et al., 1999]. МР урография дава възможност за изследване и изучаване на тези малформации in vivo с подобрена

анатомична и детайлна пространствена разделителна способност. Независимо, че бъбречната дисплазия се основава на хистологична идентификация на недеференциран мезенхим, като хрущял и незрели тубули, съществуват типични белези при МР урография, които подсказват наличието на такава дисплазия. Различните форми на бъбречна дисплазия, описани от Glassberg KI още през 1987год., включват мултикистозна болест на бъбреците (MCKD), кистична обструктивна дисплазия, хиподисплазия и солидни бъбречни дисплазии [Glassberg et al., 1987]. МР урография е отличен способ за установяване и визуализация на аномалиите на горните и долните отделителни пътища като уретероцеле и кисти на семенните мехурчета в асоциация с кистични и диспластични бъбреци. Аномалии в развитието на бъбречните чашки се представят по-добре чрез МР урография, отколкото с другите образни методи. Идентифицирането на недоразвити чашки при хипоплазия подкрепя диагнозата на бъбречна хиподисплазия, вторично на базата на абнормни взаимоотношения между метанефроса и уретералната пъпка, които могат да имат отражение върху цялостния уринарен тракт.

Антенаталното увреждане на бъбреците, свързано с фетален рефлукс, най-вероятно е причинено от **бъбречна дисплазия** [Glassberg et al., 1987]. Бъбречна сцинтиграфия, проведена при пациенти с **фетален везикоуретерален рефлукс**, показва неочаквани бъбречни аномалии дори при липса на инфекция [Anderson & Rickwood, 1991; Najmaldin et al., 1990]. Увреждането на бъбреците, установено чрез сцинтиграфия на новородено, при липса на инфекция на пикочоотделителните пътища носи наименованието вродена рефлукс нефропатия или “congenital reflux nephropathy” дефинирано от Yeung CK (1997) [Yeung et al., 1997]. Появата на вродена рефлукс нефропатия е необичайна за Polito C и сътр (2000), т. к. обикновено се характеризира с генерализирана загуба на паренхим вместо с огнищни дефекти [Polito et al., 2000]. Все още не е установено и данните се противоречиви, доколко тези вродени бъбречни аномалии са причинени от нарушена нефрогенна диференциация в резултат на неправилно уретерално пъпкуване или обратния ефект на повишено налягане на рефлуксната урина върху развиващия се бъбрек. Mackie and Stephens (1975) допускат съществуването на

тясна връзка между бъбречната дисплазия абнормно разположение на уретералния орифициум [Mackie & Stephens, 1975].

Латерално позиционирана уретерална пъпка предоставя ембрионално обяснение на рефлукса. Погрешното протичане на формирането на латералната уретерална пъпка и метанефроса през време на ранния гестационния период води до дисплазия и везикоуретерен рефлукс. Risdon и сътр. (1993) [Risdon, 1993] описват хипоплазия и дисплазия в голямата част от момчетата с изразен везикоуретерален рефлукс. МР урография е в състояние да предостави повече информация за тези вродени аномалии. Lebowitz представя схематично различните степени на дилатация на пиелокаликсната система и уретерите при везикоуретерален рефлукс [Lebowitz et al., 1985]. Фигура 1 показва схематично представяне на степените на везикоуретералния рефлукс според Lebowitz.



Фигура 1. Степени на везикоуретералния рефлукс според Lebowitz.

Степен 1 ВУР на нивото на уретера;

Степен 2 ВУР до нивото на пиелокаликсната система без дилатация на последната.

Степен 3 Лекостепенна или умерена дилатация с или без нагъване на уретера и лекостепенна или умерена дилатация на легенчето. Без, или с лекостепенна деформация на чашки.

Степен 4 Умерена към изразена дилатация с нагъване на хода на уретера. Умерена дилатация на легенчето. Облитерация на острия ъгъл на чашките със запазване на папиларните импресии при повечето от тях

Степен 5 Силно изразени нагъване и дилатация на уретера и пиелокаликсната система. Заличаване на папиларните импресии на чашките.

*с малки букви е обозачено градирането на съответните степени.

Вродената обструкция на пиелоуретералния сегмент е най-честата локализация на обструкция на уринарния тракт при децата. В исторически план интравенозната урография и ренографията с фуроземид са били основен метод на избор за оценка и градиране на степента на обструкция, докато МР урография предоставя едновременно анатомичната информация от венозната урография и функционалните данни от бъбрената сцинтиграфия в рамките на едно изследване без йонизиращо лъчение [Grattan-Smith & Jones, 2006; McDaniel et al., 2005; Riccabona et al., 2002].

Съществуват различни теории за обяснение на етиологията на обструкцията на пиелоуретералния сегмент като абнормна подредба на гладкомускулните влакна, абнормна инервация на уретера, прекръстосващи съдове и фибротични цикатрикси. Прогнозата при пациент с обструкция на пиелоуретералния сегмент се определя в най-голяма степен от бъбречната функция и намаляваща функция е показание за интервенция. При по-големи деца Ricabonna M (2006) установява, че над 50% от симптоматичните обструкции на пиелоуретералния сегмент се асоциират с прекръстосващ се кръвоносен съд, чието наличие променя хирургичния подход [Riccabona, 2004]. При тези случаи е желателно и провеждане на МР ангиография за оценка причината на обструкция.

Дефектите в изпълването на отводящата система се демонстрират като зони на липса на сигнал, заобиколени от хиперинтензния сигнален интензитет на урината, освен в случаите когато изпълват изцяло лумена на уретера. Понякога малки дефекти в изпълването се изобразяват по-добре в аксиалната равнина. Въпреки демонстративните MIP образи, Nolte-Ernsting C (1998) е на мнение, че нативните аксиални срезове винаги трябва да се разглеждат обстойно поради факта, че малки конкременти могат да бъдат заличени от заобикалящата урина на MIP образите [Nolte-Ernsting et al., 1998].

Редица съобщения Kavanagh EC (2005), Weiser AC (2003) и др.показват ролята на магнитнорезонансната урография за оценка на **остър пиелонефрит и огнищни бъбречни дефекти (renal scarring)** [Kavanagh et al., 2005; Lonergan et al., 1998; Pennington et al., 1996; Weiser et al., 2003]. МР урографията е равностойна или в някои случаи по-информативна от DMSA бъбречната сцинтиграфия в оценката както на пиелонефрита, така и на огнищните бъбречни увреди. Първоначално Pennington DJ и сътр. (1996) Lonergan GJ (1998)от същия колектив са прилагали т.нар. бързи инверсионни радиофреквентни импулси (fast IR pulses), след прилагане на контрастно вещество, за да се визуализира областта на острия пиелонефрит като участък на повишена интензивност на сигнала върху фон с нисък сигнален интензитет [Lonergan et al., 1998; Pennington et al., 1996]. Нормалният бъбрек се представя с дифузно нисък интензитет на сигнала, а засегнатата от пиелонефрита зона се изобразява като участък на хиперинтензитет на сигнала. Кортикалните дефекти се виждат като фокални огнища на загуба на обем с нарушаване целостта и деформация на бъбречния контур. Подлежащата чашка също често е деформирана. Напоследък, използването на кортикална фаза на скениране при динамичното постконтрастно изследване показва дефекти на кортикалната перфузия подобни на тези, които се наблюдават при компютъртомографските образи и това предотвратява необходимостта от използване на времеемките IR секвенции при оценката на остър пиелонефрит. Оценката на дефекти в паренхима чрез МР урография е относително точна поради лесната диференциация на бъбречния паренхим от околните тъкани. Едно от изявените предимства на МР урография над бъбречната сцинтиграфия е по-лесното разграничаване на острия пиелонефрит от хроничния дефект при първоначалната им оценка.

Острата бъбречна колика не е основна индикация за МР урография. Най-честите дефекти в изпълването остават конкрементите; овални и окръглени дефекти в изпълването с липса на сигнал, предизвикващи различна степен на дилатация на уринарния тракт**.** Другите причини за дефекти в изпълването на уретерите - кръвните съсиреци и преходноклетъчния карцином – имат различна магнитнорезонансна характристика [Zielonko et al., 2003].

Кръвните съсиреци са единични или множествени дефекти в изпълването с различна големина и форма, които могат да доведат до временна обструкция на уретерите. Представят се с хиперинтензитет в Т1, не повишават сигналната си характеристика след контрастиране и намаляват по размер, дори изчезват след няколко седмици според Blandino A и сътр.(2002) [Blandino et al., 2002]. Калкулозата лесно се разграничава от кръвните съсиреци, поради факта че последните се представят с хиперинтензитет на сигнала в Т1 времената на скениране. Конкрементът може да се разграничи и от неоплазма, която обикновенно повишава сигналната си характеристика след контрастиране.

МР находката при конкременти включва увеличаване на перириналните течности в Т2 времената на скениране, дилатация на уретера проксимално от конкремента и наличието на дефект в изпълването на Т2 статичните или екскреторните МР урограми. Kanal E и сътр. са на мнение (2007), че наличието на перириална течност спомага разграничаването между остра и хронична обструкция на уретерите [Kanal et al., 2007]. В свое проучване Sudah и сътр. (2001) демонстрират подобрена чувствителност за откриване на уретерални конкременти при екскреторната МР урография с диуретик (96,2%-100%) в сравнение с Т2 урографията (52,8%-57,7%). При тяхното изследване, перириално разположени зони на повишен сигнален интензитет в Т2 са налице в 92% от пациентите с уретерална калкулоза [Sudah et al., 2001]. Karabacakoglu и съавт. (2004) [Karabacakoglu et al., 2004] успешно изобразяват калкулоза в 26 от 28 колекторни системи с помощта на екскреторна МР урография с прилагане на диуретик.

Различни проучвания съпоставят МР урография с други методи на образна диагностика. Regan и сътр. (1996) [Regan et al., 1996] сравняват комбинацията от статична МР урография и абдоминална рентгенография с нативната компютърна томография, която се оказва по-чувствителен метод по отношение на откриването на вторични находки при остра уретерална обструкция като перириална течност и дилатация на уретерите видима едва в 72% при комбинираното МР и рентгеново изследване.

Според Jung и сътр. (2000) екскреторната МР урография с диуретик поставя точната диагноза при 64 от 72 случая при пациенти с конкременти в уретерите в

сравнение с 49 от 72 случая при интравенозната урография [Jung et al., 2000]. При двама пациенти с калкулоза в това изследване, неправилно е поставена диагноза тумор при МР изследването [Jung et al., 2000]. В проучването на Shokeir AA и сътр. (2004) обхващащо 149 пациента с обструкция на уретерите, нативната компютърна томография значително превъзхожда МР урография при идентифицирането на мястото на засядане на конкремента (чувствителност,100% срещу 69%), но в по-слаба степен идентифицира уретралните стриктури (28% срещу 83%) и неоплазмени обструкции (22 от 43 случая срещу 42 от 43 случая) [Shokeir et al., 2004a]. Чувствителността на нативната компютърна томография в случаите на некалкулозна обструкция е 40%, в сравнение с 89% при МР урографията и 18% при УЗ изследване на бъбреци, уретери и пикочен мехур [Shokeir et al., 2004a].

Shokeir AA и сътр. (2004) споделят мнението, че магнитнорезонансната урография е по-чувствителна и по-специфична от нативната компютърна томография в случаите на некалкулозна обструкция на пикочните пътища [Shokeir et al., 2004a; Shokeir et al., 2004b]. Според Nolte-Ernsting C (2001) бенигнени стриктури могат да се получат в резултат на абдоминални и тазови възпалителни процеси (напр. апендицит, болест на Крон, ендометриоза), инфекции (напр.туберкулоза), радиационна терапия, хирургични и интервенционални процедури, конкременти [Nolte-Ernsting et al., 2001a]. Тези стриктури са обикновено с гладки контури и не се асоциират с мекотъканна формация. МР урография спомага за определяне на калибъра /степента/ на стриктурата. В случаите на частична обструкция статичната МР урография демонстрира интермитентното раздуване и свиване /колапс/ на уретера над нивото на стеснение, докато екскреторната МР урография показва контрастирането на дисталния участък на уретера под нивото на обструкция. При високостепенна обструкция е налице забавена екскреция на контрастната материя от засегната страна.

Притискане от външна компресия на уретерите може да се наблюдава в случаите на миомни възли, течни колекции, ретроперитонеална фиброза и съдови аномалии. Бенигнени външни причини могат да доведат до девиация на един или двата уретера и гладко изтъняване на уретера от страната на компресия. При

ретроперитонеална фиброза е налице медиална девиация на уретерите. Бенигнената външна компресия рядко довежда до пълна обструкция на уретерите.

В литературата е описан приносът на МР урография при **неопластична обструкция** на пикочните пътища. Доброкачествените уротелиални тумори като фиброепителиални полипи се описват като дефекти в изпълването на МР урографията от Beattie D (2004) и Blandino A 2002) [Beattie, 2004; Blandino et al., 2002]. Злокачествените процеси, които могат да доведат до запушване на уретерите включват вътрешни уротелиални тумори като транзиторноклетъчния карцином на уретерите или мехура, метастатични тумори на уретерите и периуретералните меки тъкани, неопластични лимфни възли и директна инвазия от екстрауретерални неоплазми. При суспекция за неопластична обструкция е желателно провеждането на секвенции за оценка на меките тъкани в допълнение към стандартните магнитнорезонансни урографски серии. Туморна формация, произхождаща директно от или обхващаща уретера, често се представя като неравност по контура на уретера и дефект в изпълването му с неравни очертания [Beattie, 2004; Blandino et al., 2002].

За разлика от калкулозата, по-голямата част от туморите повишават интензивно сигналната си характеристика след контрастиране [Browne et al., 2005].

Ролята на МР урография за скрининг при пациенти с риск от уротелиална неоплазма още не е прецизирана точно. Chahal R и сътр. (2005) показват, че благодарение на статичната МР урография с висока разделителна способност, проведена в две равнини, успешно се визуализира нивото на обструкция при 8 уретерални и 5 ренални и тазови случаи на транзиторноклетъчен карцином от общо 23 високорискови пациента, които не са били подходящи кандидати за друг тип образно изследване [Chahal et al., 2005]. МР урография визуализира нивото на злокачествена уретерална обструкция при карцинома на пикочния мехур, на шийката на матката и на простатата.

Транзиторноклетъчният карцином се представя от Browne RF и сътр. (2005) като гладки или неравномерни полициклични дефекти в изпълването в съчетание със задебеляване на стената на уретерите [Browne et al., 2005]. Сигналният интензитет на преходноклетъчния карцином се различава от този при

не-неопластични причини за обструкция на уретерите в основните времена на скениране. Често се наблюдава локализирана дилатация на проксималния сегмент на уретера над нивото на експанзивната интралуминална туморна формация, за разлика от колапса на уретера дистално от обтуриращия конкремент. Морфологичната разлика между малък конкремент и малък начален вътрелуменен тумор е трудна за редица автори Nolte-Ernsting C и сътр. (2003) и (1998), Blandino A и сътр.(2002) особено в случаите на неспецифична сиптоматика [Blandino et al., 2002; Nolte-Ernsting et al., 1998; Nolte-Ernsting et al., 2003]. Последните описват уротелиалните тумори с изоинтензитет на сигнала и повишаващи сигналната си характеристика след контрастиране за разлика от конкрементите и кръвните съсиреци [Blandino et al., 2002]. При случаите на транзиторноклетъчен карцином е важно да се изследва целия пикочоотделителен тракт поради възможността за мултифокалност на процеса. По-широк обем на изследване се прилага при рецидив на тумор на бъбрека и суспекция на метастатични лезии.

Browne RF и сътр. (2005) са на мнение, че случаите на **хематурия** изискват употребата на рутинни секвенции като допълнение на МР урографските секвенции. Тези техники улесняват откриването на бъбречни и съдови лезии, както и уротелиална патология [Browne et al., 2005]. Редица изследователски колективи - Hallscheidt PJ (2004), Ho VB (2004), Renken NS (2005), Roy C (2007) Yoshimitsu K (2004) и др. - споделят мнението, че магнитният резонанс не може да се сравнява с пространствената разделителна способност на компютърната томография, но въпреки това представлява прекрасен метод за откриване, охарактеризиране и стадиране на бъбречни неоплазми [Browne et al., 2005; Hallscheidt et al., 2004; Ho & Choyke, 2004; Renken & Krestin, 2005; Roy et al., 2007; Yoshimitsu et al., 2004]. Малки необструктивни конкременти и вкалцявания могат да се пропуснат при магнитнорезонансната урография, целяща оценка на хематурията. Съвременната чувствителност на метода за детекция на малки уротелиални неоплазми все още не е установена.

Проучвания на Schubert RA и сътр. (2000) демонстрират нарастващата роля на магнитнорезонансната урография при интервенциите на пикочоотделителните пътища (уретероилеален бай-пас, уретеросигмостомия, ортотопична реконструкция

на неомехур) и след **бъбречна трансплантация**. Визуализира се анастомозата и случаите на усложнения като стриктури, компресия на уретерите в резултат на хематом или лимфоцеле, фистули, конкременти и данни за инфекция [Schubert et al., 2000]. Липсата на сигнал в пикочоотделителния тракт при постоперативни пациенти според Zielonko J и сътр.(2003) и Nolte-Ernsting C и сътр. (2001) не винаги кореспондира на конкременти, но може да се дължи и на въздушни мехурчета или артефакти на свръхчувствителност от хирургични материали [Nolte-Ernsting et al., 2001a; Zielonko et al., 2003].

МР урография съчетава нужната информация както за предоперативната подготовна на **бъбречните донори** – оценка на кръвоток, хранещи съдове, колекторна система и бъбречен паренхим, така и проследяването на бъбречните реципиенти в единично изследване, в допълнение на ултразвуковото според Brawne RFJ (2006), Cohnen M (2002) и Dorsam J (1997) [Browne & Tuite, 2006; Cohnen et al., 2002; Dorsam et al., 1997]. Комбинирането на статична и екскреторна МР урография е предимство за оценката на бъбречния трансплантант. Schubert и съавт. (2000) проследяват девет бъбречно-трансплантирани реципиента чрез статична МР урография и определят като лимитиращ фактор липсата на функционална информативност [Schubert et al., 2000]. В тяхната малка серия статичната магнитнорезонансна урография установява причината за обструкция едва в два от пет случая. В някои случаи методът е неприложим за разграничаване на обструкция на уретера и везикоуретерален рефлукс и евакуацията на урината от уретера не може да се установи без екскреция на контрастно средство.

Екскреторната МР урография предостява нужната функционална информативност особено в случаите на протиреречиви находки, свързани с перинефрални течни колекции, които са често срещани след бъбречна трансплантация. Tempany CM (1995) и Zielonko (2003) демонстрират чрез магнитнорезонансната урография постоперативната анатомия и усложненията след реконстриктивни намеси на уретерите и пикочния мехур [Tempany et al., 1995; Zielonko et al., 2003].

3. Специфика на МР урография в кърмаческата и детската възраст

Бурно развитие на МР урография в последното десетилетие следва общата

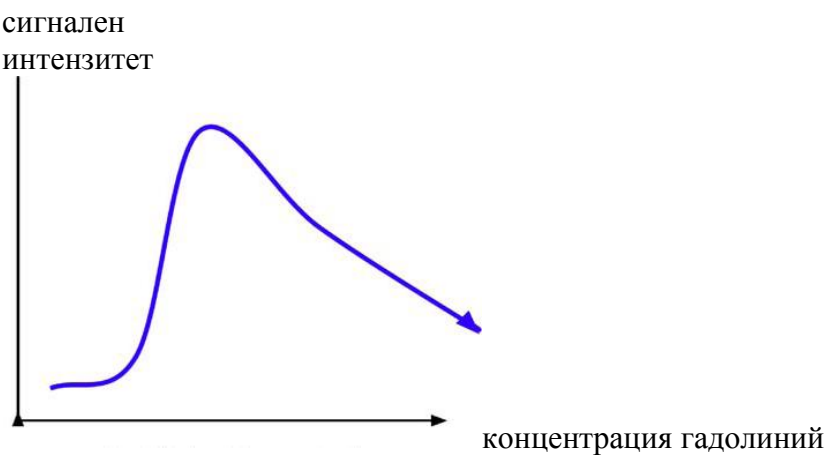
тенденция разнообразни техники да се комбинират в един "one-stop-shoping", "all-in-one" протокол за морфологична и функционална оценка на заболявания на бъбреците и отделителните пътища [Kirova, 2005]. Методът буди интерес поради разпространението и нарастващите възможности на технологията, липсата на йонизираща радиация и незадължителната употреба на йодсъдържащи контрастни материи. Многоплановото изобразяване, магнинорезонансната ангиография в артериална и венозна фаза, оценката на бъбречния паренхим и перфузията на лезиите в него, контрастната магнитнорезонансна урография позволяват в рамките на едно изследване при детето да се получи цялостната информация за дадено урологично изследване без да се провеждат поотделно всички други образни методи (венозна урография, компютърна томография, ангиография [Verswijvel et al., 2000]. Добрата пространствена разделителна способност, възможностите за многопланово изобразяване и 3D техниките способстват за детайлното прецизиране на редица вродени и придобити състояния на пикочоотделиелната система при децата като неоплазми, инфекции, паренхимни исхемии, хеморагии, обструкции. Освен морфологична оценка, динамичното МР изследване, интегрирайки бъбречната сцинтиграфия, прави възможна оценката на кортикомедуларната перфузия и реналната екскреторна функция [Frank et al., 1991].

Контрастно-усилена МР урография обикновенно не е необходима при бременни жени. Използва се Т2 /статичната/ урография. Могат да се използват множество аквизиции (cine МР урография) за визуализиция на целостта на уретерите за изключване на стенози или дефекти в изпълването. В късните стадии на бременността, изследване на пациентки, лежащи на лявата си страна, спомага за намаляване на налягането върху долната празна вена от бременната матка. Roy C.и сътр. (1996) показват резултати на Т2 МР урографии с дилатации на уринарния тракт и точно определяне нивото на обструкции при 17 бременни жени [Roy et al., 1996]. Предизвикателство при интрепретацията на МР урографиите при бременни за Spencer JA (2004) и Grenier N (2000) представлява разграничаването между физиологичната хидронефроза и патологичната обструкция [Grenier et al., 2000; Roy et al., 1996; Spencer et al., 2004]. МР находката при физиологична хидронефроза

демонстрира компресия на средния отдел на уретера с изостряне на тазовия му ръб без данни за дефект в изпълването. Изостряне на друго ниво довежда до алтернативна диагноза, тази на уретеролитиаза. Уретерът под нивото на компресия обикновено е колабирал, въпреки че е възможно интермитентното му пълнене и празнене по време на cine урографията. Траен стълб урина между участъка на физиологична компресия и вливането на уретера в мехура подсказва наличието на дистален конкремент. В случаите на остра обструкция при калкулоза МР урография често визуализира бъбречен и перириенален едем.

4. Техники на МР изобразяване на бъбреците

При използване на секвенции на градиентно ехо нелинейното отношение между интензитета на сигнала и концентрацията на гадолиния е представено на следната фигура [Grattan-Smith et al., 2008b].

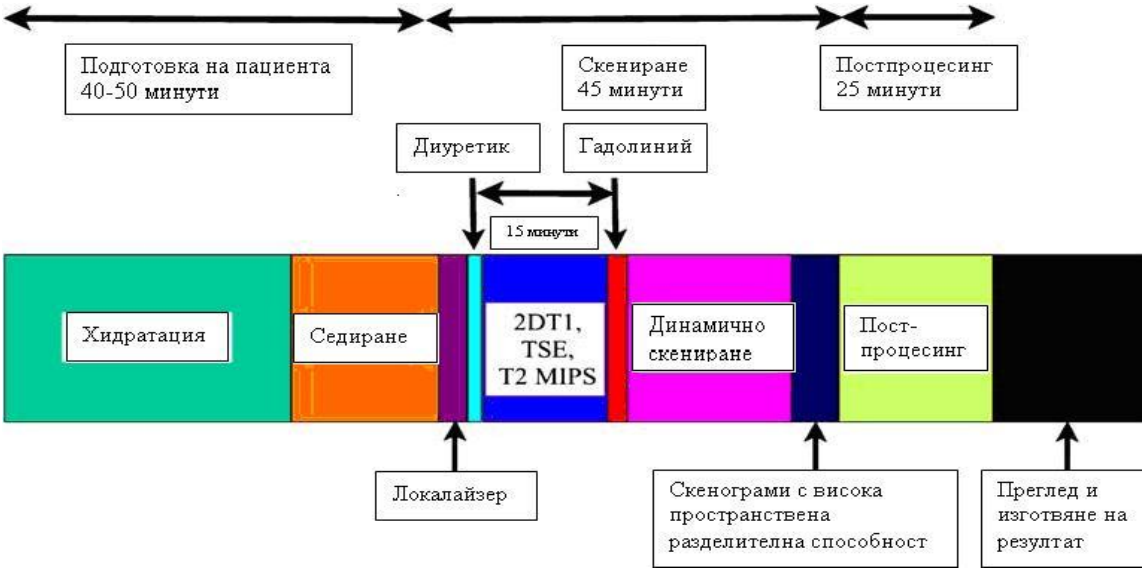


Фигура 2. Зависимост между сигналния интензитет и концентрацията на гадолиний по Grattan-Smith.

При ниски концентрации преобладават Т1 ефектите и отношението е относително линейно. При по-високи концентрации обаче, преобладават Т2 ефектите, което води до по-голямо дефазиране на спиновете и последваща загуба на сигнала. Поради тази причина, важно е да се запази гадолиниевата концентрация на по-ниски нива и в линейна зависимост в Т1. Хидратацията и инжектирането на фуроземид играят ключова роля за запазване на сигнала на гадолиния в този линеарен диапазон.

Времетраенето на дадено МР урографско изследване според Grattan-Smith и

съав. (2008) [Grattan-Smith et al., 2008b] е показано на фигура 3.



Фигура 3. Времетраене на МР урографско изследване по Grattan-Smith.

5. Предаквизиционна подготовка на пациента

Провеждането на манитнорезонансна урография при кърмачета и малки деца (до 6-7 год. възраст) изисква адекватно хидратиране. Обикновенно се използва разтвор на Ringer. Grattan-Smith и съавт. (2008) [Grattan-Smith et al., 2008b] предлагат следната формула за хидратация, изввестна като формула на Atlanta:

- 4 см3/kg за час за първите 10кг. телесна маса
- 2 см3/kg за час за следващите 10кг. телесна маса
- 1 см3/kg за час завсеки кг. над 20кг. телесна маса

В случаите при които не е необходимо седиране се прилага хидратиране с разтвор на Ringer с дозировка 10 см3/kg инжектиран интравенозно за период от около 30-40 минути.

Оптимално имобилизиране на масата за изследване се постига чрез седиране и/или фиксиране с еластични бинтове. Седирането се извършва по различни методи в различните институции описани от Borthne A (2000) [Borthne et al., 2000].

Някои автори препоръчват седативния ефект на кърменето при новородени [Vivier et al., 2010b]. Други автори Grattan-Smith и сътр. (2008) предпочитат да използват пропофол, титрирайки дозата индивидуално за всеки пациент [Grattan-

Smith et al., 2008b]. Последните считат първите три минути след контрастното инжектиране за изключително важни за уродинамиката, поради което е необходимо липсата на всякакви двигателни артефакти за да се оптимизират функционалните изчисления. Обикновено кърмачетата и малките деца се будят в момента на инжектиране на контраста и използването на динамичните градиенти. С цел да се осигури седирането на детето в тези критични три минути някои автори използват транзиторно повишаване на седативната доза непосредственото преди прилагането на контрастното средство. След третата минута инфузията намалява до изходните си нива. Kuharik MA и неговия екип (1990) препоръчват доза Chloral hydrate от 75-80 mg/kg, която да не надхвърля 100 mg/kg [Kuharik, 1990]. В 15% от случаите не се постига ефективно седиране, особено при деца под 2 год. възраст. По-рядко се прилагат други средства като Pentobarbital, AMPS (atropin, meperidine, promethazine, secobarbital), ketamine (Ketalar). Употребата на Diazepam не се препоръчва при деца от Kuharik MA [Kuharik, 1990]. Използват се още преорално Dormicum в доза 5mg/ml или под формата на назален спрей в доза 0,5mg/kg приблизително 15-20минути преди изследване [Brunvand & Bjerre, 1997]. Нашият опит с анестезията при децата е чрез венозно аплициране на Dormicum и Ketalar. По-големите деца, които не биват седирани се приканват да дишат спокойно и повърхностно или при възможност да кооперират при тях използваме секвенции със задържане на дишането. Предимство на изследването на детските бъбреци е, че те не са дотолкова подвижни при дишане и оттам двигателните артефакти са минимални.

Редица автори отчитат значението на **мониториране на жизнените функции** - сърдечна честота, дишане, температура, O_2 сатурация при провеждане на магниторезонансното изследване. Използва се стандартна доза диуретик от 1mg/kg до максимална доза от 20mg. От ключово значение за запазването на сигналния интензитет на гадолиния в линейна зависимост е прилагането на фуроземид 15 минути преди инжектиране на контрастното средство. Ранното прилагане на диуретика способства за разширяване на уринарния тракт и намалява времетраенето на изследването. Независимо че максималата диуреза е налице 15-18 минути след инжектиране му, остатъчната диуреза от 5 минути до 30 минути

осигурява диапазон в “timing”-а на контрастното инжектиране [Grattan-Smith & Jones, 2006].

Катетеризирането на пикочният мехур при възможност има своите предимства. Извършва се след сядиране на детето. Основната причина за поставянето на катетера е осигуряването на комфорт на детето по време на изследване, което се буди при напълване на мехура въпреки седирането. Улеснено е и интерпетирането на образите при смущаващи находки като везикоуретрален рефлукс и случаи с повишено налягане в пикочния мехур. В търсене на патология на пикочния мехур катетерът може да бъде клампиран и да се получат образи на добре изпълнения пикочен мехур [Leyendecker et al., 2008].

По-високата **напрегнатост на магнитното поле** е предпостака за по-качествена магнитнорезонансна урография. Препоръчва се магнитнорезонансното изследване на отделителната система с контрастно усилване да се извърва с апарати от 0,5 до 1,5 T, дори 3T. Повечето публикации в литературата се базират на използването на бързи секвенции на градиентно ехо при системи с високо магнитно поле. Предимствата на високите полета са свързани с по-високия ефект върху сигнала на парамагнитното контрастно средство поради повишаването на T1 релаксационното време при високи магнитни полета. В същото време апаратите с високо магнитно поле позволяват прилагането на бързите техники и секвенции, необходими за ангиографски и динамични изследвания.

6. Получаване на образите и интерпретация на данните при МР урография

Както бе посочено по-горе стремежът е да се извлече морфологична и функционална информация от МР урография. Това се постига чрез различни протоколи за цялостно визуализиране на бъбреците и горните отделителни пътища, включващи безконтрастни и контрастни фази. Комбинацията от последните или самостоятелното им провеждане е ключ за поставяне на правилната диагноза.

6.1. Морфологична оценка

При морфологичната оценка протоколите задължително включват секвенции на спин-ехо или бързо спин-ехо в коронарна и аксиална равнина.

6.1.1. T2 образи

При T2 секвенциите структурите, съдържащи високо водно съдържимо излъчват силен сигнал. Най-често използваните секвенции са тези на спин-ехо (spin-echo SE) и бързо спин ехо (fast-spin-echo). Коронарни T2 образи с аквизиции в полуравнината на Fourier позволяват за кратко време изобразяване на бъбреците, уретерите и пикочния мехур, необходими за първоначална ориентация. Обикновенно тези секвенции се прилагат преди контрастните динамични измервания. Според Levine и сътр. (1996) T2-образите са изключително информативни при визуализиране на малки кисти от няколко мм. в диаметър [Levine, 1996]. Методът превъзхожда компютърната томография, където ефектите на парциален обем затрудняват характеризирането на този тип лезии.

3D-T2 MP урограми се използват за генериране на maximum intensity projections (MIPs) и volume-rendered (VR) образи на пиелокаликсната система и уретерите. Аксиални T2 образи с висока разделителна способност са необходими за оценката на бъбречния паренхим, както и за идентицирането на аномалии на пикочния мехур като уретероцеле или ектопично вливане на уретерите.

6.1.2. T1 образи

Аксиалните T1 образи доставят отличен контраст на бъбреците, независимо от дишането на пациента. При наличие на хиперинтензни зони в паренхима им е необходимо прилагането на секвенции на градиентно ехо в T1 с подтискане на мастната тъкан, за изключване или доказване наличието на масти. Техниката, описана от Helenon O и сътр. (1997) е особено полезна в случаите със съмнение на интратуморна или друг тип хеморагия или лезии с мастно съдържимо [Helenon et al., 1997].

Аксиални и коронарни T1 образи на градиентно ехо, включващи целия уринарен тракт, се получават в интервала от петнадесет минути между инжектирането на фуроземид и контрастното инжектиране.

Техниките на химично изместване е добро средство за очертаване на структури, заобиколени от мастна тъкан. Т.нар. нефазирани образи „out-of-phase" в секвенциите на двойно-ехо „dual-echo" със задържане на дишането ясно демаркират бъбречните контури, краищата на надбъбреците и ръбовете на черния дроб [Verswijvel et al., 2000]. Методът е особено ефективен в диагностицирането на надбъбречните аденоми.

6.2. Функционална оценка

6.2.1. Магнитнорезонансна урография с контрастно усилване

Техниката, използвана за оценка на реналните съдове и динамичните промени в бъбречния паренхим представлява мултифазова 3D обемна аквизиция със задържане на дишането.

Условията за провеждане на бързи 3D секвенции са следните: наличие на високо усъвършенствани градиенти и специализирани повърхностни бобини. Въвеждането на високо специализирани градиенти прави възможно прилагането на ултракъси репетиционни (TR) и ехо-времена (TE) и комфортен интервал от време за задържане на дишането – т.нар. "breath-hold" период [Staatz et al., 2000]. Комбинацията от ултракъсо TR и висок ъгъл на люлеене (flip-angle) минимизира сигнала на всички абдоминални структури. На този фон използването на контрастни средства намаляващи релаксационните времена в T1 селективно визуализира контрастираните структури. При 3D техниката, цялото тяло се подлага на този тип възбуждение като единица обем. Този обем може да се разделя на срезове с различни дебелина във всяка произволно избрана равнина. Броят на срезовете определя пространствената разделителна способост.

Обикновенно MP ангиография се осъществява в аксиална и коронарна равнина. Изследваният обем започна краниално от нивото на диафрагмите и достига каудално до под нивото на бифуркация на илиачните артерии. Използва се стандартна доза от Gd-DTPA от 0,1 mmol/kg за оптимално контрастиране на бъбречния паренхим. Максималната доза не надхвърля 20ml. Според Nolte-Ernstin CCA и сътр. (2001) използването на стандартна доза за разлика от ниска доза

гадолиний способства за отличното контрастиране на бъбреците и оценката на МР нефрограмите чрез диференциране на контрастирания паренхим от околните тъкани [Nolte-Ernsting et al., 2001a]. Бързото болусно инжектиране на контрастното средство не е за предпочитане поради по-лошото охарактеризиране на сигналния интензитет на аортата и нарушаване на линейната зависимост на кривата. Сигналната характеристика на аортата е важна като функция за определяне на Patlak индекса разгледан по-долу. С цел да се запази линеарната зависимост на кривата на контрастиране на аортата, желателно е инжектирането да се осъществява бавно. Необходимо е използването на автоматичен инжектор за контролиране на скоростта на инжектиране, напр. 0,1ml/s. Обикновенно инжектирането трае 20-60sec. и не надхвърля скорост от 0,25ml/s. Желателно е венозният път да се промива с физиологичен серум.

6.2.2. Серийно МР изобразяване за оценка на бъбречния паренхим.

Кинетиката на хелатите на гадолиния по време на пасажа им през бъбреците е описана многократно от редица автори [Baumann & Rudin, 2000; Prasad & Priatna, 1999]. При нормални бъбреци се отличават четири фази на контрастиране при транзита на парамагнитното контрастно средство през паренхима: кортикална, кортикомедуларна, медуларна и екскреторна. По тази причина, възприетите становища за динамични измервания (поне пет фази след инжектиране на контрастното средство) изискват времева разделителна способност от 20-25 сек за всяка секвенция. Това позволява разграничаването на даден патологичен процес, напр. тумор от интактния паренхим, както и получаването на прецизни и информативни динамични криви. Проучвания в тази насока от Baumann D (2000), Prasad PV, (1999) Katzberg RW (2001) и др. установяват начина на промяна на кинетиката на контрастното средство при увреда на бъбречната функция [Baumann & Rudin, 2000; Katzberg et al., 2001; Prasad & Priatna, 1999; Schoenberg et al., 2000]. Прилагането на контрастно средство при динамичното МР изследване не е пълна контраиндикация при пациенти с леко увредена бъбречна функция, като по този начин е възможно изследването на реналната перфузия и екскреция при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност.

Оценката единствено на кортикомедуларната фаза може да доведе до

клинично значими грешки. Малки хиповаскуларни медуларни тумори могат да бъдат пропуснати поради недостатъчното им контрастиране. Хиперваскуларни кортикални тумори, които се контрастират в същата степен като нормалния кортекс също могат да бъдат пропуснати. По време на ранната нефрографска фаза нехомогенно контрастиране на медулата също може да бъде интерпретирано като формация. Този артефакт описан от Birnbaum BA (1996) при многофазово компютъртомографско изследване изчезва по-късно в нефрографската фаза [Birnbaum et al., 1996]. Предимствата на кортикомедуларната фаза според Knesplova L и сътр.(1998) включват различаването на нормалните варианти на бъбречен паренхим от реналните формации и по-доброто изобразяване на хиперваскуларни тумори, улесняващо характеризирането на тези солидни формации [Knesplova & Krestin, 1998].

Нефрографската фаза се счита за оптималната фаза за детектиране и характеризиране на ренални маси и особено малки формации, като предоставя едновременно хомогенно контрастиране на кортекс и на медула, както и на самата лезия [Birnbaum et al., 1996].

При постконтрастното динамично скениране чрез 3D –T1 секвенции на градиентно ехо в коронарната равнина се използва паралелно скениране с фактор от 2. Ъгълът на люлеене (flip angle) се поддържа възможно най-висок за постигане на линеарността на сигналния интензитет и също така висок „bandwidth" за минимизиране на ехо-времето (TE). Образите при всяка аквизиция са 36 с дебелина на среза от 2мм. Обикновено се повтарят 50 обемни аквизиции в първите 10 минути след инжектираните на контрастното средство. От изключително значение са инициалните промени на уродинамиката по време на бъбречната перфузия и гломерулната филтрация. След този период времето между отделните аквизиции може да се увеличи поради по-бавната скорост на концентрация и екскреция на контрастното средство от бъбречните тубули. При всяка динамична серия автоматично се генерира MIP образ, което улеснява бързия преглед на данните от сериите. Този MIP образ се нарича "свързан" MIP (concatenated MIP). При липса на контраст в уретерите на 10 минути след контрастиране продължаваме да получаваме образи на всяка една минута в продължение на пет минути. В някой

случаи когато е необходимо ясно да се демаркира уретера или е налице ниво на течност в бъбречния хилус пациентът се скенира по корем.

Динамичните скенограми позволяват оценката на бъбречната перфузия, филтрация, концентрация и екскреция. Отличното изобразяване на аортата и реналните артерии е от значение в случаите на акцесорни артерии или прекръстостващи съдове, асоциирани с обструкция на пиелоуретералния сегмент. Паренхимните фази се делят типично на кортикална, медуларна и екскреторна. Кортикалната фаза представя бъбречната перфузия и гломерулната филтрация. Медуларната фаза започва 45-90sec. по-късно и отразява перфузията на бъбречната медула и концентрацията на контрастното средство в бъбречните тубули. При нормални бъбреци в тази фаза сигналната характеристика на медулата е винаги по-висока от тази на кортекса. След още 30-60sec. контрастната материя се екскретира в пиелокаликсната система и уретерите при непроменени бъбреци. Могат да бъдат генерирани криви на сигналния интензитет спрямо времето за различните области на бъбреците, като по този начин се отчитат промените в сигналната характеристика на кортекса, медулата и колекторната система поотделно необходими за оценката на перфузията, концентрацията и екскрецията на контрастното вещество в дадения сегмент.

При магнитнорезонансната урография се използва комбинация от различни техники за визуализиране на уринарния тракт [Nolte-Ernsting et al., 2001a]. Това може да се извърши с така наречените “тежки” T2 техники описани от O’Malley ME (1997) и Nolte-Ernstin CCA (2001), получаващи сигнал от течни структури или в края на контрастно-усиления MP на бъбреците [Nolte-Ernsting et al., 2001b; O'Malley et al., 1997]. Впоследствие колекторната система и уретерите се визуализират по време на екскреторната фаза като реформатирани 3D-образи. Магнитнорезонансната урография в екскреторната фаза осигурява обем на скениране на бъбреците и горния уринарен тракт по време на едно задържане на дишането. Визуализирането на бъбречната колекторна система и уретерите е значително подобрено поради избягването на респираторни артефакти и подходящите изходни данни за 2D и 3D реконструкции. Многоплановите реформатни образи предоставят изображения близки до тези при венозната

урография. За тези цели е необходимо измервания обем да е обхванат достатъчно назад за да се обхване пелвичния сегмент на уретерите и напред – за да се обхване предната стена на мехура. Върхът на коронарния обем трябва да бъде над нивото на горния полюс на бъбреците и краниално под пикочния мехур. В особени случаи могат да се използват сагитални срезове за всеки бъбрек с малко зрително поле FOV (Field of view) и по-тънки срезове за по-детайлни изображения. Поради близките до изоволуметричните воксели, генерирането на MIP образи с много добро качество за всяка индивидуална екскреторна система е голямо предимство. При новородени и малки деца данните се получават на базата на изотропични воксели с размер 0,9мм. При по-големи деца сме лимитирани от секвенциите със задържане на дишането, които изискват по-късо време на скениране и по-този начин водят до намаляване на резолюцията. При по-големи деца обикновено се използват воксели с размери 1,5 x 1,5 x 2,5мм.

Луменът, стената, съседните на колекторната система структури, уретерите, както и контрастираните структури се оценяват на аксиални и MPR образи. При установяване на патология на аксиалните срезове, допълнителните реформатирани образи способстват за правилното диагностициране. Магнитнорезонансната урография има потенциал да се превърне във водещо изследване на горния уринарен тракт; въпреки че чувствителността за диагностициране на малки уротелиални лезии е все още недоказана.

6.2.3. Blood oxygenation level-dependent (BOLD) ефект и MP образна диагностика на дифузия

Динамичната контрастно усилена MP урография може да се използва също за измерване на бъбречния кръвоток според Montet X и сътр (2003) [Montet et al., 2003]. Тази техника, обаче изисква многократни измервания по време на артериалната фаза на контраста /преди всякакъв венозен отток/ и следователно изисква времева разделителна способност от порядъка на около 1 секунда. Това ограничава техниката до 2-D секвенции или 3-D секвенции с ограничена пространствена разделителна способност. Много окуражаващи първоначални

резултати са получени при изследване на възрастни доброволци (Martin et al), като крайните резултати са подадени за публикация.

Prasad PV (1997) и (1996) описва т.нар. **Blood oxygenation level-dependent (BOLD)** образи на бъбреците за обективизиране на бъбречната оксигенация по не-инвазивен път [Prasad et al., 1997; Prasad et al., 1996]. BOLD imaging е чувствителен метод към промени в локалното магнитно поле причинени от молекулата на хемоглобина и т.к. степента на промяната, индуцирана от хемоглобина зависи от оксигенацията на кръвта, промяна в тъканнната оксигенация ще индуцира промяна в BOLD ефекта. Същевременно, BOLD ефект може да се получи също от промени в кръвния поток, кръвния обем и консумираната енергия, т.е ефектът не отразява само и единствено тъканната оксигенация.

Прилагането на тази техника в клиничната практика е ограничено. Проблемите за Grenier N. и неговия екип (2003) са свързани с влиянието, което оказва движението на бъбрека и флуктоациите в BOLD ефекта, причинени от разположените наоколо черва [Grenier et al., 2003]. Поради това резултатите могат да бъдат неубедителни. Поради свойствената за бъбрека вариация в BOLD ефекта, най-вероятно при клинично приложение ще се налага физиологично или фармакологично повлияване, което да промени тъканната оксигенация и по този начин да въздейства върху BOLD ефекта. Проследяването на предизвикания /физиологично или фармакологично/ BOLD ефект в резултат ще премахне фоновия ефект от прилежащите черва. Това ще повиши чувствителността и специфичността на ефекта предполага Ries M (2003) [Ries et al., 2003].

Образната диагностика на дифузията е изключително чувствителен метод по отношение на ранни промени причинени от исхемия и магнитнорезонансни образи на дифузия на бъбреците са получени за различни групи пациенти. Опитът на Muller MF (1994) и Yamada I (1999) показва, че изключителната чувствителност към двигателни артефакти при MP образната диагностика на дифузията, изисква при тази мощна и предизвикателна в клиничната практика техника сътрудничество от страна на пациента под формата на задържане на дишането [Muller et al., 1994; Yamada et al., 1999]. По време на задържане на дишането, Ries M (2001) използва напълно оптимизиран протокол от пулсови секвенции, който предоставя

необходимата пространствена разделителна способност за адекватно разграничаване на кортекса от медулата и по-нататъшен анализ [Ries et al., 2001].

6.3. Последваща обработка на суровите данни и образите (Постпроцесинг)

Постпроцесингът на данните от магнитнорезонансната ангиография и урография трябва да се осъществи с помощта на MIP (Maximum Intensity Projection) алгоритъм. MIP техниката предоставя тридименсионален, разбираем образ на двата бъбрека и техните съдове. Базира се на субстракционните техники на постпроцесинг при които участват само пиксели с даден сигнален интензитет (threshold value algorithm). Крайното представяне на информацията от образа наподобява реален тридименсионален ангиографски и урографски образ [Stringer, 1997].

Постпроцесингът може да включва измерване на т.нар.бъбречно транзитно време (rTT), каликсно транзитно време (cTT), диференциалната бъбречна функция (DRF) чрез обема и стойноста на Patlak (индекс на GFR) и генериране на криви на сигнален интензитет - време. Този тип постпроцесинг отнема около 15 минути Бъбречното транзитно време (rTT) дефинирано от Jones RA (2004) е времето за което контрастът преминава от бъбречния кортекс до проксималния уретер [Jones et al., 2004]. То може да се изчислява от рентгенолога на работната станция и е относително линеарно. Описаните по-горе “свързани” MIP (concatenated MIP) се разглеждат и се отбелязва времето на първоначално контрастиране на кортекса. Отчита се и първоначалното контрастиране на уретера. Бъбречното транзитно време представлява разликата във времето между отделните аквизиции. То се влияе както от паренхимната екскреция, така и от дренажа в уретера и класифицира бъбречния дренаж като обструктивен, необструктивен или противоречив. Подобно на бъбречното транзитно е и каликсното транзитно време (cTT), т.е. времето на преминаване на контрастното средство през бъбречния паренхим и се измерва при първоначалното появяване на контраста в чашките. Каликсното транзитно време отразява промените в паренхимната фаза на контрастната уродинамика и се категоризира като симетрична, ускорена или забавена от абнормната страна.

Бъдещи разработки би било ценно да позволят количествена оценка на каликсното транзитно време в зависимост от възрастта на пациента и патофизиологичното състояние.

Чрез МР урографията може да бъде измерена диференциалната бъбречна функция (DRF) по два начина: 1.обемна диференциалната бъбречна функция (vDRF) и 2.Patlak DRF (pDRF) Обемната диференциална бъбречна функция се счита за функционалната бъбречна маса и представлява относителния обем на контрастиращ се бъбречен паренхим над даден праг. Максимално контрастиране на даден бъбрек може да настъпи по всяко време, особено в случаите на "декомпенсирана обструкция" и затова се използва един и същ праг по различно време. Добрата пространствена и контрастна разделителна способост способстват за лесното определяне на времето на първоначално контрастиране на чашките. Веднъж определена тази точка във времето , използваме една аквизиция назад във времето за да извършим обемното измерване.Т.нар Patlak plot представлява индексът на индивидуалната гломерулна филтрация на бъбрека. Стойността на индекса на Patlak може да се използва за генерирането на pDRF стойност на Patlak съобразена с определена площ от тялото (body surface area BSA Patlak number) и стойност на Patlak за милиметър контрастиран бъбречен паренхим, които се използват като индекс за работоспособността на всеки бъбрек

На този етап техниката на Patlak е валидна при възрастни, като абсолютната стойност на Patlak все още не е валидна при деца по данни на Hackstein N и сътр. (2003) и (2005) [Hackstein et al., 2003; Hackstein et al., 2005]. Освен pDRF, стойността на Patlak може да има и други приложения. При новородените гломерулната филтрация е ниска и нараства два пъти за първите две седмици след раждането, докато концентриращата способност на бъбреците е ниска за първите два месеца по данни на Chevalier RL (2007) [Chevalier & Roth, 2007]. При МР урографията нарушената концентрираща способност се изразява с по-слабо контрастиране на бъбречната медула в сравнение с по-големи деца и по-ниски стойности на BSA Patlak. При проследяване бъбречната функция се подобрява с нормализирането на стойността на BSA Patlak и подобряването на концентриращата способност на бъбреците. Затова при новородени е необходимо

адекватно изобразяване при евентуални бъбречни лезии, докато функционалната оценка трябва да бъде интерпретирана, като се вземе под внимание недоразвитието на бъбрека и последващата му матурация.

6.4. Криви на сигнален интензитет - време

Високата контрастна и пространствена разделителна способност, както и бързата времева разделителна способност правят възможна оценката на промените на сигналната характеристика в различните области на бъбрека в течение на времето. Освен визуалната преценка на уродинамиката, от полза е и графично изобразяване на тези промени под формата на криви на сигналния интензитет спрямо времето. Различни експерименти на Krier JD (2001) и Daghini E (2007), вкл.с опитни животни доказва тези закономерности [Daghini et al., 2007; Krier et al., 2001]. Инициалната кортикална фаза представлява едновременно бъбречната перфузия и гломерулната филтрация. Кортикалната крива се изменя при нарушаване както на GFR, така и на бъбречната перфузия. Промяната в сигналния интензитет на кортекса след това бележи постепенно забавяне в растежа (стръмния ход на кривата) с изключение на малко изпъкване, кореспондиращо на концентрацията в дисталното събирателно каналче. Намаляването на нарастването на сигналния интензитет отразява намаляването на плазмената концентрация на гадолиния. Медулата има малък васкуларен пик, последван от повишаване на сигнала, който достига по-високи стойности от тези на кортекса при нормални бъбреци. След този пик обикновено следва понижаване на сигналния интензитет поради екскрецията на контрастното средство в урината и понижаването на плазмените му концентрации. Т.нар. “washout” на контрастното вещество от бъбречния паренхим може да се проследи на кривите на сигналния интензитет спрямо времето. Друг параметър, който лесно може да се установи от тези криви е т.нар кортико-медуларен “crossover point”, т.е времето когато кортекса и медулата стават изоинтензни. При нормални бъбреци тази точка е симетрична, но може да се използва за оценка на унилатерални промени в гломерулната филтрация. С улесняването на алгоритмите на постпроцесинг, сегментният анализ ще става все по-практичен и ще предоставя ценна информация относно анатомичните и

патофизиологичните промени, настъпващи в различните компартименти при заболяванията на бъбреците.

Съществуват типични криви на сигналния интензитет - време, сходни с познатите криви от нуклеарната медицина. При обструктивни системи е налице градуално повишаване на сигналния интензитет в бъбречния паренхим – т.нар. повишаващо плътна нефрограма. Кривата на сигналния интензитет се характеризира с забавен пик на максимален интензитет в съответствие с бавния транзит на контрастното средство през бъбрека (намалената гломерулна филтрация) и повишената концентрация в медулата (повишената тубулна реабсорбция). Инициалният кортикален пик настъпва по-рано при гломерулна хиперфилтрация и е забавен при стеноза на бъбречната артерия. Когато е налице нарушена концентрация в бъбречната медула, инициалните сегменти на кривите са симетрични, след което двете криви дивергират, което отразява намаления сигнален интензитет в медулата. При паренхимни увреди бъбрекът губи концентриращата си способност и типичните криви на сигнален интензитет са с по-ниски пикове, както за кортекса, така и за медулата, отражение на увредата на паренхимната микроваскуларизация. Този образ може да се съчетава с различни уропатии и да съответства на необратими бъбречни увреди. Чрез анализ на морфологията на кривите е възможно разграничаването на гломеруларни и тубуларни заболявания.

7. Парамагнитни контрастни средства и Нефрогенна системна фиброза

(б.а. – Отделяме особено място на проблема поради актуалността и значимостта му)

Съвременните постижения на метода се базират предимно на използването на магнитнорезонансни контрастни средства за изобразяване на паренхима, кръвоносните съдове и туморите в бъбречната патология. Най-често използваните контрастни средства са хелати на гадолиния - gadolinium (Gd). Химичната му структура включва гадолиниев-йон с тройно позитивен заряд, свързан с DTPA (Diethylenetriamine Pentaacetic Acid) дериват под формата на стабилен комплекс.

Силно парамагнитният гадолиний има следните свойства. Той може да променя (релаксира) магнитното състояние на водородните атоми във водните молекули, което води до промяна в контраста на тъканите - силно повишаване на сигналния интензитет в Т1 времената на скениране. Високи концентрации на хелати на гадолиния могат да породят локални промени в магнитното поле, особено при първия пасаж на бързо болус инжектиране на контрастното средство.

Гадолинията се елинимира бързо и напълно чрез бъбречна екскреция без тубулна реабсорбция. Полуживотът му в кръвта е около 90 минути. Елиминирането му зависи основно от степента на гломерулна филтрация. Над 91% от приложената доза се елиминира за период от 24ч. Бъбречната недостатъчност не е абсолютна контраиндикация за и.в. инжектиране на гадолиний.

Препоръчителната доза при магнитнорезонансното изследване на бъбреците е 0,1 mmol Gd-DPTA/kg BW. Особено при случаите на понижена ренална функция в детската възраст, дозата не трябва да надхвърля 0,3mmol/kg телесна маса според Thomsen HS (2003) [Thomsen & Morcos, 2003].

Необходимо е инжектиране чрез автоматичен инжектор за определяне на точния timing на болусното инжектиране, което е необходимо за синхронизиране на максималното артериално насищане с аквизицията на централните линии на пространството k [Dong et al., 1999]. При провеждането на динамично контрастиране от основно значеие е проследяване на пасажа на контрастното средство - uptake and wash-out - през тъканите във времето. Това улеснява диагнозата и дава информация за пермеабилитета и перфузията на съдовете, чрез количествено измерване на промените в сигналната характеристика. Скоростта на контрастиране и на последващо "отмиване" (wash-out) на контрасното средство зависят от степента на перфузия на последното, от пермеабилитета на съдовото русло и от екстрацелуларното пространство.

Steen и сътр.(2007) съветват пациентите, които биват подложени на диагностично МР изследване с потенциално инжектиране на гадолиний да бъдат добре хидратирани, да се ползват ниско- и изо-осмоларни контрастни средства и да бъде прекратена употребата на нефротоксични медикаменти за период от поне 24 часа [Steen & Schwenger, 2007].

В последно време има голям интерес към проучванията върху потенциалната връзка или потенциално повишения риск от системна нефрогенна фиброза при използване на контрастни средства за магнитнорезонасна образна диагностика.

Нефрогенната системна фиброза (NSF) е заболяване, срещащо се си ексклузивно при пациенти с нарушена бъбречна функция. Асоциира се с употребата на контрастни средства на базата на гадолиний (gadolinium based contrast agents GBCAs). Линеарните не-йонни контрастни средства на базата на гадолиний освобождават в по-голяма степен свободен гадолиний и и по-често са причина за появата на NSF. Броят на публикуваните случаи на това заболяване нараства в последно време, като до този момент в литературата са описани девет педиатрични случая на деца от 8 до 19 години, а при възрастните – най-възрастния пациент е на 87 години. Най-успешното лечение включва подобряване на бъбречната фукция, понякога дори с цената на бъбречна трансплантация. Превентивните мерки включват избягването на контрастни средства на базата на гадолиний при пациенти с риск, както и намаляване на дозата при пациентите, в случаите когато е необходимо контрастно усилване.

Нефрогенната системна фиброза (NSF) се среща за първи път през 1997г. Първата публикация свързана с NSF и описана от Cowper и съав. се появява едва през 2000г. [Cowper et al., 2000]. Първоначалното наименование на това заболяване е било нефрогенна фиброзираща дермопатия, базирано на предоминиращите кожни увреди. След появата на по-тежки случаи и на базата на материали при аутопсии се установява, че се касае за системно заболяване и името е трансформирано на нефрогенна системна фиброза (NSF) през 2005г. [Daram et al., 2005]. Заболяването се среща изключително при пациента с намалена бъбречна функция (остра или хронична), като по-голямата част от тези пациенти са на диализа към момента на развитие на заболяването.

Клиничните находки на нефрогенната системна фиброза продължават да бъдат изучавани и до днес. NSF се среща във всички възрастови групи, най-младият пациент развил NSF е на 8 години [Auron et al., 2006; Jain et al., 2004; Jan et al., 2003], а най-възрастния на 87 години без разлика по пол и раса [Cowper, 2003].

Първичните прояви са кожните изменения. Кожата е повдигната и задебелена с наличие на едем. Локалният еритем на кожата причинен от NSF е причина за погрешното му диагностициране кто резистентет целулит. Отделни части от кожата могат да бъдат хиперпигментирани. Най-често се засягат долните крайници, последвани от горните крайници и трункуса. Обикновенно кожата на главата и шията не са засегнати, което способства за разграничаването от склеродермията, засягаща предилекционно главата и шията според проучвания на Mendoza FA (2006) и сътр.[Mendoza et al., 2006]. Евентуално засягане на кожата на главата се съпътства с други некожни увреди на главата, като например пожълтяване на склерите, описани от Streams BN (2003) [Streams et al., 2003].

Биопсията на кожна лезия демонстрира фиброзата на епидермиса, ангажираща подкожната мастна тъкан, фасциите и мускулите. Cowper SE (2003) и неговият екип препоръчват провеждане на дълбока биопсия с цел установяване на разпространението на процеса в дълбочина [Cowper, 2003]. Същите автори в друга публикация установяват муцинозни депозити с множество колаген и клетки с вретеновидна форма, идентифицирани като фиброцити поради наличието на CD34 и проколаген [Cowper & Bucala, 2003]. Наблюдават се и маркери на фиброзата в тъканните проби, като трасформиращия растежен фактор бета-1 и трансглутаминаза описани от Jimenez SA (2004) и Parsons AC (2007) [Jimenez et al., 2004; Parsons et al., 2007]. Въпреки наличието на еритема, фиброза и множество фиброцити, в проучванията си Cowper SE (2001) не открива клетки на възпалението или много рядко единични лимфоцити [Cowper et al., 2001].

Нефрогенната системна фиброза би могла да бъде причина за появата на болезнени ставни контрактури. Самите стави не са увредени, а контрактурите са причинени от фиброзата на кожата, мускулите и фасциите според Levine JM (2004) [Levine et al., 2004]. Електромиографски и други изследвания на Keyrouz S (2007) установяват, че увреда на периферните нерви също е причина за общата слабост [Keyrouz & Rudnicki, 2007]. Прегледът на литературата показва 28% смъртност при описаните случаи [Mendoza et al., 2006]. Голям процент от тези летални случаи настъпват в резултат на спиране на хемодиализита поради повишената морбидност от болката и имобилизацията, какъвто е случая при 11год. момче с NSF от четири

години [Krous et al., 2007]. Случаят е описан от Krous и съав. през 2007г. и касае момче на 11 годишна възраст с хронична бъбречна недостатъчност в резултат на двустранен, дифузен гигантоклетъчн лимфом, при което са проведени 13 на брой магнигнорезонсни изследвания с инжектиране на контрастно средство. При него е извършена бъбречна трансплантация и причина за смъртта е прекъсване на диализата на четвъртия ден след трансплантацията поради внезапна сърдечна смърт. Един-единствен случай е описан за смърт от дихателна недостатъчност поради развитие на прогресивна фиброза на диафрагмата и невъзможност за осъществяване на вентилация [Kucher et al., 2006]. Други автори – Jain и съав.(2004) [Dharnidharka et al., 2007; Jain et al., 2004] представят случай на 19 год. момче с отхвърлен трансплантиран бъбрек и на хемодиализа. Причината за бъбречната недостатачност при него е мултикистични диспластични бъбреци и провежданото лечение е преднизолон за период от пет месеца. При този пациент са проведени общо 13 магнитнорезонансни изследвания с контрастно усилване, 9 от които преди диагностициране на NSF и изходът е незначително подобряване на плаките. Същите автори съобщават и за друг случай на 9 годишно момче с краен стадий на бъбречна недостатъчност на перитонеална диализа в резултат на фокален склерозиращ гломерулонефрит. Момчето е подложено на бъбречна трансплантация, при него е проведено едно единствено контрастно усилено МР изследване и предполагаемата причина за смъртта е белодробна емболия на третия ден след трансплантацията. Jan и съавт. (2003) [Jan et al., 2003] публикуват случай на 16 годишно момиче след неуспешна трансплантация на бъбрек на хемодиализа. Причината е брахио-оторенален синдром, но след повторна успешна бъбречна трансплантация се отчита и постепенно подобрение на индурацията на кожата. Друг пример с подобрение на кожните лезии от същите автори е случая с 8 годишно момче, страдащо от мембранопролиферативен гломерулонфрит тип II, водещ до краен стадий бъбречна недостатъчност и перитонеална диализа, изходът от които отново е бъбречната трансплантация. Няма данни за употребата на контрастни средства за магнитен резонанс при тези пациенти. Подобен пример на 8 годишно момче, страдащо от мембранопролиферативен гломерулонфрит тип II, с последващи бъбречна недостатъчност и перитонеална диализа е представен от

Auron и съавт. [Auron et al., 2006] през 2006г. Извършени са две бъбречни трансплантции на този пациент, няма данни за броя проведени контрастни MP изследвания и крайния резултат е развитие на мускулна атрофия и наркотична зависимост за болковия синдром. DiCarlo и ав.[DiCarlo et al., 2006] съобщава през 2007г. за 19 годишно момче с хронична бъбречна недостъчност в резултат на нефротоксичност от употреба на cedofovir. Приложената екстракорпорална фотофореза довежда до частично повлияване на кожните прояви на NSF. Друг пример от същият екип е 17 годишно момче след неуспешна трансплантация на бъбрек на перитонеално хемодиализа. При него е налице почти напълно заличаване на активните NSF лезии в резултат на проведената терапия – локални и интравенозни кортикостероиди (метилпреднизолон) и седмичен прием на methotrexate. Друг случай с благоприятно развитие на кожните лезии е описан от Sanchez-Ross и съав. [Sanchez-Ross et al., 2007] през 2007г., които представят 14 годишно момиче с дифузен пролиферативен лупусен нефрит и тубуларна некроза, довеждащи до остра бъбречна увреда, налагаща временна диализа. Стойностите на креатинина се нормализират. Проведено е лечение с hydroxychloroquine и е отчетено намаляване на степента на индурацията и дискомфорта след 6 месеца.

Освен описаните кожни прояви са налице и извън кожни локализации на NSF описани при проведени аутопсии по данни на редица автори [Gibson et al., 2006; Krous et al., 2007; Kucher et al., 2006; Ting et al., 2003]. Такива са засягането на миокарда, перикарда, белите дробове, плеврата, диафрагмата, мускулите, костите, дура матер, бъбреците и тестисите.

Поставянето на **диагнозата** нефрогенна системна фиброза не е лесна задача.

Липсват общоприети критерии за поставяне на диагнозата NSF. Todd и съавт. (2007) [Todd et al., 2007] използват единствено физикалния преглед за оценка на хиперпигментацията и уплътняването на кожата като критерии за поставяне на диагнозата в серия от 17 пациента на диализа. Във всички останали публикувани серии е изискана кожна биопсия за поставяне на диагнозата. Приетите за адекватни и достоверни критерии за поставяне на точната диагноза включват наличието на бъбречна дисфункция в комбинация с находката при физикалния преглед и данните от кожната биопсия [Cowper, 2003]. Данни за приема на гадолиний-съдържащо

контрастно вещество са полезни, но не задължителни, т.к. са публикувани поне осем случая на пациенти с NSF, при които не е инжектиран гадолиний преди поставяне на диагнозата [2007; Collidge et al., 2007; Keyrouz & Rudnicki, 2007; Richmond et al., 2007; Todd et al., 2007; Wahba et al., 2007a; Weiss et al., 2007].

Разнобразни кожни заболявания влизат в **диференциално диагностичният алгоритъм** на системната нефрогенна фиброза. Склеромикседем-подобни кожни заболявания е първоначално възприетото наименование на заболяването, поради сходствата с кожните лезии и биопсичните находки. Невъзможно е разграничаването на склеромикседема от NSF единствено на базата на биопсията, дори при имунохистохимичен анализ. Диференциацията изисква клинична съпоставка на находката. Кожните лезии при склеромикседема засягат основно главата и шията, докато при NSF не се визуализират лезии в тези области. Kucher C (2005) асоциира склеромикседемът с наличието на моноклонален парапротеин, докато при NSF не съществува серологичен маркер [Kucher et al., 2005].

Еозинофилната миалгия и т.нар. “Spanish toxic oil syndrome” не представляват клинично значими диференциални диагнози, поради факта, че са редки заболявания. Обикновено те също влизат в диференциалнодиагностично съображение, т.к. също представляват фиброзиращи кожни заболявания, предизвикани от токсични вещества [Gelpi et al., 2002; Silver et al., 1990]. Амилоидозата и калцифилаксията са клинично значими диаференциални диагнози поради високата им честота при пациенти, подложени на диализа. Калцифилаксията може да дебютира под формата на кожни нодули, които типично прогресират до кожни улцерации. Последните не са характерни при NSF. Наличието на амилоид лесно се разпознава при биопсията поради наличието на Congo-red оцеветяване.

Бъбречна недостатъчност и нефрогенна системна фиброза - Асоциация с употребата на гадолиний

Добре изпълнената статична магнитнорезонансна урография зависи от наличието на течност в пикочоотделителната система независимо от бъбречната

функция. На всеки един пациент може да бъде осъществена статична МР урография, въпреки че тя би била субоптимална при недилатирана колекторна система. Успехът на екскреторната магнитнорезонансна урография зависи от екскрецията на гадолиния в колекторната система. Следователно, пациенти с увредена бъбречна функция не са подходящи кандидати за екскреторна магнитнорезонансна урография. Преди години, екскреторната МР урография се е прилагала при пациенти с ниска до умерена степен бъбречна недостатъчност с цел избягване употребата на контрастно вещество поради ниската нефротоксичност на гадолиния в стандартни дози [Grenier et al., 2000; Haustein et al., 1992; Niendorf et al., 1991; Nolte-Ernsting et al., 1998; Sadowski et al., 2007]. Актуални проучвания, свързващи използването на гадолиниеви хелати с патологично състояние, известно като нефрогенна системна фиброза начертават нови препоръки за избягване (в случаите когато това е възможно) употребата на гадолиниеви контрастни вещества при пациенти с умерена към тежка бъбречна недостатъчност [Farres et al., 2000; Grobner, 2006; Khurana et al., 2007; Marckmann et al., 2006; Zhang et al., 2006]. Все още не са изяснени напълно причините довеждащи до нефрогенната система фиброза. Тези фактори са обект на интензивни проучвания и на този етап изследвателите се въздържат от масова употреба на гадолиниеви хелати в случаите на бъбречна недостатъчност.

Етиологията на нефрогенната системна фиброза представлява мистерия до момента на ранната online публикувана статия на Grobner през януари 2006г. коментираща развитието на NSF при пет от девет пациента на диализа от Австрия, при които е бил инжектиран гадолиний [Grobner, 2006]. Последва доклад на Датската Медицинска Агенция през май 2006г. съобщаваща за тези пет австрийски пациента и нови 20 случая на пациенти на диализа в Дания, развили нефрогенна системна фиброза след прием на гадолиний . На базата на тези две съобщения Американската FDA (Food and Drug Administration) изготви първия си алармиращ доклад относно връзката между нефрогенната системна фиброза и контрастните средства на базата на гадолиний през юни 2006г.

След тези първоначални данни, последват множество публикации, документиращи аоциацията между NSF и контрастните средства на базата на

гадолиний обобщени от Penfield JG (2007) [Penfield & Reilly, 2007]. Относителният риск за развитието на нефрогенна системна фиброза в резултат на прием на гадолиний в сравнение с неприемането на контрастното средство е изчислен на 6.67, 8.97, 22.3 и 32.5 в четири проучвания [2007; Broome et al., 2007b; Deo et al., 2007; Othersen et al., 2007]. В най-често публикуваните съобщения инжектираното контрастното вещество е било gadodiamide, единствено в серията на Deo и съавтори (2007) на двата от пациентите е администратиран gadodiamide и на един - gadopentetate dimeglumine [Deo et al., 2007]. Честотата на поява на нефрогенната системна фиброза след употреба на контрастно средство на базата на гадолиний е изчислена на 2,4% при проучването на Deo и съавтори (2007) [Deo et al., 2007] и 1,5% при това на Othersen JB и сътр. (2007) [Othersen et al., 2007].

Според Broome DR и сътр. (2007) [Broome et al., 2007b] двойна доза гадолиний увеличава рискът от развитие на NSF до 12,1% в сравнение с единична доза и повторни апликации в сравнение с прием на единична доза увеличат относителния риск от 6.67% до 44.5% според Othersen JB и сътр. (2007) [Othersen et al., 2007]. Публикувани са редица случаи от практиката на пациенти с хронична бъбречна недостатъчност в 4 и 5 стадий, развиващи NSF, както и големи популации от пациенти напр. 592 с прием на гадолиний без случаи на NSF от Othersen JB и сътр. (2007) [Othersen et al., 2007]. В болница за ветерани в САЩ работеща единствено с gadoteridol (единствен цикличен гадолиний-базиран контраст, ободрен за клинична практика в САЩ) няма описан случаи на NSF от Reilly RF (2008) при 141 пациента на хронична диализа, при които са инжектирани общо 198 дози контрастно вещество [Reilly, 2008].

Разпределението на гадолиний в тъканите е предмет на постоянен интерес на научноизследователските екипи. Gibby WA и сътр. (2003) установяват, че гадолинията при пациенти с нормални бъбреци се натрупва в костите [Gibby et al., 2004]. Гадолиний е откриван също в тъканни проби от пациенти с NSF при скениране с електронно-микроскопска/енергийна дисперсивна рентгенова спектроскопия от други изследователи High WA (2007) и Thakral C (2007) и техните екипи [High et al., 2007a; Thakral, 2007]. Гадолинията в тъканите е окачествен със спомената техника от Abraham JL (2007) [Abraham et al., 2008] и с

плазмена спектрометрия в друга публикация на High WA (2007), както и от Saussereau (2008) [High et al., 2007b; Saussereau et al., 2008]. Натрупване на гадолиний е установено в кожата на пациенти, засегнати от системна нефрогенна фиброза, но не и при пациенти нестрадащи от това заболяване. Количеството на гадолиния в тъканите нараства с времето, което навежда на мисълта, че костната структура играе роля на първоначален резервоар за гадолиний, който постепенно се освобождава в кръвообращението, за да се натрупа в последствие в тъканите. Този факт би могъл да обясни забавеното начало на NSF след прием на гадолиний съдържащо контрастно средство според Abraham JL (2007) [Abraham et al., 2008].

Измерванията на гадолиния в тъканите са от изключителна важност за установяване на връзката между гадолиний и системната нефрогенна фиброза. Въпреки това, до момента са описани осем случаи в литературата без документиран прием на гадолиний, което говори че връзка между двете е налице, но не е задължителна [2007; Collidge et al., 2007; Keyrouz & Rudnicki, 2007; Richmond et al., 2007; Todd et al., 2007; Wahba et al., 2007a; Weiss et al., 2007]. При положение, че тази връзка е сто процентова, тогава или поставената диагноза NSF при тези публикации е погрешна или при тези пациенти е съществувал предходен прием на гадолиний, вероятно в друго здравно заведение, който не е бил документиран. Второто твърдение е по-вероятно поради факта, че всички тези данни потвърждават невъзможността категорично да се документира предходен прием. Въпреки всичко бройката от осем пациента е значителна.

Патогенезата на заболяването все още не е напълно изяснена. Връзката между нефрогенната системна фиброза и употребата на гадолиний, както и находките на гадолиний в кожните проби на пациенти с NSF събужда интерес към изследване на свойствата на гадолиний-базираните контрастни средства и освобождаването на свободен гадолиний. Гадолинията представлява елемент от групата на лантанидите с атомен номер 64. Той притежава голям брой нечетни електрони (седем), което го прави повече парамагнитен в сравнение с останалите елементи. Гадолинията взаимодейства с протоните на заобикалящите го водни молекули с цел да създаде контраст при магнитния резонанс чрез разпределяне на релаксацията на тези протони в магнитното поле. Ролята на хелатите е да свързват

гадолиния на осем от общо девет координационни места. Деветото координационно място е запазено свободно за да може гадолиниевия йон да взаимодейства с водния протон. Това свободно координационно място способства за дисоциацията на гадолиния от хелата, установява Morcos SK (2007) [Morcos, 2007]. Химичната група, прикрепена към хелата, който взаимодейства с тези координационни места определя афинитета на хелата за гадолиния. Не-йонните групи според Thomsen HS (2007) имат по-нисък афинитет отколкото натоварените карбоксилни групи, което прави йонните хелати по-стабилни от не-йонните хелати [Thomsen et al., 2007]. Стабилността на гадолиний-хелатната връзка се изявява в термодинамичната (измерена при високо pH) и относителната стабилност (измерена при pH от 7,4) [Wedeking et al., 1992].

Кинетичната стабилност отразява способността на гадолиния да дисоциира при pH от 0,1 и се изразява като полуживот, колкото по-дълъг, толкова по-стабилен. Тази стойност определя времето за което свободния гадолиний се отделя от своя хелат. Цикличните хелати свързват гадолиния посредством ригидни връзки и гадолиния трябва симултанно да разруши всичките връзки с хелата за да се освободи. По данни на Idee JM (2006) флексибилните линеарни хелатни връзки се разрушават последователно, което довежда до по-бързо освобождаване на гадолиния [Idee et al., 2006]. Поради факта че, нефрогенна системна фиброза се среща при пациенти с намалена бъбречна функция и рискът нараства с влошаване на фунцията, константата на стабилност е от важно значение. При пациенти с нормална бъбречна функция разпределението и елиминацията на гадолиний-базираното контрастно средство са сходни с тези на водноразтворимите йод-съдържащи контрастни средства или инулина и бързо се екскретират през бъбреците без да имат време да дисоциират до свободни хелати и свободен гадолиний. С удълженото време на циркулация при напреднала бъбречна недостатъчност хелатите имат достатъчно време да дисоциират. По-ниската кинетична стабилност (по-късия полуживот) заедно с удълженото време на циркулация обясняват защо линейните хелати по-често са причина за появата на NSF в сравнение с цикличните хелати и защо честотата на NSF расте с увреждане на бъбречната функция. Перитонеалната диализа осигурява лош клиърънс на

контрастното средство според Joffe P (1998) [Joffe et al., 1998] и по данни на Weiss AS (2007) рискът при перитонеална диализа е 7,5 пъти по-голям в сравнение с хемодиализата [Weiss et al., 2007].

Въз основа на предположението, че освобождаването на свободен гадолиний в тъканите е причина за появата на нефрогенна системна фироза се използват константите на стабилност на всяко едно контрастно средство на базата на гадолиний за определянене на риска за NSF. Тези константи на стабилност са измервани и сравнявани от различни изследователи. От техните резултати и изводи (Morcos SK 2007), рискът от освобождаване на свободен гадолиний и в последствие поява на NSF е определен в следния ред: не-йонни линейни хелати > йонни линейни хелати > не-йонни циклични хелати > йонни циклични хелати [Morcos, 2007].

Тази теория е потвърдена от честотата на публикуваните случаи. Gadoversetamide и gadodiamide притежават линеарен хелат, който свързва гадолиния, като и двете съставки са нейонни. Gadoversetamide и gadodiamide имат идентични термодинамични и кондиционни стабилности. Кинетичната стабилност на gadoversetamide не е известна, но тя е най-къса при gadodiamide от порядък на 35sec. в сравнение с най-дъгата при gadoterate meglumine (цикличен йонен хелат) – повече от месец [Idee et al., 2006]. Въз основа на тези стойности и теорията, че освобождаването на гадолиний е причина за появата на NSF би следвало gadodiamide и gadoversetamide да са с най-висок риск за причиняване на NSF. Gadodiamide фигурира в най-големия брой публикувани съобщения и в най-големия брой случаи докладвани на FDA. По-малкият брой публикувани случаи на gadoversetamide вероятно са в резултат на по-слабото му разпространение на пазара. Този препарат не е бил одобрен за клинична употреба в Европа до 23 юли 2007г.

Съществуват ли рискови фактори за появата на системна нефрогенна фиброза без връзка с употребата на контрастни средства на базата на гадолиний? Всички случаи на системна нефрогенна фиброза настъпват при пациенти с намалена бъбречна функция, независимо дали се касае за остро настъпила увреда или хронична бъбречна недостатъчност. Sadowski и съавт. (2007) съобщават за

серия от пациенти с NSF, двама от които са със стойности на креатинина над 30 ml/min за 1,73м2 телесна повърхност на базата на измерената гломерулна филтрация (eGFR) по време на приема на гадолиний. Единият от пациентите е реципиент на бъбрек, а другият – реципиент на черен дроб и двамата с остра бъбречна увреда. По анамнестични данни и двамата са били с хронична бъбречна недостатъчност – III стадий [Sadowski et al., 2007]. В отговор на тази публикация FDA промени първоначално определената допустима стойност от 15 ml/min за 1,73м2 телесна повърхост до 60 ml/min гломерулна филтрация. Критиците на статията на Sadowski - Saab G (2007) и съав. включват аргумента, че гломерулната филтрация не може да бъде точно изчислена в условията на остра бъбречна увреда и реалната (eGFR) при бъбречни и чернодробни реципиенти обикновено е по-ниска от гломерулната филтрация, използваща креатинина [Saab & Abu-Alfa, 2007]. В отговор FDA отново промени стойностите на гломерулната филтрация до под 30 ml/min за 1,73м2 телесна повърхност (хронична бъбречна недостатъчност – IV стадий като критична стойност за пациенти с риск, при които е неоходимо инжектиране на гадолиний съдържащо контрастно средство .

Други рискови фактори за развитие на системна нефрогенна фиброза, освен намалената бъбречна функция и приемът на контрастни средства на базата на гадолиний, също са проучвани, но тяхното значение е по-малко. В първоначални проучвания на Grobner T (2007) се е смятало, че ацидозата играе роля при това заболяване [Grobner & Prischl, 2007], което не е е потвърдено при по-други публикации [Marckmann et al., 2006]. При голяма част от пациентите е налице повишена честотата на тромбозиране и маркери за повишен риск от тромбоза като повишени стойности на антифосфолипидни и антикардиолипидни антитела, дефицит на протеини C, S и антитромбин III нива, и наличие на фактор V Leiden [Hubbard et al., 2003; Jain et al., 2004; Mackay-Wiggan et al., 2003; Streams et al., 2003; Swartz et al., 2003]. Възпалителни процеси в асоциация с хирургични интервенции и инфекции също се предполага да бъде допълнителен рисков фактор [Sadowski et al., 2007]. Пациенти с хепаторенални заболявания или в предоперативния период на чернодробна трансплантация също са с повишен риск въз основа на броя публикувани случаи при тези пациенти от Broome DR и сътр.

(2007) и Sadowski и съав. (2007) [Broome et al., 2007b; Sadowski et al., 2007]. Реалната гломерулна филтрация при тези пациенти е по-ниска от предполагаемата. Еритропоетинът също е бил асоцииран с NSF при проучвания на Goveia M (2007) [Goveia et al., 2007], но повечето от тези данни са анекдотични и резултат от малки ретроспективни серии.

Най-успешното лечение на NSF е възстановяване на бъбречната функция чрез възстановяване на острата бъбречна увреда или трансплантация. Бъбречната трансплантация не води до подобрение в абсолютно всички случаи [Auron et al., 2006]. Най-различни видове лечение са опитвани с анекдотични данни за успех при някои от тях. Според очакваното са използвани кортикостероиди за лечение, но и при тях ефектът е бил минимален [Perazella et al., 2003; Pieringer et al., 2007]. Сред най-голям успех при прегледа на литературата може да се отчете с екстракорпоралната фитотерапия [Gilliet et al., 2005; Kintossou et al., 2007; Lauchli et al., 2004]. Цитирани са и други методи налечение като ултарвиолет А1, плазмафереза, интравенозна терапия с имуноглобулини и др. [Baron et al., 2003; Chung & Chung, 2004; Kafi et al., 2004; Wahba et al., 2007b; Yerram et al., 2007].

Ключът към **превенцията** е избягването на инжектиране на гадолиний при пациенти с повишен риск. На базата на преглед на литературата някой автори установяват, че в миналото гадолинията не се е считал за нефротоксичен [Penfield & Reilly, 2007; Steen & Schwenger, 2007] и дозировките постоянно нараствали. Гадолинията е с по-слаба рентгенова плътност от йодните контрастни средства според Thomsen HS (2002) и е необходима по-висока доза за да се получи тази плътност на стандартната рентгенограма [Thomsen et al., 2002]. Честа практика в миналото е използването на контрастни средства на базата на гадолиний вместо йодно-съдържими контрастни средства при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност с цел да се избегне нефротоксичност. Дозата при тези показания достигала до 0,9 mmol/kg по данни на Morkos SK и съавт.[Morcos et al., 1999]. Тази употреба на гадолиний съдържащо контрастно средство вместо йодно-съдържимо контрастно средство при стандартна рентгенова ангиография никога не е получило одобрение нито в Европа, нито в Америка. Най-високата доза одобрена за употреба в Европа е 0,3 mmol/kg за МР ангиография. Най-високата доза, одобрена от FDA е

0,1 mmol/kg като инициално доза, последвана от 0,2 mmol/kg 20 минути първоначалната доза при неадекватно контрастиране. FDA не е одобрила употребата на всички контрастни средства на базата на гадолиний при деца под 2 годишна възраст .

Необходимостта от приложение на гадолиний за контрастиране на дадени МР образи не е стандартизирана и обикновено зависи от предпочитанията на рентгенолога или изискванията на специалиста, назначаващ изследването. Напр. при МР изследване на трансплантирани бъбреци контрастирането с гадолиний подобрява визуализацията, но диагностичните резултати не са статистически значими според Blondin D и сътр. (2007) [Blondin et al., 2009]. В оценката на педиатричните бъбречни заболявания, МР урографията с инжектиране на гадолиний превъзхожда нативната МР урография в случаите на недилатирани колекторни системи, има същата стойност в случаите на оценка на обтурирани, но нормално функциониращи горни уринарни трактове и е с по-ниска диагностична стойност при оценката на нефункциониращи дилатирани колекторни системи или мултикистични диспластични бъбреци [Staatz et al., 2001]. Затова при пациенти с повишен риск от нефрогенна системна фиброза винаги трябва да се извършат всички възможни изследвания, вкл. безконтрастно МР изследване преди да се извърши евентуално инжектиране на гадолиний.

Използването на диализа за елиминиране на гадолиний базираното контрастно средство преди освобождаването на свободен гадолиний е предложено като превентивна мярка за появата на нефрогенна системна фиброза. Основава се на данните за клирънса на гадолиния при хемодиализа. Едно проучване сочи изчезване на 98,9% от гадолиния в серума след три цикъла на хемодиализа. При положение, че диализатът не е събран при първия цикъл, спорно е твърдението дали изчезването се дължи на премахване от диализата или на отлагане в тъканите [Saitoh et al., 2006]. Broome и съав. (2007) докладват за четири случая на поява на NSF при пациенти на всекидневна диализа в продължение на три последователни дни. Интервалите от време между приемът на гадолиний и цикълът на диализа са съответно 9ч., 17ч., 18ч., и 21ч. в четирите случая. Възможно е диализата да е благоприятна при започване преди деветия час на приема на гадолиний, въпреки че

липсват директни данни за ефективността и при превенцията на NSF [Broome et al., 2007a; Broome et al., 2007b]. Понякога лекарите имат фалшиво чувство за сигурност за своите пациенти на диализа като вид превентивна мярка. Перитонеалната диализа „изчиства" лошо гадолиния с полуживот от 52,7часа [Joffe et al., 1998]. Рискът е перитонеална диализа е 7,5 пъти по-голям от този при хемодиализа [2007].

В много източници са налице **препоръки** по отношение на NSF. The Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) е подразделение на Европейската Медицинска Агенция, изготвяща препоръките относно мониториране на медицинските продукти на европейският пазар, докато Американската администрация за храните и лекарствените средства - FDA определя употребата на лекарствените средства в САЩ. И двете структури са определили препоръки, които трябва да се спазват. За FDA бе споменато двукратната промяна на стойностите на глумерилната филтрация при пациенти с риск. Първоначално определената гломерулна филтрация от 15 ml/min за 1,73м2 е била променена на 60 ml/min за 1,73м2, като понастоящем тази стойност е 30 ml/min за 1,73м2. FDA не посочва конкретен гадолиний-базиран контраст, който да носи по-висок риск, както и не ограничава употребата им чрез назоваване на противопоказания. Препоръките касаят специалистите да преценяват внимателно показанията за употреба на контрастни средства на базата на гадолиний. FDA включва в листата на пациентите с риск всички пациенти с намалена бъбречна функция, хепаторенален синдром, както и пациенти в предоперативния период на чернодробна трансплантация, в зависимост от степента на бъбречната функция. Препоръчва се хемодиализа непосредствено след употребата на гадолиний. Последната все още не е одобрена от FDA при деца под 2 годишна възраст.

За разлика от FDA, the PhVWP разделя различните контрастни средства на основата на гадолиний според структурата им. Gadodiamide и gadoversetamide съдържат линеарни не-йонни хелати, докато gadopentate dimeglumine съдържа линеарни йонен хелат. PhVWP определя тези три контрастни средства за контраинидицирани при пациенти с гломерулна филтрация под 30 ml/min за телесна площ от 1,73 м2 и препоръчва да се изпълзват с повишено внимание при стойности между 30 и 60 ml/min за телесна площ от 1,73 м2. Препоръките са

базирани на броя на публикувани случаи за появата на системна нефрогенна фиброза и структурата на gadoversetamide и gadodiamide. Gadodiamide е единственото контрастно средство на базата на гадолиний, контраиндицирано при пациенти с, или на които предстои, чернодробна трансплантация. Gadoversetamide не е одобрен за употреба при деца под 2 годишна възраст, т.к. все още не е изследван в тази възрастова група. Въпреки одобрението за gadodiamide и gadopentate dimeglumine при тази възрастова група прилагането им трябва да бъде с повишено внимание поради относително незрялата бъбречна функция в този период. На практика, съществува само теоритичен риск, т.к. най-младият пациент с NSF е на 8 годишна въраст от данните в литературата [Auron et al., 2006; Jain et al., 2004; Jan et al., 2003].

Останалите контрасти на базата на гадолиний включват тези с линеарен йонен хелат (с изключение на gadopentate dimeglumine) и тези с цикличен хелат. PhVWP счита, че цикличните хелати трява да бъдат по-безопасни, на базата на тяхната структура, но няма разлика в листовката за употреба. За всички тях е валино правилото да се изпълзват с повишено внимание при стойности на гломерулната филтрация под 30 ml/min за телесна площ от 1,73 м2. Не съществуват групи пациенти с контраиндикации към тези контрастни средства. До момента на публикуване липсват описани контраиндикации и при употребата им при деца .

8. Обобщение

Анализът на литературния опит показва, че развитието на MP урография и натрупаните резултати в клиничната оценка следват общата закономерност на стремеж за едномоментно получаване на морфологични и функционални данни на променените бъбреци с метод, неизползващ йонизираща радиация и неизползващ йодни контрастни средства. Научните съобщения сочат, че статичната T2 MP урография е отличен метод за представяне на дилатирани колекторни системи и случаите на обструкция. Получаването на MP урограми със съвременна апаратура и актуални протоколи при хидронефроза в детската възраст отговарят на клиничните потребности. Три-дименсионалното измерение на находките предоставя възможност за реформатирането им във всяка произволно избрана

равнина и по този начин виртуално елиминира възможността за проекционни насложени грешки. Докато ролята на статичната МР урография, базирана на Т2 секвенциите е все по-широко утвърждаващ се метод, то динамичната, екскреторна МР урография, целяща функционална оценка е в ранен етап на клинично приложевние. Тя намира своето приложение при недилатирани системи. Допълнена с многопланово изобразяване, магнитнорезонансната ангиография в артериална и венозни фази и бъбречната перфузия, контрастната МР урография позволява, в рамките на едно изследване, да се получи подробна информация за дадено абнормно състояние на бъбреците. Повечето литературни данни касаят възрастния контингент пациенти. Малко са проучванията в детската възраст. Предложени са различни математически и постпроцесиингови способи при динамичната МР урография за функционален анализ, без консенсус, без сравнителнии проучвания и без оценка на възпроизводимостта на резултатите. Недостатъчни брой проучвания в тази насока не позволяват на този етап да се достигне до стандартизация на екскреторната МР урография.

III.Цел и задачи

Цел на настоящия дисертационен труд е да се проучат възможностите на магнитнорезонансната урография за представяне на морфологичните промени и на функционалните отклонения при заболяванията на урогениталната система в детската възраст.

За постигане на тази цел си поставяме следните **задачи:**

1. Да се оптимизират техниките на статичната и динамична МР урография в детската възраст.
2. Да се определят възможностите на статичната магнитнорезонансна урография за визуализацията на морфологичните промени на бъбреците в детската възраст чрез:
   - определяни на магнитнорезонансни морфометрични параметри
   - оценката на вариететите и вродените аномалии
   - оценка на патологичните разширения на колекторната система.
3. Да се определи ролята на екскреторната магнитнорезонансна урография за функционална оценка на заболяванията на урогениталната система чрез:
   - диагностичната стойност на кривата сигнален интензитет – време
   - определяне ролята на кортикоуретералното и кортикокаликсното транзитни времена
   - връзката диференцирана бъбречната функция : бъбречен паренхимен обем
4. Да се определи ролята и оптимизира методиката за определяне на функционални параметри базирани на екскреторната магнитнорезонансна урография чрез сравняване на резултатите, получени от различни софтуерни програми за функционален анализ помежду им и от нуклеарномедицинските изследвания.
5. Да се уточни приноса на допълнителните и алтернативни на МР образни изследвания в педиатричната уродиагностика.
6. Определяне на функционални параметри на динамичната МР урография в екпериментален модел с опитни животни при нови класове апаратура (7Т МР) и контрастни средства в етап на предклинично разработване.

IV. Материал и методи

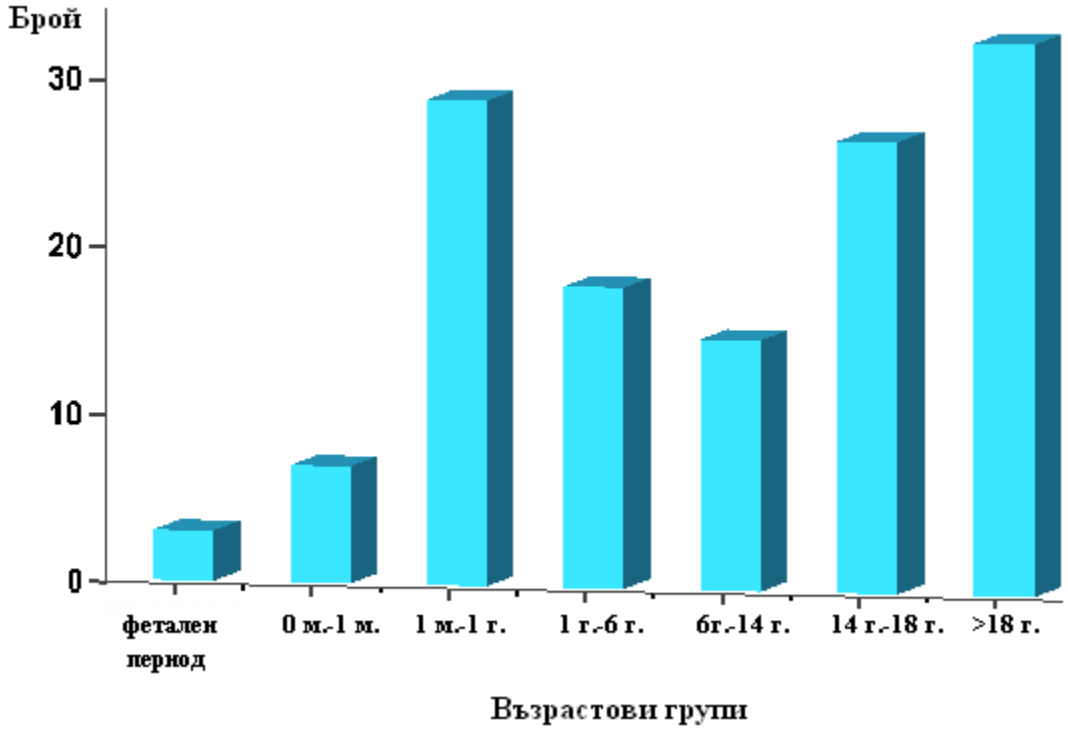
1. Материал

За периода 2004-2010г. сме провели магнитнорезонансно изследване на бъбреците и отделителната система при 132 пациента. За целите на настоящия труд сме изследвали всички 96 деца (7дни – 18год.; 59 момчета – 40 момичета), при които са проведени общо 99 МР изследвания на бъбреците и отделителната система. При три от децата са проведени и контролни МР изследвания след операция. Разпределението по възраст е представено на таблица 1 и фигура 4.

Таблица 1. Процентно разпределение на възрастта по групи

Възрастови групи	Честота	%
фетален период	3	2,3
0м.-1м.	7	5,3
1м.-1г.	29	22,0
1г.-6г.	18	13,6
6г.-14г.	15	11,4
14г.-18г.	27	20,5
>18г.	33	25,0
Общо	132	100

Пациентите във „фетален период” са 2,3% от всички пациенти, тези във възрастовата група 0м.-1м. – 5,3%, във възрастовата група 1м.-1г. – 22%, във възрастовата група 1г.-6г. – 13,6%, във възрастовата група 6г.-14г. – 11,4%, във възрастовата група 14г.-18г. – 20,5%, във възрастовата група >18г. – 25%.



Фигура 4. Разпределение на възрастта по групи: От всички 132 пациенти във феталния период имаме 3, в групата от 0м.-1м. – 7, в групата от 1м.-1г. – 29, в групата от в групата от 1г.-6г. – 18, в групата от в групата от 6г.-14г. –15, в групата от в групата от 14г.-18г. – 27, в групата от в групата над 18г. – 33.

МР изследвания на фетуса – три.

Новородени – до 30 ден - седем.

Кърмаческа възраст – до 1 год –двадесет и девет.

Ранна детска възраст и предучилищна възраст – от 1 до 6год – осемнадесет.

Деца в училищна възраст 6-14 год – петнадесет.

Деца в юношеска възраст 14-18 – двадесет и седем.

Магнитнорезонансна урография е проведена и при 33 възрастни, разпределени в две възрастови групи:

- от 18 до 35 год. възраст – 13 пациента.
- от 35 до 79 год. възраст – 20 пациента.

Пациентите в детска възраст са насочвани към отделението по образна диагностика за провеждане на магнитнорезонансната урография в търсене и преценка на следната патология: открита пре- и постнатално дилатация на колекторната система чрез ултразвуково изследване, рецидивиращи инфекции на отделителния тракт, болки в лумбалната област и преоперативна оценка.

Всички родители са подписали информирано съгласие относно съгласието им за провеждане на магнитнорезонансно изследване след подробно описание на процедурата – виж. приложение 2.

Ултразвуково изследване на абдомена и малкия таз е проведено при всички пациенти преди МР изследване. При някои деца със суспекция за везикоуретерален рефлукс (VUR), с нискостепенна дилатация на пикочоотделителния тракт предварително е била извършена микционна цистоуретерография (VCUG). Венозна урография (IVU) и бъбречна сцинтиграфия са били предходно извършени предварително в други лечебни заведения при част от пациентите, съотв. при 8 и 19 деца като част от урорентгенологичния диагностичен подход при тези деца. 99^{m}Tc-DTPA бъбречна сцинтиграфия при тези деца е осъществена в рамките на един месец от датата на проведеното МР изследване. Необходимостта от магнитно резонансно изследване е изисквано като допълнителен метод на образна диагностика и в случаите с противоречиви данни от конвенционалните методи, при затруднения в поставянето на окончателната диагноза, за оценка на съпътстваща урогенитална аномалия и предоперативно.

Експериментален модел

В експериментален модел приложихме carbamoyl-PROXYL (нитроксидно производно) като ^{1}H-MRI контрастно вещество за да установим наличие или отсъствие на промени в бъбречната функция при мишки порода C57Bl/6 с индуцирана хиперхолестеролемия. Експериментите са проведени в National Institute of Radiological Sciences (NIRS), Chiba, Japan с мъжки мишки порода C57Bl/6, доставени от Charles River Laboratories, Japan Inc. (Kanagawa, Japan). Поддържането и проведените експерименти с лабораторните животни са били в съответствие с изискванията “Principles of Laboratory Animal Care” (NIH publication number 85-23,

revised 1985) and the Guidelines of the Animal Investigation Committee of Chiba University (Chiba, Japan) and National Institute of Radiological Sciences (Chiba, Japan). Приложеният от нас протокол за развъждане/наблюдение и третиране на експерименталните животни е одобрен от Комисията за поддържане на експериментални животни на Университета в Чиба, Япония.

Мишките са подложени на нормална диета (ND диета) (MF; Oriental Yeast Co., Tokyo, Japan) или на холестеролова диета (CD диета) (ATT6492210; 1.25% [wt/wt] cholesterol, Oriental Yeast Co.).

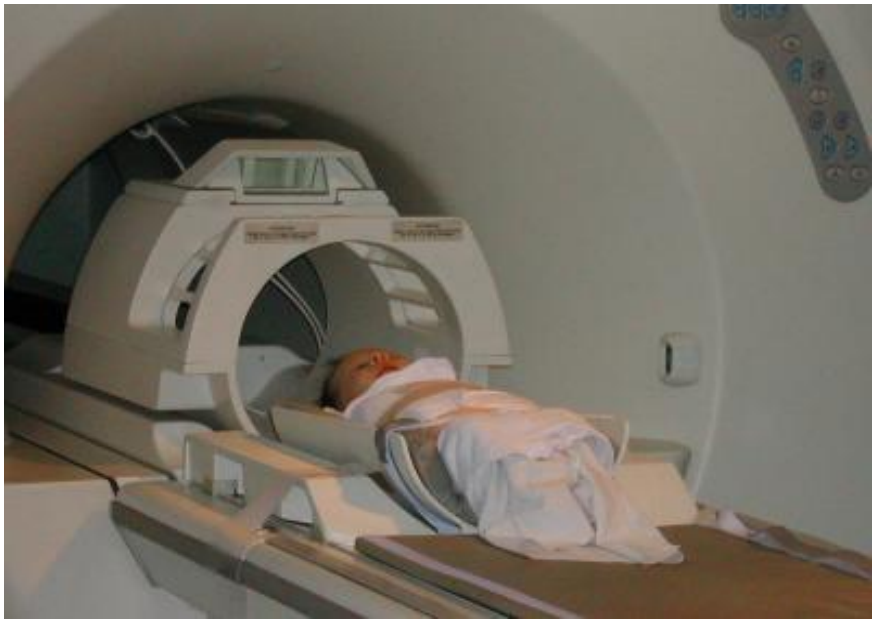
2. Методи

Методите на магнитнорезонансна образна диагностика, които сме прилагали за целите на настоящия труд са статичната и функционалната МР урография, като сме използвали разнообразни техники и секвенции.

Скенираният са проведени на магнитнорезонансни томографи с висока напрегнатост на магнитното поле - 1,5T Signa General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA, 3T Excite General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA /в Медицинския Университет на Franche-Comte, Франция/ и 1,5T Siemens Essenza Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany магнитен резонанс.

Използвани са следните бобини – бобина за глава и бобина на цяло тяло. С бобините за глава са провеждани скенирания на новородени и малки деца, докато по-големи деца са скенирани с повърхностната бобина.

2.1. Подготовка на пациентите



Фигура 5. Позициониране на 3 месечно кърмаче в бобината за глава.

Адекватната подготовка на пациентите е предпоставка за качествени МР образи и включва:

1. Адекватна хидратация и прием на диуретик. Хидратирането на пациентите започваме 30-40 минути преди началото на магнитнорезонансното изследване посредством и.в. аплициране на 9% разтвор на NaCl или Ringer's разтвор в дозировка 10ml/kg телесна маса. В случаите на анестезия прилагаме т.нар. Атланта формула за хидратиране. Последната се състои в дозиране на Ringer's разтвор според теглото на пациента, а именно 4ml./kg на час за първите 10kg. телесна маса, 2ml./kg на час за следващите 10kg. телесна маса и 1ml./kg на час за всеки килограм над 20kg телесна маса [Grattan-Smith et al., 2008b]. Въпреки, че катетеризирането на пикочния мехур при малки деца е препоръчително в случаите с мегауретер, ние не сме поставяли рутинно катетер в пикочния мехур с цел неинвазивност на процедурата. Интравенозната хидратация и приложението на диуретик са от изключително значение за намаляване концентрацията на гадолиния. Приложението на диуретик не е абсолютно задължително условие при

всички случаи на статична МР урография, докато при динамичната то е препоръчително и при нашите пациенти сме прилагали F-15 протокола предложен от Grattan-Smith, при който диуретика се инжектира 15 минути преди започване на динамичната МР урография [Grattan-Smith et al., 2003]. При по-големи деца е използвана стандартна доза диуретик (фуроземид) от 1mg/kg до максимална доза от 20mg докато при новородени и кърмачета най-често прилагаме ниска доза диуретик от 0,1mg/kg до максимална доза от 5mg.

2. При повечето пациенти до 6 годишна възраст магнитнорезонансната урография е проведена под обща анестезия. Същата ние провеждаме с интравенозно инжектиране на Ketalar и Thiopental в съответната дозировка, респ. 1mg/kg и 4-5mg/kg, съобразена с възрастта. За перорално седирани сме използвали midazolam (Dormicum) в дозировка 0,5mg/kg.

Имобилизацията на пациентите при магнитнорезонансната урография извършваме в зависимост от големината им, респ. използваната бобина. При новородени и кърмачета ползваме бобината за глава, като имобилизацията се извършва посредством щателно повиване на бебето с одеало или пелени. При по-големи деца, склонни да кооперират, извършваме изследването с бобината за цяло тяло, в положение по гръб, с ръце вдигнати нагоре покрай главата. По време на магнитнорезонансната урография извършваме постоянно мониториране на основните жизнени функции - сърдечна честота, дишане, температура, O_2 сатурация. Алгоритъмът за подготовка на МР урографията при децата е представен в приложение 1 – виж таблица 7.

Динамична магнитнорезонансна урография, необходима за функционална оценка на бъбречния паренхим и за магнитнорезонансна ангиография осъществяваме чрез и.в. аплициране на контрастно средство в стандартна дозировка от 0,1mmol/kg. Посочената дозировка позволява да спазваме условието за линеарност между сигналния интензитет и концентрацията на гадолиния, необходимо при количествените измервания и функционалния анализ. Използвани са следните контрастни средства Magnevist във флакони от 10мл. и 20мл.и Gadovist

7,5мл. в предварително напълнени спинцовки на фирмата Schering AG, Berlin, Germany. При пациенти с повишен риск сме прилагали и ниско-рискови, макроциклични контрастни средства според препоръките на Комитетът за лекарствени продукти в хуманната медицина (CHMP) към Европейската агенция по лекарствата (EMA) и Европейското дружество по Урорентгенология (ESUR). Интравенозното аплициране на контрастната материя за провеждане на динамичната магнитнорезонансна урография извършваме чрез предварително поставен венозен източник при новородени, кърмачета и малки деца или чрез венопункция на кубитална вена при по-големите деца, непосредствено след приключване на статичната магнитнорезонансна урография. Екстреторна МР урография не е осъществявана при стойности на гломерулна филтрация (GFR) < 30 mL/min/1.73 m^2. При пациентите са измервани стойностите на серумния креатинин. В приложение 3 са представени формулите за изчисляване на гломерулната филтрация при деца и възрастни.

Проследяване на пациентите след приключване на магнитнорезонансното изследване се извършва в детско отделение и трае до 2 часа след приключване на ефекта от проведената анестезия. При нашите пациенти не сме установили странични реакции в резултат на седирането на пациентите, както и алергични прояви от страна на използваното контрастно средство. Не са съобщени и късни странични реакции от страна на родителите на изследваните деца.

2.2. Протокол на МР урография

Магнитнорезонансната урография е провеждана по следния протокол: При всички пациенти е осъществена статична магнитнорезонансна урография за морфологична оценка на бъбреците и колекторната система. При 62-ма (54 деца и 8 възрастни) от всички 132 пациенти е извършена и динамична, екскреторна магнитнорезонансна урография в търсене на функционални изменения на бъбреците, за получаване на магнитнорезонансна ангиография и оценка на ренални артерии, при суспекция за тумори на бъбреците или с други цели. Пълноценен и високоинформативен протокол на МР урография трябва да предостави морфологична и функционална информация и да осигури прецизна оценка на

бъбречния паренхим, пикочоотделителните пътища, пикочния мехур, бъбречните артерии и вени и заобикалящите структури в рамките на 35-45 минути Стандартният протоколът за статична магнитнорезонансна урография, който прилагаме включва три планов “localizer” , последван от коронарни Т2 образи за ориентация и безконтрастна урография и аксиални образи в Т1 и Т2 времената на скениране за анатомично и тъканно охарактеризиране на находките. Т2 образи получаваме чрез различни секвенции според наличната апаратура. За подтискане на сигнала на мастната тъкан – Т2 Fat Sat на бъбречния паренхим и органите и структурите в малкия таз препоръчваме респираторно тригерирани секвенции на бързо спин-ехо FSE (fast spin echo). За стандартно Т1 без подтискане на сигнала на мастната тъкан прилагаме секвенциите на градиентно ехо във и извън фаза - in/out phase, които са особено подходящи за детекция на интрацелуларни липиди при случайни находки на надбъбреците и светлоклетъчен карцином на бъбрека, както и за охарактеризиране на някои ангиомиолипоми. За визуализация на уретерите сме използвали дебел „slab” /дебелина, обем на скениране/ Т2 SSFSE (single-shot fast spin echo) секвенции, подобни на тази при МР холангиопанкреатографията. Тази секвенция понякога повтаряме 10-15 пъти с 5-10sec. интервал между аквизиците за да се избегнем сатурацията на тъканите. Броят slab аквизиции, които прилагаме варира в зависимост от обстоятелствата и търсената находка. Най-важната пре-контрастна секвенция е 3D-Т2 урографията с подтискане на сигнала на мастната тъкан.

При Т1 времената на скениране с контрастно усилване използваме 3D секвенции на градиентно ехо в комбинация с паралелна аквизиция. При получаване на преконтрастни и постконтрастни образи с идентични параметри и задържане на дишането извършваме субстракция на тези образи за улеснение на оценката при контрастирането на солидни формации. С постконтрастни скенограми по време на артериална фаза на контрастиране целим визуализация на реналните артерии. Някои автори скенират пикочния мехур след първите две постконтрастни аквизиции, като по този начин целят получаването на образи на пикочния мехур преди изпълването му с контрастна материя през уретерите. Този прийом предпазва от артефакти, които могат да маскират ендолуминални Ту формации на

пикочния мехур, но ние не го прилагаме рутинно в стандартния ни протокол. МР образи в екскреторна фаза сме скенирали до 15 минути след инжектиране на контрастното средство при пациенти без данни за обструкция и при запазена или леко нарушена бъбречна функция. Скенирането осъществяваме в аксиална и коронарна равнина по време на екскреторната фаза. Всички наши пациенти с изключение на новородените и кърмачетата са с вдигнати покрай главата ръце за да избегнем артефакти от наслагване (wrap-around artifact).

За получаване на образи на екскреторна магнитнорезонанасна урография, целяща оценка на бъбречната перфузия и магнитнорезонансна ангиография използваме многофазова коронарна 3D SPGR (Spoiled Gradient Recalled) секвенция при използване на General Electric магнитнорезонансна апаратура и 3D T1-VIBE-Dyn секвенции при Siemens магнитен резонанс. Последната динамична секвенция напр. е с продължителност от 13:51 sec. и се състои от 52 повтарящи се аквизиции с прогресивно увеличаващи се интервали от време между отделните аквизиции, необходимо за целите на постпроцесинга. Времевата резолюция зависи от използваната апаратура, като в горепосочения пример времето за получаване на образи на един динамичен обем (една аквизиция) е 4 sec. Тази динамична секвенция ни позволява промяна на дебелината на среза, но броя на срезовете трябва да бъде постоянен, за да избегнем увеличаване на времето на скениране.

В случаите, целящи намаляване на времето на анестезия при децата сме прилагали 6 до 8 повторения на една и съща аквизиция (фаза). Първата аквизиция е нативна и се използва като “маска” за последващата постобработка на данните (субстракция на фазите). Между първата и втората фаза сме инжектирали контрастното средство и останалите фази сме скенирали през интервали от 15 сек. Времетраенето на отделните аквизиции (фази) при тази секвенция е от порядъка на 18 sec. По този начин сме получили постконтрастни образи на бъбреците и колекторната система в артериална, венозна, паренхимна и екстреторна фаза на контрастиране. Подобни техники сме използвали и в случаите със затруднена или невъзможна анестезия.

Средната продължителност на проведените МР урографски изследвания е около 30-45 минути.

Генерирането на кривите на сигнален интензитет – време е извършено на външни работни станции GE Advantage Workstation ADW 4.0 и 4.4, Siemens Leonardo, както и със специализирани софтуерни програми – CHOP-fMRU и ImageJ [Khrichenko & Darge, 2010] [Vivier et al., 2010a].

Първата представлява специализиран софтуер за функционален анализ, разработен в Отделението по педиатрична рентгенология на Детската болница във Филаделфия, САЩ, откъдето произлиза и наименованието му – „Children's Hospital of Philadelphia functional MR urography" – CHOP-fMRU. Програмата представлява бърз, лесно достъпен и интуитивен софтуер за определяне до 11 различни параметри за всеки бъбрек, като резултатите от анализа на данните се представят в пет основни части: таблица с резултати, криви на контрастиране, криви на екскреция, Patlak плотове и Patlak карти [Khrichenko & Darge, 2010].

Друг тип аналогичен софтуер за функционален постпроцесинг, който сме ползвали при част от нашите пациенти е разработения от екипа на проф.J.N.Dacher от Университетската болница в Руан, Франция – CHU-Rouen, France – т.нар. ImageJ MR urography processing software [Vivier et al., 2010a]. Чрез него също сме в състояние да оценим разделната бъбречна функция, да измерим обема на всеки бъбрек, да получим криви на екскреция, да определим Patlak плот. Важно приложение на този софтуер е възможността за определяне на площта под кривата, приета от авторите за отразяваща гломерулната филтрация, респ. бъбречната функция. Освен за генериране на криви на сигнален интензитет - време, ние използваме споменатите по-горе софтуерни програми за автоматично пресмятане на каликсните и бъбречните транзитни времена, бъбречните обеми и диференцираната бъбречна функция.

2.3. Използвани секвенции и параметри на скениране

Използваните секвенции и параметри на скениране при новородни и деца според апаратурата и типа на използваната бобина са представени на следните таблици.

Таблица 2. Основни секвенции и параметри при скениране с бобината за глава (GE 1,5T Signa).

Series	**Pulse sequence**	**TR (ms)**	**TE (ms)**	**Flip angle**	**FOV**	**Matrix**	**Sl. Th.**	**Scan dur.**	**Information**
Морфологична оценка									
3D LOC									
COR heavy T2 multislice FSE		*776*	*200*	*-*	*22*	*256x160*	*3mm*	*0,09s/sl*	За ориентация и статична МР урография
		* *1280*	* *200*	* *-*	* *28*	* *256x160*	* *3mm*	* *0,16s/sl*	
AX T2		*4800*	*85*	*-*	*28*	*256x160*	*6mm*	*1,25m*	За анатомично и тъканно охарактеризиране
		* *4800*	* *85*	* *-*	* *28*	* *256x192*	* *6mm*	* *1,44m*	
AX T1		*500*	*15*	*-*	*24*	*256x192*	*6mm*	*3,42m*	За анатомично и тъканно охарактеризиране
		* *500*	* *15*	* *-*	* *28*	* *256x192*	* *6mm*	* *3,56m*	
Функционална оценка									
COR 3D multi-phase SPGR +Furosemide+Gd		*4,6*	*1,8*	*15*	*28*	*256x160*	*3mm*	*18s*	За MRA и бъбречна перфузия, екскреторна МР урография
		* *4,6*	* *1,8*	* *15*	* *28*	* *256x160*	* *3mm*	* *20s*	
AX T1+Gd									При необходимост от допълнително тъканно характеризиране

*данни при използване на повърхностна бобина

Легенда: TR = репетиционно време, TE = ехо-време, FOV = зрително поле, Sl.Th. = дебелина на среза, Scan. Dur. = времетраене на сканиране, FSE = fast spin-echo (секвенция), SPGR = spoiled gradient echo (секвенция), Gd = гадолиний, 3D LOC = трипланов локалайзер.

На таблици 3 и 4 са подробно са представени подробно параметрите, които използаме при МР урографските секвенции според използваната апаратура. Използваните параметри се отнасят за бобината за цяло тяло.

Таблица 3. Параметри на МР урографски секвенции (GE 1,5T Signa). Phased-array torso бобина.

	SS FSE	T1	T2+RT - (T2+BH)	In Phase	3D Dyn SPGR	T1 FAME SPGR	T1 Dual Echo	2D Fiesta	CE-MRA
TE	200	15	85 - (90)	-	min	min full	-	min full	min
TR	min	500	4800-(1810)	150	-	-	110	-	-
FA				75	15	10	80	70	35
Bandwidth	31,25	15,63	31,25(27,78)	62,50		31,25	-	125	41,67
FOV	36	36	36 (40)	36	36	41	36	40	38
ST	3.0	6,0	6,0 (8,0)	6,0	3.0	5,0	4,0	8,0	3,0

Легенда: SS FSE = single-shot fast spin-echo (секвенция), RT = респираторно тригериране, BH = задържане на дишането, SPGR = spoiled gradient echo (секвенция), FAME = fast acquisition with multiphase EfGRE3D (секвенция), Fiesta = fast imaging employing steady state acquisistion (секвенция), CE-MRA = контрастно усилена МР ангиография, TE = ехо-време, TR = репетиционно време, FA = ъгъл на люлеене, FOV = зрително поле, ST = дебелина на среза.

Таблица 4. Технически параметри – Siemens Magnetom Essenza 1,5 T

	t2_tru fi_loc	haste_16 -sl_sag	t2_blade _tra_fs	t2_blade _cor_fs	t2_tse3 d_cor	t1_single_ vibe_cor	t1_vibe_ dynamic _COR	t1_tse3d _sag	vibe_fs_ cor_bh	single_ cor_CE
TE	2.09	59	123	123	627	0.83	0.83	9	2.38	1.09
TR	4.17	700	2280	1800	1600	2.62	2.62	696	4.38	3.11
FA	50	160	150	150	150	10	10	150	8,0	25
Band width	501	789	362	362	219	1090	1090	219	610	520
FOV	40	38	30	32	34	38	38	34	40	38,5
ST	8.0	8,0	5,0	5,0	1,5	5,0	3.35	1,5	4,0	1,5
TA	0:13	0:36	0:48	0:43	2:48	0:04	13:51	1:13	0:11	0:14
SpS	7	-	-	-	60	32	32	60	80	56

Легенда: TA – време за аквизиция в sec., TE = ехо-време, TR = репетиционно време, FA = ъгъл на люлеене, FOV = зрително поле, ST = дебелина на среза, bh =

задържане на дишането, SpS = срезове за slab (“slices per slab”), VIBE = Volume Interpolated GRE (секвенция).

2.4. Други образни методи

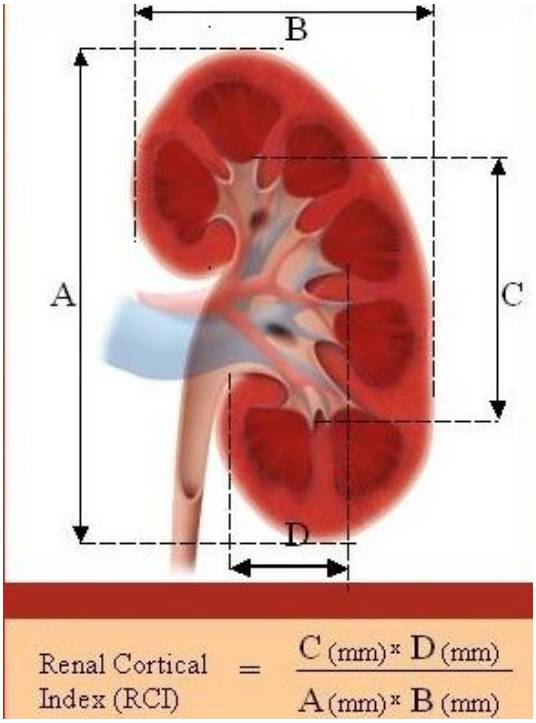
При 16 деца е извършено компютъртомографско изследване на бъбреците с или без КТ урография поради контраиндикации за провеждане на магнитнорезонансна урография и отказ на интравенозна анестезия от страна на родителите в 6 от случаите и клаустрофобия при три от децата. В останалите седем случаи компютъртомографското изследване е проведено в допълнение към МР изследването.

При 3 други пациенти в детска възраст е проведено УЗ изследване с инжектиране на SonoVue, Bracco, като алтернатива и в допълнение на МР изследването.

При три случая е проведено пренатално МР изследване на бъбреците, в съчетание с пренатално УЗ изследване.

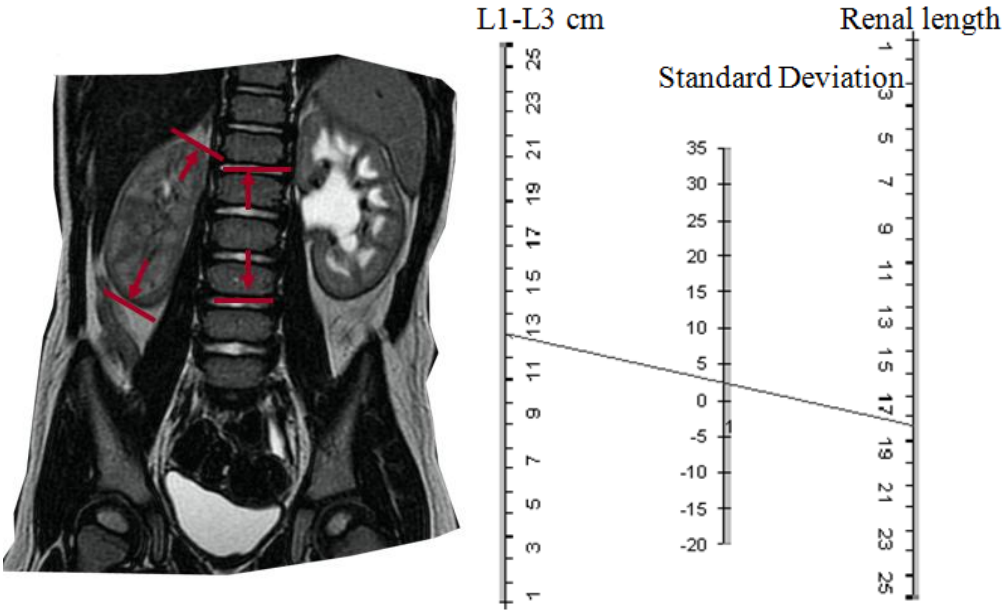
2.5. Морфометрични методи

Определяне на бъбречния кортикален индекс (RCI) от коронарни срезове в Т2 и Т1 времената на скениране на базата на модификация на класическия метод на Vuorinen.



Фигура 6. Схематично представяне на калкулиране на бъбречния кортикален индекс.

Определяне на относителната дължина на детския спрямо височината на лумбални прешлени от коронарни Т2 образи – модификация на класическият метод на Riengerz и Eklof.



Фигура 7. Представяне на техниката на измерване на дължината на бъбрека и Л1-Л3 разстоянието на коронарни Т2 скенограми, взаимствана от тази на Ringerz.

От коронарен срез се измерва максималната дължина на бъбрека по дългата му ос и се съпоставя с разстояннието Л1-Л3. Стандартното отклонение се определя по класически номограми, иззползвани от Riengerz и Eklöf и Claesson [Claesson, 1981; Eklöf, 1976].

2.6. Експериментален МР модел

МР изследванията при експерименталните животни са проведени на 7.0 Tesla магнитен резонанс (Kobelco and Jastec, Kobe, Japan) снабден с Bruker Avance-I конзола (Bruker BioSpin, Rheinstetten, Germany) и анализирани с работна станция ParaVision 4.0.1 (Bruker BioSpin).

Мишките са анестезирани с isoflurane (1.2%, Abbott Japan, Tokyo, Japan) и поставени в специална клетка (Rapid Biomedical, Rimpar, Germany), имобилизирани с коремната стена надолу и фиксирана глава. В опашната вена на всяко животно е поставен полиетиленов катетер (PE-10, Becton-Dickinson, NJ, USA) през който е приложено изследваното контрастно вещество. Така фиксираните мишки са поставяни в ^{1}H-volume radio-frequency (RF) магнитен резонанс (Bruker BioSpin) с повърхностна радиочестотна бобина (Rapid Biomedical). Ректалната температура на животните е поддържана на 37.0 ± 0.5^{o} C чрез използване на автоматичен контролиран нагревател. На гръдната стена на изследваните експериментални животни е поставян сензор за мониториране на дишането (SA Instruments, Edison, NY, USA).

Преди прилагането на пробата, на всяка мишка, целотелесно са направени пет контролни образа със следните параметри: Т1 секвенция на градиентно ехо (fast low-angle shot); репетиционно време = 75 ms; ехо-време = 3.2 ms; ъгъл на люлеене = 45 градуса; зрително поле = 19.2 x 19.2 mm; време на скениране = 19.2 sec.; матрица = 64 x 64; дебелина на среза = 1.0 mm; брой срезове = 4. Избрана е ориентация в коронарната равнина с 300 x 300 x 1000 μm^{3} номинална вокселна резолюция. Деветдесет и шест секунди след стартиране на динамичното скениране

(5 нативни аквизиции получени преди инжектиране), 100 μL of carbamoyl-PROXYL (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA; първоначална концентрация - 100 mmol/L, във фосфатен салинов разтвор, pH 7.4) или Gd-DTPA (Meglumine Gadopentetate, Bayer HealthCare, Osaka, Japan; крайна концентрация – 0.125 mmol/kg) са инжектирани през опашатата вена.

2.7. Статистически анализ на данните

В настоящия дисертационен труд са приложени следните статистически методи:

Дескриптивен анализ - таблично и графично представяне на разпределения на променливите предмет на изследването /средни стойности със стандартните им грешки и доверителни интервали, стандартни отклонения/.

Графичен анализ - хистограми, кръгови и стълбовидни диаграми, Error bars, Scatter plots, Box plots, Bland-Altman plot за визуализация на получените резултати.

Тестове за изследване на разпределения – Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk

Тестове за сравняване на извадки – Mann-Whitney тест.

Корелационен анализ – коефициент на Spearman.

Статистическият анализ както и графичното представяне на резултатите е извършено със статистическия пакет SPSS 15.0 и Excel 2007.

Статистическият анализ при експерименталните модели е проведен чрез използване на програма за статистически анализ SAS System Release 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). За сравнителен анализ между двете изследвани групи опитни животни - тези подложени на нормална диета ND и тези на диета CD - е приложен **Student's *t* test**. За статистически значими са приети стойностите за $p<0.05$. Получените резултати са представени като средна стойност ± стандартна грешка (SE).

V. Резултати

1. Разпределение на наблюдаваните случаи

МР урография е проведена при 96 деца с общо 99 изследвания, като са анализирани общо 197 бъбрека (при три деца са проведени контролни МР изследвания след оперативни интервенции и при едно дете и извършена левостранна нефректомия). Диагностичното качество на получените МР урографски образи е отлично или много добро при всички пациенти. При петнадесет от децата е осъществено интравенозно седиране, като при две от тях сме наблюдавали минимални двигателни артефакти, без отношение към диагностичното качество на образа. Перорално седиране с midazolam (0.5 mg/kg) при отлично качество на образите е проведено при 32 деца. Средната продължителност на изследването е около 35 минути с общо времетраене на процедурата вкл. на подготовката около 1 час.

При проведените 99 МР изследвания в детска възраст (7дни-18години), вкл. при пренаталните случаи са установени следните вродени малформации на бъбреците и отделителната система, други аномалии, заболявания и състояния според възприетата от нас модифицирана класификация на Гимпелсон, Пител, Чебанюк, Н.Минков и по Fotter – виж. класификацията в обсъждане:

- Нормални бъбреци – 13
- Аномалии на бъбреците – 36
  - Бъбречна агенезия - 6
  - Бъбречна хипоплазия - 5
  - Кистични аномалии на бъбреците - 8
  - Дистопии - 3
  - Подковообразни и L-образни бъбреци - 6
  - Свръхбройни съдове - 6
  - Съдова обструкция на горния инфундибулум - 2

- Аномалии в развитието на горните пикочни пътища - 91
  - Аномалии на каликси и легенче - 1
  - Аномалии на пиелоуретералния сегмент - 5
  - Двустранна хидронефроза – 10 (8 момчета и 2 момичета)
  - Десностранна хидронефроза – 14 (6 момчета 8.момичета)
  - Левостранна хидронефроза – 19 (14 момчета и 5 момичета)
  - Аномалии на пикочопровода - 2
  - Аномалии на уретеровезикалния сегмент - 2
  - Двустранен мегауретер – 8 (всички 8 при момчета)
  - Десностранен мегауретер – 8 (3 момчета и 5 момичета)
  - Левостранен мегауретер – 14 (10 момчета и 4 момичета)
  - Първичен везико-уретеро-ренален рефлукс ВУР – 7 (5 момчета и 2 момичета)
  - Уретероцеле – 1
- Аномалии на пикочния мехур – 3
- Аномалии в развитието на урогениталния синус – 7
  - Разстройство на половото развитие и двойнствени гениталии - 3
  - Ано-ректални и вагинални малформации – 4
- Възпалителни заболявания на бъбреците – 18
- Новообразувания на пикочоотделителната система - 11
  - Тумори на бъбрека – 8
  - Екстраренални и ретроперитонеални тумори - 3
- Бъбречни трансплантации – 3
- Нефректомии – 1
- Нефролитиаза – 1
- Допълнителни и случайни находки, съпътстващи заболявания и други състояния – 15

При изследваните 33 възрастни (18год.-79год.) с общо 65 бъбрека, поради нефректомия при един пациент честотата на срещаните находки е съответно:

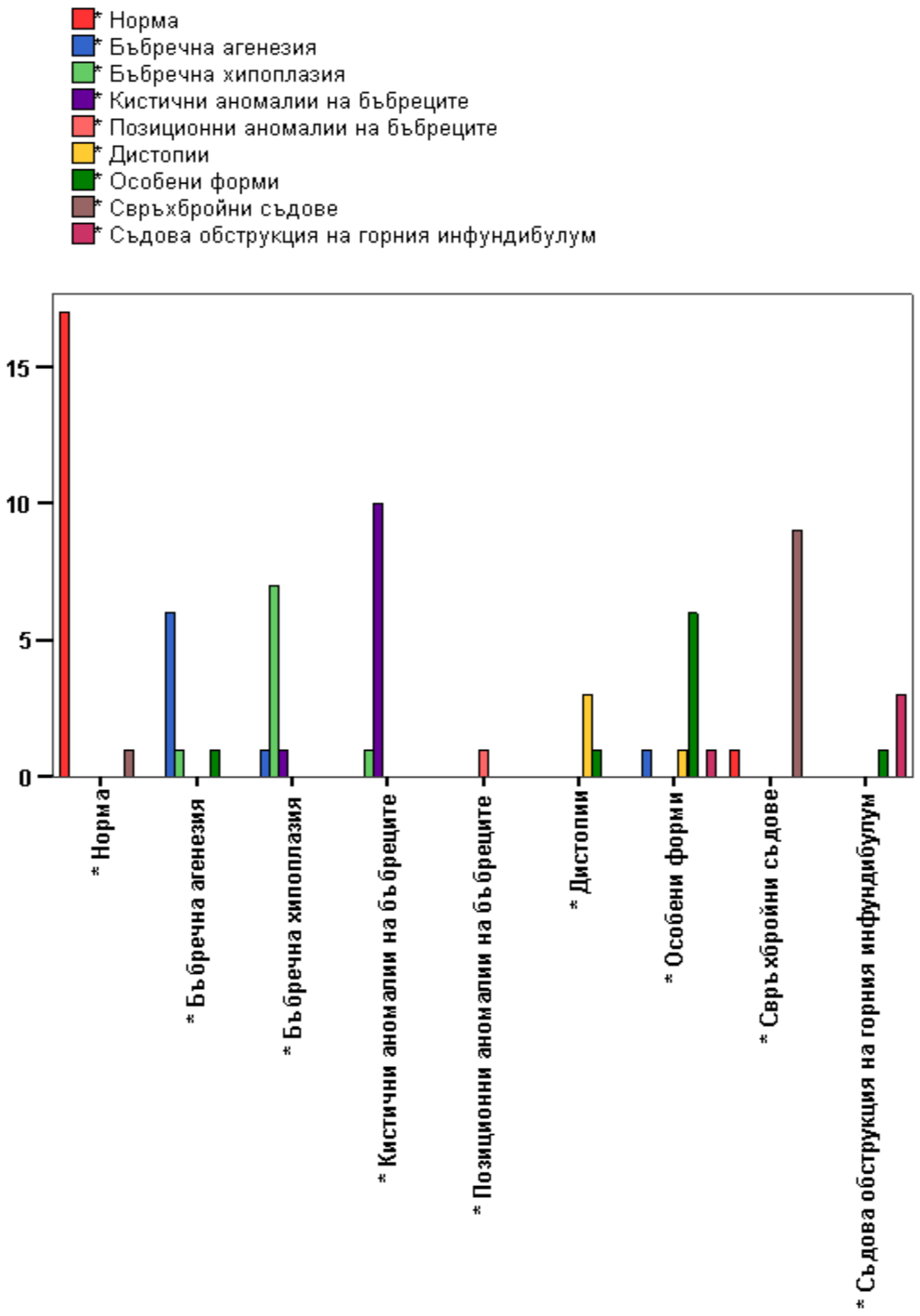
- Нормални бъбреци– 4
- Аномалии на бъбреците – 9
  - Бъбречна хипоплазия - 2
  - Кистични аномалии на бъбреците - 2
  - Позиционни аномалии на бъбреците - 1
  - Свръхбройни съдове - 3
  - Съдова обструкция на горния инфундибулум – 1
- Аномалии в развитието на горните пикочни пътища - 19
  - Аномалии на каликси и легенче - 2
  - Аномалии на пиелоуретералния сегмент - 1
  - Двустранна хидронефроза - 1
  - Десностранна хидронефроза - 6
  - Левостранна хидронефроза - 3
  - Двустранен мегауретер - 1
  - Десностранен мегауретер - 3
  - Левостранен мегауретер - 1
  - Мегауретер от механични пречки - 1
- Аномалии на пикочния мехур - 2
- Аномалии на уретрата 1
- Възпалителни заболявания на бъбреците – 2
- Новообразувания на пикочоотделителната система - 8
  - Тумори на бъбрека и уротела - 5
  - Екстраренални и ретроперитонеални тумори - 3
- Трансплантирани бъбреци - 1
- Нефректомии - 1

- Нефролитиаза - 6
- Допълнителни и случайни находки, съпътстващи заболявания и други състояния– 6

Разпределението на аномалиите, състоянията и заболяванията на урогениталната система според приетата от нас модифицирана класификация по Гимпелсон, Пител, Чебанюк, Минков и по Fotter (виж. Обсъждане) е представено по-долу, както следва:

1.1. Аномалии на урогениталната система

1.1.1. Аномалии на бъбреците



Фигура 8. Разпределение на аномалиите на бъбреците по групи

- От 17 пациента с нормални бъбреци един е и със свръхбройни съдове.
- От 6 пациента с бъбречна агенезия един е и с бъбречна хипоплазия и един и с особени форми.
- От 7 пациенти с бъбречна хипоплазия един е и с бъбречна агенезия и един е и с кистични аномалии на бъбреците.
- От 10 пациента с кистични аномалии на бъбреците един е и с бъбречна хипоплазия.
- С позиционни аномалии на бъбреците има само един пациент.
- От 3 пациента с дистопии има един пациент и с особени форми.
- От 6 пациента с особени форми има по един и с бъбречна агенезия, дистопия и съдова обструкция на горния инфундибулум.
- От 9 пациента със свръхбройни съдове един е и с нормални бъбреци. От 3 пациента с съдова обструкция на горния инфундибулум един е и с особени форми – виж класификацията.

Таблица. 5. Разпределение на аномалиите на бъбреците по групи

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	Общо
Нормални бъбреци	Брой диагнози	17							1		18
1	% от всички диагнози	23,0%							1,4%		24,3%
	Брой пациенти	17							1		17
	% от всички пациенти	30,4%							1,8%		30,4%
Бъбречна агенезия	Брой диагнози		6	1				1			8
2	% от всички диагнози		8,1%	1,4%				1,4%			10,8%
	Брой пациенти		6	1				1			6
	% от всички пациенти		10,7%	1,8%				1,8%			10,7%
Бъбречна хипоплазия	Брой диагнози		1	7	1						9
3	% от всички диагнози		1,4%	9,5%	1,4%						12,2%
	Брой пациенти		1	7	1						7
	% от всички пациенти		1,8%	12,5%	1,8%						12,5%
Кистични аномалии на бъбреците	Брой диагнози			1	10						11
4	% от всички диагнози			1,4%	13,5%						14,9%
	Брой пациенти			1	10						10
	% от всички пациенти			1,8%	17,9%						17,9%
Позиционни аномалии на бъбреците	Брой диагнози					1					1
5	% от всички диагнози					1,4%					1,4%
	Брой пациенти					1					1
	% от всички пациенти					1,8%					1,8%
Дистопии	Брой диагнози						3	1			4

6	% от всички диагнози						4,1%	1,4%			5,5%
	Брой пациенти						3	1			3
	% от всички пациенти						5,4%	1,8%			5,4%
Особени форми	Брой диагнози		1				1	6		1	9
7	% от всички диагнози		1,4%				1,4%	8,1%		1,4%	12,2%
	Брой пациенти		1				1	6		1	6
	% от всички пациенти		1,8%				1,8%	10,7%		1,8%	10,7%
Свръхбройни съдове	Брой диагнози	1							9		10
8	% от всички диагнози	1,4%							12,2%		13,5%
	Брой пациенти	1							9		9
	% от всички пациенти	1,8%							16,1%		16,1%
Съдова обструкция на горния инфундибулум	Брой диагнози							1		3	4
9	% от всички диагнози							1,4%		4,1%	5,5%
	Брой пациенти							1		3	3
	% от всички пациенти							1,8%		5,4%	5,4%
Общ брой диагнози		**18**	**8**	**9**	**11**	**1**	**4**	**9**	**10**	**4**	**74**
% от общ брой диагнози		**24,3%**	**10,8%**	**12,2%**	**14,9%**	**1,4%**	**5,4%**	**12,2%**	**13,5%**	**5,4%**	**100,0%**
Общ брой пациенти		**17**	**6**	**7**	**10**	**1**	**3**	**6**	**9**	**3**	**56**
% от общ брой пациенти		**30,4%**	**10,7%**	**12,5%**	**17,9%**	**1,8%**	**5,4%**	**10,7%**	**16,1%**	**5,4%**	**100,0%**

- От общо 17 пациента с нормални бъбреци /30% от всички пациенти/ има 1 с допълнителна диагноза свръхбройни съдове или 1,8% от всички пациенти. От 18-те диагнози в тази група /24,3% от всички диагнози/ има 17 диагнози - нормални бъбреци или 23% от всички диагнози и една диагноза свръхбройни съдове /1,4% от всички диагнози/.
- От общо 6 пациента с бъбречна агенезия /10,7% от всички пациенти/ един е и с бъбречна хипоплазия /1,8%/ и един е с особени форми /1,8% от всички пациенти/. В групата от 8 диагнози /10,8% от всички диагнози/ имаме шест диагнози бъбречна агенезия /8,1%/, 1-на диагноза бъбречна хипоплазия /1,4% / и 1-на диагноза особени форми /1,4% от всички диагнози/.
- От общо 7 пациента с бъбречна хипоплазия /12,5% от всички пациенти/ има 1 и с бъбречна агенезия или 1,8% всички пациенти и 1 пациент и с кистични аномалии на бъбреците /1,8% от всички пациенти. От всичките 9 диагнози /12,2%/ само с бъбречна хипоплазия са седем /9,5% от всички диагнози/ и по 1-на диагноза бъбречна агенезия и кистични аномалии на бъбреците / всяка по 1,4% от всички диагнози/.
- От общо 10 пациента с кистични аномалии на бъбреците /17,9% от всички пациенти/ един от тях е и с втора диагноза бъбречна хипоплазия /1,8% всички пациенти/. От тези общо 11-те диагнози /14,9% от всички диагнози/, 10 са диагнозите кистични аномалии на бъбреците /13,5% от всички диагнози/ и една е диагнозата бъбречна хипоплазия /1,4% от всички диагнози/.
- Има един единствен пациент с позиционни аномалии на бъбреците /1,8% от всички пациенти/, чиято диагноза представлява /1,4% от всички диагнози/.
- От общо 3 пациента с дистопии /5,4% от всички пациенти/ има един и с диагноза особени форми или 1,8% от всички пациенти. От 4-те диагнози в тази група /5,5% от всички диагнози/ трите диагнози дистопии

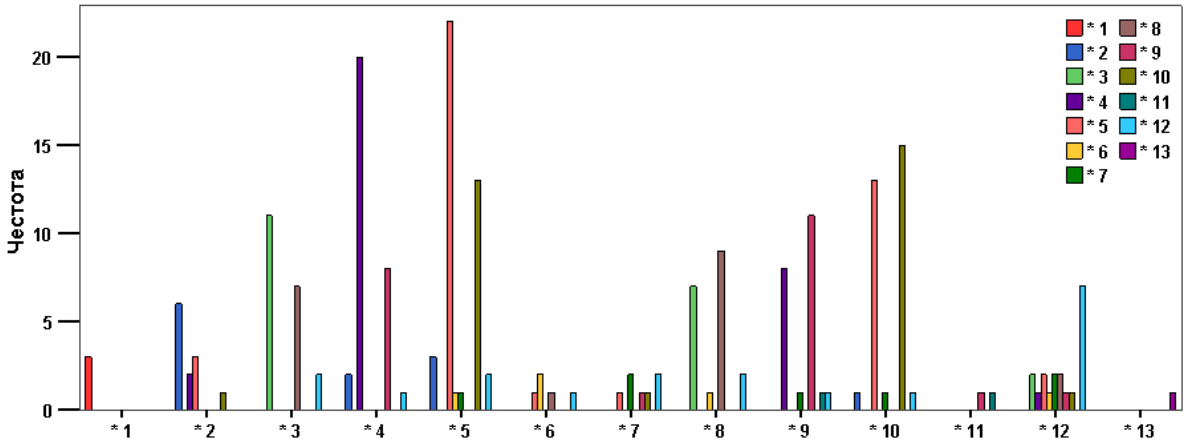
представляват 4,1%, като е налице и една допълнителна диагноза - особени форми /1,4% от всички диагнози/.

- От общо 6 пациента с особени форми /10,7% от всички пациенти/ има един и с бъбречна агенезия или 1,8% от всички пациенти; един и с дистопия /1,8% от всички пациенти/ и един и със съдова обструкция на горния инфундибулум /1,8% всички пациенти/. От 9-те диагнози в тази група /12,2% от всички диагнози/ - шесте диагнози особени форми на бъбреците представляват 8,1% от всички диагнози, диагнозата бъбречна агенезия - /1,4% от всички диагнози/; диагнозата дистопия - /1,4% от всички диагнози/ и диагнозата съдова обструкция на горния инфундибулум - /1,4% от всички диагнози/.
- От общо 9 пациента със свръхбройни съдове /16,1% от всички пациенти/, един е и с нормални бъбреци или 1,8% всички пациенти. От 10-те диагнози в тази група /13,5% от всички диагнози/ диагнозите свръхбройни съдове са девет /12,2% от всички диагнози/, като е налице и една диагноза нормални бъбреци /1,4% от всички диагнози/.
- От трите пациента със съдова обструкция на горния инфундибулум /5,4% от всички пациенти/ един е и с особени форми или 1,8% всички пациенти. От тези 4-ри диагнози /5,5% от всички диагнози/ 3 са диагнозите съдова обструкция на горния инфундибулум /4,1% от всички диагнози/ и една е диагнозата - особени форми /1,4% от всички диагнози/.
- От общо 56 пациента имаме: 17 пациента в норма /30,4% от всички пациенти/, 6 пациента с диагноза бъбречна агенезия /10,7% от всички пациенти/, 7 пациента с диагноза бъбречна хипоплазия /12,5% от всички/, 10 пациента с диагноза кистични аномалии на бъбреците /17,9% от всички пациенти/, 1 пациент с диагноза позиционни аномалии на бъбреците /1,8% от всички пациенти/, 3 пациента с диагноза дистопии /5,4% от всички пациенти/, 6 пациента с диагноза особени форми /10,7% от всички пациенти/, 9 пациента с диагноза свръхбройни съдове /16,1%

от всички пациенти/, 3 пациента с диагноза съдова обструкция на горния инфундибулум /5,4% от всички пациенти/.

- От общо 74 диагнози имаме: 18 нормални бъбреци /24,3% от всички диагнози/, 8 диагнози бъбречна агенезия /10,8% от всички диагнози/, 9 диагнози бъбречна хипоплазия /12,2% от всички диагнози/, 11 диагнози кистични аномалии на бъбреците /14,9% от всички диагнози/, 1 диагноза позиционни аномалии на бъбреците /1,4% от всички диагнози/, 4 диагнози дистопии /5,4% от всички диагнози/, 9 диагнози особени форми /12,2% от всички диагнози/, 10 диагнози свръхбройни съдове /13,5% от всички диагнози/ и 4 диагнози съдова обструкция на горния инфундибулум /5,4% от всички диагнози/.

1.1.2. Аномалии в развитието на горните пикочни пътища (ПКС, уретер, тригонум)



Фигура 9. Аномалии в развитието на горните пикочни пътища (ПКС, уретер, тригонум)

- * 1 При трима пациенти са налице аномалии на каликси и легенче.

- *2 6 пациента са с аномалии на пиелоуретералния сегмент. Двата от тях имат допълнителна десностранна хидронефроза, 3-ма - левостранна хидронефроза и един - левостранен мегауретер.
- *3 От 11 пациента с двустранна хидронефроза, 7 са и с двустранен мегауретер, а други 2-ма и с първичен везикоуретерален рефлукс.
- *4 От 20 пациента с десностранна хидронефроза, 2-ма имат допълнителни аномалии на пиелоуретералния сегмент, 8 от тях са и с десностранен мегауретер и един и с допълнително първичен везикоуретерален рефлукс.
- *5 22 пациенти са с левостранна хидронефроза. Трима от тях имат и съпътстващи аномалии на пиелоуретералния сегмент, един - аномалии на пикочопровода, един - аномалии на уретеровезикалния сегмент, 13 от всичките 22 пациенти имат и левостранен мегауретер, при други 2-ма е налице и първичен везикоуретерален рефлукс.
- *6 От 2 пациента с аномалии на пикочопровода, единият е и с допълнителна левостранна аномалия на пиелоуретералния сегмент, а другия и с двустранен мегауретер в комбинация с първичен везикоуретерален рефлукс.
- *7 От 2 пациента с аномалии на уретеровезикалния сегмент, единият пациент е и с левостранна хидронефроза с левостранен мегауретер в съчетание с първичен везикоуретерален рефлукс, а другият и с десностранен мегауретер в съчетание с първичен везикоуретерален рефлукс.
- *8 От 9 пациента с двустранен мегауретер, 7 са и със съпътстваща двустранна хидронефроза, един - с допълнителна аномалия на пикочопровода и 2-ма с асоцииран първичен везикоуретерален рефлукс.
- *9 При 11 пациента е налице десностранен мегауретер. При 8 от тях мегауретерът се съчетава с десностранна хидронефроза, при един - с аномалии на уретеровезикалния сегмент, при един – с мегауретер от механични пречки и при един - с първичен везикоуретерален рефлукс.

-  При 15 пациента е налице левостранен мегауретер. При 13 от тях мегауретерът се съчетава с левостранна хидронефроза, при един - с аномалии на пиелоуретералния сегмент, при един – с аномалии на уретеровезикалния сегмент и при един - с първичен везикоуретерален рефлукс.
-  При пациентът с мегауретер от механични пречки съществува и конгенитален десностранен мегауретер.
-  От 7 пациента с първичен везикоуретерален рефлукс наблюдаваме и следните съпътстващи състояния: двустранна хидронефроза при двата от тях, десностранна хидронефроза при един от тях, левостранна хидронефроза при двата от тях, аномалия на пикочопровода при един пациент, аномалии на уретеровезикалния сегмент в комбинация с двустранен мегауретер – при двама, десностранен магауретер – при един пациента, левостранен мегауретер – при един пациент.
-  При един пациент е налице уретероцеле.

Таблица 6. Разпределение на аномалиите в развитието на горните пикочни пътища (ПКС, уретер, тригонум)

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Общо
Аномалии на каликси и легенче	Бр. диагн.	3													3
1	% от диагн.	1,4%													1,4%
	Бр. пац.	3													3
	% от пац.	4,6%													4,6%
Аномалии на пиелоуретералния сегмент	Бр. диагн.		6		2	3					1				12
2	% от диагн.		2,8%		,9%	1,4%					,5%				5,6%
	Бр. пац.		6		2	3					1				6
	% от пац.		9,2%		3,1%	4,6%					1,5%				9,2%
Двустранна хидронефроза	Бр. диагн.			11					7				2		20
3	% от диагн.			5,1%					3,3%				,9%		9,3%
	Бр. пац.			11					7				2		11
	% от пац.			16,9 %					10,8 %				3,1%		16,9%
Десностранна хидронефроза	Бр. диагн.		2		20					8			1		31
4	% от диагн.		,9%		9,3%					3,7%			,5%		14,5%
	Бр. пац.		2		20					8			1		20
	% от пац.		3,1%		30,8 %					12,3 %			1,5%		30,8%
Левостранна хидронефроза	Бр. диагн.		3			22	1	1			13		2		42
5	% от диагн.		1,4%			10,3 %	,5%	,5%			6,1%		,9%		19,6%
	Бр. пац.		3			22	1	1			13		2		22
	% от пац.		4,6%			33,8 %	1,5%	1,5%			20,0 %		3,1%		33,8%

Аномалии на пикочопровода	Бр. диагн.					1	2		1				1		5
6	% от диагн.					,5%	,9%		,5%				,5%		2,3%
	Бр. пац.					1	2		1				1		2
	% от пац.					1,5%	3,1%		1,5%				1,5%		3,1%
Аномалии на уретеровезикалния сегмент	Бр. диагн.					1		2		1	1		2		7
7	% от диагн.					,5%		,9%		,5%	,5%		,9%		3,3%
	Бр. пац.					1		2		1	1		2		2
	% от пац.					1,5%		3,1%		1,5%	1,5%		3,1%		3,1%
Двустранен мегауретер	Бр. диагн.			7			1		9				2		19
8	% от диагн.			3,3%			,5%		4,2%				,9%		8,9%
	Бр. пац.			7			1		9				2		9
	% от пац.			10,8 %			1,5%		13,8 %				3,1%		13,8%
Десностранен мегауретер	Бр. диагн.				8			1		11		1	1		22
9	% от диагн.				3,7%			,5%		5,1%		,5%	,5%		10,3%
	Бр. пац.				8			1		11		1	1		11
	% от пац.				12,3 %			1,5%		16,9 %		1,5%	1,5%		16,9%
Левостранен мегауретер	Бр. диагн.		1			13		1			15		1		31
10	% от диагн.		,5%			6,1%		,5%			7,0%		,5%		14,5%
	Бр. пац.		1			13		1			15		1		15
	% от пац.		1,5%			20,0 %		1,5%			23,1 %		1,5%		23,1%
Мегауретер от механични пречки	Бр. диагн.									1		1			2
11	% от диагн.									,5%		,5%			,9%
	Бр. пац.									1		1			1
	% от пац.									1,5%		1,5%			1,5%
Първичен везикоуретерален рефлукс	Бр. диагн.			2	1	2	1	2	2	1	1		7		19

12	% от диагн.			,9%	,5%	,9%	,5%	,9%	,9%	,5%	,5%		3,3%		8,9%
	Бр. пац.			2	1	2	1	2	2	1	1		7		7
	% от пац.			3,1%	1,5%	3,1%	1,5%	3,1%	3,1%	1,5%	1,5%		10,8 %		10,8%
Уретероцеле	Бр. диагн.													1	1
13	% от диагн.													,5%	,5%
	Бр. пац.													1	1
	% от пац.													1,5%	1,5%
Общ брой диагнози		3	12	20	31	42	5	7	19	22	31	2	19	1	214
% от общ брой диагнози		1,4%	5,6%	9,3%	14,5 %	19,6 %	2,3%	3,3%	8,9%	10,3 %	14,5 %	,9%	8,9%	,5%	100,0%
Общ брой пациенти		3	6	11	20	22	2	2	9	11	15	1	7	1	65
% от общ брой пациенти		4,6%	9,2%	16,9 %	30,8 %	33,8 %	3,1%	3,1%	13,8 %	16,9 %	23,1 %	1,5%	10,8 %	1,5%	100,0%

- При трима се наблюдават аномалии на каликси и легенче /4,6% от всички пациенти/. Трите диагнози аномалии на каликси и легенче представляват 1,4% от всички диагнози.
- При 6-те пациента с аномалии на пиелоуретералния сегмент /9,2% от всички пациенти/: 2-ма са със съпътстваща десностранна хидронефроза или 3,1% от всички пациенти, 3-ма – със съпътстваща левостранна хидронефроза или 4,6% от всички пациенти и един – със съпътстващ левостранен мегауретер или 1,5% от всички пациенти. От общо 12-те диагнози /5,6% от всички диагнози/ - 6 се дължат на аномалии на пиелоуретералния сегмент /2,8% от всички диагнози/. Останалите 6 диагнози се съпътстват с: 2 диагнози - десностранна хидронефроза /0,9% от всички диагнози/, 3 диагнози - левостранна хидронефроза /1,4% от всички диагнози/ и една диагноза - левостранен мегауретер /0,5% от всички диагнози/.
- При 11-те пациента с двустранна хидронефроза /16,9% от всички пациенти/: 7 са със съпътстваща диагноза двустранен мегауретер или 10,8% от всички пациенти и двама са със съпътстваща диагноза първичен везикоуретерален рефлукс ВУР или 3,1% от всички пациенти. От общо 20-те диагнози /9,3% от всички диагнози/: 11 диагнози са двустранна хидронефроза /5,1% от всички диагнози/, 7 диагнози са двустранен мегауретер /3,3% от всички диагнози/ и две диагнози са първичен везикоуретерален рефлукс ВУР /0,9% от всички диагнози/.
- При 20–те пациенти с десностранна хидронефроза /30,8% от всички пациенти/: 2-ма пациенти са със съпътстваща диагноза аномалии на пиелоуретералния сегмент или 3,1% от всички пациенти, 8 пациента са със съпътстваща диагноза десностранен мегауретер или 12,3% от всички пациенти и един пациент е със съпътстваща диагноза първичен везикоуретерален рефлукс ВУР или 1,5% от всички пациенти. От общо всички 31 диагнози /14,5% от всички диагнози/: 20 диагнози са десностранна хидронефроза /9,3% от всички диагнози/, 2 диагнози са аномалии на пиелоуретералния сегмент /0,9% от всички диагнози/, 8 диагнози са десностранен мегауретер /3,7% от всички диагнози/ и една

диагноза е първичен везикоуретерален рефлукс ВУР /0,5% от всички диагнози/.

- При 22 пациента с диагноза левостранна хидронефроза /33,8% от всички пациенти/: 3-ма са със съпътстващи аномалии на пиелоуретералния сегмент или 4,6% от всички пациенти, един пациент е със съпъстваща аномалия на пикочопровода или 1,5% от всички пациенти, един пациент е със съпътстваща аномалия на уретеровезикалния сегмент или 1,5% от всички пациенти, 13 пациента са със съпътстващ левостранен мегауретер или 20% от всички пациенти, 2-ма пациенти са със съпътстващ първичен везикоуретерален рефлукс ВУР или 3,1% от всички пациенти. От общо всички 42 диагнози в тази група /19,6% от всички диагнози/: 3 диагнози са аномалии на пиелоуретералния сегмент /1,4% от всички диагнози/, 22 са диагнозите левостранна хидронефроза /10,3% от всички диагнози/, по една диагноза - аномалии на пикочопровода и аномалии на уретеровезикалния сегмент /по 0,5% от всички диагнози/, 13 диагнози левостранен мегауретер /6,1% от всички диагнози/ и две диагнози са първичен везикоуретерален рефлукс ВУР /0,9% от всички диагнози/.
- При двата пациента с диагноза аномалии на пикочопровода /3,1% от всички пациенти/ се срещат изброените съпътстващи заболявания и състояния: левостранна хидронефроза – 1 или 1,5% от всички пациенти, двустранен мегауретер -1 или 1,5% от всички пациенти, първичен везикоуретерален рефлукс ВУР -1 или 1,5% от всички пациенти. От всичките общо 5 диагнози в тази група /2,3% от всички диагнози/ са налице два случая на аномалии на пикочопровода /0,9% от всички диагнози/ и по една диагноза - левостранна хидронефроза, двустранен мегауретер, първичен везикоуретерален рефлукс ВУР /всяка една по 0,5% от всички диагнози/.
- При двама пациента с аномалии на уретеровезикалния сегмент /3,1% от всички пациенти/ има и по един пациент със съпътстваща левостранна хидронефроза, десностранен мегауретер в съчетание с везикоуретерален рефлукс ВУР и левостранен мегауретер в съчетание с везикоуретерален рефлукс ВУР /съответно с по 1,5% от всички пациенти/. При общо 7-те

диагнози в тази група /3,3% от всички диагнози/ са налице два случая на аномалии на уретеровезикалния сегмент /0,9% от всички диагнози/ и по една диагноза - десностранна хидронефроза /0,5% от всички диагнози/ и десностранен мегауретер в съчетание с везикоуретерален рефлукс ВУР /0,9% от всички диагнози/, левостранна хидронефроза /0,5% от всички диагнози/ и левостранен мегауретер в съчетание с везикоуретерален рефлукс ВУР /0,9% от всички диагнози/.

- При 9-те пациента с двустранен мегауретер /13,8% от всички пациента/ са налице 7 пациента със съпътстваща двустранна хидронефроза или 10,8% от всички пациенти, един пациент е със съпътстваща аномалия на пикочопровода или 1,5% от всички пациенти и двама са със придружаващ първичен везикоуретерален рефлукс ВУР или 3,1% от всички пациенти. При общо 19-те диагнози в тази група /8,9% от всички диагнози/ се срещат 7 диагнози двустранна хидронефроза /3,3% от всички диагнози/, една диагноза - аномалия на пикочопровода /0,5% от всички диагнози/, 9 случая на двустранен мегауретер /4,2% от всички диагнози/ и 2 диагнози първичен везикоуретерален рефлукс ВУР /0,9% от всички диагнози/.
- При 11 пациента с десностранен мегауретер /16,9% от всички пациенти/ наблюдаваме 8 пациента със съпътстваща диагноза десностранна хидронефроза или 12,3% от всички пациенти и по един пациент със съпътстващи аномалии на уретеровезикалния сегмент, мегауретер от механични пречки и първичен везикоуретерален рефлукс ВУР /съответно с по 1,5% от всички пациенти/. При общо 22-те диагнози в тази група /10,3% от всички диагнози/ срещаме 8 диагнози десностранна хидронефроза /3,7% от всички диагнози/ и по една диагноза аномалии на уретеровезикалния сегмент, мегауретер от механични пречки и първичен везикоуретерален рефлукс ВУР /съответно по 0,5% от всички диагнози/ и 11 диагнози с десностранен мегауретер /5,1% от всички диагнози/.
- При 15-те пациента с левостранен мегауретер /23,1% от всички пациенти/ наблюдаваме 13 пациента със съпътстваща левостранна хидронефроза или 20% от всички пациенти, от които един е и с първичен везикоуретерален

рефлукс ВУР /1,5% от всички диагнози/ и по един пациент със съпътстваща аномалия на пиелоуретералния сегмент и аномалия на уретеровезикалния сегмент /съответно с по 1,5% от всички диагнози/. При общо 31 диагнози /14,5% от всички диагнози/ наблюдаваме по една аномалия на пиелоуретералния сегмент, една аномалия на уретеровезикалния сегмент и един първичен везикоуретерален рефлукс ВУР /съответно по 0,5% от всички диагнози/, 13 диагнози левостранна хидронефроза /6,1% от всички диагнози/ и 15 диагнози левостранен мегауретер /7% от всички диагнози/.

- При пациентът с мегауретер от механични пречки /1,5% от всички пациенти/ установяваме и десностранен мегауретер. Тези две диагнози представляват 0,9% от всички диагнози.
- При 7-те пациента с аномалии на везикоуретералния сегмент /10,8% от всички пациенти/ наблюдаваме следните съпътстващи заболявания: има и по един пациент със съпътстваща десностранна хидронефроза, аномалия на пикочопровода, десностранен мегауретер и левостранен мегауретер /съответно по 1,5% от всички пациенти/ и по двама пациенти със съпътстваща двустранна хидронефроза, левостранна хидронефроза, аномалии на уретеровезикалния сегмент и двустранен мегауретер /съответно с по 3,1 % от всички пациенти/. При общо 19-те диагнози /8,9% от всички диагнози/ наблюдаваме седем случая на аномалии на везикоуретералния сегмент /3,3% от всички диагнози/, двустранна хидронефроза, левостранна хидронефроза, аномалии на уретеровезикалния сегмент и двустранен мегауретер /съответно с по 0,9% от всички диагнози/ и по един случай на десностранна хидронефроза, аномалия на пикочопровода, десностранен мегауретер и левостранен мегауретер /съответно с по 0,5% от всички диагнози/.
- При един пациент или 1,5% от всички пациенти е налице уретероцеле и съответно тази диагноза представлява 0,5% от всички диагнози.
- От всички 65 пациента: 3-ма са с аномалии на каликси и легенче, 6 пациента са с аномалии на пиелоуретералния сегмент, 11 пациента са с двустранна хидронефроза, 20 пациента са с десностранна хидронефроза, 22 пациента са

с левостранна хидронефроза, по двама пациента са съответно с аномалии на пикочопровода и аномалии на уретеровезикалния сегмент, 9 пациента са с двустранен мегауретер, 11 пациента са с десностранен мегауретер, 15 пациента са с левостранен мегауретер, по един пациент са съответно с мегауретер от механични пречки и уретероцеле и 7 пациента са с първичен везикоуретерален рефлукс ВУР съответно: 4,6%, 9,2%, 16,9%, 30,8%, 33,8%, с по 3,1%,13,8%, 16,9%, 23,1%, 1,5% и 10,8% от всички пациенти.

- При 214 диагнози в тази група наблюдаваме 3 случая на аномалии на каликси и легенче /1,4% от всички диагнози/, 12 аномалии на пиелоуретералния сегмент /5,6% от всички диагнози/, 20 двустранна хидронефроза /9,3% от всички диагнози/, 31 десностранна хидронефроза /14,5% от всички диагнози/, 42 диагнози хидронефроза /19,6% от всички диагнози/, 5 аномалии на пикочопровода /2,3% от всички диагнози/, 7 пациента с аномалии на уретеровезикалния сегмент /3,3% от всички диагнози/, 19 двустранни мегауретера /8,9% от всички диагнози/, 22 десностранни мегауретера /10,3% от всички диагнози/, 31 левостранни мегауретера /14,5% от всички диагнози/, 2 мегауретер от механични пречки /0,9% от всички диагнози/, 19 случая на първичен везикоуретерален рефлукс ВУР /8,9% от всички диагнози/ и едно уретероцеле /0,5% от всички диагнози/.

1.1.3. Аномалии на пикочния мехур

От 132 пациента 5 или 3,8% са с аномалии на пикочния мехур.

1.1.4. Аномалии на уретрата

От 132 пациента 1 или 0,8% са с аномалии на уретрата.

1.1.5. Аномалии в развитието на урогениталния синус

От 132 пациента 8 или 6,1% са с аномалии в развитието на урогениталния синус. 4 от тях /50%/ са с разстройство на половото развитие и двойнствени гениталии и 4 /50%/ с ано-ректални и вагинални малформации.

1.2.Възпалителни, неопластични и други заболявания и състояния на урогениталната система

1.2.1. *Възпалителни заболявания на бъбреците*

От 132-ма пациента 20 /15,2%/ са с възпалителни заболявания на бъбреците.

1.2.2. *Новообразувания на пикочоотделителната система*

От 132 пациента 8 са с тумори на бъбрека /31,6% от всички пациенти с тумори/, 5 пациента са с тумори на уротела /42,1% от всички пациенти с тумори/ и 6 пациента са с екстраренални и ретроперитониални тумори /26,3% от всички пациенти с тумори/.

1.2.3. *Трансплантирани бъбреци*

От всички 132 пациента 4 са с трансплантирани бъбреци /3% от всички пациенти/.

1.2.4. *Нефректомии*

От всички 132 пациента 2 са с нефректомии /1,5% от всички пациенти/.

1.2.5. *Нефролитиаза*

От всички 132 пациента 7 са с нефролитиаза /5,3% от всички пациенти/.

1.2.6. *Допълнителни находки, случайни находки, съпътстващи заболявания, други.*

От всички 132 пациента 21 са с допълнителни находки, случайни находки, съпътстващи заболявания, други /15,9% от всички пациенти/.

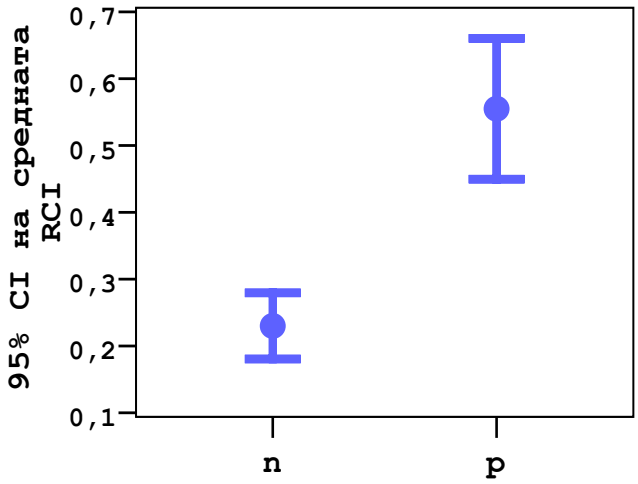
При проведените от нас МР урографии сме наблюдавали следните съпровождащи заболявания или инцидентни, екстраренални находки: хронична дисекация на аортата, кисти на панкреаса, карцином на маточната шийка, метастази в черен дроб и кости, исшиоректални кисти, малформативна кифосколиоза, интрадурален липом, перикарден излив, ехинококови кисти – в самите бъбреци, както и ретроперитонеални и чернодробни, хепатоспленомегалия, кисти на яйчници, фетален хидропс, имплантационни метастази, тромбоза на долна празна вена, аденом на надбъбрека, фибромиолипом на надбъбрека,

трансплантиран черен дроб, тумор на тестиса. Допълнителните и случайни находки, съпътстващи заболявания и други състояния наблюдаваме при 21 пациента – 15 деца и 6 възрастни. Честотата на тези странични находки е по-висока при възрастните – 18%, отколкото при децата –15%.

2. МР морфометрични измервания

При новородените и децата в кърмаческа възраст на възраст между 7 дни и 12 месеца са извършени морфометрични измервания на размерите на бъбреците, изчислени са бъбречните кортикални индекси и е осъществена корелация между размерите на бъбреците и височината на прешлените Л1-Л3. Представени са резултати на 25 новородени и кърмачета в тази възрастова група, при които са измервани общо 47 бъбрека, поради установени 1 случай на бъбречна агенезия, 1 случай на мултикистична дисплазия и 1 случай на споени бъбреци. 25 от всичките изследвани 47 бъбрека са преценени за нормални. Бъбречният кортикален индекс (RCI) е изчислен като отношението между сумите на максималните дължина и ширина на пиелокаликсната система на бъбрека към сумата на максималните ширина и дължина на бъбрека измерени в коронарната равнина на магнитнорезонансните образи. Статистическата обработка при 25 нормални бъбрека на новородени и кърмачета показва средна стойност с доверителен интервал на бъбречния кортикален индекс RCI 0,229 (0,180-0,279), стандартна грешка на средната стойност 0,024 и стандартно отклонение 0,119. При изброените по-долу 22 патологични състояния средната стойност с доверителен интервал на бъбречния кортикален индекс RCI е 0,555 (0,449-0,660), стандартната грешка на средната стойност е 0,051 и стандартното отклонение е 0,237. В тази възрастова група на базата на проведените МР урографии установихме следните заболявания или състояния, като изолирани случаи и комбинации между тях: 14 случая на хидронефроза, 12 случая на хидроуретери, 2 случая на реконструирани уретери, 1 случай на споени бъбреци, 1 случай на бъбречна дисплазия, 2 случая на мултикистична дисплазия и 2 случая на двойнствени гениталии. Между групата пациенти с нормални бъбреци и групата пациенти с патология на бъбрека съществува статистически значима разлика, p <0,001.

Всички случаи с обструктивни системи демонстрират хидронефротичен тип крива на измерените криви на сигнален интензитет – време.

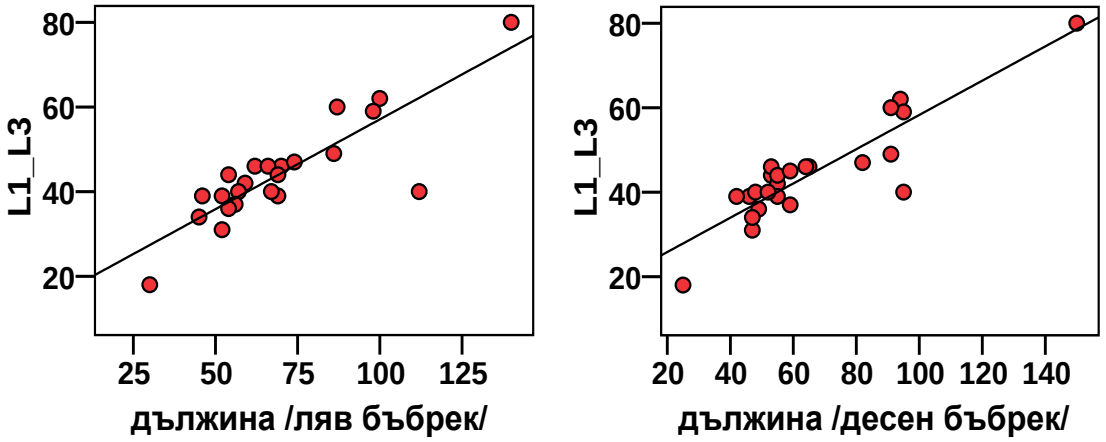


*** n - норма; p – патология**

**** RCI – бъбречен кортикален индекс**

Фигура 10. Средни стойности на норма и патология с 95% им доверителни интервали (CI). Между групата пациенти с нормални бъбреци и групата пациенти с патология на бъбрека съществува статистически значима разлика, p <0,001.

В настоящия труд разработихме съвременна модификация на класическият метод на Riengerz и Eklof – съотнасящ дължината на даден бъбрек към разстоянието между Л1 и Л3. Статистическата обработка на данните в групата на нормални бъбреци при новородени и кърмачета показва, че при тях средния размер на бъбрека е 58,4мм. с доверителен интервал (51,3 – 65,5) със стандартна грешка 3,4 и стандартно отклонение 17,19. Средната стойност на височината на прешлените Л1-Л3 при тези пациенти е изчислен на 40,6мм. (36,1-45,0) със стандартна грешка 2,2 и стандартно отклонение 10,8. Проведеният корелационен анализ показва, че между разстоянието L1-L3 и ляв бъбрек, както и между L1-L3 – десен бъбрек съществуват силни статистически значими връзки, Spearman's rho = 0,8 и в двата случая при p<0,001.



Фигура 11. Корелограми разстояние L1-L3 – дължина ляв бъбрек и разстояние L1-L3 – дължина десен бъбрек. Между разстоянието L1-L3 и дължината на левия бъбрек, както и между разстоянието L1-L3 и дължината на десния бъбрек съществуват силни статистически значими връзки, Spearman's rho = 0,8 и в двата случая при $p<0,001$.

3. Транзитни времена

При 62 от изследваните 132 пациента е проведена динамична МР урография за функционална оценка на различни параметри на бъбреците – в 54 случая е извършена при деца и в 8 при възрастни.

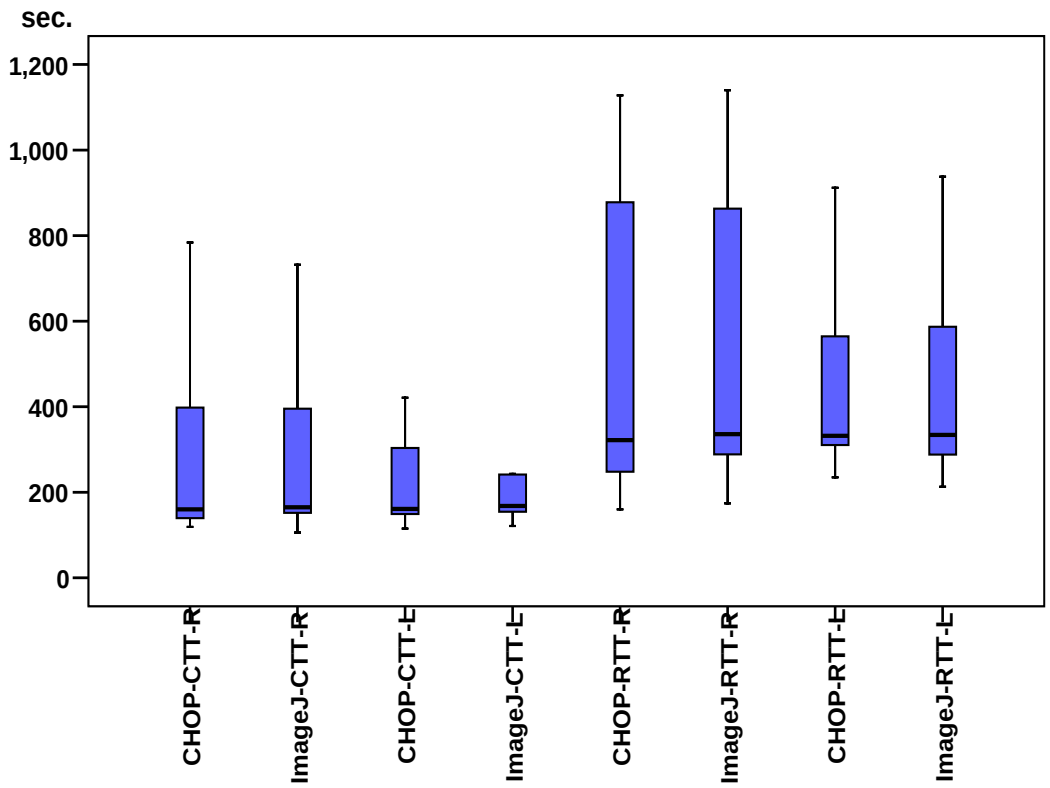
При 25 от 54 деца са определени бъбречните транзитни времена, а при 30 от 54 са оценени кривите на сигнален интензитет – време. В тринадесет от 25 пациента с изчислени ренални транзитни времена, стойностите на последните надхвърлят 490 sec. и кореспондират на обструкция. В пет от тези 25 пациента сме получили стойности за бъбречното транзитно време между 245 sec. и 490 sec. и при тях данните и находките са противоречими. В седем от пациентите липсват данни за обструкция и не се визуализира дилатация на колекторната система и при тях стойностите на бъбречното транзитно време са под 245 sec.

Изчисленията на бъбречните и каликсните транзитни времена са осъществени чрез два софтуерни продукта – CHOP fMRU и Image J.

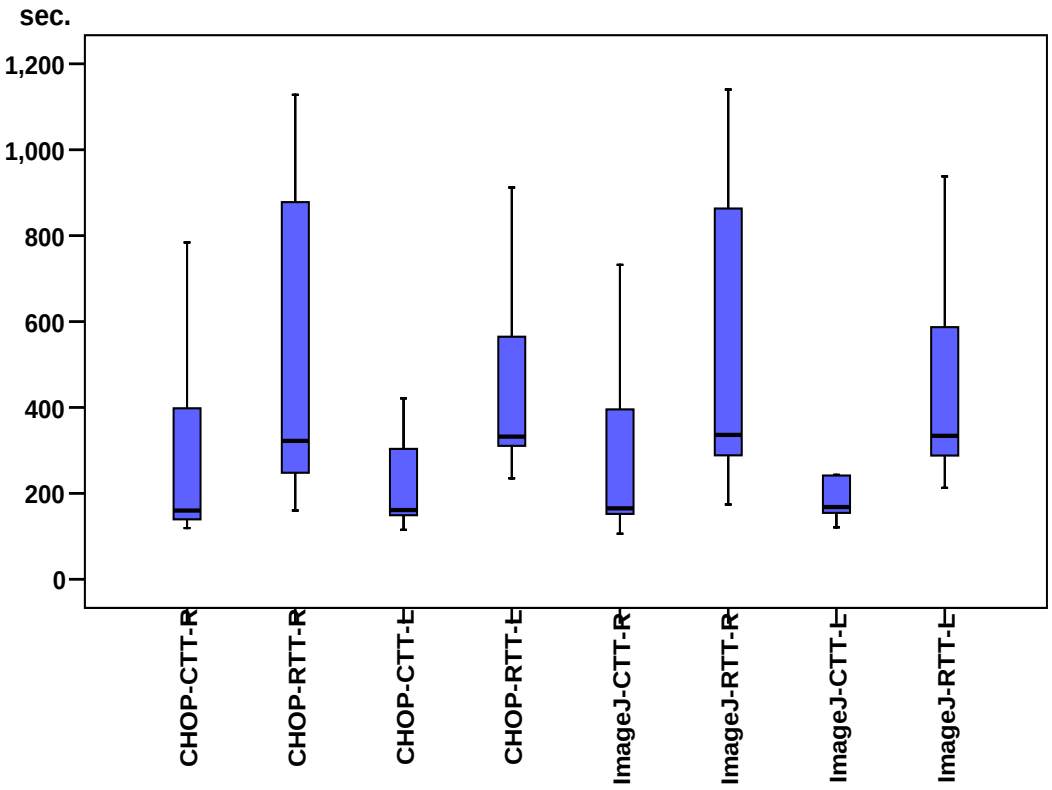
Статистическата обработка показва средна стойност с доверителен интервал на каликсното транзитно време на десния бъбрек, при CHOP fMRU софтуера CHOP –CTT–R 313 sec. (150-476), стандартна грешка на средната стойност 73 и стандартно отклонение 242. Средната стойност с доверителен интервал на каликсното транзитно време на десния бъбрек, при ImageJ софтуера ImageJ –CTT–R е 279 sec. (151-407), стандартна грешка на средната стойност 57 и стандартно отклонение 190. При левия бъбрек средната стойност с доверителен интервал на каликсното транзитно време при CHOP fMRU софтуера CHOP –CTT-L е 267 sec. (141-393) със стандартна грешка на средната стойност 57 и стандартно отклонение 188. Средната стойност с доверителен интервал на каликсното транзитно време на левия бъбрек при ImageJ софтуера ImageJ –CTT-L е 243 sec. (126-361) със стандартна грешка на средната стойност 53 и стандартно отклонение 175.

Съответните средни стойности с доверителни интервали, стандартни грешки на средната, стандартни отклонения, касаещи бъбречните транзитни времена на десния бъбрек при CHOP fMRU и ImageJ софтеура, респ CHOP –RTT–R, ImageJ –RTT–R са 534 sec. (287-780), 111, 367 и 550 sec. (306-793), 109, 362. При левия бъбрек съответните средни стойности с доверителни интервали, стандартни грешки на средната, стандартни отклонения на бъбречните транзитни времена при CHOP fMRU и ImageJ софтеура, респ CHOP –RTT–L и ImageJ –RTT–L са 476 sec. (290-663), 84, 278 и 475 sec. (277-673), 89, 295.

Проведеният сравнителен статистически анализ на каликсните и бъбречните транзитни времена е представен на следните фигури:



Фигура 12. Box-plot на CHOP –CTT–R, ImageJ –CTT–R, CHOP –CTT-L, ImageJ –CTT-L, CHOP –RTT–R, ImageJ –RTT–R, CHOP –RTT–L и ImageJ –RTT–L. Между CHOP –CTT–R и ImageJ –CTT–R, CHOP –CTT-L и ImageJ –CTT-L, CHOP –RTT–R и ImageJ –RTT–R, CHOP –RTT–L и ImageJ –RTT–L не съществува статистически значима разлика, $p>0,05$.



Фигура 13. Box-plot на CHOP –CTT–R, CHOP –RTT–R, CHOP –CTT-L, CHOP –RTT–L, ImageJ –CTT–R, ImageJ –RTT–R, ImageJ –CTT-L и ImageJ –RTT–L. Между CHOP –CTT–R и CHOP –RTT–R, CHOP –CTT-L и CHOP –RTT–L, ImageJ –CTT–R и ImageJ –RTT–R, ImageJ –CTT-L и ImageJ –RTT–L съществува статистически значима разлика, $p<0,01$.

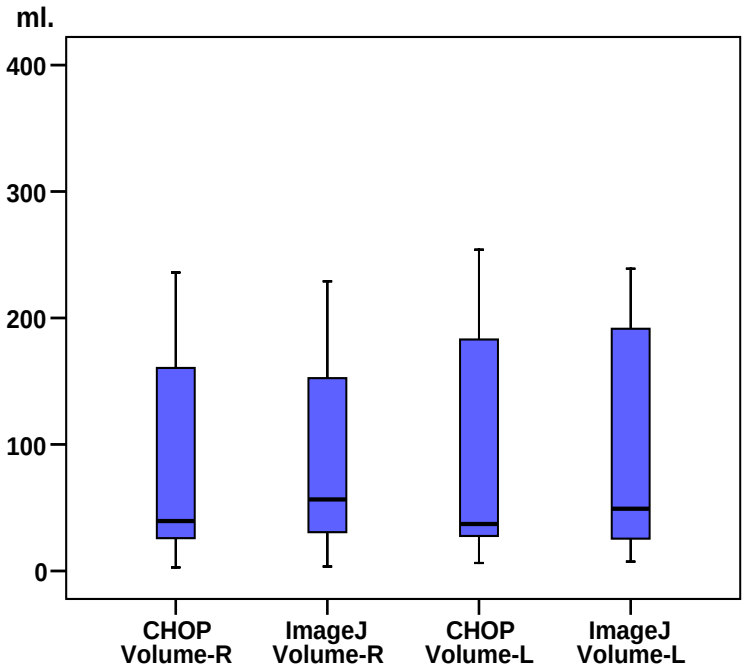
4. Бъбречни паренхимни обеми

С помощта на гореописаните софтуерни програми автоматично сме изчислили и паренхимните обеми, съотв. – CHOP-Volume-R, CHOP-Volume-L и Image J-Volume-R, Image J-Volume-L на двата бъбрека. Пиелокаликсната система не е включена в този обем.

Статистическият анализ показва средна стойност с доверителен интервал на паренхимния обем на десния бъбрек, при CHOP fMRU софтуера - CHOP-Volume-R 134,9ml (14,3-255,6), стандартна грешка на средната стойност 54,1 и стандартно

отклонение 179,6. Аналогичните параметри за паренхимния обем на десния бъбрек при ImageJ софтуера - Image J-Volume-R са 129,2ml. (19,5-238,9), 49,2 и 163,2.
При левият бъбрек средните стойности с доверителни интервали, стандартните грешки на средните стойности, стандартните отклонения на паренхимния обем при двата софтуера, респ. CHOP-Volume-L и Image J-Volume- L са 147,2ml (12,4-282,0); 60,5; 200,6 и 150,3ml. (15,7-284,9); 60,4; 200,3.

Проведен е сравнителен статистически анализ на паренхимните обеми на двата бъбрека, измерени с различните софтуерни програми.



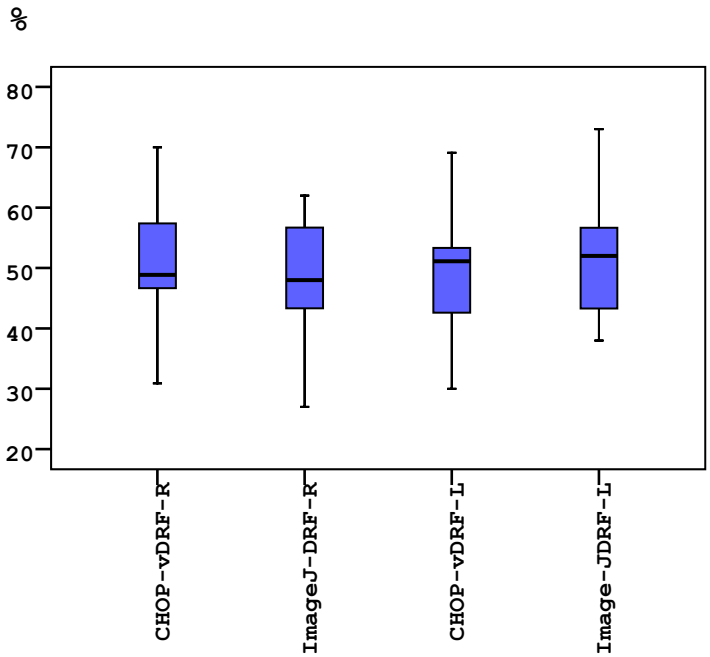
Фигура 14. Box-plot на CHOP-Volume-R, Image J-Volume-R, CHOP-Volume-L и Image J-Volume- L. Между CHOP-Volume-R и Image J-Volume-R, както и между CHOP-Volume-L и Image J-Volume- L не съществува статистически значима разлика, $p>0,05$.

5. Диференцирана бъбречна функция

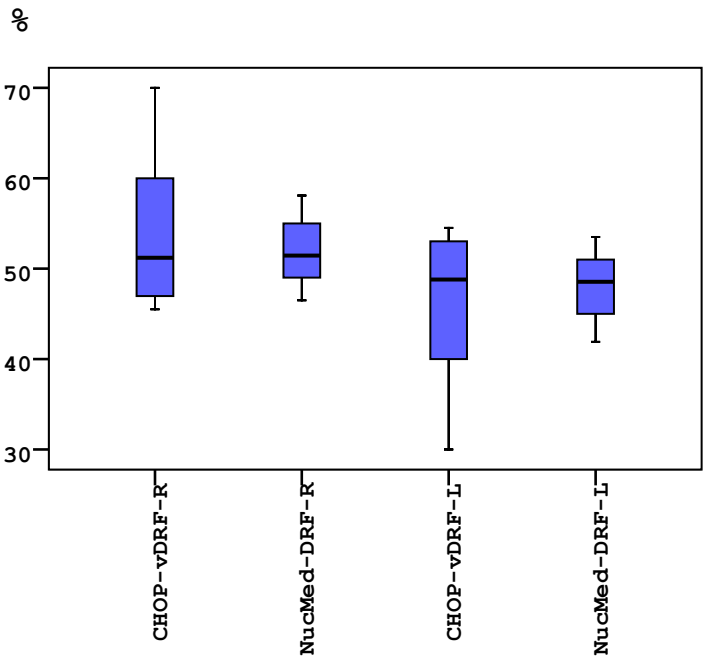
Обект на интерес в нашите изследвания представлява обемната диференцирана бъбречна функция, изчислена на базата на използваните софтуерни програми. При проведения **дескриптивен статистически анализ** получаваме следните средни стойности с доверителни интервали, стандартни грешки на средните стойности и стандартни отклонения на диференцираната бъбречна функция в % при CHOP fMRU, ImageJ софтуера и от данните при проведените нуклеарно-медицински изследвания.

- CHOP-vDRF-R = 54,15% (44,18-64,11); 3,88 и 9,50
- CHOP-vDRF-L = 48,85% (35,88-55,82); 3,88 и 9,50
- ImageJ-DRF-R = 52,40% (44,60-60,20); 3,04 и 7,44
- ImageJ-DRF-L = 47,60% (39,80-55,40); 3,04 и 7,44
- NucMed-DRF-R = 51,92% (47,27-56,56); 1,81 и 4,43
- NucMed-DRF-L = 48,08% (43,44-52,73); 1,81 и 4,43

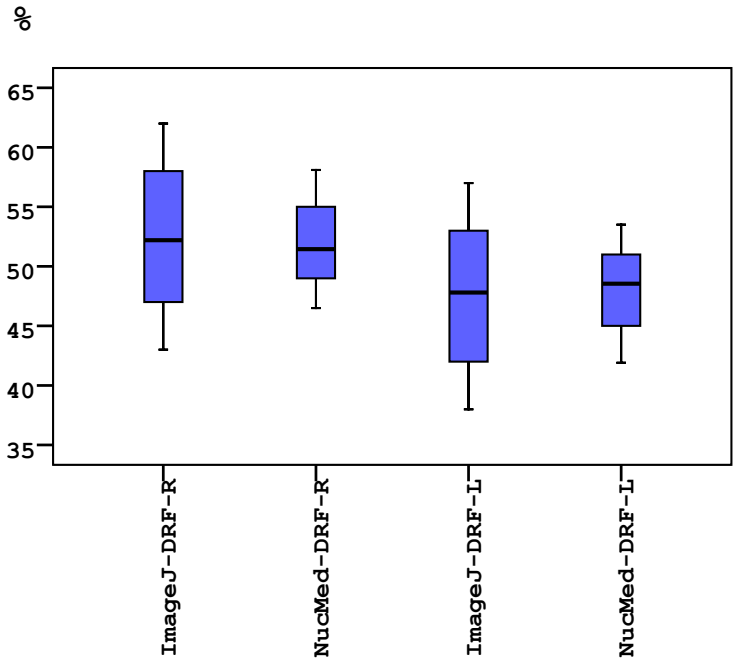
Извършен бе **сравнителен статистически анализ** на процентното разпределение на диференцираната бъбречна функция, както между отделните софтуерни пакети, така и сравнение с процентното разпределение на диференцираната бъбречна функция от проведените нуклеарно-медицински изследвания. Резултатите са представени на следните фигури:



Фигура 15. Box-plot на CHOP-vDRF-R, ImageJ-DRF-R, CHOP-vDRF-L и ImageJ-DRF-L. Между CHOP-vDRF-R и ImageJ-DRF-R, както и между CHOP-vDRF-L и ImageJ-DRF-L не съществува статистически значима разлика, $p>0{,}01$.



Фигура 16. Box-plot на CHOP-vDRF-R, NucMed-DRF-R, CHOP-vDRF-L и NucMed-DRF-L. Между CHOP-vDRF-R и NucMed-DRF-R, както и между CHOP-vDRF-L и NucMed-DRF-L не съществува статистически значима разлика, $p>0,05$.



Фигура 17. Box-plot на ImageJ-DRF-R, NucMed-DRF-R, ImageJ-DRF-L и NucMed-DRF-L. Между ImageJ-DRF-R и NucMed-DRF-R, както и между ImageJ-DRF-L и NucMed-DRF-L не съществува статистически значима разлика, $p>0,05$.

6. Визуална оценка на кривите сигнален интензитет – време и продължителност на анализа

Криви на сигнален интензитет – време са генерирани при 30 деца като при 18 от тях с данни за хидронефроза е налице обструктивен тип крива на сигнален интензитет – време. Осъществено е визуално сравняване на кривите, генерирани с CHOP-fMRU и ImageJ независимо между двама изследователи – т.нар.interobserver agreement, като съвпадението във визуалната оценка на генерираните криви на сигнален интензитет –време чрез CHOP-fMRU и ImageJ е над 90%.

В нашият случай средната продължителност на анализа е сравнително идентична и с двете програми - чрез CHOP-fMRU отнема средно 22 минути, а чрез ImageJ – средно 20 минути на пациент.

7. Компютърна томография, контрастноусилена ехография и пренатален магнитен резонанс

При проведените **16 компютъртомографски изследвания** на бъбреците (поради контрааиндикации, отказ или в допълнениие към МР изследването), част от които в съчетание с КТ урография откриваме и потвърждаваме редица заболявания на урогениталната система, предимно неопластични и обструктивни. От неопластичните образувания чрез КТ изследването потвърдихме 2 случаи на тумори на Wilms, 1 нефробластом и един ангиомиолипом. При четири случаи установихме наличието на хидронефроза, в три от които в съчетание с хидроуретер и при един – стеноза на пиелоуретералния сегмент. В един случай бе установена двойна пиелокаликсна система и наличие на два уретера вляво. Компютъртомографското изследване демонстрира още единични случаи на вродена дисплазия на везикоуретералния сегмент; бъбречна недостатъчност налагаща трансплантация; аугментация на пикочен мехур и цикатрициални промени на бъбреците; бъбречна поликистоза; левостранна бъбречна и ретроперитоонеална ехинококоза; абнормни съдове и птоза на бъбрек.

При проведено **УЗ изследване с инжектиране на SonoVue, Bracco** при трима наши пациенти в детска възраст като алтернатива или в допълнение на МР изследването откриваме метастази на бъбреците, травма на бъбрека с формиране на посттравматична колекция и аортовенозна фистула и руптура на трансплантиран бъбрек с изтичане на контрастното средство.

Чрез **пренатално проведеното МР изследване на бъбреците**, в съчетание с пренатално УЗ изследване, визуализирахме случай на мезобластен нефром, двустранна хидронефроза, стеноза на пиелоуретералния сегмент и агенезия на бъбрек.

8. Постоперативна МР урография

Верификацията на МР находки е проведена в 86 случая от пациентите с оперативната находка, а при останалите 46 случая резултатите са сравнени с окончателната клинична диагноза.

При пациентите в детска възраст са проведени общо **74 оперативни интервенции.** Видовете оперативни интервенции и тяхната честота в нашата група е както следва:

8.1. Операции върху бъбрека – общо 37 - от които 33 при деца и 3 при възрастни

а. Операции на пиелоуретерален сегмент - пиелопластика a modo Anderson-Hynes – 11 (7 вдясно и 4 вляво) всички при деца

б. Операции на бъбрека – 18 – всички от които при деца:

-нефректомия - 7

-парциална резекция - 2

-хеминефректомия - 1

-атипична резекция на бъбрек - 1

-трансплантация - 4

-пункция на киста - 1

-нефростомия - 3

в. Неинвазивни операции на бъбрека – ЕКЛТ на конкремент в бъбрека – 7 – от които 3 при деца и 4 при възрастни.

8.2. Операции върху уретера – 6 – от които 5 при деца

а. Уретерокутанеостома (USCS) – 5 – всички при деца

б. Неинвазивни операции на уретера – ЕКЛТ на конкремент в уретера – 1при възрастни

8.3. Операции върху пикочен мехур - 33 – от които 29 при деца и 4 при възрастни

а. Ендоскопски – ТУР – 3 – всички при възрастни

б. Операции върху уретеровезикален сегмент - 26 – всички при деца:

-LPTRANS –трансвезикална уретероцистонеостомия a modo Leadbetter-Politano - 10

-LPEX - екстравезикална уретероцистонеостомия a modo Leadbetter-Politano - 6

-CFEX - - екстравезикална уретероцистонеостомия a modo Campus-Frayer - 4

-уретероцистонеостомия a modo Hutch (UCNS) – 6

-цистотомия – 2 -1 при дете и 1 при възрастен

-цистофикс – 2 – всички при деца

8.4. Операции върху полови органи – 6 – от които 5 при деца и 1 при възрастен

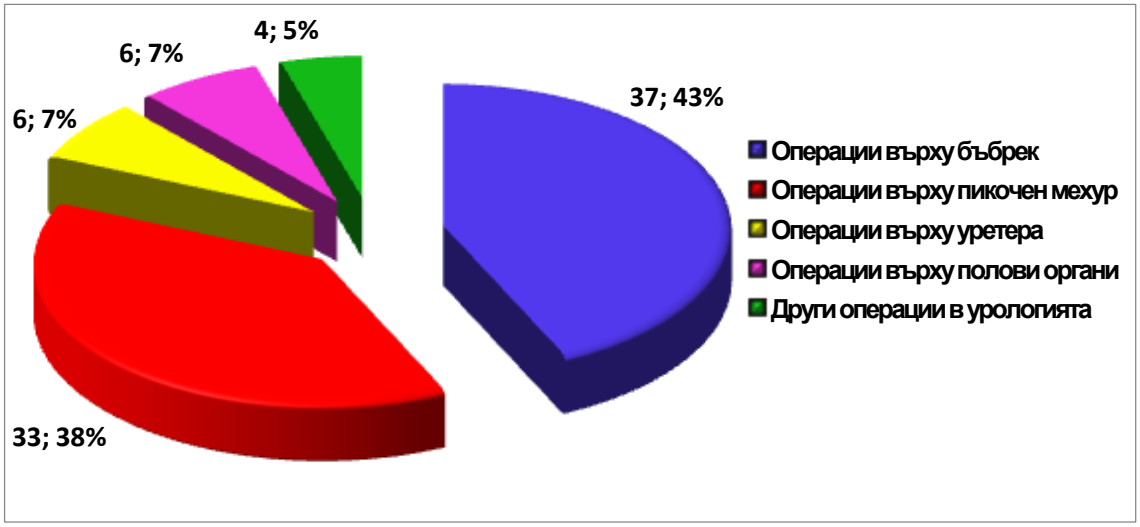
а. Маскулинизираща операция и реконструкция -3

б. Корекция гениталии – 3 – 2 при деца и 1 при възрастен

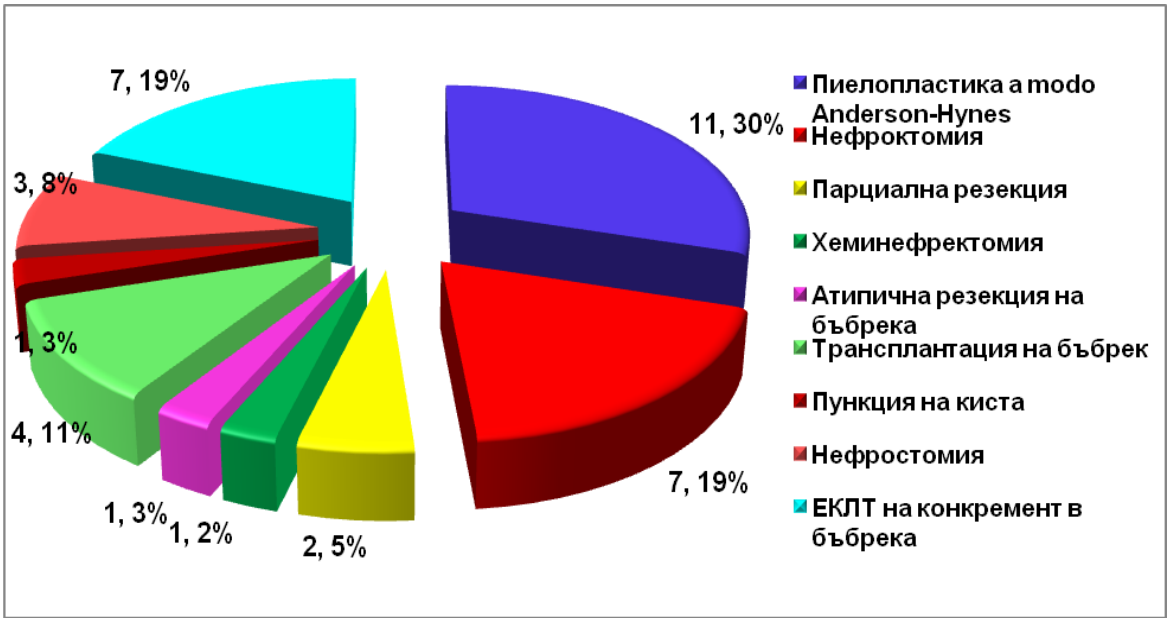
8.5. Други операции в урология – 4 – от които 2 при деца и 2 при възрастни

а. Резекция на ретроперитонеален тумор – 3 – 2 при деца и 1 при възрастен

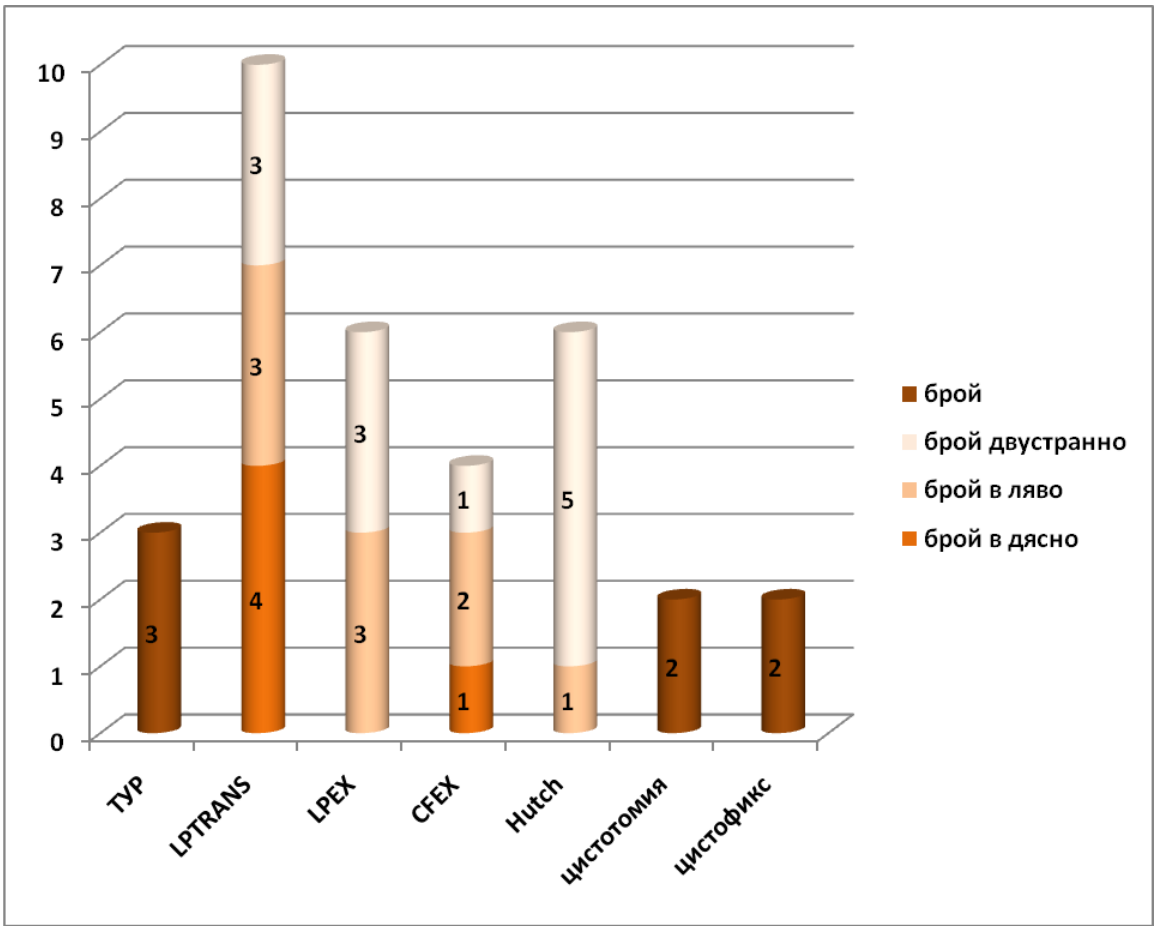
б. Резекция на надбъбрек – 1 при възрастен



Фигура 18. Графично представяне на проведените оперативни интервенции при изследваните пациенти – брой и процентно разпределение.



Фигура 19. Брой и процентно разпределение на операциите върху бъбрека.



Фигура 20. Брой и процентно разпределение на операциите върху пикочния мехур.

От проведените оперативни интервенции в детската възраст най-голям е процентът на операциите върху бъбрека - 43%, последван от операциите за реимплантация на уретери в пикочния мехур – 38%. По-рядко провеждани при нашите пациенти са изолираните операции върху уретера -7%, операциите върху половите органи – 7% и при 5% са проведени други урологични операции. От операциите върху бъбрека най-голям процент се дължи на пиелопластиката a modo Anderson-Hynes. Конгениталната хидронефроза, налагаща ранна реконструктивна операция или пиелопластика, засяга предимно момчетата (65%) и е по-честа левостранната локализация 44%, последвано от десностранната 32,5% и двустранната 23,5% При групата операции върху мехура, проведените оперативни интервенции при момчета също са сигнификантно повече от тези при момичетата (70%). Най-често се срещат левостранните форми на конгенитален мегауретер 47%, следвани поравно от десностранната и двустранната локализация - по 26,5 %. По-голям е процентът и на операциите при момчета, в случаите с асоциация с везикоуретерален рефлукс (ВУР). При изследваните от нас деца везикоуретералният рефлукс се наблюдва като придружаващо мегауретерите заболяване в 25% от случаите. В нашата изследвана група е проведена уретеро-цисто-неостомия (UCNS) при 7 деца с везикоуретерален рефлукс – 5 момчета и 2 момичета. Ефектът от оперативната интервенция е проследен чрез магнитнорезонансна урография и/или ултразвуково изследване на бъбреците. При 14% от децата постоперативно е налице персистенция на ВУР, а при останалите 86% липсва рефлукс.

9. Експериментален модел за оценка на бъбречна функция с прототип на контрастно средство при 7T MP

Експерименталните животни са разделени в две групи. Едната група мишки са подложени на нормална диета (ND мишки, контролна група), а другата са подложени на диета с високо съдържание на холестерол (CD мишки).

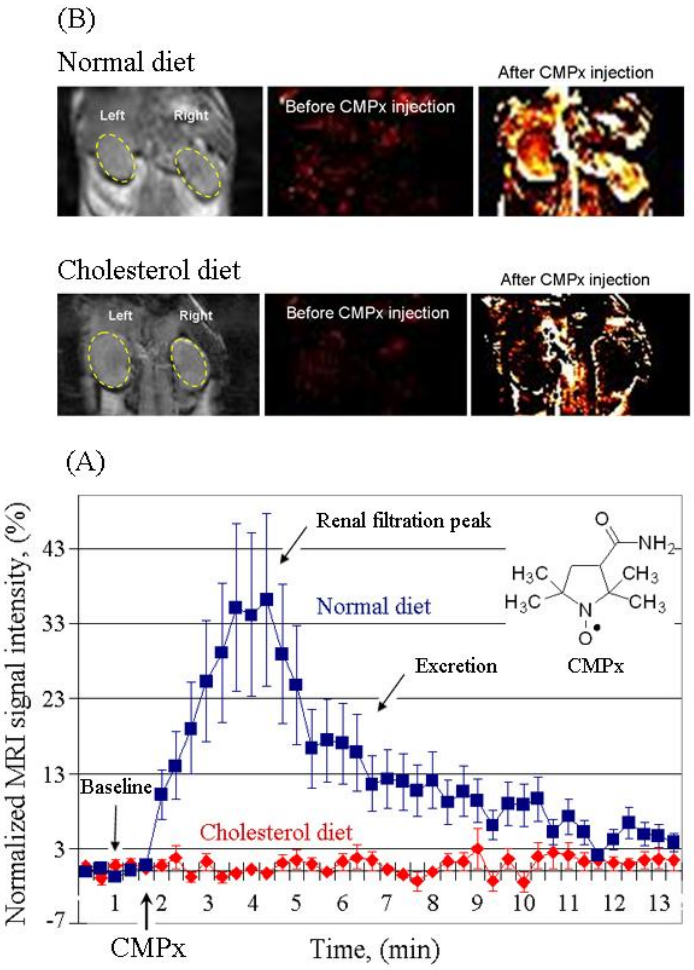
MP изследвания при експерименталните модели са провеждани на 7T магнитен резонанс, като непосредствено преди инжектирането на контрастното

средство на всяка мишка, целотелесно са направени пет контролни образа с посочените в материал и методи параметри. Динамични, контрастноусилени T1-образи са получени последователно в рамките на ~20 минути. Получените функционални МР данни са анализирани чрез ImageJ (National Institute of Health, Bethesda, MD, USA) софтуер. Интензитетът на сигнала в определената зона на интерес (ROI) в бъбреците след инжектирането на пробата се нормализира до средния интензитет на MRI сигнала в същата област преди прилагането на пробата (първите 5 аквизиции непосредствено преди инжектиране).

Данните на фигура 21 показват динамиката на повишаване на MRI сигнала в бъбреците на анестезираните мишки при инжектиране на carbamoyl-PROXYL. Първите пет точки от кривата показваща кинетиката на повишаване на сигнала са получени преди инжектиране на това нитроксидно производно. Всички получени резултати след инжектирането на carbamoyl-PROXYL се нормализират до средните изходни/базови/ стойности.

При мишките подложени на нормална диета (ND) интензитета на MRI сигнала нараства след инжектиране на carbamoyl-PROXYL, достига максимум (по време на гломерулната филтрация), след което намалява (във фазата на екскреция) до изходното ниво. Тази промени в интензитета на сигнала се наблюдават в продължение на 14 минути (фигура 21 А – синя крива). Времето на полуживот на понижаването на МР сигнал (т.нар.half-life of MRI signal decay) е около ~4 минути.

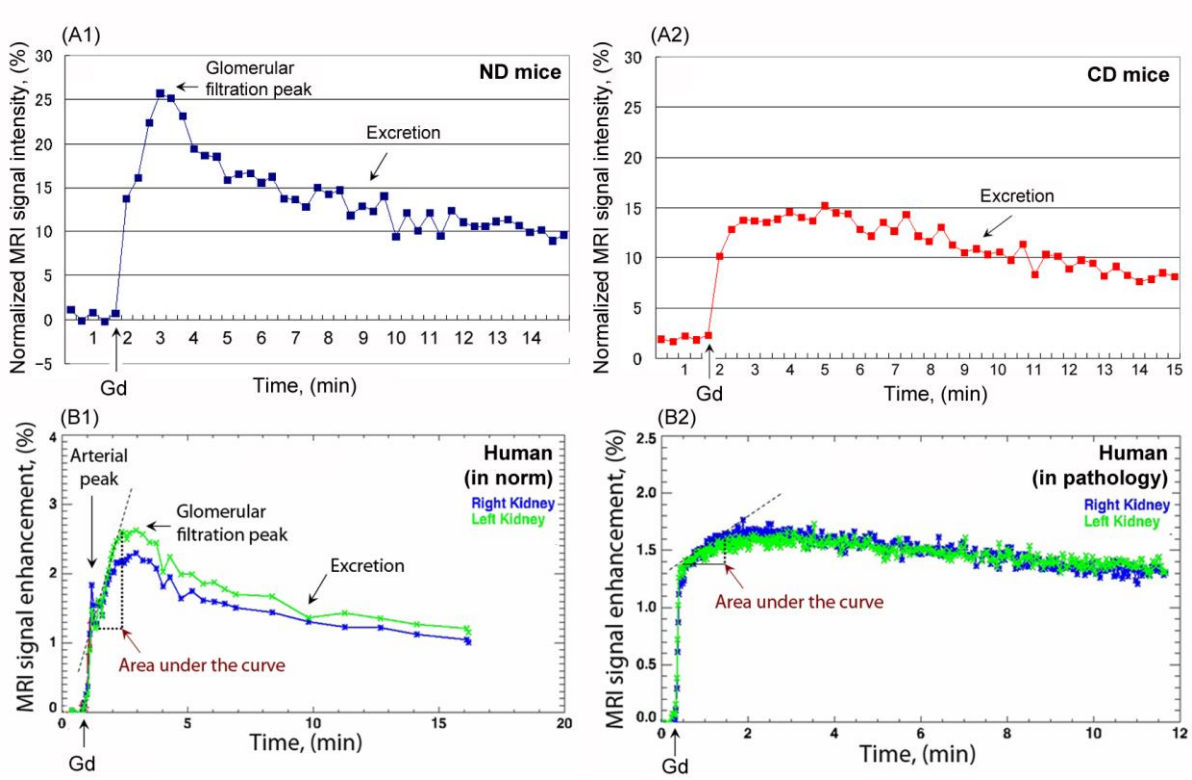
При мишките подложени на диета с повишено съдържание на холестерол (CD), сигналният интензитет след инжектиране на carbamoyl-PROXYL, се запазва със стойностите на изходното ниво. (фигура 21 А – червена крива). Цветното изображение на фигура 21 В демонстрира липсата на пик на гломерулна филтрация и фаза на екскреция в кинетичната крива при мишките на холестеролова диета.



Фигура 21. Carbamoyl-PROXYL индуцирано повишение на MRI сигнала на бъбреци при мишки подложени на нормална (ND) и хиперхолестеролова (CD) диета.

(B) Чернобели изображения – MP образи в T1 секвенции преди инжектиране на Carbamoyl-PROXYL. Цветни изображения – субстракция на MP образа, нормализиран до средната стойност на изходното ниво /преди инжектиране на Carbamoyl-PROXYL/. (A) Кинетични криви на нормализиран сигнален интензитет преди и след инжектиране на Carbamoyl-PROXYL при мишки подложени на нормална (синя крива) и хиперхолестеролова (червена) диета. Данните представят средните стойности и стандартните грешки при 5 животни.

Паралелно с гореизложениете резултати, ние изследваме динамиката на сигналния интензитет при приложение на гадолиниеви хелати при мишки подложени на нормална (ND) и хиперхолестеролова (CD) диета (фигура 22 A1, A2) Кинетичните криви притежават сходен профил в сравнение с Carbamoyl-PROXYL, като отново е налице разлика между двете групи опитни животни. Кинетиката на гадолиний-усиления сигнален интензитет при мишките на нормална и на хиперхолестеролова диета са близки до тези на пациентите, при които сме провели МР урография. На фигура 22 е представен типичен пример. При проведените при наши пациенти МР урографии установяваме четири основни периода в динамиката на МР сигнал: (i) изходно ниво; (ii) артериален пик; (iii) гломерулна филтрация; и (iv) фаза на ексреция (фигура 22 B1). Vivier и сътр. публикуват т.нар. „площ под кривата" - "area under the curve" – от артериалния пик до точката на изравняване между филтрацията и екскрецията, която те приемат за отразяваща гломерулната филтрация, респ. бъбречната функция [Vivier et al., 2010a]. Фигура 22 B1 представя типичните криви на сигнален интензитет-време при нормални бъбреци с широка „площ под кривата" и ясно дефинирани артериален пик и пик на гломерулната филтрация. Фигура 22 B2 показва кривата при увредени бъбреци. Артериалният пик и пикът на гломерулната филтрация липсват и „площта под кривата" е много малка.



Фигура 22. (А) Кинетични криви на нормализиран сигнален интензитет преди и след инжектиране на Gd-DTPA при мишки подложени на нормална (синя крива) и хиперхолестеролова (червена крива) диета при използване на ImageJ софтуер за анализ на данните. (В) Типични кинетични криви на Gd-усилен МР с област на интерес върху бъбрека при здрави пациенти (В1) и при пациенти с бъбречна патология (В2) при използване на CHOP-fMRU софтуер за анализ на данните.

VI. Обсъждане

1. Техники на МР урография

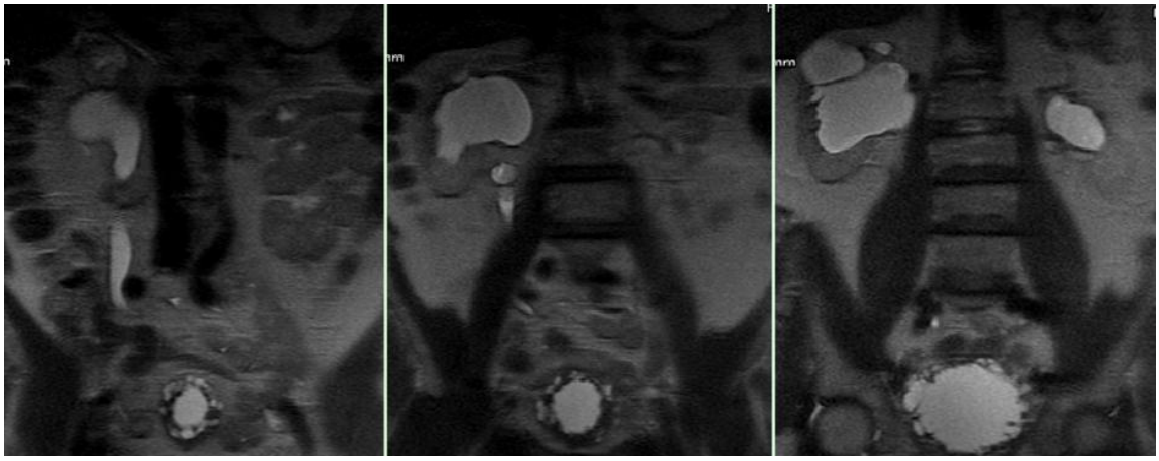
Статичната и динамичната МР урография са две различни техники прилагани в отговор на различни клинични въпроси. Те не се конкурират, а взаимно се допълват и могат да се използват алтернативно според степента на дилатация на пикочните пътища и промените в бъбречната функция. Статичната МР урография предоставя морфологична информация, продължена с динамична МР урография се получава допълнителна функционална информация при определени показания. [Darge et al., 2011a]. Техниките имат няколко предимства над ултразвука, венозната урография и компютър томографската урография при диагностицирането на урологичните заболявания. Поради липсата на йонизираща радиация ние използваме МР урографията като основен метод в диагностичния алгоритъм на урогениталната патология при новородените, децата и бременни жени.

1.1. Статична МР урография

Статичната МР урография е базирана на Т2 времената на сканиране и се налага при контраиндикации за провеждане на КТ изследвания и КТ урографията. Наличието на течност в пикочоотделителната система допринася за осъществяване статична МР урография, докато екскреторната МР урография зависи от екскрецията на гадолиния в колекторната система. Пациенти с нарушена ренална функция не са подходящи за провеждане на екскреторна МР урография.

Т2 времената на сканиране позволяват формирането на МР образи на базата на разпределението на течностите в тъканите. Затова те са в основата на статичната МР урография. За анатомична преценка ние използваме аксиалните секвенции в Т1 и Т2 времената на сканиране, репетиционни времена съответно TR-500ms. TR-4800ms. и ехо-времена TE-15ms. TE-85ms. при матрица 256x192 и дебелина на среза 5мм. при сканиране с GE Signa 1,5T магнитнорезонансен томограф. Примерна секвенция е SingleShot FastSpinEcho с времетраене от 12sec. е показана

на фигурата по-долу. При нея използваме репетиционни времена от порядъка на 780 - 1280ms. в зависимост от използваната бобина и ехо-времена от 200ms.



Фигура 23. Статична МР урография в коронарна равнина, последователни SingleShot FastSpinEcho срезове с времетраене от 12sec. TR = 780 - 1280ms. според ползваната бобина и TE = 200ms. Пример на хидронефроза и хидроуретер вдясно.

При пациентите, изследвани с Siemens Essenza 1,5T параметрите на T2 секвенциите,съответно TR варира между 1600-1800ms. и TE 123-627ms., докато при T1 секвенциите TR е 2,62ms. и TE – 0,83ms.

Различни автори - O'Malley, C.Roy използват техники за подтискане на сигналния интензитет на околните тъкан чрез промяна на TE (echo-time) или секвенции с подтискане на сигнала на мастната тъкан (напр. STIR – Short TI Inversion Recovery) [O'Malley et al., 1997; Roy et al., 1998]. Секвенции с подтискане на сигнала на мастната тъкан ние сме прилагали при наличие на находки с хиперинтензитет в тези две времена на скениране, а при суспекция за наличие на Ту формация - секвенциите на двойно ехо – в и извън фаза – с цел ясно демаркиране на контурите на лезиите. Редица автори като Helenon и сътр. използват тези секвенции при други туморни заболявания, които представляват диагностична дилема за тях – напр. рядко срещаните бъбречни тумори, съдържащи мастна тъкан [Helenon et al., 1997].



Фигура 24. Туморна формация на десния бъбрек при 16 годишно момиче. Коронарни T2, аксиални T2 Fat Sat и аксиални T1 Dual Echo /out-of-phase/ образи.

Редица публикации на Riccabona и сътр. разкриват възможностите на статичната MP урография в детската възраст [Riccabona, 2004; Riccabona et al., 2002]. Sudah и съавт. (2001) дискутират възможностите на T2 секвенциите в комбинация с 3D-FLASH секвенциите в конкретна клинична ситуация – ренална колика [Sudah et al., 2001]. Grattan-Smith и съавт. коментират техниката на магнитнорезонансната урография на базата на опита си от повече от хиляда изследвания. Авторите посочват значението на опита и поуките от допуснатите грешки и дават ценни практически съвети по провеждането на изследването при деца, дори и върху начина на интерпретация на находките [Grattan-Smith et al., 2008b]. Три-дименционални (3D), респираторно-тригерирани секвенции се ползват за получаване на тънки срезове, които чрез постпроцесинг да бъдат обработени на VR (volume-rendered) и MIP (maximum-intensity-projection) образи на цялостния уринарен тракт [O'Malley et al., 1997; Roy et al., 1998]. При нашите пациенти сме ползвали 3-D T2 секвенции за нативна, статична урография, целящи извършване на MIP и VR реконструкции. Прилаганата от нас техника на статична MP урография е в унисон с литературните данни.

1.2. Динамична MP урография

Докато статичната MP урография представя отлично морфологията на урогениталната система, то възможността за получаване на функционална информация при **екскреторната, T1 динамична урография** събужда интереса на клиницисти и изследователи през последните няколко години поради авангардната

технология и големия потенциал за развитие с общоизвестни предимства. При екскреторната МР урография се инжектира гадолиний и скенира отводящата система в екскреторна фаза. Гадолинията има свойството бързо да се концентрира в урината и това достатъчно количество концентриран контраст намалява сигналния интензитет на урината поради Т2* ефект. Този ефект се стремим да преодоляваме чрез използване на ниска доза контрастно средство /до 0,01 mmol/kg/. Нискодозовото контрастиране сме използвали и в комбинация с перорално хидратиране с цел подобрено разтваряне и дисперсия на екскретираното контрастно средство в колекторната система при по-добре разширяване на уретерите. Не сме провеждали динамична МР урография с инжектиране на контрастно средство при преждевременно новородени, както и при новородени с много ниско тегло поради описаните високи стойности на креатинина при тях и забавеното им възстановяване до нормални стойности в сравнение с новородените на термин [Bueva & Guignard, 1994]. В някой случаи сме провеждали екскреторна МР урография след прием на диуретик с цел да подобрим качеството на МР урографията чрез увеличаване на количеството на урината, водещо до по-добра разтворимост и равномерно разпределение на контрастното средство в уринарния тракт. Предимствата да използваме диуретик 15минути преди инжектирането на гадолиний са дилатация на колекторната система, така също и разреждане на концентрацията на гадолиния. Приложението на диуретик ни предоставя възможност за разширяване на времевия прозорец за сканиране след и.в. въвеждане на контрастното средство поради по-слабо лимитиращата роля на ефектите на Т2*.

В предходни години редица автори Niendorf HP (1991), Haustein J (1992) и др. са извършвали екскреторната МР урография при пациенти с ниска до умерена степен бъбречна недостатъчност, считайки гадолиния в стандартни дози за средство с ниска нефротоксичност [Farres et al., 2000; Haustein et al., 1992; Niendorf et al., 1991; Zhang et al., 2006]. Съобразявайки се с актуални проучвания Grobner T (2006), Marckmann P (2006), Khurana A (2007), Broome DR (2007), Sadowski EA (2007), Kanal E (2007), които свързват използването на гадолиниеви хелати с патологичното състояние, известно като нефрогенна системна фиброза ние сме се стремили да редуцираме и прилагаме с повишено внимание (в случаите, когато

това е необходимо) употребата на гадолиниеви контрастни вещества при пациенти с умерена бъбречна недостатъчност и избягваме приложението при тежка бъбречна недостътъчност при предварителен лабораторен контрол /серумен креатинин/ [Broome et al., 2007b; Grobner, 2006; Kanal et al., 2007; Khurana et al., 2007; Marckmann et al., 2006; Sadowski et al., 2007]. На този етап не са изяснени напълно причините довеждащи до нефрогенната система фиброза и употребата на гадолиний извършваме с повишено внимание, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Най-често за получаване на контрастна 3D-MP урография сме прилагали 3D SPGR секвенции след инжектиране на гадолиний с дебелина на „slab”-а от порядъка на 50-80мм. и времетраене около 20sec. при използване на GE 1,5T магнитно резонансен томограф. Пример за такава секвенция е представен на следната фигура.



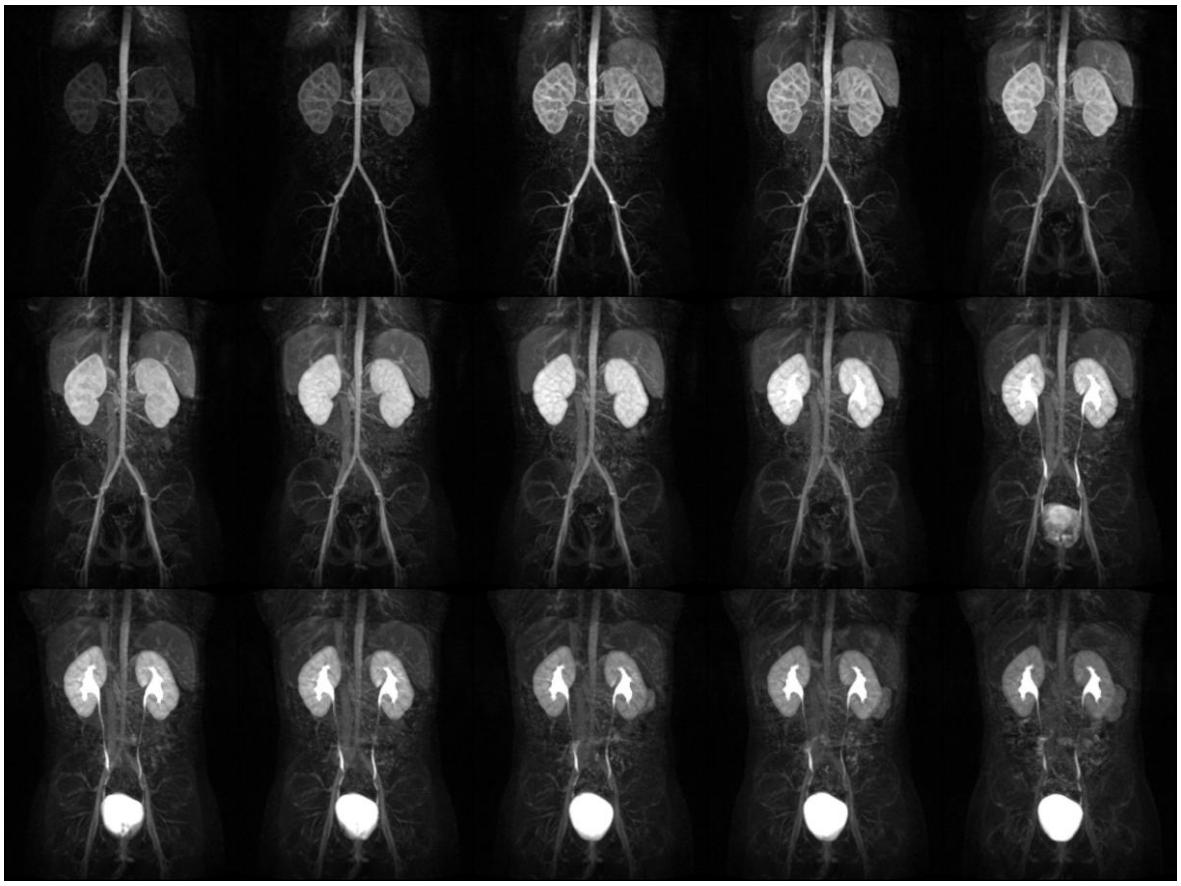
Фигура 25. Контрастната 3D MP урография чрез 3D SPGR секвенции след инжектиране на гадолиний slab - 50-80мм. времетраене ~20сек. MIP образи при случай на подковообразен бъбрек при 3 годишно дете.

Принципно е възможно получаването на срезове във всяка произволно избрана равнина. При динамичната магнитнорезонансна урография обикновено се

предпочита коронарната равнина. Основното предимство на коронарната равнина е, че тя позволява избор на правоъгълно зрително поле или поле на скениране (Field of view – FOV), чрез което може да бъде редуцирана дебелината на среза и оптимизирана пространствената разделителна способност ~2мм. Недостатъците са, че целият обем на равниния срез „slab"-а се намалява и не винаги е възможно визуализирането на целия абдомен. Особено важно е в случаите на богата колатерална венозна мрежа (при тромбоза на долната празна вена) или в случаите на стадиране на туморите, където от основно значение е състоянието на черния дроб.

Аксиалната равнина използва по-голямо зрително поле (FOV), което дава възможност да се обхване целия абдомен. Срезове в сагитална и парасагитална равнини не се ползват рутинно. Те намират приложение при патология на пиелоуретралния сегмент според анатомичните особености на екстреторната система при даден пациент.

МР ангиография, представяща детайлно вариетети и аномалии на бъбречните артерии и вени е възможно да се представи при динамичната три-дименционална секвенция на градиентно-ехо в коронарната равнина, която ползваме при екскреторната МР урография. Техниката намира приложение в случаите на свръхбройни съдове, при обструкцията на горния инфундибулум при синдрома на Fraley и при вторично ангажиране на съдовете на бъбрека.



Фигура 26. Нормална МР урограма при дете. 3D динамична секвенция на градиентно-ехо в коронарната равнина с последователно контрастиране на аортата и бъбреците в кортикална и медуларна фази и екскреция на гадолиния в чашките, бъбречното легенче, уретерите и пикочния мехур.

Приложението на екскреторната МР урография не е задължително условие при провеждане на МР образно изследване на бъбреците в детската възраст. Конкретните индикации, касаещи функционалната оценка на бъбреците трябва да са обмислени предварително и коментирани при интердисциплинарния подход и с оглед рисковете от поява на нефрогенна системна фиброза в случаите на увредена функция.

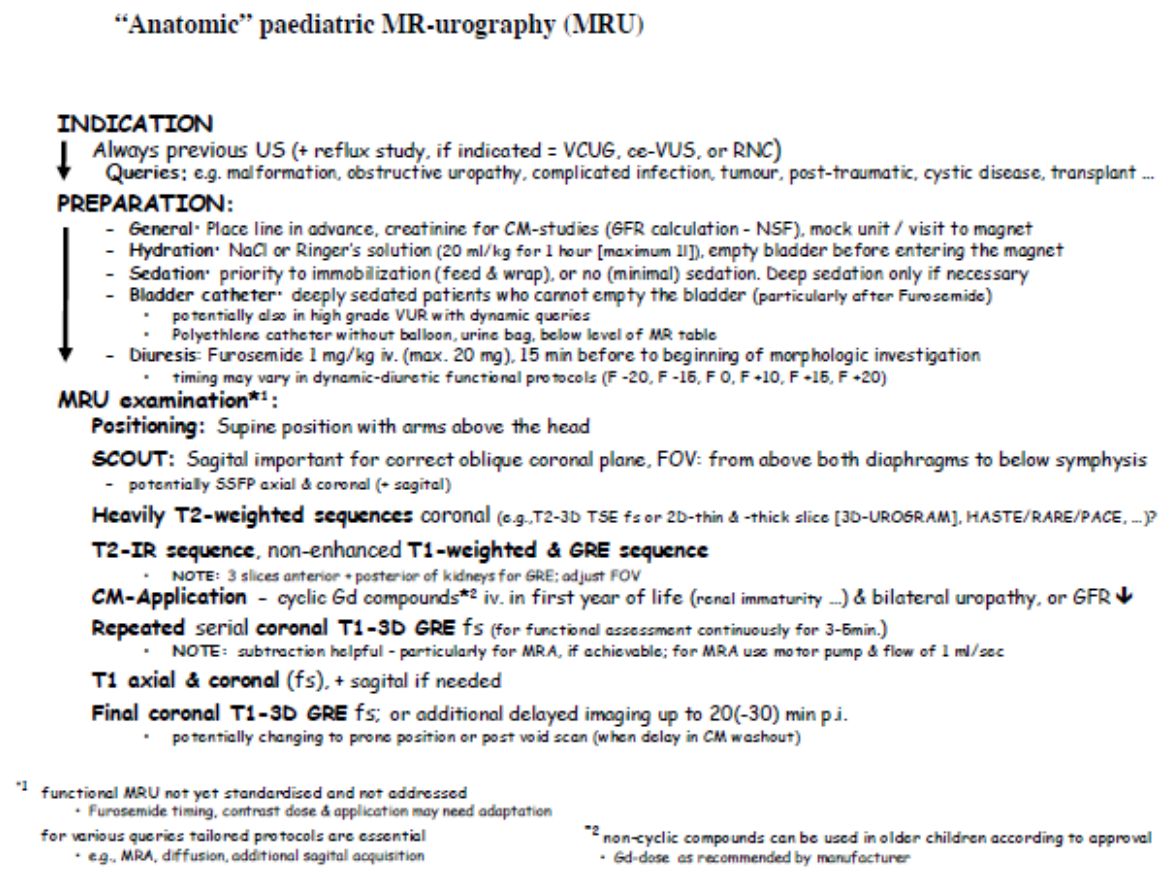
1.3. Особености на техниката на МР урография в детската възраст

За редица автори - Avni FE (2001), Grattan-Smith JD (2006) и др. техническото изпълнение на МР урографията в детската възраст представлява предизвикателство поради малките размери на пациента, невъзможността за адекватно задържане на дишането, повишените сърдечна и дихателна честота [Avni et al., 2001; Borthne et al., 1999; Grattan-Smith & Jones, 2006; Riccabona, 2004; Riccabona et al., 2002]. Grattan-Smith JD (2006), Ricabonna M (2004) и Borthne A (1999) считат, че при повечето от педиатричните пациенти под 6 години е необходимо седиране [Borthne et al., 1999; Grattan-Smith & Jones, 2006; Riccabona, 2004]. Седирани пациенти могат да бъдат адекватно скенирани по време на повърхностно дишане, въпреки че съществуват описани техники с респираторно тригериране [Staatz et al., 2000]. При нашите пациенти до 5-6 годишна възраст е провеждано седиране по стандартен протокол. Хидратацията на пациентите сме извършвали с 10ml/kg физиологичен серум, като в случаите на прилагане на фуроземид последният е администриран в доза от 0,1 mg/kg до максимум 5 mg преди инжектирането на контрастното вещество в стандартна доза от 0,1mmol/kg. Използването на тези препоръчителни от някои автори прийоми сме осъществявали индивидуално след преценка на статуса и лабораторните показатели на всеки пациент [Karabacakoglu et al., 2004; Nolte-Ernsting et al., 1998; Nolte-Ernsting et al., 2001b]. При деца и кърмачета с високостепенна обструция може да се използва само статична МР урография за оценка на нефункциониращите системи. Ние подкрепяме мнението на Ricabonna M (2002) и (2004) и други автори, че предимството на статичната над екскреторната урография е проследяването на хода и вливането на уретерите в пикочния мехур в случаите на обструкция или влошена функция [Avni et al., 2001; Grattan-Smith & Jones, 2006; Riccabona, 2004; Riccabona et al., 2002]. В подкрепа на възгледите на Grattan-Smith JD (2006) използваме динамични, контрастно усилени коронарни скенограми при новородени и кърмачета, както и в детската възраст за оценката на съдовите структури, напр. прекръстосващи съдове в уретеропелвичната зона като причина за обструкция [Grattan-Smith & Jones, 2006] и по този начин успешно диагностицираме Fraley’s синдром. Използваният от нас подход за едновременно

изобразяване на бъбреци, уретери и пикочен мехур е успешен, като се вземе под внимание малките размери на тези органи при малките децата. Кривите сигнален интензитет – време ни предоставят информация за степента на обструкция като допълнение на кривите, генерирани при диуретик-усилената бъбречна сцинтиграфия. Генерирането на криви, базирани на сегментацията на бъбречен кортекс и медула може да бъде времеемко при липсата на автоматизиран софтуер според Jones RA (2005), Chu WCW (2004) и други [Chu et al., 2004; Jones et al., 2005; Katzberg et al., 2001]. Ние използваме едновременно и сравняваме данните на два софтуерни МР урографски продукта. Предварителни данни на Kocaoglu M и сътр. (2006) показват възможностите на МР урографията да потвърди диагнозата за наличие на везикоуретрален рефлукс на базата на кривите време – сигнален интензитет, генерирани при екскреторната МР урография с диуретик проведена за период от 40 минути [Kocaoglu et al., 2006]. Освен визуална преценка на кривите на сигнален интензитет-време при нашите пациенти чрез два различни софтуерни програми оценяваме различни морфологични и функционални параметри – напр. бъбречни транзитни времена, бъбречни обеми, обемна диференцирана бъбречна функция и др.

2. МР образна диагностика на морфологичните промени на урогениталната система в детската възраст

Европейското Дружество по Педиатрична Рентгенология (ESPR) и педиатричната работна група към Европейското дружество по Урогенитална Рентгенология (ESUR) наскоро определиха образните и процедурните препоръки в педиатричната урорентгенология, касаещи приложението на венозната урография, КТ- и МР-урографията в детската възраст [Riccabona et al., 2011]. Предимствата на МР-урографията като метод на диагностика на урологични заболявания в детската възраст са изтъквани многократно и алгоритъмът за морфологична МР урография е представен на следната фигура:



Легенда: 3D = три-дименционално, ce-VUS = контрастно усилено микционно ултразвуково изследване, CM = контрастно средство, DD = диференциална диагноза, F = фуроземид, FOV = област на интерес, fs = подтискана на сигнала на мастната тъкан, GFR = гломерулна филтрация, GRE = gradient echo (секвенция), Gd = гадолиний, IR = inversion recovery (секвенция), iv. = интравенозно, mg = милиграми, min = минути, MRA = МР-ангиография, NaCl = физиологичен серум, NSF = нефрогенна системна фиброза, p.i. = след инжектиране, RNC = радионуклидна цистография, SSFP = steady state fast precession (секвенция), TSE = turbo spin echo (секвенция), US = ултразвук, VCUG =микционна цистоуретерография, VUR = везикоуретерален рефлукс

Фигура 27. Стандартизиран алгоритъм за морфологична МР урография при деца

2.1. Класификация и МР образи

Статичната МР урография, представяйки отлично морфологията, дава възможност за оценка на аномалиите на бъбреците. Съществуват множество и различни класификации на заболяванията на урогениталната система определени от предмета на отделни медицински дисциплини и от целите на определени

проучвания. Ние групираме бъбречните аномалии и заболяванията на урогениталната система съобразно целите на настоящия дисертационен труд по модифицирана класификация на Гимпелсон, Пител, Чебанюк, Н. Минков [Минков, 2004] и съобразно възприетата подредба на Fotter [Fotter, 2008].

Заболявания на урогениталната система в детската възраст

/По Гимпелсон, Пител, Чебанюк, Н. Минков и по Fotter/

1. **Аномалии на урогениталната система**

1.1. Аномалии на бъбреците

- 1.1.1. Бъбречна агенезия
- 1.1.2. Бъбречна хипоплазия
- 1.1.3. Кистични аномалии на бъбреците
- 1.1.4. Позиционни аномалии на бъбреците
  - 1.1.4.1. Малротации
  - 1.1.4.2. Дистопии
  - 1.1.4.3. Особени форми
    - 1.1.4.3.1. подковообразен бъбрек
    - 1.1.4.3.2. L-образен бъбрек
- 1.1.5. Съдови аномалии на бъбреците
  - 1.1.5.1. Свръхбройни съдове
  - 1.1.5.2. Съдова обструкция на горния инфундибулум (с-м на Fraley)

1.2. Аномалии в развитието на горните пикочни пътища (ПКС, уретер, тригонум)

- 1.2.1. Добавъчни горни пикочни пътища
  - 1.2.1.1.Добавъчни бъбреци
  - 1.2.1.2.Двойни, тройни дрениращи системи
- 1.2.2. Други аномалии на каликси и легенче
- 1.2.3. Аномалии на пиелоуретералния сегмент
  - 1.2.3.1. Двустранна хидронефроза
  - 1.2.3.2. Десностранна хидронефроза
  - 1.2.3.3. Левостранна хидронефроза
- 1.2.4. Аномалии на пикочопровода
- 1.2.5. Аномалии на уретеровезикалния сегмент
  - 1.2.5.1. Конгенитален мегауретер
    - 1.2.5.1.1. Двустранен мегауретер
    - 1.2.5.1.2. Десностранен мегауретер
    - 1.2.5.1.3. Левостранен мегауретер

1.2.5.1.4. Мегауретер от механични пречки
1.2.5.2. Първичен везико-уретеро-ренален рефлукс ВУР
1.2.5.3. Уретероцеле

1.3. Аномалии на пикочния мехур

1.4. Аномалии на уретрата

1.5. Аномалии в развитието на урогениталния синус

1.5.1. Разстройство на половото развитие и двойнствени гениталии
1.5.2. Ано-ректални и вагинални малформации
1.5.3. Хипоспадии

2. Възпалителни, неопластични и други заболявания и състояния на урогениталната система

2.1. Възпалителни заболявания на пикочоотделителната система

2.1.1. Възпалителни заболявания на бъбреците
2.1.2. Възпалителни заболявания на пикочния мехур

2.2. Новообразувания на пикочоотделителната система

2.2.1. Тумори на бъбрека
2.2.2. Тумори на уротела
2.2.3. Екстраренални и ретроперитонеални тумори

2.3. Трансплантирани бъбреци

2.4. Нефректомии

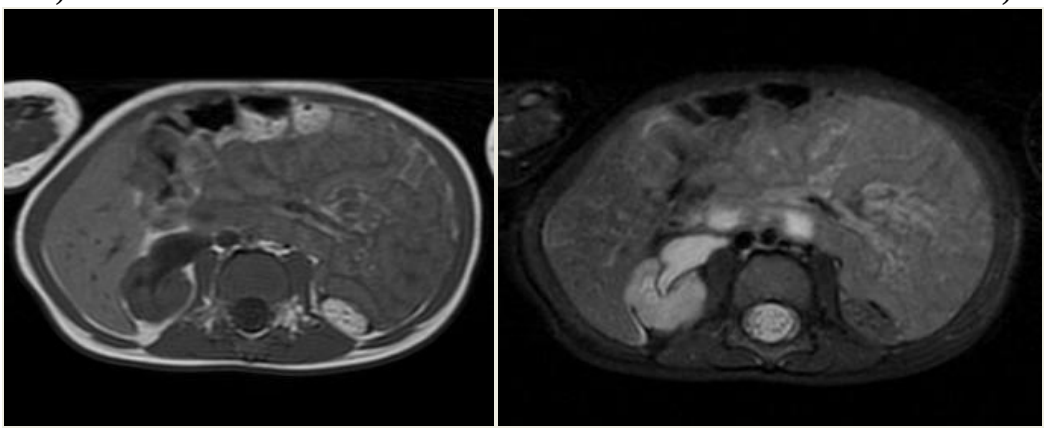
2.5. Нефролитиаза

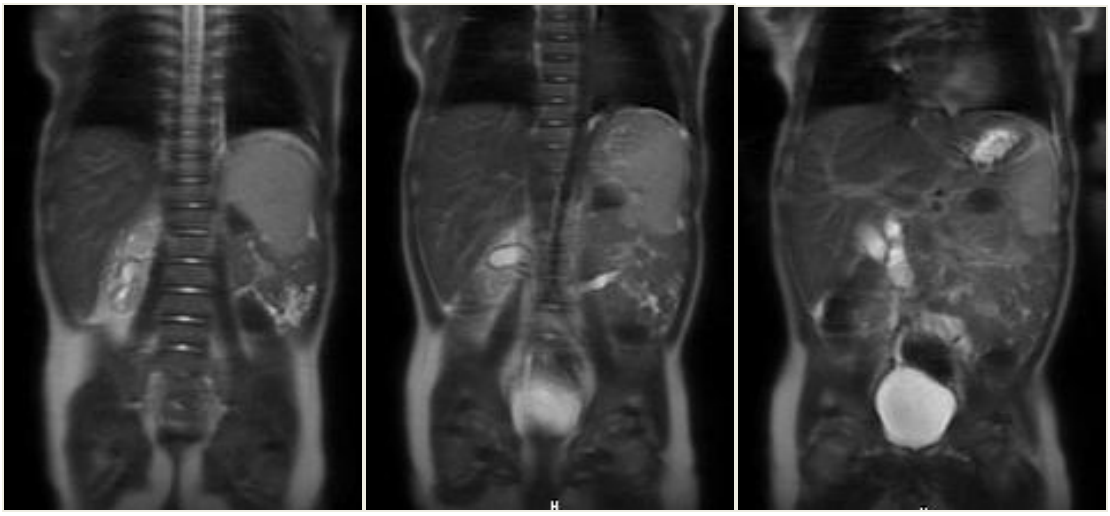
2.6. Допълнителни и случайни находки, съпътстващи заболявания, други състояния

МР урография представя отлично аномалиите на бъбреците. Високата тъканна разделителна способност на метода е предпоставка за достатъчно добро представяне на вродените промени с всички общи предимства на метода. Представянето на вродените аномалии илюстрираме със следните представителни случаи от нашия материал.

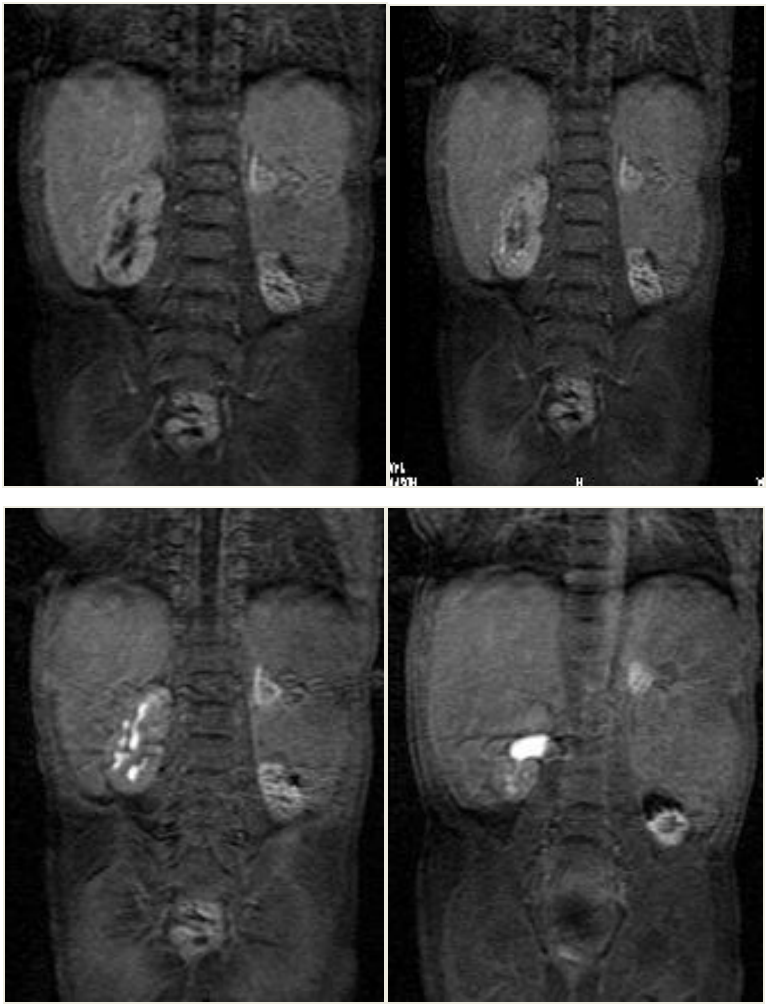
Случай 1. Хипопластичните бъбреци, асоциирани с ектопичен уретер и свръхбройни бъбреци, обикновено трудно представяне с останалите образни методи, могат да бъдат демонстрирани с МР урографията, дори и при минимална бъбречна функция. Представяме момче на 4год. с компенсирана бъбречна недостатъчност. МР изследване позволява разграничаването на бъбречната хипоплазия от други състояния като придобити заболявания, дисплазия и рефлукс-нефропатия. Левият бъбрек се представя с малък обем, докато десният е компенсаторно увеличен. Контрастноусилените Т1 образи при динамичната МР урография демонстрират добре запазена кортикомедуларна диференциация и наличие на недилатирани системи. Малкият бъбречен паренхимен обем вляво се представя както при нативните образи на статична МР урография, така и на постконтрастните Т1 скенограми.

а) б)





в)



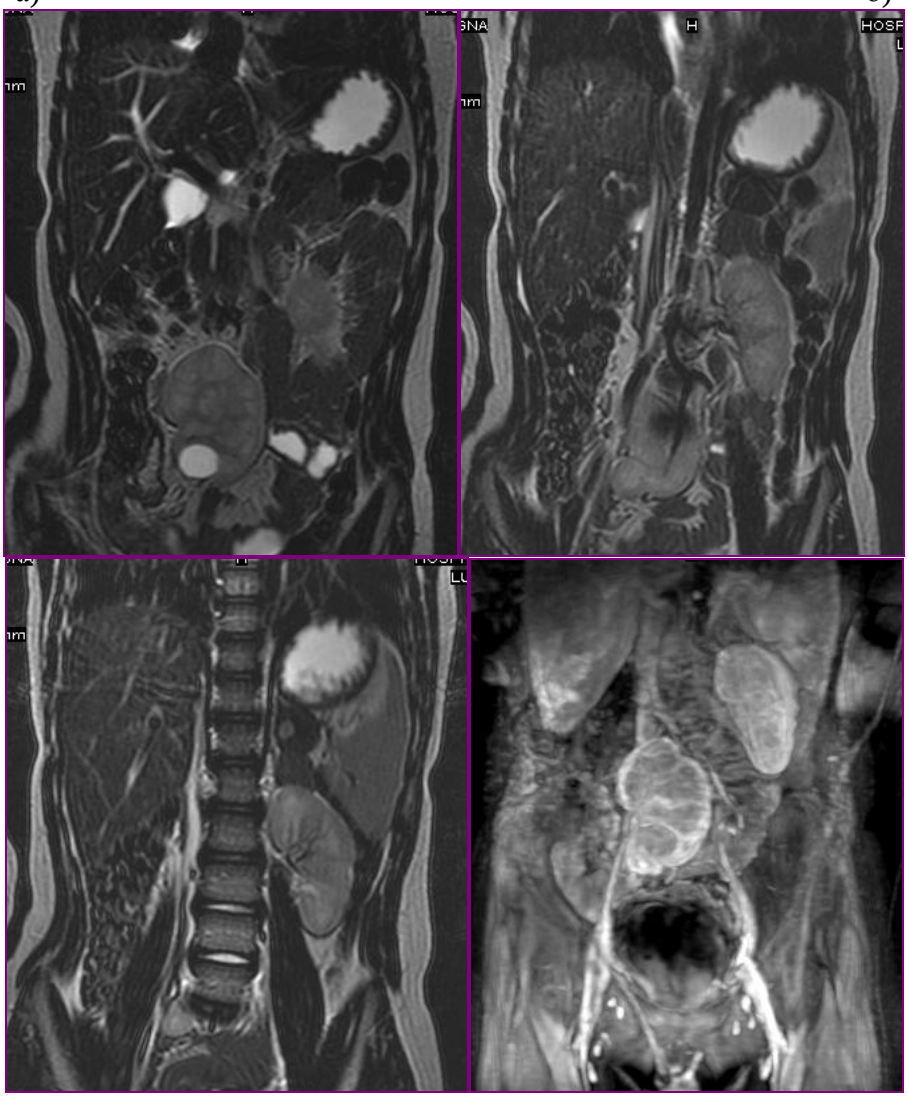
г)

Фигура 28. Левостранна хипоплазия при 4 годишно момче. Аксиални Т1 (а) и Т2 (б) образи, последователни коронарни Т2 скенограми при статична МР урография (в) и последователни коронарни постконтрастни Т1 скенограми при проведената екскреторна МР урограафия (г).

Случай 2. Позиционните аномалии на бъбреците се представят отлично на анатомичните образи с висока разделителна способност. На фигура 29 представяме случай на бъбречна ектопия при статична и динамична МР урография при 4год.момче с анамнеза за реконструктивна операция по повод на атрезия на ануса. МР изследване отлично представя анатомията и тазовата локализация на малротирания десен бъбрек с малко интраренално легенче благодарение на възможността за мултипланарно изобразяване. МР образите в коронарна равнина

обикновено са достатъчни за определяне на точното местоположение и ориентация на бъбречнаата дистопия. Статичната МР урография доказва наличието на паренхимна киста в долния полюс на малротирания бъбрек, която в конкретния случай е погрешно интерпретирана като дилатирана пиелокаликсна система при предходно проведеното ултразвуково изследване.

а) б)



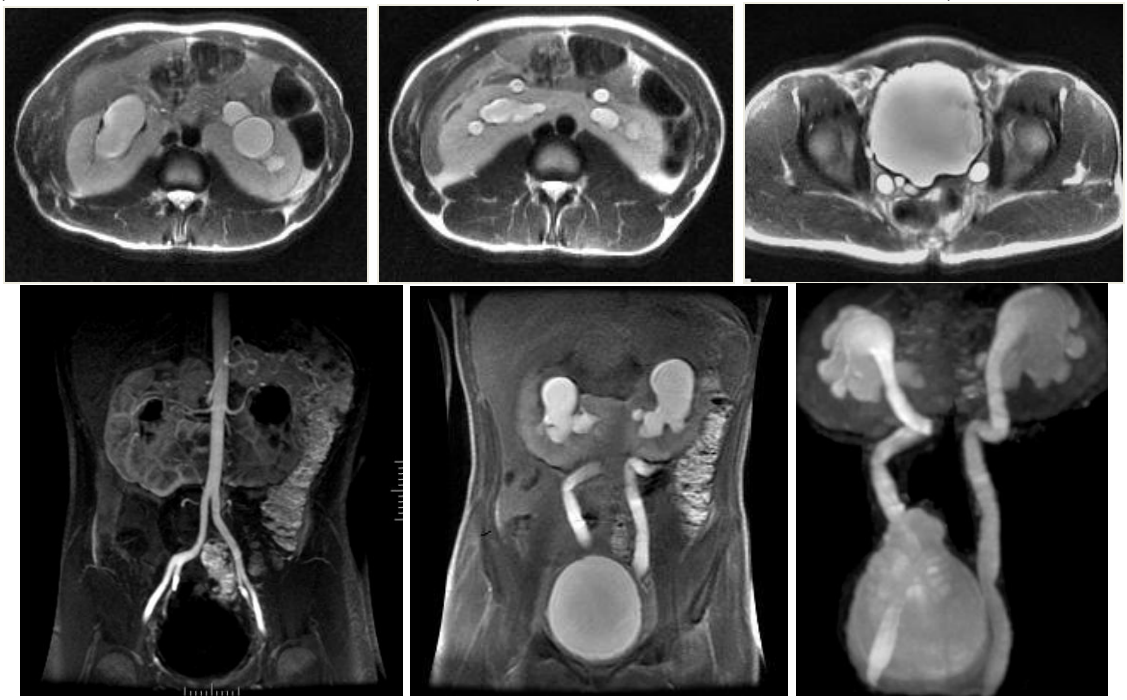
в) г)

Фигура 29. Малротиран, ектопичен десен бъбрек при 4 годишно момче. Коронарни Т2 образи в последователни равнини (а, б, в) представят тазовата локализация на бъбрека и наличието на паренхимна киста в долния му полюс (а).

Магнитнорезонансната ангиография демонстрира кръвоснабдяването на бъбрека от дясната обща илиачна артерия (г).

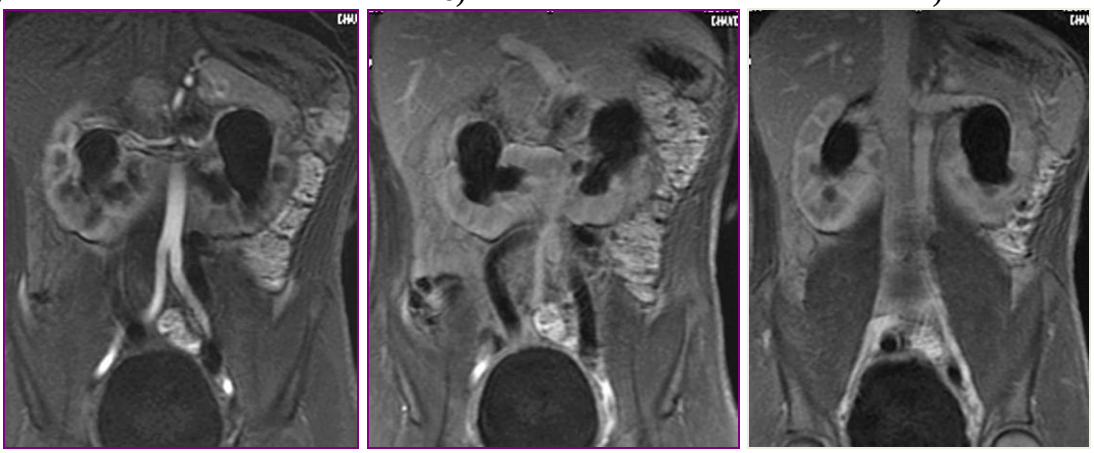
Случай 3. Мултипланарното изобразяване при МР урография е особено подходящо в случаите на подковообразен бъбрек, които лесно се отдиференцират от подлежащите тъкани. Представяме типичен пример на подковообразен бъбрек при 12год.момче с асоциирана хидронефроза и хидроуретери. Аксиалните Т2 образи на fast spin echo (FSE) ясно демонстрират дилатацията на пиелокаликсните системи и уретерите двустранно. Коронарните 3D MIP образи в артериална фаза при контрастоусилената МР ангиография показват изхождането на двете бъбречни артерии от предната стена на аортата и наличието на бъбречни вени на топично място. В паренхимна фаза на контрастиране ясно личи фузията на долните полюси на двата бъбрека, без други паренхимни аномалии. Екскреторната фаза демонстрира значителната дилатация на пиелокаликсните системи и уретерите. Интраоперативно се доказа диагнозата двустранни мегауретери с диспластични промени в дисталните им трети.

а) б) в)



г) д) е)

ж) з) и)



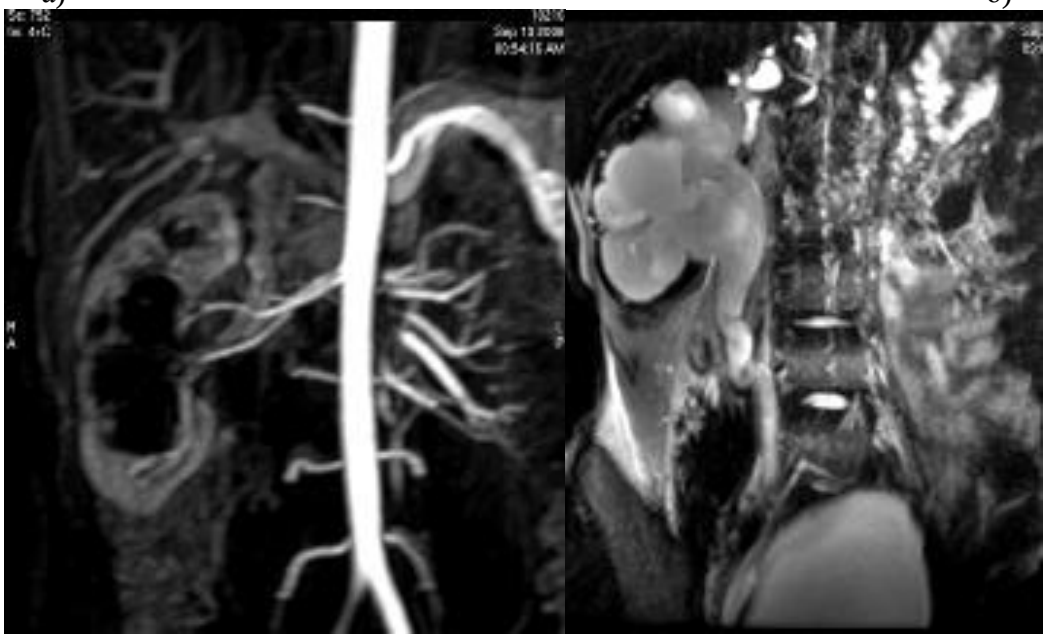


й)

Фигура 30. .Подковообразен бъбрек при 12 годишно момче с асоциирана двустранна хидронефроза с хидроуретери. Аксиални Т2 образи през бъбречния хилус (а), на нивото на паренхимния истмус (б) и непосредствено преди вливането на дилатираните уретери в пикочния мехур (в). МР ангиография представя изхождащите от предната стена на аортата бъбречни артерии (г). Коронарни Т2 FSE образи с широк “slab” (д) и коронарни MIP образи (е). Постконтрастни Т1 образи на градиентно-ехо в отделни фази на контрастиране по време на динамичното скениране на екскреторната МР урография (ж,з,и). Интраоперативно представяне на мегауретерите (й).

Случай 4. Представянето на свръхбройните съдове и съдовата обструкция на горния инфундибулум напр. при синдрома на Fraley чрез МР образна диагностика също са предизвикателство пред педиатричните урорентгенолози. В посочения демонстративен случай се визуализират чифтни бъбречни артерии вдясно при 14год. момче хидронефротичен десен бъбрек, след нефректомия вляво

а) б)

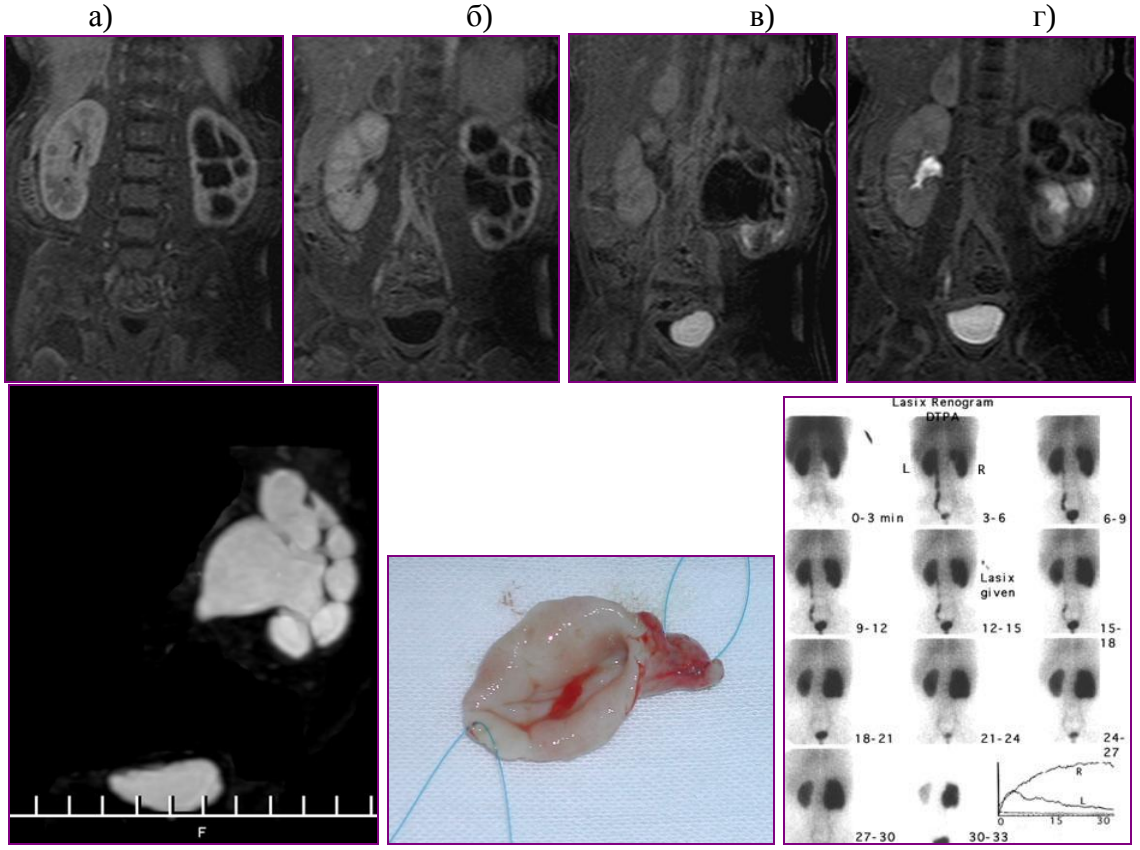


Фигура 31. МР ангиография (а) и нативна МР урография – 3D MIP (б) при 14 годишно момче със солитарен бъбрек с хидронефроза и хидроуретер.

МР урография представя отлично и аномалиите в развитието на горните пикочни пътища, в частност разширенията на колекторната система. Най-честите индикации за МР урография са оценката на хидронефрозата, особено при новородени, кърмачета и малки деца. Определението на обструкция е клинично трудна задача и може да се обясни по два начина: (1) като възпрепятстване на оттичането на урината, което при липса на лечение довежда до протресивна увреда на бъбрека, или (2) състояние, затрудняващо оптималното развитие на бъбрека. Обструктивната уропатия отговаря на обструкция на оттичането на урината към пикочния мехур [O'Reilly, 2002]. При децата това състояние най-често е резултат на хронична частична обструкция на пиелоуретералния сегмент или обструктивен мегауретер. Представените по-долу случаи на обструкция на пиелоуретералния сегмент /хидронефроза/ и мегауретери при наши пациенти олицетворяват предимствата на метода за визуализация на тези аномалии.

Случай 5. Вродена левостранна обструкция на пиелоуретералния сегмент при 9мес. кърмаче. Постконтрастните Т1 образи при динамичната МР урография в

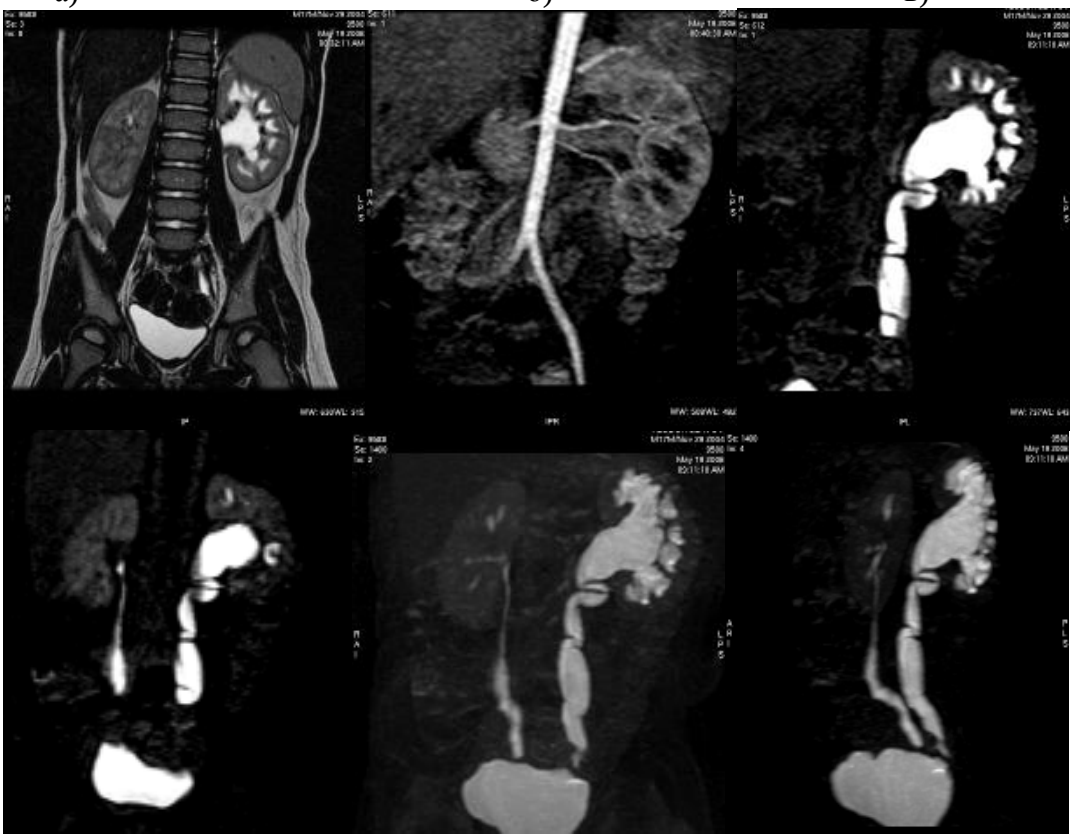
коронарната равнина представят последователно изпълване на дясното легенче, беез нарушаване на функцията на десния бъбрек. Вляво се наблюдава обструкция на изходния тракт на нивото на пиелоуретералния сегмент съпроводено със значителна дилатация на пиело-каликсната система. Нуклеарномедицинското изследване и в този случай потвърждава МР находката на нарушена функция на левия бъбрек. Проведената пиелопластика преодолява обструкцията и нормализира функцията на левия бъбрек.



Фигура 32. Вродена обструкция на пиелоуретералния сегмент вляво при 9 месечно кърмаче. Динамични T1 скенограми в коронарна равнина на 30sec.(а), 50sec.(б), 120sec. (в) и 10min.(г) след инжектиране на гадолиний. 3D MIP (д) и постоперативен образ (е) на дилатирания пиелоуретерален сегмент и резултат от нуклеарномедицинското изследване с DTPA (ж).

Случай 6. 17 годишен пациент с едностранна хидронефроза и едностранен хидроуретер след репозиция на уретерите. На проведената МР ангиография се визуализират две ренални артерии вляво. MIP реконструкците са особено демонстративни и предоставят висококачествени образи с оглед оценката на хидронефрозата и хидроуретера вляво.

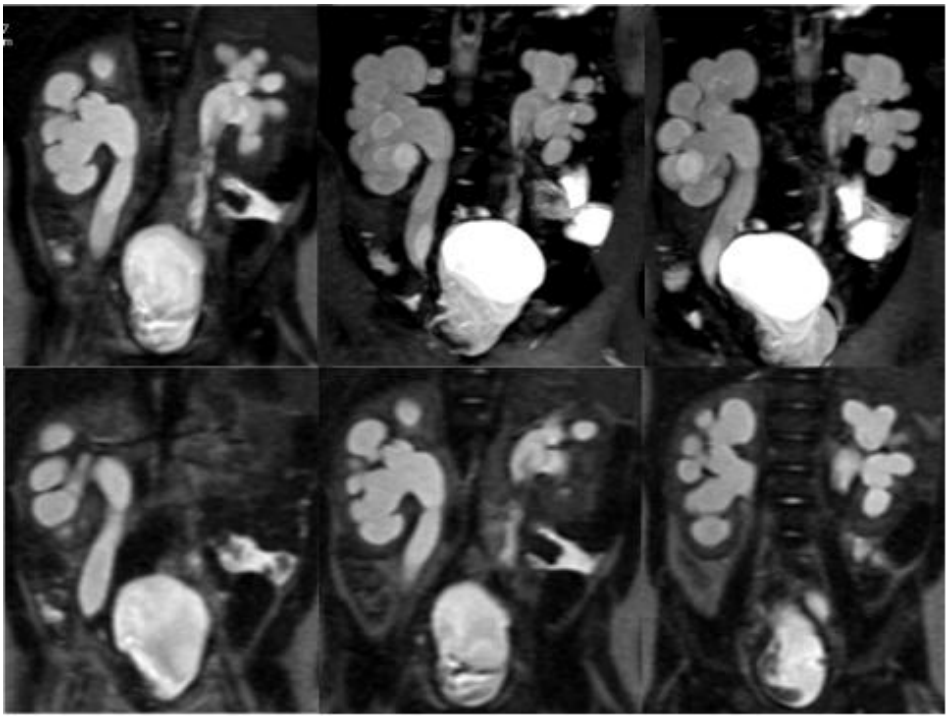
а) б) в)



г) д) е)

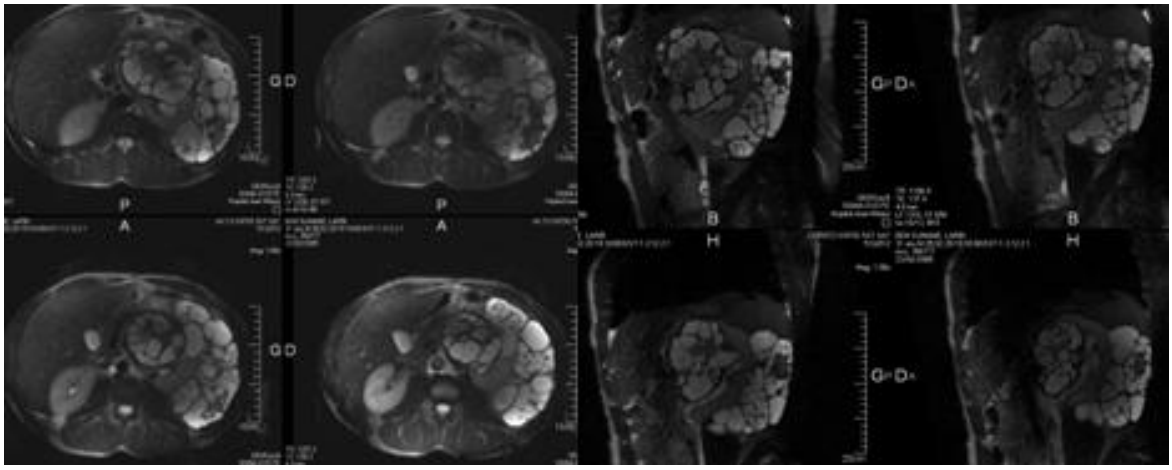
Фигура 33. Левостранна хидронефроза и хидроуретери при 17 годишно момче. Статична МР урография в коронарната равнина (а). МР ангиография демонстрираща наличието на две бъбречни артерия вляво (б). MIP изображения, представящи хидронефрозата и хидроуретера вляво (в,г,д,е).

Случай 7. Статичната МР урография използвана самостоятелно или в допълнение към УЗ изследване е в състояние да предостави високорезолютивни образи на дилатация на горните пикочни пътица без инжектиране на контрастно средство. Представен е случай на 9 месечно кърмаче с персистираща двустранна хидронефроза и хидроуретери след проведена репозиция на уретерите.



Фигура 34. Коронарни образи на статична МР урография при кърмаче на 9 месеца с двустранна хидронефроза и хидроуретери.

Случай 8. По- добрата пространствена и тъканна разделителна способност на апаратите с висока напрегнатост на магнитното поле (3 Tesla МР) е предимство в конкретни диагностични казуси, целящи детайлна анатомична информативност, като напр. случая на 18 годишно момче с левостранна бъбречна и ретроперитонеална ехинококоза.



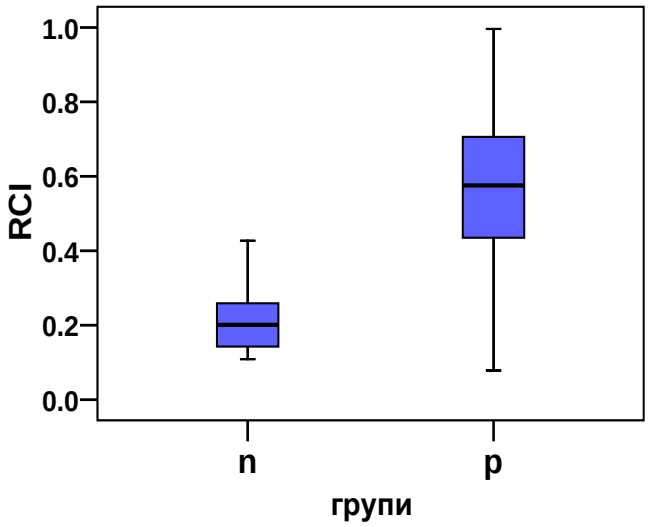
Фигура 35. Аксиални и сагитални T2 SS-FSE Fat Sat образи при 18 годишно момче с левостранна бъбречна и ретроперитонеална ехинококоза при 3T МР.

2.2. МР морфометрични измервания – бъбречно кортикален индекс и относителен бъбречен размер

Статичната МР образна диагностика дава възможност да определяне размерите на бъбреците. В исторически аспект редица относителни фактори, независещи от хабитуса на пациента са търсени за определяне на отношения на промените в размери на бъбреците при различни заболявания. Някои автори търсят зависимост между бъбречния кортикален индекс – renal cortex index (RCI) и променената бъбречна функция. Още през 1960 г. R.Vuorinen представя опростен метод за измерване и калкулиране на бъбречния кортикален индекс на базата на рентгенограмите от венозна урография. Бъбречният кортикален индекс (RCI) изразява съотношението между размерите на легенчето и чашките и тези на бъбречния паренхим. Неговите резултати на базата на 155 сравнени стойности на RCI показват, че тези стойности могат да служат като критерии за оценка на функционалната способност на бъбреците или поотделно за всеки бъбрек. При патологични състояния стойностите на RCI нарастват. Тези автори установяват гранична стойност от 0,40 между норма и патологично състояние с увреждане на бъбречната функция [Vuorinen et al., 1960].

Въз основа на схващанията на Vuorinen ние проведохме измервания на размерите на бъбреците и съответно размерите на пиелокаликсните системи на базата на коронарните T2 и T1 скенограми /виж.фигура 6 от Материал и методи/.

Установените при статистическата обработка средни стойности с доверителни интервали на бъбречния кортикален индекс в норма и патология, респ. 0,229 (0,180-0,279 и 0,555 (0,449-0,660) потвърждават наличието на статистически значима разлика, $p<0,001$ между групата пациенти с нормални бъбреци и групата пациенти с патология на бъбрека /фигура 36/. Тази разлика се дължи предимно на случаите на хидронефроза /най-голям процент находки в групата с патология на бъбрека/, при които увеличените размери на чашките и легенчето са причина за по-високите стойност на бъбречния кортикален индекс, в подкрепа на теорията на Vuorinen. Нашите изчисления потвърждават зависимостта между високия бъбречен кортикален индекс и увредената бъбречна функция.



Фигура 36. Box-plot на норма (n) и патология (p). Между норма и патология на RCI съществува статистически значима разлика, $p<0,001$.

Методът на Riengerz и Eklof за оценка на размера на бъбреците в детската възраст е добре познат [Eklöf, 1976]. Дължината на бъбрека корелира с дължината на разстоянието между първи и трети лумбален прешлен Л1-Л3, вкл. интервертебралните дискове между тези прешлени. Резултатът може да се представи чрез стандартно отклонение или бъбречно съотношение. Подобни номограми за измерване на дължината на бъбреците на базата на венозни

урограми при деца до15 годишна възраст с дължина на бъбрека от 50мм. до 115мм. и Л1-Л3 разстояние от 25 до 50мм. са докладвани от Claesson I през 1981г. [Claesson, 1981]. Достъпността и ниската цена на венозната урография, особено в развиващи се страни и в болнични заведения с ограничен ресурс правят класическите номограми на Claesson валидни и в наши дни. Нашата адаптация на класическите техники е алтернатива на гореописаните техники на измерване на размерите на бъбреците съпоставени с измереното разстояние Л1-Л3 при проведените от нас магнитно резонансни изследвания при деца. Докато класическият метод на Riengerz и Eklof има историческа стойност, съвременната нашата адаптация, базирана на нелъченатоварващо образно изследване намира приложение при провеждане на сравнения с предходни рентгенограми, евент. УЗ изследвания, без да са необходими други данни освен тези на рентгенограмата. Адаптацията на метода се ползва и за прогнозиране на растежа на размерите бъбреците. Установените силни статистически връзки между разстоянието Л1-Л3 и ляв бъбрек и разстоянието Л1-Л3 и десен бъбрек (Spearman's rho = 0,8 и в двата случая при $p<0,001$) потвърждават първоначалната теория на Riengerz и Eklof за наличието на корелация между дължината на бъбрека и разстоянието Л1-Л3 [Eklöf, 1976]. Проведеният от нас корелационен анализ би могъл в бъдеще да прерастне в регресионен анализ при наличие на допълнителни данни.

3. МР образна диагностика на функционалните промени

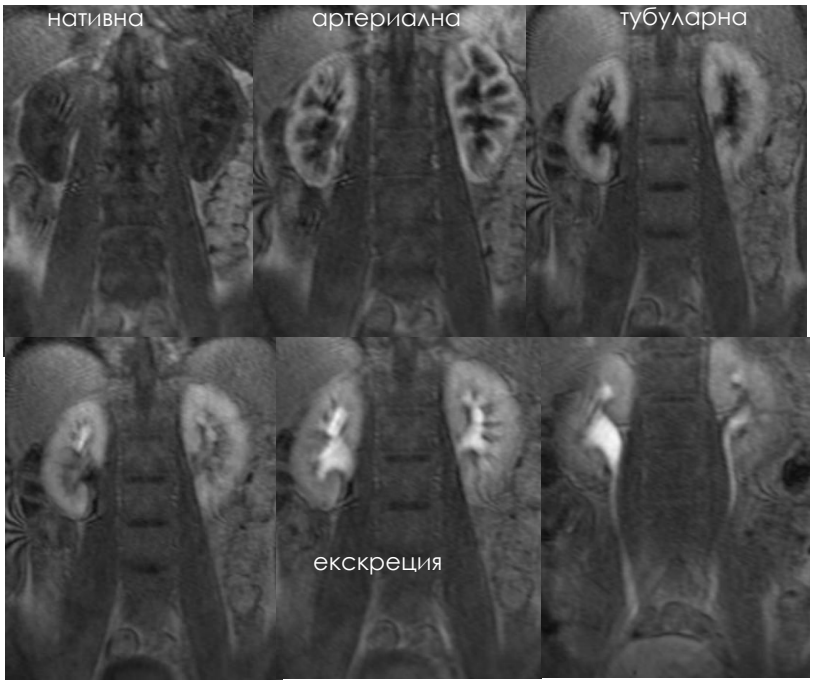
Освен визуалната оценка на кривите на сигнален интензитет-време, в литературата съществуват и количествени методи за оценка на бъбречната функция, дискутирани по-долу. Освен изчисляване на площта под кривата на базата на гореспоменатите криви това са:

- Методът на Patlak - взаимстван от сцинтиграфията, който сравнява кривата интензитет – време на аортата с тази на бъбреците и определя т.нар. Patlak плот [Grattan-Smith & Jones, 2006; Patlak et al., 1983].

- реналното транзитно време – т.е. времето от контрастиране на кортекса до контрастиране на проксималния уретер и

- каликсното транзитно време – от контрастиране на кортекса до контрастиране на каликсите – времена, дефинирани от Jones [Jones et al., 2004].

Някои автори установяват наличието на корелация между отношението на бъбречният обем с относителната бъбречна функция [Riccabona, 2004].



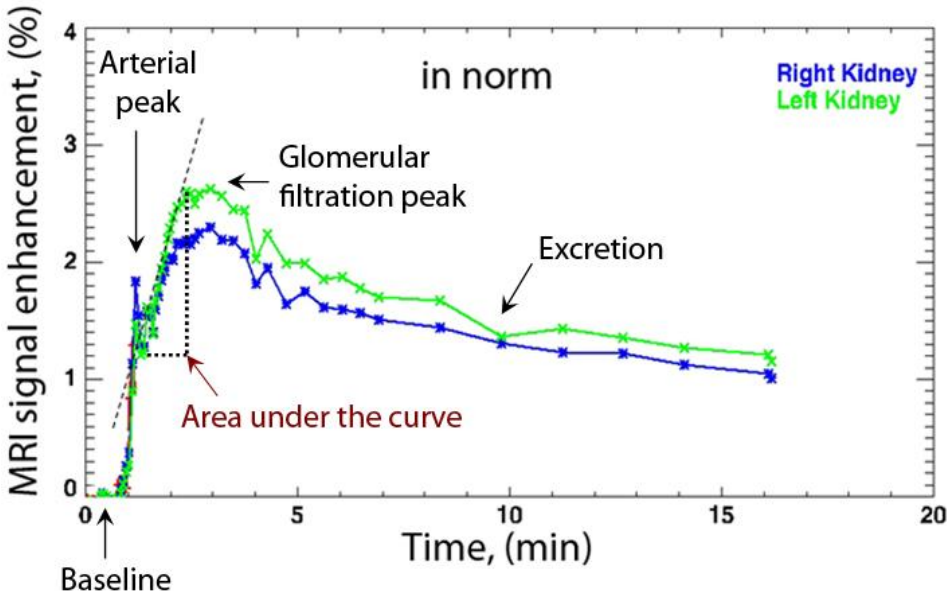
Фигура 37. Нормални бъбреци в отделните фази на контрастиране при екскреторната МР урография.

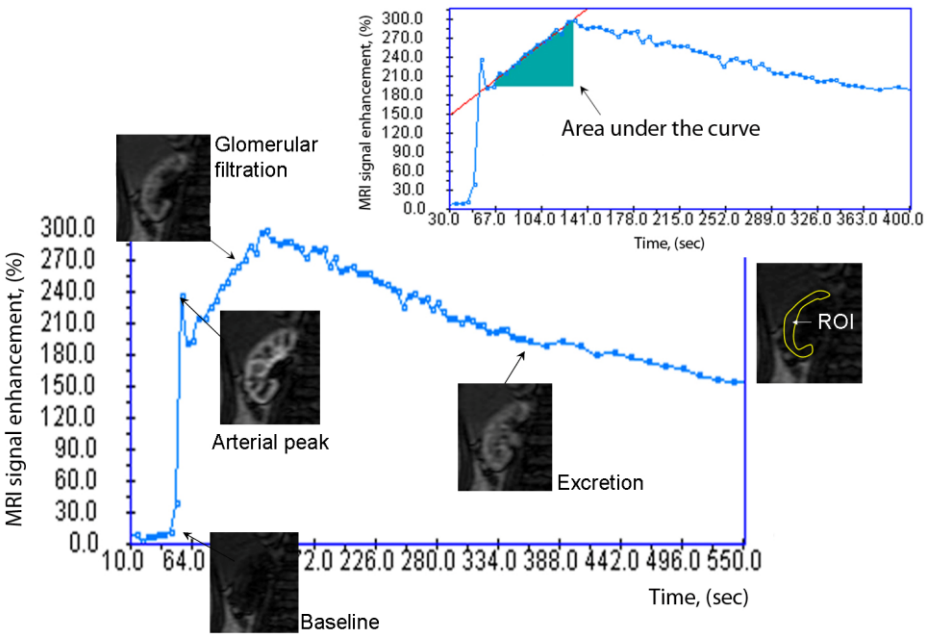
3.1. Криви на сигнален интензитет - време

Динамичната, контрастна магнитнорезонансна урография се използва за генериране на криви на сигнален интензитет-време от селектирани от изследващия области на интерес (Region of interest - ROI). Практикуваната от различните автори динамична МР секвенция трае десет и повече минути. През първите три минути на

дадена динамична МР урографска секвенция целяща генериране на криви на сигнален интензитет – време аквизициите се повтарят непрекъснато, след което се скенира чрез нарастващи интервали до около дванадесета- тринадесета минута след инжектиране на контрастното средство. При някои наши пациенти използваме съкратени времена за тези секвенции с цел намаляване времето за анестезия на децата. Генерираните криви сигнален интензитет време сме представяли графично на външни работните станции - GE Advantage Workstation ADW 4.0 и 4.4 , Siemens Leonardo. По-детайлни криви сме анализирали визуално, като допълнение към останалите параметри чрез използваните от нас софтуерни програми за функционален анализ на МР урографии - CHOP-fMRU, "Children's Hospital of Philadelphia functional MR urography" и ImageJ MR urography софтуер.

a)





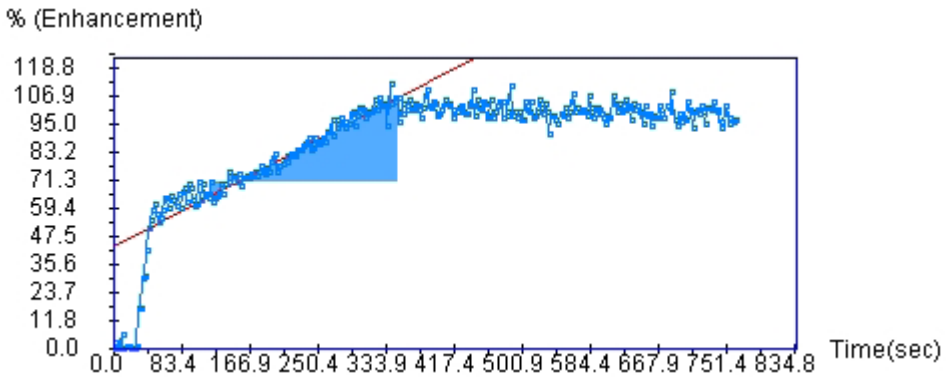
б)

Фигура 38. Криви на сигнален интензитет-време на нормален бъбрек при използваните от нас софтуери за функционален анализ на динамичните МР урографии - CHOP-fMRU (а) и ImageJ (б).

При селектиране на областите на интерес чрез упоменатите програми включваме максимално количество от паренхима на бъбреците (кортекс и медула) с изключване на уринарния тракт от анализа. Поради факта, че ROI включва определен брой паренхимни пиксели, като вероятност за неправилно измерване на сигналния интензитет сме наблюдавали парциален ефект и неправилна регистрация при сегментацията на бъбречния обем. Тези „грешки" успешно коригираме чрез ръчно/мануално очертаване на контурите на органа. Графиката, която получаваме се нарича паренхимна реноrрама и тя показва разпределението на относителния сигнален интензитет (enhancement percentage) във времето. Важно условие за генериране на описаните криви е наличието на нативни аквизиции – при нашия протокол броя нативни аквизиции е обикновенно 6-8 – които ни служат за „маска" и с тях целим да намалим съотношението сигнал : шум. Аналогичен брой (седем)

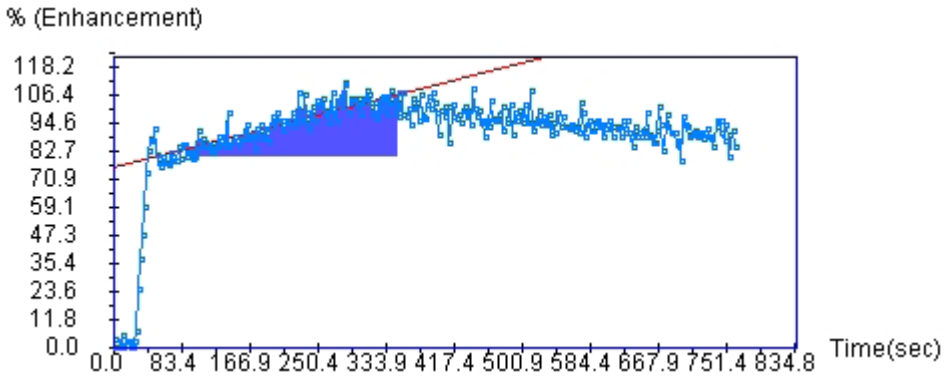
преконтрастни аквизиции съветват да се използват и привържениците на CHOP-fMRU.

а)



Крива на гломерулна филтрация на десния бъбрек

б)

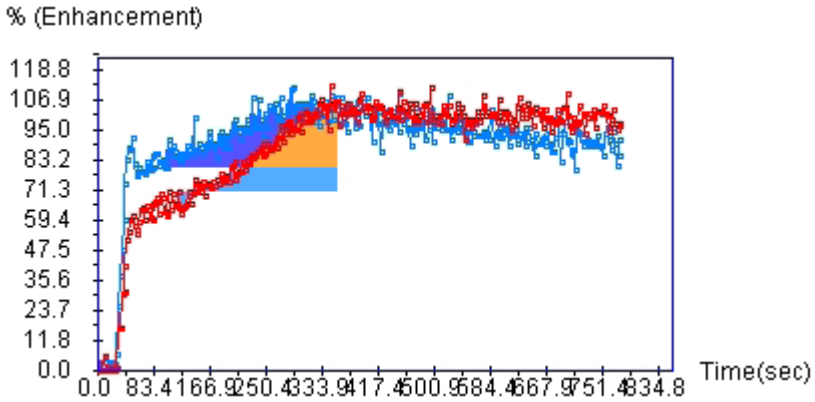


Крива на гломерулна филтрация на левия бъбрек

Фигура 39. Криви на сигнален интензитет-време при начална хидронефроза I степен на десен бъбрек (а) и нормален ляв бъбрек (б), при използване на ImageJ.

Сумарно схематично представяне на двете криви и функционалните параметри, получени чрез ImageJ софтуер са представени на долната фигура.

а)



Криви на гломерулна филтрация на двата бъбрека - десния бъбрек (в червено) и на левия бъбрек (в синьо)

б) Функция на бъбреците:

Right AUC:1680	Left AUC:1857
First Point (s): 119.0	First Point (s): 119.0
Last Point (s): 350.0	Last Point (s): 350.0
Interval (s): 231.0	Interval (s): 231.0
Right Slope: 0.1743	Left Slope: 0.0865
Right Kidney	Left Kidney
Volume (ml): 437 (%): 44 Renogram Area (%): 47 Renogram Area + Volume (%): 42	Volume (ml): 546 (%): 56 Renogram Area (%): 53 Renogram Area + Volume (%): 58

Фигура 40. Сумарно представяне на генерираните криви на сигнален интензитет-време за двата бъбрека, от необструктивен тип при използване на ImageJ. Налице е известна асиметрия в кривите на двата бъбрека, представени за десния бъбрек в червено и за левия бъбрек – в синьо (а). Оценката на площта под кривата(„Area Under the Curve” –AUC) се базира на еднакви времеви точки /”time points”/. Функционалните параметри се представят в табличен вид (б).

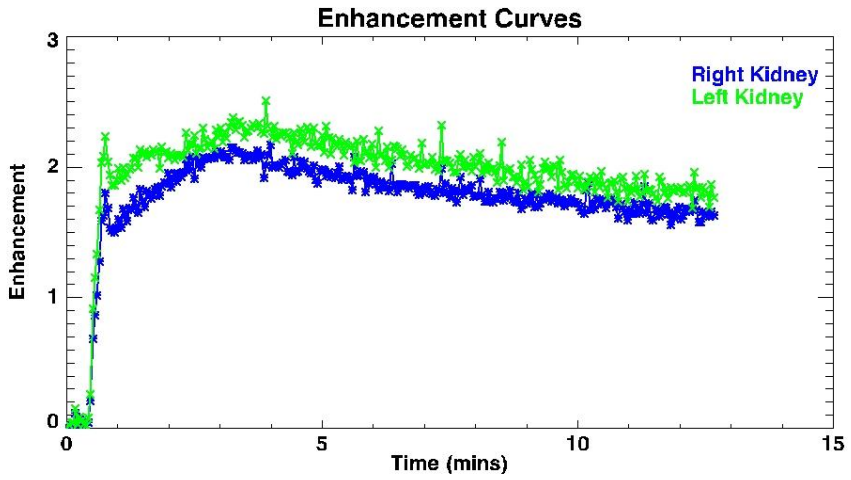
При нормални бъбреци – /виж. ляв бъбрек на посочената фигура/ - паренхимната ренограма обикновено се състои от три последователни фази. Първият пик (артериален пик) отразява първоначалното преминаване (first pass) на контрастното средство през бъбречното съдово русло. Втората фаза, т.нар.

„filtration slope" – наклона на филтрацията започва след слаба депресия и трае около 1-3минути [Bokacheva et al., 2007]. Този сегмент от кривата отгговаря на повишаването на концентрацията на гадолиний в медулата в резултат на гломерулна филтрация на тубулна реабсорбция на вода. Сигналният интензитет през тази фаза нараства до момента, в който тези два феномена надвишават екскрецията на гадолиний в колекторната система. Именно този сегмент от кривата се използва за калкулиране на функцията на бъбрека при бъбречната сцинтиграфия и динамичната МР урография. Заслужава си да отбележим, че gadolinium-diethylene triamine pentaacetic acid (DTPA) е контрастното средство с най-близка на 99mtechnetium-DTPA фармакокинетика, въпреки наскоро публикувани различия във тяхната фармакокинетика при възрастни пациенти [Taylor et al., 1997; Teh et al., 2003]. В нашето проучване ние потвърждаваме по-кратката продължителност на втория сегмент от кривата при МР урография (118±36sec.) в сравнение с бъбречната сцинтиграфия (191±56sec.) според цитираните стойности от литературни данни. Третата фаза представлява бавен обратен наклон /понижаване/ н кривата, което е отражение на елиминирането на контрастното средство в колекторната система по време на екскрецията. Тя води началото си от точката на равновесие с изравняване на филтрацията и екскрецията. Ние подкрепяме въз основа на нашите изчисления твърдението на Dacher и други изследователи, че площта под кривата, отразяваща гломерулната филтрация - от васкуларния пик, до периода на изравняване между филтрация и екскреция- отразява най-обективно бъбречната функция [Vivier et al., 2010a]**.**

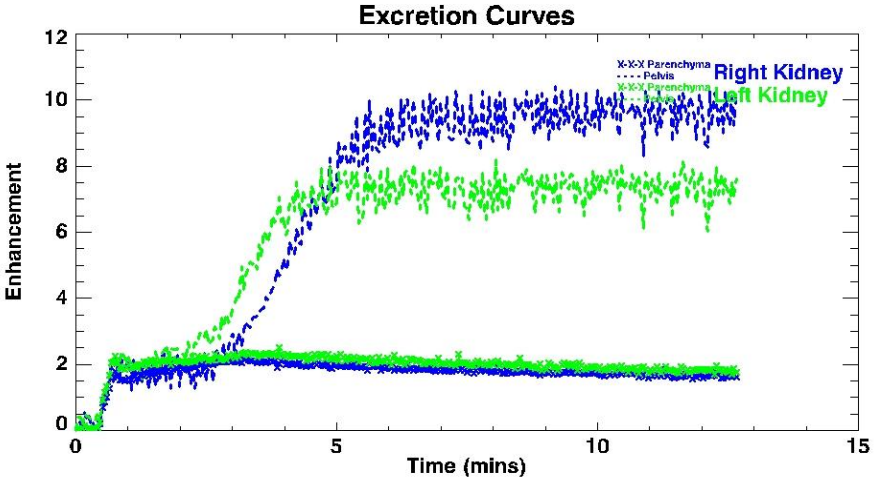
Всички времена и интервали за определяне на площта под кривата трябва да бъдат еднакви за двата бъбрека. С помощта на описания софтуер ImageJ определените времеви интервали на даден бъбрек автоматично се предават върху кривата на другия бъбрек.

Кривите на сигнален интензитет-време, отразяващи промяната на сигналния интензитет във времето сме представили и сравнили схематично и въз основа на CHOP-fMRU софтуера. На фигура 41 е представен същия пациент с нормален ляв бъбрек и начална хидронефроза Iстепен на десен бъбрек, при използване на CHOP-fMRU софтуера.

а)



б)



в)

	Right Kidney	Left Kidney
1. CTT	X	X
2. RTT	X	X
3. TTP	3min(s) 56sec(s)	3min(s) 51sec(s)
4. Whole Volume(mL)	X	X
5. Parenchymal Vol(mL)	5.023mL	5.671mL
6a. vDRF	46.97%	53.02%
6b. pDRF	-NaN%	-NaN%
6c. vpDRF	-NaN%	-NaN%
7. Difference vDRF pDRF	NaN%	NaN%
8. Patlak(mL/min)/mL	0.00000	-NaN
9. BSA Patlak(mL/min)/mL	0.00000	-NaN

…….

Фигура 41. Криви на сигнален интензитет-време (а), кривите на екскреция (б) и част от функционалните параметри в табличен вид (в) при същия пациент при използване на CHOP-fMRU софтуера. В зелено е отразена кривата на левия бъбрек, в синьо- тази на десния бъбрек.

При сравняването на кривите, получени чрез двата софтуера при дадения пациент установихме наличие на асиметрия в кривите на двата бъбрека, като кривата на десния бъбрек е с по-ниска точка на еквилибриум между филтрация и екскреция, съответно площта под кривата отразяваща гломерулнаата филтрация е по-малка за десния бъбрек в сравнение с левия. Типът получени криви са от необструктивен тип и кореспондират с ниската степен на хидронефроза на десния бъбрек.

3.2. Транзитни времена

Изчисляването на бъбречното транзитно време (renal transit time – rTT) в sec. с помощта на прилаганите от нас софтуерни програми на базата на динамичната МР урография ни улеснява в окончателната оценка на хидронефрозата и обструкцията. Jones R (2004) дефинира бъбречното транзитно време като времето за преминаване на контрастното средство от бъбречния кортекс до проксималния уретер [Jones et al., 2004]. Бъбречното транзитно време представлява разликата във времето между отделните аквизиции и се влияе както от паренхимната екскреция, така и от дренажа в уретера. То се използва за да се класифицира бъбречния дренаж като обструктивен, необструктивен или противоречив. При rTT по-малко от 245sec. липсва обструкция. При време по-голямо от 490sec. най-вероятно са касае за обструктивни системи. В диапазона време между 245sec. и 490sec.данните се противоречиви и се извършват контролни измервания в кратки интервали за оценка на бъбречната функция. Изчисленото от нас бъбречно транзитно време е относително точно, т.к. знаем времето и продължителността на всяка обемна аквизиция и оттам, времето на контрастиране на кортекса и времето на

контрастиране на уретера, които определяме визуално от образите. Бъбречното транзитно време представлява разликата между тези две времеви точки.

Нашият опит потвърждава твърдението на Koff SA (2005), според което различни фактори, като напр. обема и степентта на дилатация на бъбречното легенче и анатомията на пиелоуретералния сегмент влияят на това транзитно време [Koff et al., 2005]. Нормални стойности на бъбречното транзитно време (rTT) не сме срещали при наши пациенти с хидронефроза. Ние не разглеждаме изолирано бъбречното транзитно време, а го оценяваме като един от многото параметри, използвани в оценката на нашите пациенти в детска възраст с хидронефроза. Според нашите наблюдения изчисляването на rTT има смисъл само в случаите с изцяло контрастиран пиелон в комбинация с по-дорзално разположение на пиелоуретералния сегмент. В някои случаи сме наблюдавали липса на контраст в проксимален уретер и наличие на ниво урина-контраст поради ориентирани напред пиелоуретрални сегменти или незавършена ротация на бъбрека. Считаме, че за идентифициране на колекторните системи, класифицирани като обструктивни, при които е налице риск за прогресивно нарушаване на бъбречната функция са необходими бъдещи разработки.

Каликсното транзитно време (cTT) е времето, необходимо за преминаване на контрастното средство от бъбречния кортекс до първоначалното му появяване в чашките [Grattan-Smith et al., 2008a; Grattan-Smith et al., 2008b]. Времето за контрастиране на чашките също сме изчислявали автоматично с описаните софтуерни продукти, чрез определяне на една и съща начална точка за двата бъбрека. Опитите за изчисляване на това време на базата на продължителността на аквизициите и интервалите между тях при отделните динамични секвенции е било доста по-времеемко. Каликсното транзитно време отразява промените в паренхимната фаза на контрастната уродинамика и сме го категоризирали като симетрична, ускорена или забавена от абнормната страна.

Считаме този параметър с ограничено приложениие при двустранна патология. Би било интересно и полезно в перспектива изготвяне на бъдещи разработки, позволяващи количествена оценка на каликсното транзитно време в зависимост от възрастта на пациента и патофизиологичното състояние.

Нашите резултати показват, че между CHOP –CTT–R и ImageJ –CTT–R, CHOP –CTT-L и ImageJ –CTT-L, CHOP –RTT–R и ImageJ –RTT–R, CHOP –RTT–L и ImageJ –RTT–L не съществува статистически значима разлика, $p>0,05$. Заключението, което можем да направим е, че не съществува разлика при изчисляване на стойностите на съответните каликсни и бъбречни транзитни времена с единия и другия софтуер.

Между CHOP –CTT–R и CHOP –RTT–R, CHOP –CTT-L и CHOP –RTT–L, ImageJ –CTT–R и ImageJ –RTT–R, ImageJ –CTT-L и ImageJ –RTT–L съществува статистически значима разлика, $p.< 0,01$. Данните показват, че винаги средното бъбречно транзитно време е по-продължително от средното каликсно транзитно време.

3.3. Бъбречни паренхимни обеми при преценка на функцията

Измерването на бъбречния обем е основна част от MP урография що се касае определянето на диференцираната бъбречна функция [Grattan-Smith et al., 2003; Riccabona et al., 2005; van den Dool et al., 2005]. Riccabona и съавт. (2004) и Grattan-Smith и съавт. (2003) установяват наличието на корелация между отношението на бъбречният обем с относителната бъбречна функция [Grattan-Smith et al., 2003; Riccabona, 2004].

Тази задача е трудна за изпълнение без наличие на специализиран софтуер. Първоначално сме измервали обема на базата на мануално очертаване на контурите на бъбрека при реконструкции на3D обемна секвенция на самата работна станция, времеемка задача, която ни ангажира станцията за сравнително дълъг период от време. Обемите произлизат от изброяване на вокселите, които ги изграждат. Броят воксели от последователни DICOM образи се компилират за да се получи крайния бъбречен обем в милилитри. За измерването на обемите с помощта на ImageJ софтуера можем да избираме между мануално и полу-автоматично сегментиране. Ние не използваме рутинно мануалната сегментация, поради дългото време – обикновено между 5 и 20минути – необходимо за изключване на пиелокаликсната система. При наличие на добра контрастна разделителна способност между

бъбречния паренхим, уринарния тракт и съседните структури ние използваме семи-автоматизирано сегментиране на образите [Vivier et al., 2008]. Добрият контраст между гореспоменатите структури се постига чрез T1 секвенция с допълнително подтискане на сигнала на мастната тъкан осъществена в края на екскреторната МР урография чрез допълнително инжектиране на ниска доза гадолиний (0,05 mmol/kg). Ние избягваме повторното инжектиране на гадолиний, особено при деца, поради данните, касаещи системната нефрогенна фиброза. Добър компромис за избягване на ефекта на парциален обем е използвнето на дебелина на среза 4мм. с каквато ние провеждаме динамичните 3D скенограми.

При този тип сегментация отново задължително условие е изключването на пиелоклиикснata система от паренхимната зона на интерес. Възможността за мануална корекция по всяко време използваме при нужда. При нашите изследвания споделяме относителните недостатъци на тази техниика като по-слабата резолюция на динамичната секвенция, ограничената възпроизводимост и тенденцията за подценяване на обема на бъбреците при слабо функциониращи системи [Grattan-Smith et al., 2008a]. Аналогични резултати постигаме и при измерване на бъбречния паренхимен обем с CHOP-fMRU. С него сме в състояние да измерваме и общия бъбречен обем, включващ пиелокаликсната система, което е от ограничено значение при наличие на паренхимния обем. Нашите резултати от проведения статистически анализ на бъбречните паренхимни обеми демонстрират липсата на статистически значима разлика, $p>0,05$ между CHOP-Volume-R и Image J-Volume-R, както и между CHOP-Volume-L и Image J-Volume- L. Достоверността на измерванията на обемите с различните софтуерни програми е идентична.

3.4. Оценка на диференцираната бъбречна функция

Оценката на диференцираната бъбречна функция може да се осъществи по два начина. Най-точен е методът, който ние използваме, базиран на отношението на бъбречния паренхимен обем на двата бъбрека. Алтернативни модели определят диференцирааната бъбречна функция от динамичните контрастно усилени T1-секвенции, чрез сравняване на площта под кривите или чрез метода на Ruthland-

Patlak. Уместно и за предпочитане е комбинация от тези методи, като при всички анализирани пациенти ние се стремим да прилагаме и двата метода за максимална информативност и съпоставяне на резултатите от тях.

Чрез МР урографията измерваме диференциалната бъбречна функция (DRF) по два начина: 1.обемна диференциалната бъбречна функция (vDRF) и 2.Patlak DRF (pDRF). Обемната диференциална бъбречна функция - Volumetric differential renal function (vDRF) представлява относителния обем на контрастиращ се бъбречен паренхим над определен от изследващия праг и се счита за функционалната бъбречна маса. Определя се времето за максимално контрастиране на всеки бъбрек. Обемната диференциална бъбречна функция може да се конвертира в проценти /от 100% / по следните формули:

$$vDRFR = 100\%*[VolR/(VolR + VolL)]$$

$$vDRFL = 100\%*[VolL/(VolR + VolL)\ ]$$

(Vo l = обем; R = десен и L = ляв бъбрек)

Диференцираната бъбречна функция на базата на стойностите на Patlak - Patlak differential renal function (pDRF):е потенциален индикатор за степента на гломерулна филтрация и представлява функционален параметър за единица обем. Стойностите на Patlak се преизчисляват в проценти /от 100% / по следните формули:

$$pDRFR = 100\%*[\ PR/PR + PL]$$

$$pDRFL = 100\%*[PL/PR + PL]$$

(P = стойността на Patlak; R = десен и L = ляв бъбрек)

До настоящия момент, при МР урография в детската възраст методът на Ruthland-Patlak може да се използва за калкулиране на гломерулната филтрация.

Диференцираната бъбречна функция на базата на стойностите на Patlak (pDRF) е по-полезен параметър за крайния анализ, отколкото абсолютната стойност на Patlak [Jones et al., 2008].

Стойността на Patlak нараства с възрастта и уголемяването на размерите на бъбреците и може да бъде проследна последователно след хирургична или друг тип интервенция. Абсолютната стойност на Patlak може да бъде коригирана по различен начин според измерваната площ (BSA) според Sharkey I и сътр.(2001) [Sharkey et al., 2001]. Относителната стойност на Patlak може да бъде съставена за всеки милилитър от бъбречния паренхим Tsushima Y и сътр. (2001) [Tsushima et al., 2001]. Тази стойност отразява работоспособността на бъбрека и може да се използва в оценката на компенсаторна хипертрофия. Стойността на Patlak/ml. може да бъде нормална или повишена при деца с единствен функциониращ бъбрек при нормални BSA Patlak стойности [Brenner & Mackenzie, 1997]. Контролни проследявания след нефректомия извършени от Brenner и сътр. (1996) показват, че за компенсация на загубата на обем, бъбрекът увеличава работоспособността си и стойността на Patlak/ml [Brenner et al., 1996]. Увеличаването на GFR се постига по няколко механизма: чрез увеличаване на гломерулната филтрация на всеки един нефрон поотделно за всички нефрони, чрез ангажиране на неизползваеми нефрони, като по този начин общият брой нефрони, продуциращи урина нараства или комбинация между тези и други механизми. При новородени също е възможно да се оцени бъбречната функция и да се калкулира стойността на Patlak с помощта на MP урография.

При проведеният от нас сравнителен анализ, касаещ процентното разпределение на диференцираната бъбречна функция, измерена чрез двата софтуера и при нуклеарномедицинското изследване, констатираме, че стойностите на обемната диференцирана бъбречна функция не зависят от избрания софтуер за анализ. Стойностите на процентно разпределение на функцията на двата бъбрека са еднакви, изчислени както с CHOP-fMRU и ImageJ, така и чрез нуклеарномедицинските методи.

Чрез описаните горе софтуерни програми цялостният процес на обработка на МР урографията отнема между 20 и 30минути Бъбречната сегментация е най-времеемката, особено при използване на мануална сегментация в случаите на тежка хидронефроза. В нашият случай средната продължителност на анализа е сравнително идентична и с двете програми - чрез CHOP-fMRU отнема 22 минути, а чрез ImageJ – 20 минути на пациент. Тази продължителност е съпоставима с времетраенето на анализа от литературните данни [Khrichenko & Darge, 2010; Vivier et al., 2010a]. В нашето проучване, оценката на диференцираната бъбречна функция от динамичното изследване е изчислена независимо от двама опитни рентгенолози -"inter-observer agreement" - с много висок процент на съвпадение (*kappa*-коефициент > 0.90) при приблизително еднакво времетраене на анализ при всеки един от двамата (съпоставимост на експертността).

Съвпадението във визуалната оценка на генерираните криви на сигнален интензитет – време при всеки един от двамата изследователи чрез CHOP-fMRU и ImageJ е над 90%.

Описаните и приложени от нас технически иновативни софтуерни програми за функционален анализ допринасят за дискусията относно начините за правилно изпълнения на МР урография при децата. Докато приносът на МР урографията в анатомичната оценка на уропатиите е добре известен, то приносът и при функционалната оценка е донякъде противоречив, поради липсата на пълен консенсус относно как да провеждаме функционалната МР урография, какви секвенции да използваме, кога да инжектиране контрастното средство. Днес се знае, че всеки риск е необходимо да бъде сведен до минимум, че не всички гадолиниеви хелати могат свободно да се инжектират при деца, че седирането също трябва да се ограничава и да се осъществява оптимално, че катетеризирането на пикочния мехур трябва са се извършва селективно. И това не е краят на пътя ни. Всички данни трябва да са правилно валидирани и е необходимо тясно сътрудничество със специалистите по нуклеарна медицина за потвърждаване на нашите находки. С тези наши проучвания ние не можем да поставим финалната точка, а напротив – те са отправна посока към бъдещи, още по-задълбочени

дискусии от страна на педиатричното рентгенологично съсловие относно индикациите за МР урография.

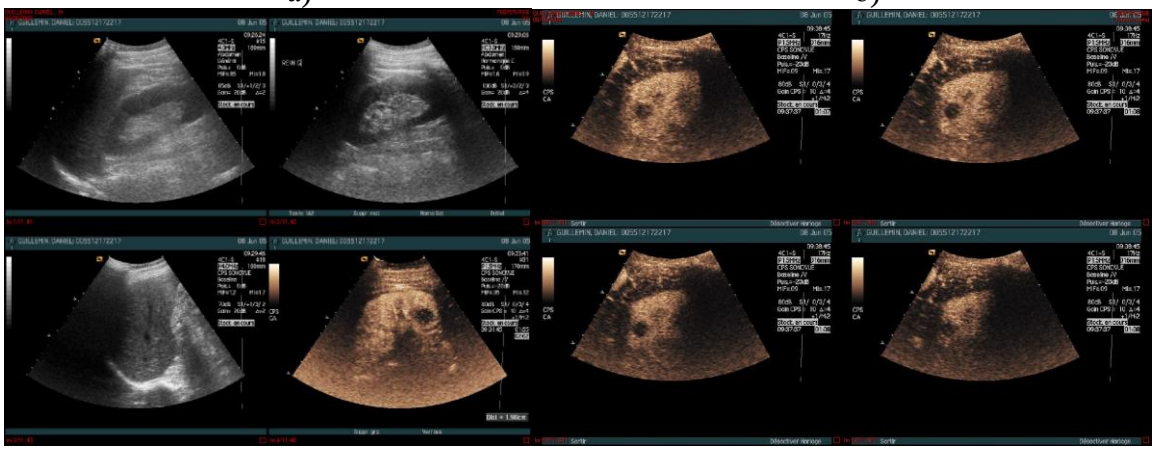
4. Компютърна томография, контрастно усилена ехография и пренатален магнитен резонанс

Допълнителните образни изследвания имат потвърдителен характер на МР урографията, но понякога и самостоятелно допринасят за определяне на окончателната диагноза. Проведеното УЗ изследване с инжектиране на SonoVue, Bracco при трима наши пациенти в детска възраст представлява алтернатива, но понякога го използваме и като допълнение на МР изследването, както и в случаите на проследяване при дадена диагноза. Откритите от нас при това изследване метастази на бъбреците, травма на бъбрека с формиране на посттравматична колекция и аортовенозна фистула и руптура на трансплантиран бъбрек с изтичане на контраст илюстрират потенциални индикации за провеждане на този съвременен, също нелъченатоварващ, алтернативен метод за диагностика на урогениталната система при децата. Редица автори тепърва формулират критерии за прилагане на контрастноусилената ехография в рутинната практика [Darge, 2010; Darge et al., 2011a]. Нейните предимства се дължат и на техническия напредък на апаратурата, а именно многообразието от трандюсери (2-18MHz), цветната Doppler сонография и използването на “harmonic imaging”, предоставящи образи с висока разделителна способност. Постепенно се налага и приложението на три-дименционалната ултразвукова образна диагностика в детската възраст особено в диагностиката на хидронефрозата, виртуалната цистоскопия, както и урогениталните малформации и 3D ултразвуковата ангиография [Riccabona, 2011] Микционната уросонография - voiding urosonography (VUS) се състои в интравезикално изпълване с УЗ контрастно средство – US contrast agent (USCA) при диагностиката на везикоуретералния рефлукс. Предимствата на метода са липсата на йонизираща радиация и безопастността при сравнима или по-висока чувствителност от директната радионуклидна цистография – direct radionuclide cystography (DRNC) и микционната цистоуретрография – voiding cystourethrography (VCUG) [Darge, 2010; Darge et al., 2011b]. Важни условия за оценката на нормалните варианти и патологията е добре хидратираното дете, с адекватно

изпълнен пикочен мехур и необходимостта от познаване на възрастово-обусловените УЗ промени на урогениталния тракт в педиатрията.

Случай 9. УЗ изследване с контрастно усилване може да се използва самостоятелно в уродиагностиката. Представяме типичен пример на контрастно усилена ехография при 17 годишно момче с метастази на двата бъбрека. Използван е 1,5MHz трансдюсер и 5ml. разтвор на SonoVue, Bracco

а) б)



Фигура 42. Метастази на десен бъбрек (а) и на ляв бъбрек (б) при контрастно усилена ехография с SonoVue, Bracco.

Случай 10. В определени случаи прилагаме контрастно усилена ехография като допълнение към друго образно изследване. В конкретния пример при 16 годишно момиче е налице руптура на трансплантирания бъбрек с изтичане на контрастно средство, което демонстрираме едновременно при компютъртомографското изследване и при УЗ изследване с инжектиране на SonoVue, Bracco.



Фигура 43. Компютърна томография (MIP и VR образи) и контрастно усилена ехография с SonoVue, Bracco при 16 годишно момиче с руптура на трансплантиран бъбрек.

КТ урография е ценен метод в уродиагностиката при възрастни, като приложението му в педиатричната практика е подчинено на принципа на ALARA; с адаптиране на лъчевата доза и количеството контрастна материя към теглото на пациента [Наумов, 2008]. Ние ограничаваме употребата на КТ урография при деца освен при контраиндикации за МР урография, отказ от страна на родителите или в допълнениие към МР изследването.

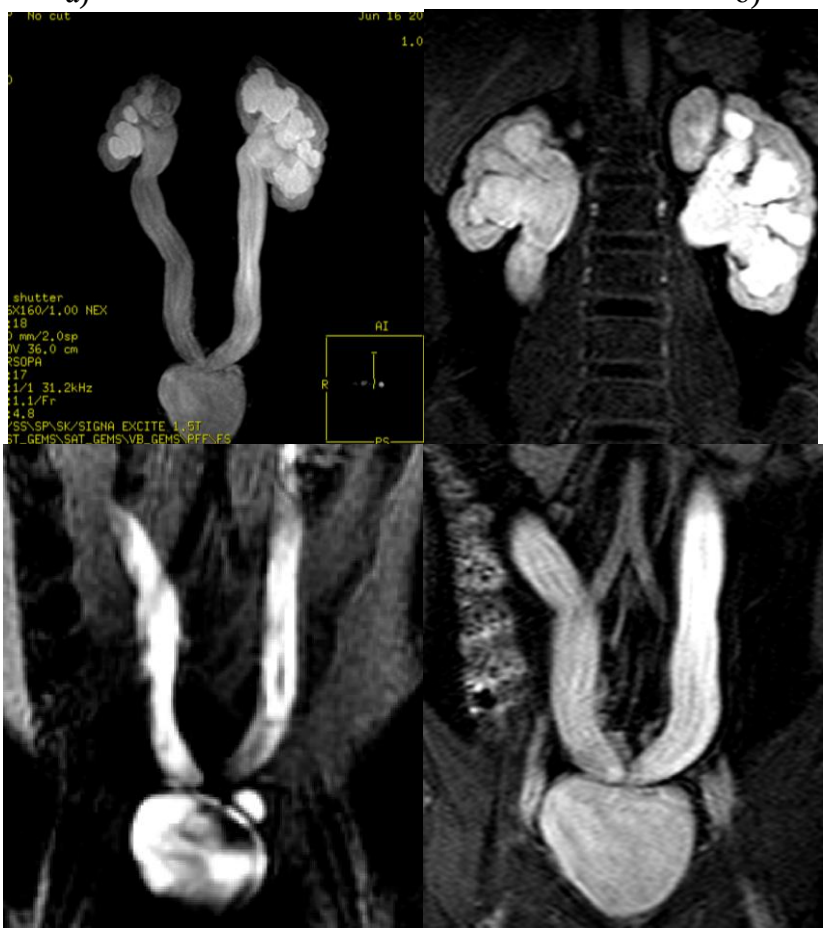
Ултразвуковото изследване и магнитнорезонансното изследване на фетуса с цел пренатална диагностика на урогениталните аномалии е предизвикателство за педиатричниите урорентгенолози и съдържа огромен потенциал за приложение [Toiviainen-Salo et al., 2004]. Нашият инициален опит в това направление затвърждава интереса ни към тези иновативни методи на ранна диагностика при феталната урогенитална патология.

5. Постоперативна МР урография

Лечението на редица състояния и заболявания на пикочоотделителната система при децата е оперативно. В нашата група пациенти, най-често се налагат оперативни интервенции върху бъбрека – (43%), последвани от операции върху пикочния мехур (38%) и др. Аномалиите на пиелоуретералния сегмент („конгенитална хидронефроза") морфологично се представят с дилатация на пиелокаликсната система. Знае се, че първоначално инсуфициират шийките на чашките, които впоследствие дилатират, като папилите им се изглаждат. Ехографският и магнитнорезонансният морфологичен образ е идентичен при това състояние. Повечето експерти препоръчват консервативна терапия в случаите на хидронефроза при децата, с чести контролни изследвания и прилагане на хирургично лечение при намалена бъбречна функция [Csaicsich et al., 2004; Eskild-Jensen et al., 2005; Peters, 1995] Леките форми на хидронефроза – 1-ва и 2-ра степен се оставят за УЗ наблюдение, докато при 3-та, 4-та и 5-та степен се предлага реконструктивна операция, пиелопластика или уретеро-цисто-неостомии (UCNS), като при някои деца като първи етап от лечението се налага перкутанна нефростома [Josephson et al., 1993]. Прогнозата при децата, оперирани за конгенитална хидронефроза зависи от това дали процесът е двустранен, от степента на хидронефрозата и от сроковете на оперативно лечение [Dmitriakov, 1993].

Случай 11. Кърмаче на 10 месеца с многократни репозиции на уретерите. Персистенцията на двустранната хидронефроза в съчетание с хидроуретери детайлно се изобразява на представените MIP образи на екскреторна МР урография

а) б)



в) г)

Фигура 44. 3D MIP образи на екскреторна МР урография при 10 месечно кърмаче с многократни репозиции на уретерите. Персистираща двустранна хидронефроза (а,б) и хидроуретери (в,г). Дивертикул на пикочния мехур (в).

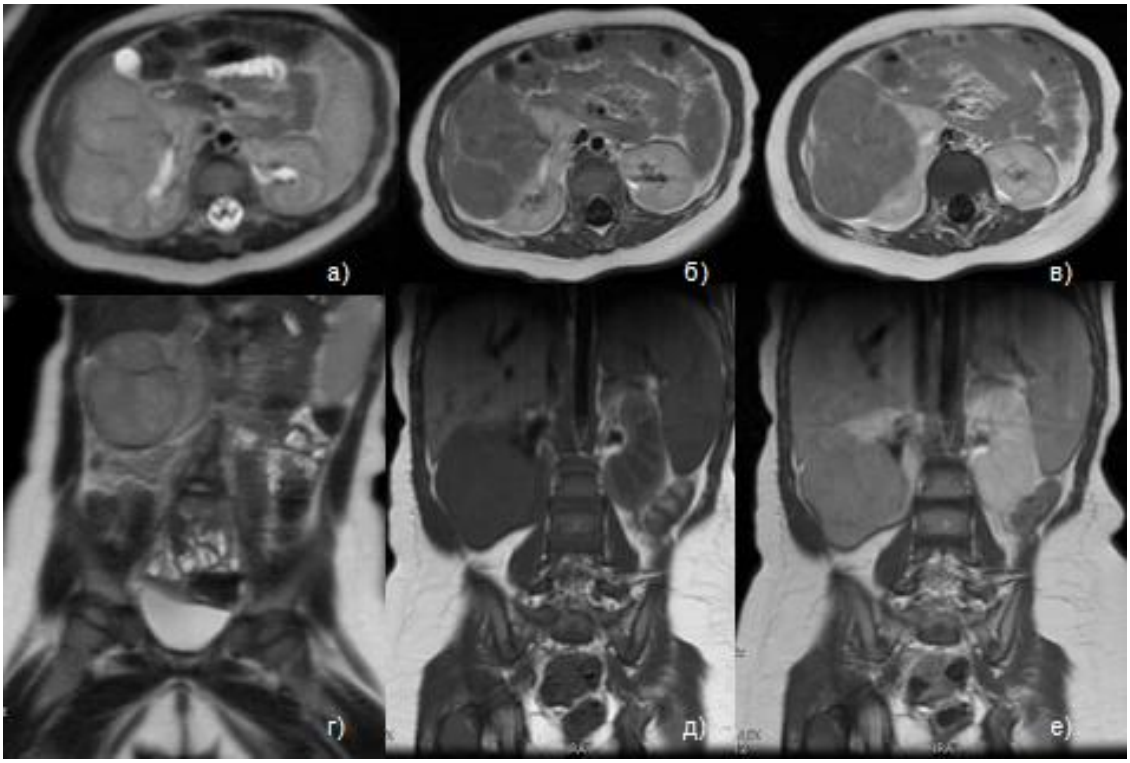
Проведените интервенции върху пикочния мехур, в частност уретеро-цисто-неостомии (UCNS) при момчетата са сигнификантно повече от тези при момичетата (65%). Като причина за това може да се приеме по-сложното ембрионално развитие на долните пикочни пътища при момчетата, което има отношение към генезата на мегауретерите, в частност към двустранните и форми. Честотата на конгениталната хидронефроза – двустранна, левостранна, десностранна е в унисон с литературните данни – в нашия материал най-често се срещат левостранните форми - 44%, последвани от десностранните локализации - 37% и двустранните форми - 19%. Минков обобщава данните съответно 50%, 41% и 9% [Минков, 2004]. Конгениталният мегауретер, в нашата група, сме

наблюдавали в 43% вляво, в 32% вдясно и в 25% двустранно. Други автори съобщават различна честота: най-висок процент за двустранните форми – 43%, последвани от левостранна локализация – 36% и двустранно – 21% [Минков, 2004]. Децата с мегауретери по-големи от 2-ра степен подлежат на оперативно лечение. Оперативната интервенция се състои в резекция на патологичната, терминална част на уретера и реимплантацията му отново в пикочния мехур по антирефлуксен начин – уретеро-цисто-неостомия. Оперативните техники са разнообразни, всяка има своите индикации и приложение. Най-често срещаното придружаващо мегауретерите заболяване е везикоуретералния рефлукс, който се среща по данни от литературата в около 20% от случаите, при нашите пациенти този процент е 25%. По-голям е процентът и на оперираните момчета, в случаите с асоциация с везикоуретерален рефлукс (ВУР). От седемте случая на оперирани деца с везикоуретерален рефлукс (5 момчета и 2 момичета) проведената уретеро-цисто-неостомия елиминира наличния рефлукс в 86% от случаите, докато при 14% от тях отново е налице ВУР. Въпреки малката извадка, нашите данни са аналогични с данните от литературата [Dodat, 1994]. Например, при проведено още през 1983 год. и продължило 2 години проучване на оперативно спрямо консервативно лечение на везикоуретералния рефлукс при 96 деца е установено, че при 98% от оперираните няма рефлукс, а при 74% от случаите без операция рефлукса персистира, като реимплантацията на уретерите е била технически успешна в 97% от случаите [1983] При проследяването в пет-годишен период на същото проучване е установено, че при 98% от оперираните няма рефлукс [1987]. Данните от нашите собствени проучвания са съпоставими с горецитираните и при настоящето състояние на детската оперативна урология. Прогнозата при децата с конгенитални мегауретери, особено двустранните форми изключително много зависи от възрастта, при която се извършва дезобструктивната операция.

Новообразуванията на урогениталната система в педиатричната възраст са едни от най-често срещаните неоплазми след децата. При нашите пациенти сме използвали МР образна диагностика с цел да охарактеризираме и стадираме туморни формация или да разрешим двусмислени резултати от УЗ и КТ изследване, какъвто опит споделят редица автори [Ho & Choyke, 2004; Roy et al.,

2007]. По-редки случаи неоплазми, напр. съдържащите мастна тъкан бъбречни формации, често представляват диагностична дилема [Helenon et al., 1997]. Според Rohrschneider и съавт. чувствителността и специфичността на МР изследване надхвърлят тези на УЗ изследване при тумора на Wilms [Rohrschneider et al., 1998], който представлява 6% от неоплазмите в детската възрасти и 90% от бъбречните тумори при деца [Grundy et al., 2005].

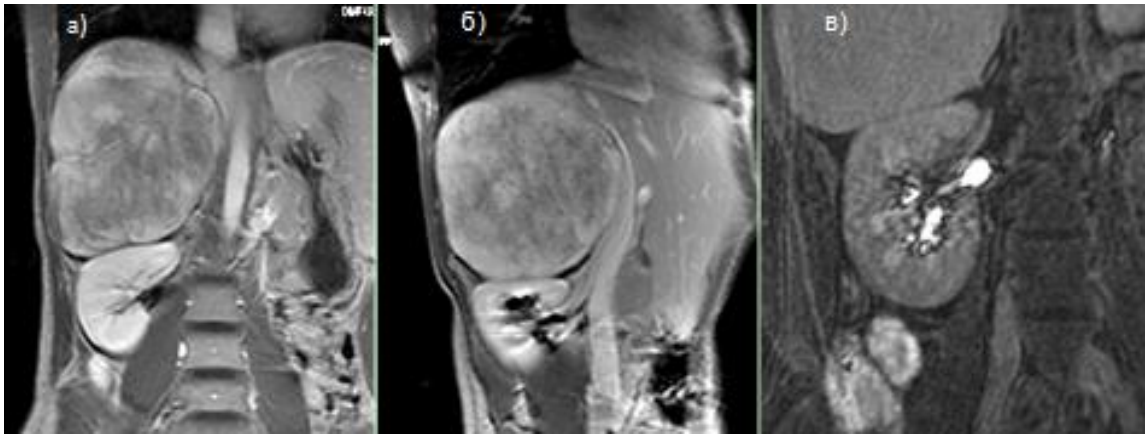
Случай 12. Тумор на Wilms вдясно при момиче на 1 година и 3 месеца. Предоперативно МР изследване на бъбреците.



Фигура 45. Десностранен тумор на Wilms при момиче на 1 година и 3 месеца. Аксиални и коронари Т2 секвенции (а,г), постконтрастни Т1 аксиални скенограми (б,в) и постконтрастни коронарни скенограми преди (д) и след (е) инжектиране на гадолиний.

В редица случаи ретроперитонеалните туморни формации също са обект на изследване чрез МР урография. **Случай 13.** В избрания пример представяме ретроперитонеален фиброзен тумор при 17 годишно момче. МР изследване ни предоставя пространствена анатомична ориентация и отлична визуализация на

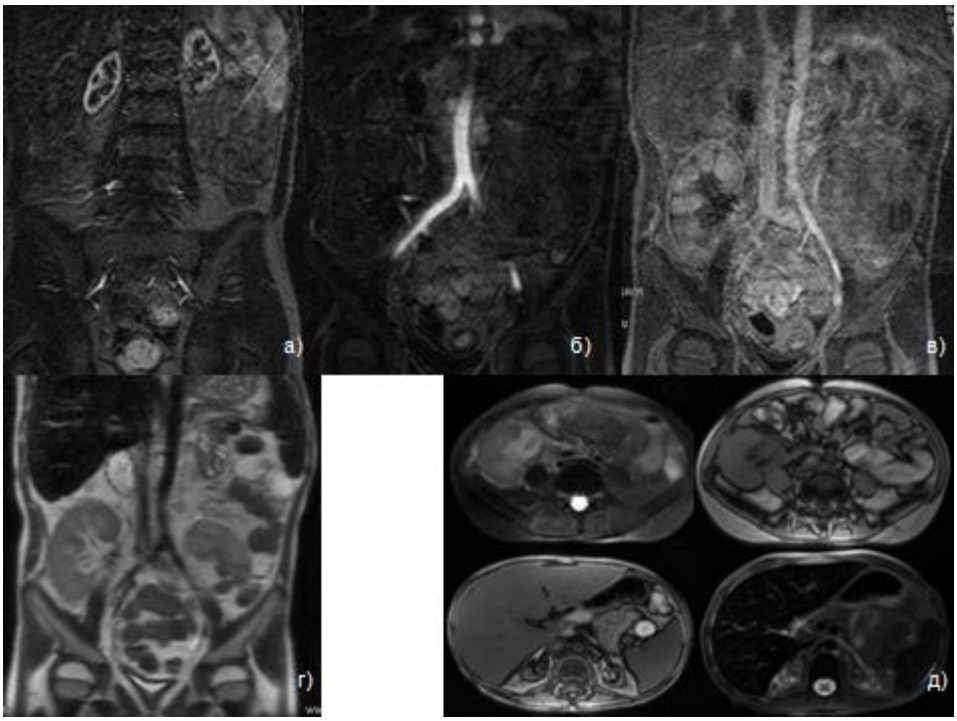
околните органи и структури, необходима за предоперативната оценка, като това предимство, вкл. и при парциалните нефректоми, е изтъкнато от редица автори [Avni et al., 2002; Brisse, 2005; Panuel et al., 1992; Riccabona et al., 2002]. Демонстрирана е компресията върху бъбрека и върху съдови структури.



Фигура 46. Ретроперитонеална Ту формация с компресия върху десния бъбрек – образи на динамична МР урография. Коронарна МР скенограма в артериална фаза на контрастиране (а), коса проекция във венозна фаза с компресия и върху долната празна вена (б) и коронарна равнина в екскреторна фаза (в).

МР диагностика е ценно средство и при проследяването на трансплантираните бъбреци. Наред с цветното доплерово изобразяване при перфузията на трансплантираните бъбреци [Hoyer et al., 1999], МР ангиография използваме като допълнително средство при различни съдови усложнения, като напр. стеноза на бъбречна артерия [Mutze et al., 1997]. Последната може да бъде оценена както с нативна, така и с контрастноусилена МР ангиография [Khoo et al., 2011].

Случай 14. Конкретен пример на използване на МР изследване и МР ангиография при 15 годишно момче с трансплантиран бъбрек по повод на хипопластични бъбреци и хронична бъбречна недостатъчност като допълнение към цветното доплерово УЗ изследване с оглед оценка на кръвоснабдяването на артерията на трансплантирания бъбрек.



Фигура 47. МР изследване и МР ангиография на трансплантиран бъбрек при 15 годишно момче с хипопластични бъбреци и хронична бъбречна недостатъчност. Коронарни образи на нативните бъбреци (а) и отделни фази на динамичната МР урография с изобразяване на бъбречната артерия на трансплантата (б) и късна артериална фаза на МР ангиография (в). Статичната МР урография демонстрира трансплантирания бъбрек в дясната илиачна фоса в коронарна проекция в Т2 времената на скениране (г) и аксиални образи на последния и на нативните бъбреци в Т2 и Т1 Dual-Echo – out-of-phase секвенции (д).

Съвременния подход в педиатричната оперативна урология е насочен към интервенционалните урорентгенологични процедури с акцент върху нефростомата, перкутанната нефролитотомия, балонната пиелопластика и антеградното стентиране на уретера [Barnacle et al., 2011]. Съвременни данни повдигат въпроса необходима ли е рутинно постоперативната микционна цистоуретрография (VCUG) в случаите на везикоуретерален рефлукс [Kaye et al., 2011]. На този етап от развитие МР урография предоставя полезна оценка при обструктивните уропатии с предиктивна стойност, определяща децата –кандидати за оперативно лечение.

Бъдещо технологично развитие би изяснило патофизиологичната роля не само на урологичните проблеми, но и на заболяванията на самите бъбреци.

Ограничения и недостатъци на метода.

Важно е да се отбележат и ограниченията и недостатъците на метода, като високата му цена, достъп до апаратура и добре подготвени специалисти и необходимостта от седиране. Въпреки това, общата сума от конвенционалните методи често надхвърля стойността на магнитнорезонансната урография, т.к. обикновено са необходими повече от един образен метод при диагностиката на урологичните заболявания и състояния при децата. От друга страна, все още е необходима анестезия при някои деца за провеждане на сцинтиграфия, като същевременно продължителността на последната е по-голяма от тази на МР урографията. Поради възможността за оценка на част от урологичната патология единствено чрез магнитнорезонансна образна диагностика, нейните предимства надхвърлят недостатъците и [Riccabona, 2004; Riccabona et al., 2002].

6. Отразяване на резултата от магниторезонансната урография

Изготвянето на разчитане (report) на магнитнорезонансното урографско изследване е отговорна задача, съчетаваща информацията от различни параметри, водещи към цялостната оценка на бъбречната патология. Разчитането съдържа както анатомичната, така и функционалната преценка. Анатомичната част на описанието на резултата от магнитнорезонансната урография включва:

- Големина, размери и местоположение на бъбреците.
- Наличие или липса на кортикални или медуларни дефекти/цикатрикси.
- Степента на хидронефроза и идентификация на мястото на вливане в уретера.
- Броят и местоположение на реналните артерии, идентифицирането на аберентни такива и кръстосващи бъбречни съдове.
- Проследяване на уретера по цялото му протежение, вкл. вливането му в пикочния мехур.
- Аномалии на пикочния мехур.

Вродените малформации на бъбреците, като малротация, подковообразен бъбрек, споени или ектопични бъбреци лесно се идентифицират и тяхната анатомична и функционална преценка не представлява трудност. Дуплекс бъбреци могат да бъдат разделени на горен и долен уретер въз основа на добре отграничена кортикална колонка. Ектопично вливане на горнополюсния уретер е често срещано и може да се асоциира с обструкция и дислазия, а също така да бъде причина за инконтиненция. МР урографията е отличен метод за изобразяване на дистално вливане на уретера, като по-късни скенограми са необходими в случаите на лошо функциониращи системи.

При изготвяне на описанието на резултата при проведената магнитнорезонансна урография се включва и следната функционалната информация относно:

- Ренално транзитно време rTT (нормална, обструктивна, противоречива).
- Каликсно транзитно време cTT (симетрична,забавена, ускорена).
- Диференциална бъбречна функция - DRF (обемна, Patlak и разлика обемна-Patlak).
- стойност на Patlak съобразена с определена площ от тялото - BSA Patlak.
- стойност на Patlak за милиметър контрастиран бъбречен паренхим - Patlak/ml.
- Анализ на кривите на сигнален интензитет спрямо времето.
- МР нефрограми (забавена, плътна, неясна, случайна, набраздена).
- Медуларна концентрация.
- „Wash-out" на контрастната материя.

Функционалната и анатомичната информация се синтезират в формирането на крайната диагноза.

7. Нефрогенна системна фиброза

Препоръките на Европейското Дружество по Урогенитална Рентгенология (ESUR) изискват много предпазлива употреба на гадолиний в случаите на бъбречна недостатъчнист особено в детската възраст. При нашите пациенти стриктно сме спазвали препоръките, като абсолютна контраиндикация за употреба на гадолиний

са повишените стойности на креатинина и гломерулна филтрация под 30 ml/min/1.73m^2. При стойности на гломерулна филтрация между 30 и 60 ml/min/1.73m^2 показанията за провеждане на контрастна МР урография са били преоценявани и дискутирани индвивидуално за всеки пациент с нефролог. Независимо, че по-голямата част от описаните случаи са при възрастни, а и данните на случаи на NSF при липса на прием на гадолиний, пациентите /родителите им/ ни са информирани за риска и са подписвали информирани съгласия преди МР изследването. При пациенти с висок риск за развитие на NSF и в детската възраст сме използвали циклични гадолиниеви хелати поради тяхната по-голяма стабилност.

Въз основа на последните данни от литературата и най-съвременните проучвания бе разпространено писмо Изх. № 1015/31.01.2011г. на изпълнителния директор на Изпълнителната агенция по лекарствата относно прилагане на решението на Европейската комисия за промяна в информацията за употреба на всички контрастни средства за магнитно-резонансна образна диагностика, съдържащи гадолиний, във връзка с възникване на нефрогенна системна фиброза (НСФ). Комитетът за лекарствена продукти в хуманната медицина (CHMP) към Европейската агенция по лекарствата (EMA) разглежда проблема за връзката между употребата на контрастни средства за магнитнорезонансна образна диагностика, съдържащи гадолиний и риска от нефрогенна системна фиброза. На основание наличните доказателства към този момент CHMP прие следната класификация на контрастните средства за магнитно-резонансна образна диагностика съобразно степента на риск от развитие на НСФ.

Високо-рискови:

Omniscan (gadodiamide), OptiMARK (gadoversetamide), Magnevist (gadopentetic acid)

Средно-рискови:

Multi Hence (gadobenic acid), Primovist (gadoxetic acid), Vasovist (gadofosfeset)

Ниско-рискови:

Gadovist (gadobutrol), ProHence (gadoteridol), Dotarem (gadoteric acid)

Препоръките към медицинските специалисти целят свеждане до минимум на риска при употреба на контрастните средства за магнитно-резонансна образна диагностика, съдържащи гадолиний. За изпълнение на тази цел сме прилагали долуизброените мерки, касаещи основно високорисковите контрастни средства на базата на гадолиний:

- Всички пациенти трябва да бъдат проверявани чрез лабораторни тестове за наличие на увредена бъбречна функция преди да бъде приложен продукта. Особено важно е за увреждане на бъбречната функция да бъдат проверявани пациентите на възраст над 65 години.

- Употребата на високо-рискови контрастни средства за магнитно-резонансна образна диагностика, съдържащи гадолиний е противопоказана при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация, CFR< 30 ml/min/1,73m^2), в периоперативния период на пациенти, подлежащи на чернодробна трансплантация и при новородени.

При пациенти със средно увредена бъбречна функция (CFR< 30 - 59 ml/min/1,73m^2) и малки деца, трябва да се употребява еднократна, възможно най-ниска доза. Поне 7 дни след приема не трябва повторно да се прилагат контрастни средства за магнитно-резонансна образна диагностика, съдържащи гадолиний:

- кърменето трябва да бъде преустановено за поне 24 часа след прилагане.

- употребата при бременнни жени не се препоръчва с изключение на случаите, в които клиничното състояние на жената го налага.

- няма доказателства в подкрепа на започване на хемодиализа като средство за профилактика или лечение на НСФ при пациенти, които не са на хемодиализа.

- отлепващите се етикети за проследяване, които се намират върху флаконите/спринцовките/бутилките, трябва да се залепват в документацията на пациента, за да се регистрира точно наименованието на употребеното контрастно средство за магнитно-резонансна образна диагностика, съдържащо гадолиний. Използваната доза също трябва да бъде записвана в документацията на пациента.

Подобни, но по-малко строги препоръки касаят употребата на средно- и нискорисковите контрастни средства на базата на гадолиний.

Основна информация

Нефрогенната системна фиброза (NSF), преди позната като нефрогенна фиброзираща дермопатия (NFD) е сериозно и застрашаващо живота заболяване, което се характеризира с разрастване на съединителна тъкан в кожата, която става уплътнена, груба и твърда, довеждаща понякога до контрактури и обездвижване на ставите. При пациентите с НСФ могат системно да бъдат засегнати и други органи включително бял дроб, черен дроб, мускули и сърце.

В Европейския съюз има девет разрешени за употреба контрастни средства за магнитно-резонансна образна диагностика, съдържащи гадолиний: Omniscan (gadoliamide), OptiMARK (gadoversetamide), Magnevist (gadopentetic acid), Multi Hence (gadobenic acid), Primovist (gadoxetic acid), Vasovist (gadofosfeset), Gadovist (gadobutrol), ProHence (gadoteridol), Dotarem (gadoteric acid).

При последното преразглеждане на контрастните средства за магнитно-резонансна образна диагностика, съдържащи гадолиний, CHMP обръща внимание на данните свързани с риск от НСФ при пациенти с бъбречно увреждане, в периоперативния период на чернодробна трансплантация, употреба при малки деца, новородени и напреднала възраст, приложение по време на бременност и кърмене, необходимост от проверка за наличие на бъбречна дисфункция преди употреба и намаляване на дозите, мерки за точно документиране на употребеното контрастно средство за магнитно-резонансна образна диагностика, съдържащи гадолиний и изисквания за допълнителни проучвания.

Призив за докладване на нежелани лекарствени реакции

Медицинските специалисти са задължени, съгласно изискванията на Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛСХМ), да съобщават на Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) и на притежателя на разрешението за употреба всяка подозирана сериозна или неочаквана нежелана лекарствена реакция, независимо от това, дали лекарственият продукт е употребяван или не в съответствие с утвърдената кратка характеристика на продукта. При нашите пациенти ние не сме регистрирали подобни случаи.

Най-общо казано, NSF е новопоявило се заболяване със силна, но не абсолютна връзка с употреба на гадолиний-базирани контрастни средства. Заболяването датира от 1997г. – период на засилваща се употреба и повишаваща се доза на тези контрастни средства. Съществуването на по-ранни случаи на NSF, неасоциирани с гадолиний, е твърде възможно те да са били погрешно диагностицирани, поради рядката честота на това заболяване и честите кожни и ставни проблеми при пациенти на диализа. Еритропоетинът също би могъл да повиши риска, но зависимостта със заболяването е много по-ниска в сравнение с употребата на гадолиний. Дозировката на еритропоетина е намаляла напоследък, но той не може да бъде изключен при лечението на болните подложени на диализа. Гадолиний-базираните контрастни средства са използвани при различни показания и дозировки, които не са били одобрени и те трябва да се избягват при пациентите с повишен риск за поява на нефрогенна системна фиброза. Gadodiamide носи най-голям риск на базата на публикуваните случаи в литературата и на неговата структура и трябва да се избягва при всички високорискови пациенти. При пациенти с риск, на които е абсолютно необходимо прилагането на гадолиний могат да се използват циклични контрастни средства на базата на гадолиний, т.к. при тях рискът е по-нисък. Трудно е да се предскаже дали скоро ще има алтернатива на гадолиния в магнитнорезонсната образна диагностика, поради изключителните му парамагнитни свойства. Разработването на гадолиниеви хелати с подобрена кинетична стабилност би подобрило безопасността на пациентите с увредена бъбречна функция при контрастно-усилени МР изследвания. Стимул за нашите експериментални цели е внедряването в клиничната практика на нови контрастни средства за магнитен резонанс на базата на нитроксилните производни, като алтернатива на годолиниевите хелати и при липса на техните рискове и противоопоказания.

Част от пациентите, при които е проведена МР урография са скенирани преди дебатите, касаещи системната нефрогенна фиброза. Както при тях, така и пациентите, които сме скенирали след като сме били запознати с препоръките на ESUR, касаещи употребата на гадолиний, МР изследване е извършвано при налични данни за креатинина, респ. гломерулната филтрация. При пациентите с

лекостепенно завишени стойности на креатинина сме използвали минимално допустими дози контрастно средство – 0,01mmol/kg и при възможност ниско-рискови циклични контрастни средства. В Република България до настоящия момент регистриран такъв препарат е Gadovist (gadobutrol). Не сме наблюдавали странични ефекти или симптоми на системна нефрогенна фиброза при всички пациенти, при които сме провели динамично скениране с инжектиране на гадолиний в цялата популация.

8. Експериментален модел с прототип на контрастно средство при 7T MP – очаквания за оценка на бъбречна функция без гадолиний

През 1984 година в научната литература е докладвана възможността за използване на нитроксидните окислителни радикали като контрастно средство в T1 и потенциалното им приложение в магнитнорезонансната образна диагностика (MRI) [Afzal et al., 1984; Griffeth et al., 1984; Keana et al., 1987]. Тези малки молекули, чувствителни към редукционните процеси в биологичните тъкани са идентифицирани и изследвани при много проучвания чрез прилагане на техниката на електрон парамагнитен резонанс (EPR) [Rosen et al., 1990; Utsumi & Yamada, 2003; Valgimigli et al., 2001].

При MRI изследвания се прилага предимно pyrolidine-type (PROXYL-type) нитроксидни радикали поради тяхната по-висока стабилност към процеси на редукция в условията на прилагането им in vivo в сравнение с piperidine-type (TEMPO-type) нитроксидните радикали [Anzai et al., 2003; Sano et al., 2000; Shen et al., 2006] Така, в присъствие на радикали от типа PROXYL- нитроксидни производни усилването на сигналния интензитет се характеризира с по-висока стабилност и интензивност в сравнение със случаите на наличие на TEMPO-тип радикали [Anzai et al., 2003; Hyodo et al., 2006; Sano et al., 2000; Shen et al., 2006; Zhelev et al., 2009]. Това позволява прилагане на PROXYL-производните в магнитнорезонансната образна диагностика in vivo в безвредни дози, по-точно дози с ниска токсичност.

Установено е, че водно разтворимите PROXYL-производни, напр. carboxy-PROXYL and carbamoyl-PROXYL, се екскретират чрез бъбреците и могат да бъдат използвани като молекулярни маркери за оценка на бъбречната функция [Hirayama et al., 2008; Matsumoto et al., 2006; Togashi et al., 2000]. Редица експериментални проучвания и клинични изследвания посочват хиперхолестеролемията като рисков фактор за възникване на хронично бъбречно заболяване, съпътствано с намалена бъбречна функция [Domrongkitchaiporn et al., 2005; Nagata et al., 2010; Rodriguez-Porcel et al., 2001]

Нашите разработки и проучвания при приложението на carbamoyl-PROXYL като ^{1}H-MP контрастно вещество за установяване наличие или отсъствие на промени в бъбречната функция при мишки порода C57Bl/6 с индуцирана хиперхолестеролемия и сравненията на резултатите с тези при динамичните MP урографии с инжектиране на гадолиний в нашата серия пациенти целят да изяснят тези хипотези. Данните ни, базирани на кинетиката на MP сигнала при приложение на carbamoyl-PROXYL са в подкрепа на твърдението, че мишките, подложени на холестеролова диета развиват хиперхолестеролемия и впоследствие увреда на бъбречната функция. Съществуват две възможни причини за това наблюдение: (i) хиперхолестеролемията води до увреждане или намаление на бъбречната гломерулна филтрация, което пречи на проникването, навлизането на carbamoyl-PROXYL в бъбреците; (ii) хиперхолестеролемията води до значително повишение на редукционния потенциал на бъбреците, което се съпровожда с бързо преминаване на carbamoyl-PROXYL от радикална към хидроксиламинна форма и което води до загуба на магнитнорезонансен сигнал. Това второ предположение е малко вероятно. Публикуваните до сега данни в научната литература показват, че хиперхолестеролемията индуцира оксидативен стрес, възникване на възпалителен отговор и фиброза, които водят до увреждане на бъбреците при бозайниците [Eddy, 1998; Montilla et al., 2006; Okamura et al., 2009]. Нашите изводи показват,че разликата в повишаването на MP сигнала под въздействие на нитроксидните производни между двете групи опитни мишки: подложените на нормална диета (ND) и на диета с високо съдържание на холестерол (CD мишки), не би могло да се свърже с разлика в редоксилната активност (т.нар. redox activity) на бъбречната

тъкан. Вероятно, както сочат и данните от литературата, тя е резултат от фиброза и значително намаление на бъбречната филтрация предизвикано от хиперхолестеролемията [Eddy, 1998]. Независимо от причината, сигнификантната разлика в хода на двете криви показващи кинетиката на сигнала на фигура 21 представя carbamoyl-PROXYL като подходящо контрастно средство при магнитнорезонансното визуализиране на промените в бъбречната функция индуцирани от хиперхолестеролемия. Същевременно отличната корелация между резултатите при функционалните криви на сигнален интензитет – време с използване на carbamoyl-PROXYL при експериментални животни и гадолиний при човека налага становището, че carbamoyl-PROXYL е подходящо контрастно средство за магнитен резонанс и предстои въвеждането му в клиничната практика. Carbamoyl-PROXYL е надежно средство за магнитен резонанс при визуализиране на хиперхолестерол-индуцираната бъбречна дисфункция, както и при оценката на ефекта от прилагане на анти-холестеролемични средства. Екскрецията чрез бъбреците на това контрастно вещество го прави безопасно за приложение при бозайници в определените дози.

9. Заключение

МР урография има потенциала да промени коренно образната диагностика на уринарния тракт при деца. Тя предоставя възможност за недостигано до момента ниво на анатомична информация, и същевременно количествена оценка на функцията на всеки бъбрек. Необходими са още проучвания за определяне ролята на МР урография за подобряване на категоризирането на бъбречните малформации “ин-виво” и за задълбочаване на познанията на бъбречните малформации и бъбречната дисплазия. МР урографията може да предостави полезна информация по отношение на обструктивната уропатия, а също и предварителна информация относно ползата от съответна хирургична интервенция на детето. Непрекъснатият технологичен напредък в областта ще доведе до по-прецизен анализ и разкриване на патофизиологичните механизми не само на урологичните заболявания, но и на

заболяванията на самите бъбреци. Нови проучвания са нужни за достигане на общоприети стандарти.

Непрекъснатото усъвършенстване на МР техниките на изследване, протоколите и подобряването на пространствената разделителна способност ще разширят в още по-голяма степен спектъра на възможностите на метода и ще създадат нови насоки и предизвикателства пред МР оценка на урологичните заболявания. Докато проучванията върху магнитнорезонансната образна диагностика при възрастни индивиди се обединяват върху значимостта на някои секвенции като алтернатива или допълнение на компютърната томография, то изследванията върху възможностите на този метод в детската възраст са диспропорционално по-малко. Освен това те разглеждат само отделни аспекти на диагностиката предимно върху вродените аномалии на отделителната система. Не са изучени докрай възможностите на магнитнорезонансната образна диагностика като основен заместител на методите, използващи йонизираща радиация, същността на възможността за едномоментно доставяне на морфологична и функционална диагностика. Малкият брой проучвания върху оценката на функцията на детските бъбреци, чрез проследяване на кривата на „wash-out" на гадолиниевите контрастни средства използват идентична методология. Последната има някои ограничения като времетраенето на магнитнорезонансното изследване и дългата анестезия за децата. Няма достатъчно на брой консенсусни изследвания в областта на магнитнорезонансната диагностика заболяванията на отделителната система в детската възраст, няма достатъчно на брой проучвания върху търсенето на методологични алтернативи и унифицирането специално на функционалната магнитнорезонансна урография, както и модификацията и уеднаквяването на протоколите в зависимост от целите на конкретното изследване, тежестта на заболяванията и очакваните резултати.

При въведителните слова на своята лекция в курса по педиатрична урорентгенология в Харвардския Медицински Университет професор Robert Lebowitz, MD, цитира следното изречение на L.L.Weed „Да вършим нещата по правилния начин е също толкова важно, колкото да вършим правилните неща" – "Just as important as doing the thing right is doing the right thing". И наистина в наши

дни много, различни техники се „съревновават" в областта на педиатричната урорентгенология и е необходимо, ние рентгенолозите, да сме запознати с всички тях. Индикациите, ограниченията на методите и разбира се, интерпретацията на находките трябва да се познават отлично и да излъчват съответното ниво на компетентност. Специалистите по образна диагностика в тази област е необходимо да познават детайлно нормалната анатомия и малформациите на урогениталния тракт, урологичната симптоматика при децата и принципите на терапевтичното и хирургичното лечение. Необходимост е рентгенолозите да могат да интерпретират лабораторни находки, като кръвна картина и анализ на урина. В случаите, когато дадена методика не е застъпена в съответното здравно заведение, индикациите за нея и потенциалните рискове трябва да бъдат познати на дадения рентгенолог. Колаборацията с педиатри, детски нефролози и уролози, както и със специалистите по нуклеарна медицина е задължителна.

Магнитнорезонансната урография предоставяща едновременно морфологична и функционална оценка дава възможност да се оцени по-широко бъбречната функция, екскрецията и степента на обструкция. Техниката може да се използва като допълнение на ултразвуковото изследване при пре- и постналните обструктивни уропатии при децата. При достъпност на техниката тя винаги трябва да бъде предпочитана пред интравенозната урография [Vivier et al., 2009]. 3T MP урографията навлиза постепенно в клиничната практика със своите предимства по отношение на детекцията на лезиите и тепърва ще се налага с подобрената си пространствена разделителна способност, въпреки относителните на този етап ограничения на абдоминалното и тазово MP изобразяване, свързани с използването на магнитни полета с висока напрегнатост [Leyendecker, 2007].

Изискванията играят основна роля за успеха на всяко едно изследване. Изключително важно е да се знае какъв клиничен проблем се търси и какви са очакванията на родителите /или детето, ако е достатъчно голямо/ от даденото изследване и неговите резултати. Ако въпросът е неясен, ако е налице разминаване между искането за образно изследване, медицинската документация и проведения разговор с родителите е необходима директна комуникация с изпращащия лекар

преди самото изследване. Тези съображения са гаранция за достоверна интерпретация на резултатите и поставяне на окончателна диагноза.

Необходими са нови проучвания, касаещи валидирането, стандартизирането и сравняването на резултатите с цел въвеждането на този авангарден метод в рутинната практика. Тези препоръки касаят и производителите на медицинска апаратура, които биха могли да интегрират количествения софтуерен пакет за функционален анализ в постпроцесинговите програми на различните работни станции и програми за разглеждане и анализ на медицинските изображения. Насоките за бъдещо развитие касаят също усъвършенстването на виртуално ендоскопските техники и интервенционалниите процедури под МР-урографски контрол.

Декларация за оригиналност

С настоящето декларирам, че всички представени данни в настоящия дисертационен труд, както и резултатите, обсъжданията и изводите не са взаимствани от други източници без цитиране, като потвърждавам личния си принос в научните разработки. Проведените проучвания и писмената теза са обект на собствена разработка.

VII. Изводи

1. Използваните от нас протоколи за статична и динамична МР урография осигуряват отлична визуализация на морфологичните промени и предоставят възможност на получаване на функционален анализ при заболяванията на урогениталната система в детската възраст.

2. Предложените от нас МР модификации на класически морфометрични методи доставят достоверна информация. Магнитнорезонансното приложение на метода на Vuorenin позволява магнитнорезонансно определяне на бъбречен кортикален индекс на базата на статичната урография, корелира с литературните данни и показва статистически значима разлика при абнормни бъбреци. Приложената от нас МР техника е ново приложение за измерване дължината на бъбрека и Л1-Л3 разстоянието, потвърждава първоначалната теория на Riengerz и Eklof за наличието на корелация между тях и прогнозира растежа на размерите бъбреците.

3. Морфологичната оценка на вариететите и аномалиите, както и различните степени на хидронефроза се представят отлично при Т2 времената на сканиране и не изисква прилагането на контрастно усилване. Динамичните секвенции намират приложение при недилатирани системи и при оценката на бъбречната функция. МР урография е метод за предоперативна оценка в педиатричната урология.

4. Прилаганата от нас динамична (екскреторна, контрастно усилена) МР урография позволява извеждането на редица функционални параметри – криви на сигнален интензитет-време, транзитни времена, паренхимни обеми и бъбречна функция.

5. Сравнителният анализ при клиничното приложение на софтуерни програми за функционален анализ при различни заболявания на отделителната система не показва статистически значима разлика на отделните функционални параметри както помежду им, така и с резултатите от нуклеарномедицинските изследвания.

6. Пренаталната МР урография и контрастноусилената ехография са ценни алтернативни методи, чието значение изисква по-нататъшни проучвания. Компютърната томография има ограничено приложение при децата до случаите за невъзможност за провеждане на магнитнорезонансно изследване.

7. В приложения от нас експериментален модел, сравнителният анализ на кривите на сигнален интензитет – време при опитни животни в норма и патология, с гадолиниево и с ново контрастно средство carbamoyl – PROXYL, при 7T магнитен резонанс, показва по-голяма чувствителност за carbamoyl – PROXYL при бъбречна дисфункция.

8. Кривите на сигнален интензитет – време при опитни животни в норма и патология с гадолиниеви хелати са идентични с тези на пациентите от нашето проучване в норма и патология. Интерполацията на резултатите предполага по-висока чувствителност при евентуалното приложение на нискотоксичните нитроксидни производни (carbamoyl – PROXYL) като контрастно средство за магнитен резонанс при бъбречна дисфункция при човека.

VIII. Приноси

1. Дисертационният труд е първо цялостно проведено проучване върху съвременните възможности на магнитнорезонасната урография в детската възраст.

Научно-теоретични приноси:

2. Приложени са нови контрастни средства в експериментални модели на 7T магнитен резонанс при опитни животни. Установява се по-висока чувствителност при бъбречна дисфункция на МР изследване с контрастно средство от нов клас в сравнение с гадолиниев хелат.

Научно-приложни приноси:

3. Класическите урографски морфометрични методи са адаптирани и включени в общата оценка на бъбреците при МР урография при децата.
4. Проведено е сравняване на редица функционални параметри при екскреторната МР урография с две различни софтуерни програми за функционален анализ.
5. Функционалната оценка на диференцираната бъбречна функция е сравнена както между отделните новосъздадени софтуерни програми, така и с данните от нуклеарномедицинските изследвания.

Методологични приноси:

6. Въведена и утвърдена е методика за провеждане на МР урография в детската възраст с адаптирани протоколи, секвенции и параметри.

Приноси с потвърдителен характер:

7. Демонстрирана е отличната визуализация чрез статична МР урография на морфологичните промени при разширени колекторни системи на детските бъбреци.

IX. Приложения

Приложение 1. /стр.62/

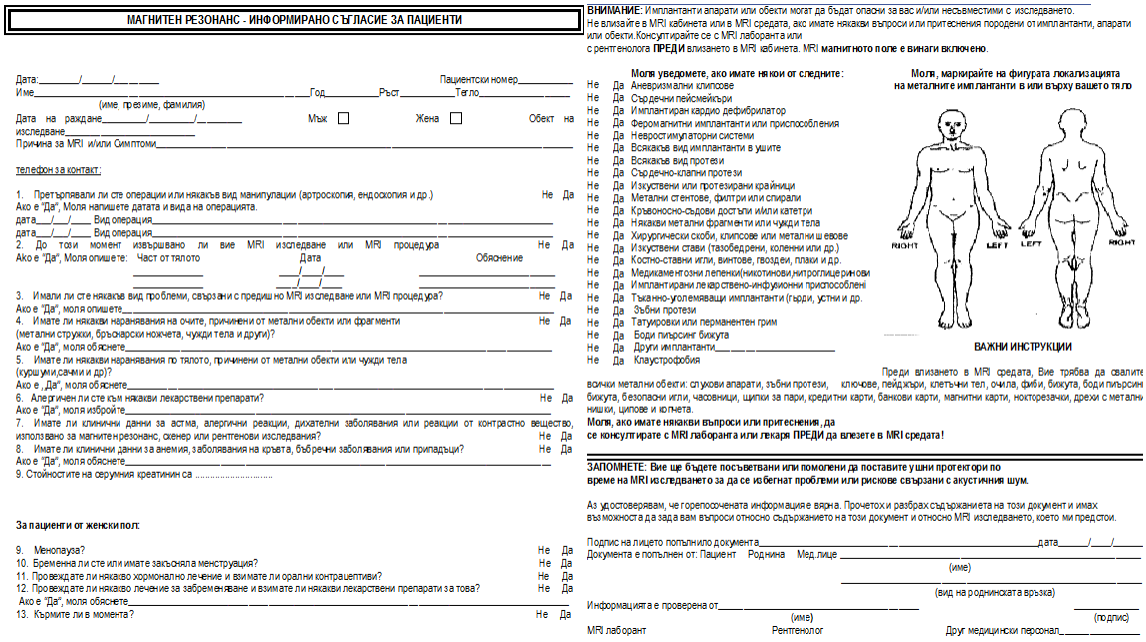
Таблица 7.Алгоритъм за подготовка за МР урография.

Подготовка за магнитнорезонансна урография при деца:
1.Изследване на серумен креатинин
2.ПКК, СУЕ и урина – рутинен анализ
3.Йонограма – K, Na, Cl
4.Кожно-алергични проби /за деца > 6год./ при данни за алергия и консултация с алерголог
5.Консултация с анестезиолог /за деца < 6год./
6.Консултация с педиатър
7.Талон №4 – направление за МР /при здравно осигурени лица/

Легенда: ПКК-пълна кръвна картина; СУЕ- скорост на Утаяване на еритроцитите

Приложение 2. /стр.59/

Информирано съгласие за провеждане на МР урография



МАГНИТЕН РЕЗОНАНС - ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ ЗА ПАЦИЕНТИ

Дата:_____/_____/____ Пациентски номер_____

Име_____ Год_____ Ръст_____ Тегло_____

(име презиме, фамилия)

Дата на раждане_____/_____/_____ Мъж ☐ Жена ☐ Обект на изследване_____

Причина за MRI и/или Симптоми_____

телефон за контакт:

1. Претърпявали ли сте операции или някакъв вид манипулации (артроскопия, ендоскопия и др.) Не Да
Ако е "Да", Моля напишете датата и вида на операцията.
дата___/___/____ Вид операция_____
дата___/___/____ Вид операция_____
2. До този момент извършвано ли вие MRI изследване или MRI процедура Не Да
Ако е "Да", Моля опишете: Част от тялото Дата Обяснение
_____ ___/___/____ _____
_____ ___/___/____ _____
3. Имали ли сте някакъв вид проблеми, свързани с предишно MRI изследване или MRI процедура? Не Да
Ако е "Да", моля опишете_____
4. Имате ли някакви наранявания на очите, причинени от метални обекти или фрагменти Не Да
(метални стружки, бръснарски ножчета, чужди тела и други)?
Ако е "Да", моля обяснете_____
5. Имате ли някакви наранявания по тялото, причинени от метални обекти или чужди тела (куршуми,сачми и др)?
Ако е „Да", моля обяснете_____
6. Алергичен ли сте към някакви лекарствени препарати? Не Да
Ако е "Да", моля избройте_____
7. Имате ли клинични данни за астма, алергични реакции, дихателни заболявания или реакции от контрастно вещество, използвано за магнитен резонанс, скенер или рентгенови изследвания? Не Да
8. Имате ли клинични данни за анемия, заболявания на кръвта, бъбречни заболявания или припадъци? Не Да
Ако е "Да", моля обяснете_____
9. Стойностите на серумния креатинин са .....

За пациенти от женски пол:

9. Менопауза? Не Да
10. Бременна ли сте или имате закъсняла менструация? Не Да
11. Провеждате ли някакво хормонално лечение и взимате ли орални контрацептиви? Не Да
12. Провеждате ли някакво лечение за забременяване и взимате ли някакви лекарствени препарати за това? Не Да
Ако е "Да", моля обяснете_____
13. Кърмите ли в момента? Не Да

ВНИМАНИЕ: Имплантанти апарати или обекти могат да бъдат опасни за вас и/или несъвместими с изследването.
Не влизайте в MRI кабинета или в MRI средата, ако имате някакви въпроси или притеснения породени от имплантанти, апарати или обекти.Консултирайте се с MRI лаборанта или с рентгенолога **ПРЕДИ** влизането в MRI кабинета. MRI **магнитното поле е винаги включено.**

Моля уведомете, ако имате някои от следните:

Не Да Аневризмални клипсове
Не Да Сърдечни пейсмейкъри
Не Да Имплантиран кардио дефибрилатор
Не Да Феромагнитни имплантанти или приспособления
Не Да Невростимулаторни системи
Не Да Всякакъв вид имплантанти в ушите
Не Да Всякакъв вид протези
Не Да Сърдечно-клапни протези
Не Да Изкуствени или протезирани крайници
Не Да Метални стентове, филтри или спирали
Не Да Кръвоносно-съдови достъпи и/или катетри
Не Да Някакви метални фрагменти или чужди тела
Не Да Хирургически скоби, клипсове или метални шевове
Не Да Изкуствени стави (тазобедрени, коленни или др.)
Не Да Костно-ставни или, винтове, гвоздеи, плаки и др.
Не Да Медикаментозни лепенки(никотинови,нитроглицеринови
Не Да Имплантирани лекарствено-инфузионни приспособлени
Не Да Тъканно-уголемяващи имплантанти (гърди, устни и др.
Не Да Зъбни протези
Не Да Татуировки или перманентен грим
Не Да Боди пиърсинг бижута
Не Да Други имплантанти_____
Не Да Клаустрофобия

Моля, маркирайте на фигурата локализацията на металните имплантанти в или върху вашето тяло

ВАЖНИ ИНСТРУКЦИИ

Преди влизането в MRI средата, Вие трябва да свалите всички метални обекти: слухови апарати, зъбни протези, ключове, пейджъри, клетъчни тел., очила, фиби, бижута, боди пиърсинг бижута, безопасни игли, часовници, щипки за пари, кредитни карти, банкови карти, магнитни карти, нокторезачки, дрехи с метални нишки, ципове и копчета.
Моля, ако имате някакви въпроси или притеснения, да се консултирате с MRI лаборанта или лекаря ПРЕДИ да влезете в MRI средата!

ЗАПОМНЕТЕ: Вие ще бъдете посъветвани или помолени да поставите ушни протектори по време на MRI изследването за да се избегнат проблеми или рискове свързани с акустичния шум.

Аз удостоверявам, че горепосочената информация е вярна. Прочетох и разбрах съдържанието на този документ и имах възможността да задавам въпроси относно съдържанието на този документ и относно MRI изследването, което ми предстои.

Подпис на лицето попълнило документа_____ дата_____/___/_____
Документа е попълнен от: Пациент Роднина Мед.лице _____
(име)
_____
(вид на роднинската връзка)
Информацията е проверена от_____ _____
(име) (подпис)
MRI лаборант Рентгенолог Друг медицински персонал_____

Приложение 3. /стр.63/

Формули за изчисляване на гломерулната филтрация (GFR) при деца и възрастни:

- **Формула на Schwartz за калкулиране на GFR при деца** [Schwartz et al., 2009; Schwartz & Work, 2009] :

$$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = (0.41 \times \text{Height in cm})$$

- **Формула за калкулиране на GFR при възрастни** /Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation/ [Levey et al., 2006] :

$$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = \mathbf{175} \times (S_{cr})^{-1.154} \times (\text{Age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ при жени}) \times (1.212 \text{ при Афро-Американска раса})$$

***Пояснение*:**

При формулите се използват конвенциионални единици. Стойностите на креатинина са представени в mg/dL. Цитираните формули могат автоматичнно да се използват за определянето на гломерулната филтрациия на посочената интернет страница:

http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm

X. Литературни източници

1. Investigation of the safety of MRI contrast medium Omniscan Danish Medicines Agency. http://www.dkma.dk/1024/visUKLSArtikel.asp?artikelID=8931
2. Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) of the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con2030232.pdf
3. US Food and Drug Administration: Information on Gadolinium - Containing Contrast Agents. http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/gcca/default.htm
4. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux: two years' observation in 96 children. - Br Med J (Clin Res Ed). 287(6386), 1983, 171-174.
5. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years' observation. Birmingham Reflux Study Group. - Br Med J (Clin Res Ed). 295(6592), 1987, 237-241.
6. Nephrogenic fibrosing dermopathy associated with exposure to gadolinium-containing contrast agents-St. Louis, Missouri, 2002-2006. - MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 56(7), 2007, 137-141.
7. Минков, М. 2004. Малформативни уропатии. В Детска урология. София."Лик".2004,119-123.
8. Наумов, Н. Компютъртомографската урография - определение, показания и техника. - Рентгенология и Радиология.(02), 2008, 95-102.
9. Abraham, J. L., C. Thakral, L. Skov, K. Rossen &P. Marckmann. Dermal inorganic gadolinium concentrations: evidence for in vivo transmetallation and long-term persistence in nephrogenic systemic fibrosis. - Br J Dermatol. 158(2), 2008, 273-280.
10. Aerts, P., L. Van Hoe, H. Bosmans, R. Oyen, G. Marchal &A. L. Baert. Breath-hold MR urography using the HASTE technique. - AJR Am J Roentgenol. 166(3), 1996, 543-545.
11. Afzal, V., R. C. Brasch, D. E. Nitecki &S. Wolff. Nitroxyl spin label contrast enhancers for magnetic resonance imaging. Studies of acute toxicity and mutagenesis. - Invest Radiol. 19(6), 1984, 549-552.
12. Anderson, P. A.A. M. Rickwood. Features of primary vesicoureteric reflux detected by prenatal sonography. - Br J Urol. 67(3), 1991, 267-271.
13. Anzai, K., K. Saito, K. Takeshita, S. Takahashi, H. Miyazaki, H. Shoji, M. C. Lee, T. Masumizu &T. Ozawa. Assessment of ESR-CT imaging by comparison with autoradiography for the distribution of a blood-brain-barrier permeable spin probe, MC-PROXYL, to rodent brain. - Magn Reson Imaging. 21(7), 2003, 765-772.
14. Auron, A., L. Shao &B. A. Warady. Nephrogenic fibrosing dermopathy in children. - Pediatr Nephrol. 21(9), 2006, 1307-1311.
15. Avni, E. F., M. A. Bali, M. Regnault, N. Damry, F. Degroot, T. Metens &C. Matos. MR urography in children. - Eur J Radiol. 43(2), 2002, 154-166.
16. Avni, F. E., N. Nicaise, M. Hall, F. Janssens, F. Collier, C. Matos &T. Metens. The role of MR imaging for the assessment of complicated duplex kidneys in children: preliminary report. - Pediatr Radiol. 31(4), 2001, 215-223.

17. Barnacle, A. M., A. G. Wilkinson &D. J. Roebuck. Paediatric interventional uroradiology. - Cardiovasc Intervent Radiol. 34(2), 2011, 227-240.
18. Baron, P. W., K. Cantos, D. J. Hillebrand, K. Q. Hu, O. N. Ojogho, S. Nehlsen-Cannarella &W. Concepcion. Nephrogenic fibrosing dermopathy after liver transplantation successfully treated with plasmapheresis. - Am J Dermatopathol. 25(3), 2003, 204-209.
19. Baumann, D.M. Rudin. Quantitative assessment of rat kidney function by measuring the clearance of the contrast agent Gd(DOTA) using dynamic MRI. - Magn Reson Imaging. 18(5), 2000, 587-595.
20. Beattie, T. J. Imaging guidelines for urinary tract infection in childhood; time for change? - Arch Dis Child. 89(5), 2004, 398-399.
21. Birnbaum, B. A., J. E. Jacobs &P. Ramchandani. Multiphasic renal CT: comparison of renal mass enhancement during the corticomedullary and nephrographic phases. - Radiology. 200(3), 1996, 753-758.
22. Blandino, A., M. Gaeta, F. Minutoli, I. Salamone, C. Magno, E. Scribano &I. Pandolfo. MR urography of the ureter. - AJR Am J Roentgenol. 179(5), 2002, 1307-1314.
23. Blondin, D., A. Koester, K. Andersen, K. D. Kurz, U. Moedder &M. Cohnen. Renal transplant failure due to urologic complications: Comparison of static fluid with contrast-enhanced magnetic resonance urography. - Eur J Radiol. 69(2), 2009, 324-330.
24. Bokacheva, L., H. Rusinek, Q. Chen, N. Oesingmann, C. Prince, M. Kaur, E. Kramer &V. S. Lee. Quantitative determination of Gd-DTPA concentration in T1-weighted MR renography studies. - Magn Reson Med. 57(6), 2007, 1012-1018.
25. Borthne, A., T. Nordshus, T. Reiseter, J. T. Geitung, K. I. Gjesdal, A. Babovic, A. Bjerre &B. Loe. MR urography: the future gold standard in paediatric urogenital imaging? - Pediatr Radiol. 29(9), 1999, 694-701.
26. Borthne, A., C. Pierre-Jerome, T. Nordshus &T. Reiseter. MR urography in children: current status and future development. - Eur Radiol. 10(3), 2000, 503-511.
27. Brenner, B. M., E. V. Lawler &H. S. Mackenzie. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. - Kidney Int. 49(6), 1996, 1774-1777.
28. Brenner, B. M.H. S. Mackenzie. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. - Kidney Int Suppl. 63, 1997, S124-127.
29. Brisse, H. The radiologic contribution to surgical aspects of kidney tumors in children. - JBR-BTR. 88(5), 2005, 250-253.
30. Broome, D. R., A. C. Cottrell &E. Kanal. Response to "Will dialysis prevent the development of nephrogenic systemic fibrosis after gadolinium-based contrast administration?". - AJR Am J Roentgenol. 189(4), 2007a, W234-235.
31. Broome, D. R., M. S. Girguis, P. W. Baron, A. C. Cottrell, I. Kjellin &G. A. Kirk. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. - AJR Am J Roentgenol. 188(2), 2007b, 586-592.
32. Browne, R. F., C. P. Meehan, J. Colville, R. Power &W. C. Torreggiani. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: spectrum of imaging findings. - Radiographics. 25(6), 2005, 1609-1627.
33. Browne, R. F.D. J. Tuite. Imaging of the renal transplant: comparison of MRI with duplex sonography. - Abdom Imaging. 31(4), 2006, 461-482.

34. Brunvand, L.A. Bjerre. Light sedation in children. Midazole as nasal drops is a good alternative. - Tidsskr Nor Laegeforen. 117(27), 1997, 3932-3934.
35. Bueva, A.J. P. Guignard. Renal function in preterm neonates. - Pediatr Res. 36(5), 1994, 572-577.
36. Campbell, M. F., Walsh, P.C., retik, A.B. Campbell's urology Philadelphia.Saunders.2002
37. Chahal, R., K. Taylor, I. Eardley, S. N. Lloyd &J. A. Spencer. Patients at high risk for upper tract urothelial cancer: evaluation of hydronephrosis using high resolution magnetic resonance urography. - J Urol. 174(2), 2005, 478-482.
38. Chevalier, R.J. Roth 2007. Renal Function in the Fetus, Neonate, and Child. In Wein: Campbell-Walsh Urology
Philadelphia.Saunders.2007,Ch 107.
39. Chu, W. C., W. W. Lam, K. W. Chan, C. K. Yeung, K. H. Lee &J. D. Sihoe. Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance urography for assessing drainage in dilated pelvicalyceal systems with moderate renal function: preliminary results and comparison with diuresis renography. - BJU Int. 93(6), 2004, 830-834.
40. Chung, H. J.K. Y. Chung. Nephrogenic fibrosing dermopathy: response to high-dose intravenous immunoglobulin. - Br J Dermatol. 150(3), 2004, 596-597.
41. Claesson, I., Jacobsson, B., Olsson, T., Ringertz, H. Assessment of renal parenchymal thickness in normal children. - Acta Radiol Diagn (Stockh). 22(3B), 1981, 305-314.
42. Cohnen, M., M. Brause, P. May, G. Hetzel, A. Saleh, B. Grabensee &U. Modder. Contrast-enhanced MR urography in the evaluation of renal transplants with urological complications. - Clin Nephrol. 58(2), 2002, 111-117.
43. Collidge, T. A., P. C. Thomson, P. B. Mark, J. P. Traynor, A. G. Jardine, S. T. Morris, K. Simpson &G. H. Roditi. Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort. - Radiology. 245(1), 2007, 168-175.
44. Cowper, S. E. Nephrogenic fibrosing dermopathy: the first 6 years. - Curr Opin Rheumatol. 15(6), 2003, 785-790.
45. Cowper, S. E.R. Bucala. Nephrogenic fibrosing dermopathy: suspect identified, motive unclear. - Am J Dermatopathol. 25(4), 2003, 358.
46. Cowper, S. E., H. S. Robin, S. M. Steinberg, L. D. Su, S. Gupta &P. E. LeBoit. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. - Lancet. 356(9234), 2000, 1000-1001.
47. Cowper, S. E., L. D. Su, J. Bhawan, H. S. Robin &P. E. LeBoit. Nephrogenic fibrosing dermopathy. - Am J Dermatopathol. 23(5), 2001, 383-393.
48. Csaicsich, D., L. A. Greenbaum &C. Aufricht. Upper urinary tract: when is obstruction obstruction? - Curr Opin Urol. 14(4), 2004, 213-217.
49. Daghini, E., A. N. Primak, A. R. Chade, J. D. Krier, X. Y. Zhu, E. L. Ritman, C. H. McCollough &L. O. Lerman. Assessment of renal hemodynamics and function in pigs with 64-section multidetector CT: comparison with electron-beam CT. - Radiology. 243(2), 2007, 405-412.

50. Daram, S. R., C. M. Cortese &B. Bastani. Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis: report of a new case with literature review. - Am J Kidney Dis. 46(4), 2005, 754-759.
51. Darge, K. Voiding urosonography with US contrast agent for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children: an update. - Pediatr Radiol. 40(6), 2010, 956-962.
52. Darge, K., J. D. Grattan-Smith &M. Riccabona. Pediatric uroradiology: state of the art. - Pediatr Radiol. 41(1), 2011a, 82-91.
53. Darge, K., S. R. Wilson &P. N. Burns. Voiding Urosonography: An Additional Important Indication for Use of US Contrast Agents. - Radiology. 259(2), 2011b, 614-615.
54. Deo, A., M. Fogel &S. E. Cowper. Nephrogenic systemic fibrosis: a population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure. - Clin J Am Soc Nephrol. 2(2), 2007, 264-267.
55. Dharnidharka, V. R., S. K. Wesson &R. S. Fennell. Gadolinium and nephrogenic fibrosing dermopathy in pediatric patients. - Pediatr Nephrol. 22(9), 2007, 1395.
56. DiCarlo, J. B., E. A. Gupta &A. R. Solomon. A pediatric case of nephrogenic fibrosing dermopathy: improvement after combination therapy. - J Am Acad Dermatol. 54(5), 2006, 914-916.
57. Dmitriakov, V. A. Methods of treatment of end-stage hydronephrosis in children. - Klin Khir.(6), 1993, 36-38.
58. Dodat, H. Endoscopic treatment of vesicorenal reflux in children. - Arch Pediatr. 1(1), 1994, 93-100.
59. Domrongkitchaiporn, S., P. Sritara, C. Kitiyakara, W. Stitchantrakul, V. Krittaphol, P. Lolekha, S. Cheepudomwit &T. Yipintsoi. Risk factors for development of decreased kidney function in a southeast Asian population: a 12-year cohort study. - J Am Soc Nephrol. 16(3), 2005, 791-799.
60. Dong, Q., S. O. Schonberg, R. C. Carlos, N. M, C. K.J., D. M. Williams, N. S. Kazanjian &M. R. Prince. Diagnosis of Renal Vascular Disease with MR Angiography. - Radiographics. 19(6), 1999, 1535-1554.
61. Dorsam, J., M. V. Knopp, S. Carl, N. Oesingmann, L. Schad, D. Brkovic, G. van Kaick &G. Staehler. Ureteral complications after kidney transplantation--evaluation with functional magnetic resonance urography. - Transplant Proc. 29(1-2), 1997, 132-135.
62. Eddy, A. A. Interstitial fibrosis in hypercholesterolemic rats: role of oxidation, matrix synthesis, and proteolytic cascades. - Kidney Int. 53(5), 1998, 1182-1189.
63. Eklöf, O., Ringertz, H. Kidney size in children. A method of assessment. - Acta Radiol Diagn (Stockh). 17(5A), 1976, 617-625.
64. El-Diasty, T., O. Mansour &A. Farouk. Diuretic contrast-enhanced magnetic resonance urography versus intravenous urography for depiction of nondilated urinary tracts. - Abdom Imaging. 28(1), 2003, 135-145.
65. Ergen, F. B., H. K. Hussain, R. C. Carlos, T. D. Johnson, S. Adusumilli, W. J. Weadock, M. Korobkin &I. R. Francis. 3D excretory MR urography: improved image quality with intravenous saline and diuretic administration. - J Magn Reson Imaging. 25(4), 2007, 783-789.

66. Eskild-Jensen, A., I. Gordon, A. Piepsz &J. Frokiaer. Congenital unilateral hydronephrosis: a review of the impact of diuretic renography on clinical treatment. - J Urol. 173(5), 2005, 1471-1476.
67. Farres, M. T., B. Gattegno, P. Ronco, A. Flahault, R. Paula-Souza &J. M. Bigot. Nonnephrotoxic, dynamic, contrast enhanced magnetic resonance urography: use in nephrology and urology. - J Urol. 163(4), 2000, 1191-1196; quiz 1295.
68. Fotter, R. (2008). *In* "Pediatric Uroradiology". Springer, Berlin.
69. Frank, J. A., P. L. Choyke, H. A. Austin, 3rd, M. E. Girton &G. Weiss. Gadopentetate dimeglumine as a marker of renal function. Magnetic resonance imaging to glomerular filtration rates. - Invest Radiol. 26 Suppl 1, 1991, S134-136; discussion S137-138.
70. Garcia-Valtuille, R., A. I. Garcia-Valtuille, F. Abascal, L. Cerezal &M. C. Arguello. Magnetic resonance urography: a pictorial overview. - Br J Radiol. 79(943), 2006, 614-626.
71. Gelpi, E., M. P. de la Paz, B. Terracini, I. Abaitua, A. G. de la Camara, E. M. Kilbourne, et al. The Spanish toxic oil syndrome 20 years after its onset: a multidisciplinary review of scientific knowledge. - Environ Health Perspect. 110(5), 2002, 457-464.
72. Gibby, W. A., K. A. Gibby &W. A. Gibby. Comparison of Gd DTPA-BMA (Omniscan) versus Gd HP-DO3A (ProHance) retention in human bone tissue by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. - Invest Radiol. 39(3), 2004, 138-142.
73. Gibson, S. E., C. F. Farver &R. A. Prayson. Multiorgan involvement in nephrogenic fibrosing dermopathy: an autopsy case and review of the literature. - Arch Pathol Lab Med. 130(2), 2006, 209-212.
74. Gilliet, M., A. Cozzio, G. Burg &F. O. Nestle. Successful treatment of three cases of nephrogenic fibrosing dermopathy with extracorporeal photopheresis. - Br J Dermatol. 152(3), 2005, 531-536.
75. Glassberg, K. I., F. D. Stephens, R. L. Lebowitz, V. Braren, J. W. Duckett, E. C. Jacobs, L. R. King &A. D. Perlmutter. Renal dysgenesis and cystic disease of the kidney: a report of the Committee on Terminology, Nomenclature and Classification, Section on Urology, American Academy of Pediatrics. - J Urol. 138(4 Pt 2), 1987, 1085-1092.
76. Goveia, M., B. P. Chan &P. R. Patel. Evaluating the role of recombinant erythropoietin in nephrogenic systemic fibrosis. - J Am Acad Dermatol. 57(4), 2007, 725-727.
77. Grattan-Smith, J. D.R. A. Jones. MR urography in children. - Pediatr Radiol. 36(11), 2006, 1119-1132; quiz 1228-1119.
78. Grattan-Smith, J. D., S. B. Little &R. A. Jones. MR urography evaluation of obstructive uropathy. - Pediatr Radiol. 38 Suppl 1, 2008a, S49-69.
79. Grattan-Smith, J. D., S. B. Little &R. A. Jones. MR urography in children: how we do it. - Pediatr Radiol. 38 Suppl 1, 2008b, S3-17.
80. Grattan-Smith, J. D., M. R. Perez-Bayfield, R. A. Jones, S. Little, B. Broecker, E. A. Smith, H. C. Scherz &A. J. Kirsch. MR imaging of kidneys: functional evaluation using F-15 perfusion imaging. - Pediatr Radiol. 33(5), 2003, 293-304.

81. Grenier, N., F. Basseau, M. Ries, B. Tyndal, R. Jones &C. Moonen. Functional MRI of the kidney. - Abdom Imaging. 28(2), 2003, 164-175.
82. Grenier, N., J. L. Pariente, H. Trillaud, C. Soussotte &C. Douws. Dilatation of the collecting system during pregnancy: physiologic vs obstructive dilatation. - Eur Radiol. 10(2), 2000, 271-279.
83. Griffeth, L. K., G. M. Rosen, E. J. Rauckman &B. P. Drayer. Pharmacokinetics of nitroxide NMR contrast agents. - Invest Radiol. 19(6), 1984, 553-562.
84. Grobner, T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? - Nephrol Dial Transplant. 21(4), 2006, 1104-1108.
85. Grobner, T.F. C. Prischl. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. - Kidney Int. 72(3), 2007, 260-264.
86. Grundy, P., E. Perlman, N. S. Rosen, A. B. Warwick, J. Glade Bender, P. Ehrlich, F. A. Hoffer &N. D. Lee. Current issues in Wilms tumor management. - Curr Probl Cancer. 29(5), 2005, 221-260.
87. Hackstein, N., J. Heckrodt &W. S. Rau. Measurement of single-kidney glomerular filtration rate using a contrast-enhanced dynamic gradient-echo sequence and the Rutland-Patlak plot technique. - J Magn Reson Imaging. 18(6), 2003, 714-725.
88. Hackstein, N., H. Kooijman, S. Tomaselli &W. S. Rau. Glomerular filtration rate measured using the Patlak plot technique and contrast-enhanced dynamic MRI with different amounts of gadolinium-DTPA. - J Magn Reson Imaging. 22(3), 2005, 406-414.
89. Hagspiel, K. D., S. Butty, K. R. Nandalur, E. A. Bissonette, M. C. Shih, D. A. Leung, et al. Magnetic resonance urography for the assessment of potential renal donors: comparison of the RARE technique with a low-dose gadolinium-enhanced magnetic resonance urography technique in the absence of pharmacological and mechanical intervention. - Eur Radiol. 15(11), 2005, 2230-2237.
90. Hallscheidt, P. J., M. Bock, G. Riedasch, I. Zuna, S. O. Schoenberg, F. Autschbach, M. Soder &G. Noeldge. Diagnostic accuracy of staging renal cell carcinomas using multidetector-row computed tomography and magnetic resonance imaging: a prospective study with histopathologic correlation. - J Comput Assist Tomogr. 28(3), 2004, 333-339.
91. Haustein, J., H. P. Niendorf, G. Krestin, T. Louton, G. Schuhmann-Giampieri, W. Clauss &W. Junge. Renal tolerance of gadolinium-DTPA/dimeglumine in patients with chronic renal failure. - Invest Radiol. 27(2), 1992, 153-156.
92. Helenon, O., S. Merran, F. Paraf, P. Melki, J. M. Correas, Y. Chretien &J. F. Moreau. Unusual fat-containing tumors of the kidney: a diagnostic dilemma. - Radiographics. 17(1), 1997, 129-144.
93. Hellström, M., K. Hjälmås, B. Jacobsson, U. Jodal &A. Odén. Normal ureteral diameter in infancy and childhood. - Acta Radiol Diagn (Stockh). 26(4), 1985, 433-439.
94. High, W. A., R. A. Ayers, J. Chandler, G. Zito &S. E. Cowper. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. - J Am Acad Dermatol. 56(1), 2007a, 21-26.

95. High, W. A., R. A. Ayers &S. E. Cowper. Gadolinium is quantifiable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. - J Am Acad Dermatol. 56(4), 2007b, 710-712.
96. Hirayama, A., A. Ueda, T. Oteki, S. Nagase, K. Aoyagi &A. Koyama. In vivo imaging of renal redox status during azelnidipine treatment. - Hypertens Res. 31(8), 2008, 1643-1650.
97. Ho, V. B.P. L. Choyke. MR evaluation of solid renal masses. - Magn Reson Imaging Clin N Am. 12(3), 2004, 413-427, v.
98. Hoyer, P. F., R. Schmid, L. Wunsch &U. Vester. Color Doppler energy--a new technique to study tissue perfusion in renal transplants. - Pediatr Nephrol. 13(7), 1999, 559-563.
99. Hubbard, V., A. Davenport, M. Jarmulowicz &M. Rustin. Scleromyxoedema-like changes in four renal dialysis patients. - Br J Dermatol. 148(3), 2003, 563-568.
100. Hughes, J., W. Jan, J. Goodie, R. Lund &S. Rankin. MR urography: evaluation of different techniques in non-dilated tracts. - Clin Radiol. 57(11), 2002, 989-994.
101. Hyodo, F., K. Matsumoto, A. Matsumoto, J. B. Mitchell &M. C. Krishna. Probing the intracellular redox status of tumors with magnetic resonance imaging and redox-sensitive contrast agents. - Cancer Res. 66(20), 2006, 9921-9928.
102. Ichikawa, I., F. Kuwayama, J. C. t. Pope, F. D. Stephens &Y. Miyazaki. Paradigm shift from classic anatomic theories to contemporary cell biological views of CAKUT. - Kidney Int. 61(3), 2002, 889-898.
103. Idee, J. M., M. Port, I. Raynal, M. Schaefer, S. Le Greneur &C. Corot. Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agents for magnetic resonance imaging: a review. - Fundam Clin Pharmacol. 20(6), 2006, 563-576.
104. Jain, S. M., S. Wesson, A. Hassanein, E. Canova, M. Hoy, R. S. Fennell &V. R. Dharnidharka. Nephrogenic fibrosing dermopathy in pediatric patients. - Pediatr Nephrol. 19(4), 2004, 467-470.
105. Jan, F., J. M. Segal, J. Dyer, P. LeBoit, E. Siegfried &I. J. Frieden. Nephrogenic fibrosing dermopathy: two pediatric cases. - J Pediatr. 143(5), 2003, 678-681.
106. Jimenez, S. A., C. M. Artlett, N. Sandorfi, C. Derk, K. Latinis, H. Sawaya, R. Haddad &J. C. Shanahan. Dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy): study of inflammatory cells and transforming growth factor beta1 expression in affected skin. - Arthritis Rheum. 50(8), 2004, 2660-2666.
107. Joffe, P., H. S. Thomsen &M. Meusel. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. - Acad Radiol. 5(7), 1998, 491-502.
108. Jones, R. A., K. Easley, S. B. Little, H. Scherz, A. J. Kirsch &J. D. Grattan-Smith. Dynamic contrast-enhanced MR urography in the evaluation of pediatric hydronephrosis: Part 1, functional assessment. - AJR Am J Roentgenol. 185(6), 2005, 1598-1607.
109. Jones, R. A., M. R. Perez-Brayfield, A. J. Kirsch &J. D. Grattan-Smith. Renal transit time with MR urography in children. - Radiology. 233(1), 2004, 41-50.
110. Jones, R. A., B. Schmotzer, S. B. Little &J. D. Grattan-Smith. MRU post-processing. - Pediatr Radiol. 38 Suppl 1, 2008, S18-27.

111. Josephson, S., H. K. Dhillon &P. G. Ransley. Post-natal management of antenatally detected, bilateral hydronephrosis. - Urol Int. 51(2), 1993, 79-84.
112. Jung, P., A. Brauers, C. A. Nolte-Ernsting, G. Jakse &R. W. Gunther. Magnetic resonance urography enhanced by gadolinium and diuretics: a comparison with conventional urography in diagnosing the cause of ureteric obstruction. - BJU Int. 86(9), 2000, 960-965.
113. Kafi, R., G. J. Fisher, T. Quan, Y. Shao, R. Wang, J. J. Voorhees &S. Kang. UV-A1 phototherapy improves nephrogenic fibrosing dermopathy. - Arch Dermatol. 140(11), 2004, 1322-1324.
114. Kanal, E., A. J. Barkovich, C. Bell, J. P. Borgstede, W. G. Bradley, Jr., J. W. Froelich, et al. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. - AJR Am J Roentgenol. 188(6), 2007, 1447-1474.
115. Karabacakoglu, A., S. Karakose, O. Ince, O. E. Cobankara &G. Karalezli. Diagnostic value of diuretic-enhanced excretory MR urography in patients with obstructive uropathy. - Eur J Radiol. 52(3), 2004, 320-327.
116. Katzberg, R. W., M. H. Buonocore, M. Ivanovic, C. Pellot-Barakat, J. M. Ryan, K. Whang, J. M. Brock &C. D. Jones. Functional, dynamic, and anatomic MR urography: feasibility and preliminary findings. - Acad Radiol. 8(11), 2001, 1083-1099.
117. Kavanagh, E. C., S. Ryan, A. Awan, S. McCourbrey, R. O'Connor &V. Donoghue. Can MRI replace DMSA in the detection of renal parenchymal defects in children with urinary tract infections? - Pediatr Radiol. 35(3), 2005, 275-281.
118. Kaye, J. D., A. K. Srinivasan, C. Delaney, W. H. Cerwinka, J. M. Elmore, H. C. Scherz &A. J. Kirsch. Clinical and radiographic results of endoscopic injection for vesicoureteral reflux: Defining measures of success. - J Pediatr Urol. 2011.
119. Keana, J. F., S. Pou &G. M. Rosen. Nitroxides as potential contrast enhancing agents for MRI application: influence of structure on the rate of reduction by rat hepatocytes, whole liver homogenate, subcellular fractions, and ascorbate. - Magn Reson Med. 5(6), 1987, 525-536.
120. Keyrouz, S.S. A. Rudnicki. Neuromuscular involvement in nephrogenic systemic fibrosis. - J Clin Neuromuscul Dis. 9(2), 2007, 297-302.
121. Khoo, M. M., D. Deeab, W. M. Gedroyc, N. Duncan, D. Taube &E. A. Dick. Renal artery stenosis: comparative assessment by unenhanced renal artery mra versus contrast-enhanced MRA. - Eur Radiol. 21(7), 2011, 1470-1476.
122. Khrichenko, D.K. Darge. Functional analysis in MR urography - made simple. - Pediatr Radiol. 40(2), 2010, 182-199.
123. Khurana, A., V. M. Runge, M. Narayanan, J. F. Greene, Jr. &A. E. Nickel. Nephrogenic systemic fibrosis: a review of 6 cases temporally related to gadodiamide injection (omniscan). - Invest Radiol. 42(2), 2007, 139-145.
124. Kintossou, R., M. D'Incan, D. Chauveau, G. Bens, F. Franck, M. M. Dauplat, R. Viraben, P. Dechelotte &P. Souteyrand. [Nephrogenic fibrosing dermopathy treated with extracorporeal photopheresis: role of gadolinium?]. - Ann Dermatol Venereol. 134(8-9), 2007, 667-671.
125. Kirova, G. The MR imaging as a one-way shopping tool for detecting and staging renal tumours. - Radiol Oncol. 39(1), 2005, 23-35.
126. Klahr, S. Urinary tract obstruction. - Semin Nephrol. 21(2), 2001, 133-145.

127. Knesplova, L.G. P. Krestin. Magnetic resonance in the assessment of renal function. - Eur Radiol. 8(2), 1998, 201-211.
128. Kocaoglu, M., N. Bulakbasi, A. T. Ilica, F. Gok, C. Tayfun &I. Somuncu. Intravenous contrast-enhanced dynamic MR urography: diagnosis of vesicoureteral reflux during bladder filling with time-signal intensity curves. - J Magn Reson Imaging. 24(2), 2006, 349-355.
129. Koff, S. A., L. Binkovitz, B. Coley &V. R. Jayanthi. Renal pelvis volume during diuresis in children with hydronephrosis: implications for diagnosing obstruction with diuretic renography. - J Urol. 174(1), 2005, 303-307.
130. Kreft, B. 2009. Kidneys. In MR imaging of the body. Thieme-Stuttgart-New York.2009
131. Krier, J. D., E. L. Ritman, Z. Bajzer, J. C. Romero, A. Lerman &L. O. Lerman. Noninvasive measurement of concurrent single-kidney perfusion, glomerular filtration, and tubular function. - Am J Physiol Renal Physiol. 281(4), 2001, F630-638.
132. Krous, H. F., E. Breisch, A. E. Chadwick, L. Pinckney, D. M. Malicki &N. Benador. Nephrogenic systemic fibrosis with multiorgan involvement in a teenage male after lymphoma, Ewing's sarcoma, end-stage renal disease, and hemodialysis. - Pediatr Dev Pathol. 10(5), 2007, 395-402.
133. Kucher, C., J. Steere, R. Elenitsas, D. L. Siegel &X. Xu. Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis with diaphragmatic involvement in a patient with respiratory failure. - J Am Acad Dermatol. 54(2 Suppl), 2006, S31-34.
134. Kucher, C., X. Xu, T. Pasha &R. Elenitsas. Histopathologic comparison of nephrogenic fibrosing dermopathy and scleromyxedema. - J Cutan Pathol. 32(7), 2005, 484-490.
135. Kuharik, M. A. 1990. Sedation, anesthesia and patient monitorig. In Magnetic resonance imaging in children. Philadelphia.Dechker.1990,75-81.
136. Lauchli, S., C. Zortea-Caflisch, F. O. Nestle, G. Burg &W. Kempf. Nephrogenic fibrosing dermopathy treated with extracorporeal photopheresis. - Dermatology. 208(3), 2004, 278-280.
137. Lebowitz, R. L., H. Olbing, K. V. Parkkulainen, J. M. Smellie &T. E. Tamminen-Mobius. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. - Pediatr Radiol. 15(2), 1985, 105-109.
138. Levey, A. S., J. Coresh, T. Greene, L. A. Stevens, Y. L. Zhang, S. Hendriksen, J. W. Kusek &F. Van Lente. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. - Ann Intern Med. 145(4), 2006, 247-254.
139. Levine, E. Acquired cystic kidney disease. - Radiol Clin North Am. 34(5), 1996, 947-964.
140. Levine, J. M., R. A. Taylor, L. B. Elman, S. J. Bird, E. Lavi, E. D. Stolzenberg, M. L. McGarvey, A. K. Asbury &S. A. Jimenez. Involvement of skeletal muscle in dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). - Muscle Nerve. 30(5), 2004, 569-577.
141. Leyendecker, J. R., C. E. Barnes &R. J. Zagoria. MR urography: techniques and clinical applications. - Radiographics. 28(1), 2008, 23-46; discussion 46-27.

142. Leyendecker, J. R., Childs, D.D. Kindeys and MR urography. - Magnetic Resonance Imaging Clinics Of North America. 15(3), 2007, 373-382, vii.
143. Lonergan, G. J., D. J. Pennington, J. C. Morrison, R. M. Haws, M. S. Grimley &T. C. Kao. Childhood pyelonephritis: comparison of gadolinium-enhanced MR imaging and renal cortical scintigraphy for diagnosis. - Radiology. 207(2), 1998, 377-384.
144. Mackay-Wiggan, J. M., D. J. Cohen, M. A. Hardy, E. H. Knobler &M. E. Grossman. Nephrogenic fibrosing dermopathy (scleromyxedema-like illness of renal disease). - J Am Acad Dermatol. 48(1), 2003, 55-60.
145. Mackie, G. G.F. D. Stephens. Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. - J Urol. 114(2), 1975, 274-280.
146. Marckmann, P., L. Skov, K. Rossen, A. Dupont, M. B. Damholt, J. G. Heaf &H. S. Thomsen. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. - J Am Soc Nephrol. 17(9), 2006, 2359-2362.
147. Matsumoto, K., F. Hyodo, A. Matsumoto, A. P. Koretsky, A. L. Sowers, J. B. Mitchell &M. C. Krishna. High-resolution mapping of tumor redox status by magnetic resonance imaging using nitroxides as redox-sensitive contrast agents. - Clin Cancer Res. 12(8), 2006, 2455-2462.
148. McDaniel, B. B., R. A. Jones, H. Scherz, A. J. Kirsch, S. B. Little &J. D. Grattan-Smith. Dynamic contrast-enhanced MR urography in the evaluation of pediatric hydronephrosis: Part 2, anatomic and functional assessment of uteropelvic junction obstruction. - AJR Am J Roentgenol. 185(6), 2005, 1608-1614.
149. Mendoza, F. A., C. M. Artlett, N. Sandorfi, K. Latinis, S. Piera-Velazquez &S. A. Jimenez. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermopathy and review of the literature. - Semin Arthritis Rheum. 35(4), 2006, 238-249.
150. Montet, X., M. K. Ivancevic, J. Belenger, M. Jorge-Costa, S. Pochon, A. Pechere, F. Terrier &J. P. Vallee. Noninvasive measurement of absolute renal perfusion by contrast medium-enhanced magnetic resonance imaging. - Invest Radiol. 38(9), 2003, 584-592.
151. Montilla, P., I. Espejo, M. C. Munoz, I. Bujalance, J. R. Munoz-Castaneda &I. Tunez. Protective effect of red wine on oxidative stress and antioxidant enzyme activities in the brain and kidney induced by feeding high cholesterol in rats. - Clin Nutr. 25(1), 2006, 146-153.
152. Morcos, S. K. Nephrogenic systemic fibrosis following the administration of extracellular gadolinium based contrast agents: is the stability of the contrast agent molecule an important factor in the pathogenesis of this condition? - Br J Radiol. 80(950), 2007, 73-76.
153. Morcos, S. K., H. S. Thomsen &J. A. Webb. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). - Eur Radiol. 9(8), 1999, 1602-1613.
154. Muller, M. F., P. V. Prasad, D. Bimmler, A. Kaiser &R. R. Edelman. Functional imaging of the kidney by means of measurement of the apparent diffusion coefficient. - Radiology. 193(3), 1994, 711-715.
155. Mutze, S., I. Turk, B. Schonberger, S. I. Filimonow, M. Bollow, J. Petersein, et al. Colour-coded duplex sonography in the diagnostic assessment of vascular

complications after kidney transplantation in children. - Pediatr Radiol. 27(12), 1997, 898-902.
156. Nagata, M., T. Ninomiya, Y. Doi, K. Yonemoto, M. Kubo, J. Hata, K. Tsuruya, M. Iida &Y. Kiyohara. Trends in the prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in a general Japanese population: the Hisayama Study. - Nephrol Dial Transplant. 25(8), 2010, 2557-2564.
157. Najmaldin, A., D. M. Burge &J. D. Atwell. Reflux nephropathy secondary to intrauterine vesicoureteric reflux. - J Pediatr Surg. 25(4), 1990, 387-390.
158. Niendorf, H. P., J. Haustein, I. Cornelius, A. Alhassan &W. Clauss. Safety of gadolinium-DTPA: extended clinical experience. - Magn Reson Med. 22(2), 1991, 222-228; discussion 229-232.
159. Nolte-Ernsting, C. C., G. B. Adam &R. W. Gunther. MR urography: examination techniques and clinical applications. - Eur Radiol. 11(3), 2001a, 355-372.
160. Nolte-Ernsting, C. C., A. Bucker, G. B. Adam, J. M. Neuerburg, P. Jung, D. W. Hunter, G. Jakse &R. W. Gunther. Gadolinium-enhanced excretory MR urography after low-dose diuretic injection: comparison with conventional excretory urography. - Radiology. 209(1), 1998, 147-157.
161. Nolte-Ernsting, C. C., G. Staatz, J. Tacke &R. W. Gunther. MR urography today. - Abdom Imaging. 28(2), 2003, 191-209.
162. Nolte-Ernsting, C. C., J. Tacke, G. B. Adam, P. Haage, P. Jung, G. Jakse &R. W. Gunther. Diuretic-enhanced gadolinium excretory MR urography: comparison of conventional gradient-echo sequences and echo-planar imaging. - Eur Radiol. 11(1), 2001b, 18-27.
163. O'Malley, M. E., J. A. Soto, E. K. Yucel &S. Hussain. MR urography: evaluation of a three-dimensional fast spin-echo technique in patients with hydronephrosis. - AJR Am J Roentgenol. 168(2), 1997, 387-392.
164. O'Reilly, P. H. Obstructive uropathy. - Q J Nucl Med. 46(4), 2002, 295-303.
165. Okamura, D. M., S. Pennathur, K. Pasichnyk, J. M. Lopez-Guisa, S. Collins, M. Febbraio, J. Heinecke &A. A. Eddy. CD36 regulates oxidative stress and inflammation in hypercholesterolemic CKD. - J Am Soc Nephrol. 20(3), 2009, 495-505.
166. Othersen, J. B., J. C. Maize, R. F. Woolson &M. N. Budisavljevic. Nephrogenic systemic fibrosis after exposure to gadolinium in patients with renal failure. - Nephrol Dial Transplant. 22(11), 2007, 3179-3185.
167. Panuel, M., B. Bourliere-Najean, J. C. Gentet, C. Scheiner, A. Delarue, F. Faure &P. Devred. Aggressive neuroblastoma with initial pulmonary metastases and kidney involvement simulating Wilms' tumor. - Eur J Radiol. 14(3), 1992, 201-203.
168. Parsons, A. C., G. Yosipovitch, D. J. Sheehan, O. P. Sangueza, C. S. Greenberg &D. C. Sane. Transglutaminases: the missing link in nephrogenic systemic fibrosis. - Am J Dermatopathol. 29(5), 2007, 433-436.
169. Patlak, C. S., R. G. Blasberg &J. D. Fenstermacher. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. - J Cereb Blood Flow Metab. 3(1), 1983, 1-7.
170. Penfield, J. G.R. F. Reilly, Jr. What nephrologists need to know about gadolinium. - Nat Clin Pract Nephrol. 3(12), 2007, 654-668.

171. Pennington, D. J., G. J. Lonergan, C. E. Flack, R. L. Waguespack &C. B. Jackson. Experimental pyelonephritis in piglets: diagnosis with MR imaging. - Radiology. 201(1), 1996, 199-205.
172. Perazella, M. A., S. Ishibe, M. A. Perazella &R. F. Reilly. Nephrogenic fibrosing dermopathy: an unusual skin condition associated with kidney disease. - Semin Dial. 16(3), 2003, 276-280.
173. Peters, C. A. Urinary tract obstruction in children. - J Urol. 154(5), 1995, 1874-1883; discussion 1883-1874.
174. Pieringer, H., B. Schmekal, O. Janko &G. Biesenbach. Treatment with corticosteroids does not seem to benefit nephrogenic systemic fibrosis. - Nephrol Dial Transplant. 22(10), 2007, 3094.
175. Polito, C., A. La Manna, P. F. Rambaldi, B. Nappi, L. Mansi &R. Di Toro. High incidence of a generally small kidney and primary vesicoureteral reflux. - J Urol. 164(2), 2000, 479-482.
176. Pope, J. C. t., J. W. Brock, 3rd, M. C. Adams, F. D. Stephens &I. Ichikawa. How they begin and how they end: classic and new theories for the development and deterioration of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT. - J Am Soc Nephrol. 10(9), 1999, 2018-2028.
177. Prasad, P. V., Q. Chen, J. W. Goldfarb, F. H. Epstein &R. R. Edelman. Breath-hold R2* mapping with a multiple gradient-recalled echo sequence: application to the evaluation of intrarenal oxygenation. - J Magn Reson Imaging. 7(6), 1997, 1163-1165.
178. Prasad, P. V., R. R. Edelman &F. H. Epstein. Noninvasive evaluation of intrarenal oxygenation with BOLD MRI. - Circulation. 94(12), 1996, 3271-3275.
179. Prasad, P. V.A. Priatna. Functional imaging of the kidneys with fast MRI techniques. - Eur J Radiol. 29(2), 1999, 133-148.
180. Regan, F., M. E. Bohlman, R. Khazan, R. Rodriguez &H. Schultze-Haakh. MR urography using HASTE imaging in the assessment of ureteric obstruction. - AJR Am J Roentgenol. 167(5), 1996, 1115-1120.
181. Reilly, R. F. Risk for nephrogenic systemic fibrosis with gadoteridol (ProHance) in patients who are on long-term hemodialysis. - Clin J Am Soc Nephrol. 3(3), 2008, 747-751.
182. Renken, N. S.G. P. Krestin. Magnetic resonance imaging of the kidney. - Semin Ultrasound CT MR. 26(3), 2005, 153-161.
183. Riccabona, M. Pediatric MRU--its potential and its role in the diagnostic work-up of upper urinary tract dilatation in infants and children. - World J Urol. 22(2), 2004, 79-87.
184. Riccabona, M. Potential role of 3DUS in infants and children. - Pediatr Radiol. 41 Suppl 1, 2011, S228-237.
185. Riccabona, M., F. E. Avni, J. N. Dacher, M. B. Damasio, K. Darge, M. L. Lobo, L. S. Ording-Muller, F. Papadopoulou &U. Willi. Erratum to: ESPR uroradiology task force and ESUR paediatric working group: imaging and procedural recommendations in paediatric uroradiology, part III. Minutes of the ESPR uroradiology task force minisymposium on intravenous urography, uro-CT and MR-urography in childhood. - Pediatr Radiol. 41(5), 2011, 678.

186. Riccabona, M., G. A. Fritz, H. Schollnast, T. Schwarz, M. J. Deutschmann &C. J. Mache. Hydronephrotic kidney: pediatric three-dimensional US for relative renal size assessment--initial experience. - Radiology. 236(1), 2005, 276-283.
187. Riccabona, M., J. Simbrunner, E. Ring, A. Ruppert-Kohlmayr, F. Ebner &R. Fotter. Feasibility of MR urography in neonates and infants with anomalies of the upper urinary tract. - Eur Radiol. 12(6), 2002, 1442-1450.
188. Richmond, H., J. Zwerner, Y. Kim &D. Fiorentino. Nephrogenic systemic fibrosis: relationship to gadolinium and response to photopheresis. - Arch Dermatol. 143(8), 2007, 1025-1030.
189. Ries, M., F. Basseau, B. Tyndal, R. Jones, C. Deminiere, B. Catargi, C. Combe, C. W. Moonen &N. Grenier. Renal diffusion and BOLD MRI in experimental diabetic nephropathy. Blood oxygen level-dependent. - J Magn Reson Imaging. 17(1), 2003, 104-113.
190. Ries, M., R. A. Jones, F. Basseau, C. T. Moonen &N. Grenier. Diffusion tensor MRI of the human kidney. - J Magn Reson Imaging. 14(1), 2001, 42-49.
191. Risdon, R. A. The small scarred kidney in childhood. - Pediatr Nephrol. 7(4), 1993, 361-364.
192. Rodriguez-Porcel, M., J. D. Krier, A. Lerman, P. F. Sheedy, 2nd, J. C. Romero, C. Napoli &L. O. Lerman. Combination of hypercholesterolemia and hypertension augments renal function abnormalities. - Hypertension. 37(2 Part 2), 2001, 774-780.
193. Rohrschneider, W. K., S. Haufe, M. Wiesel, B. Tonshoff, R. Wunsch, K. Darge, J. H. Clorius &J. Troger. Functional and morphologic evaluation of congenital urinary tract dilatation by using combined static-dynamic MR urography: findings in kidneys with a single collecting system. - Radiology. 224(3), 2002, 683-694.
194. Rohrschneider, W. K., A. Weirich, K. Rieden, K. Darge, J. Troger &N. Graf. US, CT and MR imaging characteristics of nephroblastomatosis. - Pediatr Radiol. 28(6), 1998, 435-443.
195. Rosen, G. M., M. S. Cohen, B. E. Britigan &S. Pou. Application of spin traps to biological systems. - Free Radic Res Commun. 9(3-6), 1990, 187-195.
196. Rothpearl, A., D. Frager, A. Subramanian, B. Bashist, J. Baer, C. Kay, K. Cooke &C. Raia. MR urography: technique and application. - Radiology. 194(1), 1995, 125-130.
197. Roy, C., B. Sauer, V. Lindner, H. Lang, C. Saussine &D. Jacqmin. MR Imaging of papillary renal neoplasms: potential application for characterization of small renal masses. - Eur Radiol. 17(1), 2007, 193-200.
198. Roy, C., C. Saussine, S. Guth, S. Horviller, C. Tuchmann, C. Vasilescu, Y. Le Bras &D. Jacqmin. MR urography in the evaluation of urinary tract obstruction. - Abdom Imaging. 23(1), 1998, 27-34.
199. Roy, C., C. Saussine, C. Jahn, P. Vinee, R. Beaujeux, M. Campos, D. Gounot &J. Chambron. Evaluation of RARE-MR urography in the assessment of ureterohydronephrosis. - J Comput Assist Tomogr. 18(4), 1994, 601-608.
200. Roy, C., C. Saussine, Y. LeBras, B. Delepaul, C. Jahn, G. Steichen, D. Jacqmin &J. Chambron. Assessment of painful ureterohydronephrosis during pregnancy by MR urography. - Eur Radiol. 6(3), 1996, 334-338.

201. Saab, G.A. Abu-Alfa. Are patients with moderate renal failure at risk for developing nephrogenic systemic fibrosis? - Radiology. 244(3), 2007, 930-931; author reply 931-932.
202. Sadowski, E. A., L. K. Bennett, M. R. Chan, A. L. Wentland, A. L. Garrett, R. W. Garrett &A. Djamali. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. - Radiology. 243(1), 2007, 148-157.
203. Saitoh, T., K. Hayasaka, Y. Tanaka, T. Kuno &Y. Nagura. Dialyzability of gadodiamide in hemodialysis patients. - Radiat Med. 24(6), 2006, 445-451.
204. Sanchez-Ross, M., R. Snyder, M. I. Colome-Grimmer, M. Blumberg, Y. Huttenbach &S. Raimer. Nephrogenic fibrosing dermopathy in a patient with systemic lupus erythematosus and acute lupus nephritis. - Pediatr Dermatol. 24(5), 2007, E36-39.
205. Sano, H., M. Naruse, K. Matsumoto, T. Oi &H. Utsumi. A new nitroxyl-probe with high retention in the brain and its application for brain imaging. - Free Radic Biol Med. 28(6), 2000, 959-969.
206. Saussereau, E., C. Lacroix, A. Cattaneo, L. Mahieu &J. P. Goulle. Hair and fingernail gadolinium ICP-MS contents in an overdose case associated with nephrogenic systemic fibrosis. - Forensic Sci Int. 176(1), 2008, 54-57.
207. Schoenberg, S. O., M. Bock, S. Aumann, A. Just, M. Essig, F. Floemer, M. V. Knopp &G. van Kaick. Quantitative recording of renal function with magnetic resonance tomography. - Radiologe. 40(10), 2000, 925-937.
208. Schubert, R. A., S. Gockeritz, H. J. Mentzel, R. Rzanny, J. Schubert &W. A. Kaiser. Imaging in ureteral complications of renal transplantation: value of static fluid MR urography. - Eur Radiol. 10(7), 2000, 1152-1157.
209. Schwartz, G. J., A. Munoz, M. F. Schneider, R. H. Mak, F. Kaskel, B. A. Warady &S. L. Furth. New equations to estimate GFR in children with CKD. - J Am Soc Nephrol. 20(3), 2009, 629-637.
210. Schwartz, G. J.D. F. Work. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. - Clin J Am Soc Nephrol. 4(11), 2009, 1832-1843.
211. Sharkey, I., A. V. Boddy, H. Wallace, J. Mycroft, R. Hollis &S. Picton. Body surface area estimation in children using weight alone: application in paediatric oncology. - Br J Cancer. 85(1), 2001, 23-28.
212. Shen, J., S. Liu, M. Miyake, W. Liu, A. Pritchard, J. P. Kao, G. M. Rosen, Y. Tong &K. J. Liu. Use of 3-acetoxymethoxycarbonyl-2,2,5,5-tetramethyl-1-pyrrolidinyloxyl as an EPR oximetry probe: potential for in vivo measurement of tissue oxygenation in mouse brain. - Magn Reson Med. 55(6), 2006, 1433-1440.
213. Shokeir, A. A., T. El-Diasty, W. Eassa, A. Mosbah, M. A. El-Ghar, O. Mansour, M. Dawaba &H. El-Kappany. Diagnosis of ureteral obstruction in patients with compromised renal function: the role of noninvasive imaging modalities. - J Urol. 171(6 Pt 1), 2004a, 2303-2306.
214. Shokeir, A. A., T. El-Diasty, W. Eassa, A. Mosbah, T. Mohsen, O. Mansour, M. Dawaba &H. El-Kappany. Diagnosis of noncalcareous hydronephrosis: role of magnetic resonance urography and noncontrast computed tomography. - Urology. 63(2), 2004b, 225-229.
215. Sigmund, G., B. Stoever, L. B. Zimmerhackl, A. Frankenschmidt, E. Nitzsche, J. U. Leititis, F. E. Struwe &J. Hennig. RARE-MR-urography in the diagnosis of upper urinary tract abnormalities in children. - Pediatr Radiol. 21(6), 1991, 416-420.

216. Silver, R. M., M. P. Heyes, J. C. Maize, B. Quearry, M. Vionnet-Fuasset &E. M. Sternberg. Scleroderma, fasciitis, and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan. - N Engl J Med. 322(13), 1990, 874-881.
217. Smith, B. G., A. R. Metwalli, J. Leach, E. Y. Cheng &B. P. Kropp. Congenital midureteral stricture in children diagnosed with antenatal hydronephrosis. - Urology. 64(5), 2004, 1014-1019.
218. Spencer, J. A., R. Chahal, A. Kelly, K. Taylor, I. Eardley &S. N. Lloyd. Evaluation of painful hydronephrosis in pregnancy: magnetic resonance urographic patterns in physiological dilatation versus calculous obstruction. - J Urol. 171(1), 2004, 256-260.
219. Staatz, G., C. C. Nolte-Ernsting, G. B. Adam, D. Hubner, D. Rohrmann, C. Stollbrink &R. W. Gunther. Feasibility and utility of respiratory-gated, gadolinium-enhanced T1-weighted magnetic resonance urography in children. - Invest Radiol. 35(8), 2000, 504-512.
220. Staatz, G., C. C. Nolte-Ernsting, P. Haage, J. Tacke, D. Rohrmann, C. Stollbrink &R. W. Gunther. [Gadolinium-enhanced T(1)-weighted MR urography versus T(2)-weighted (HASTE) MR urography in children]. - Rofo. 173(11), 2001, 991-996.
221. Steen, H.V. Schwenger. Good MRI images: to Gad or not to Gad? - Pediatr Nephrol. 22(9), 2007, 1239-1242.
222. Streams, B. N., V. Liu, N. Liegeois &S. M. Moschella. Clinical and pathologic features of nephrogenic fibrosing dermopathy: a report of two cases. - J Am Acad Dermatol. 48(1), 2003, 42-47.
223. Stringer, W. A. MRA image production and display. - Clin Neurosci. 4(3), 1997, 110-116.
224. Sudah, M., R. Vanninen, K. Partanen, A. Heino, P. Vainio &M. Ala-Opas. MR urography in evaluation of acute flank pain: T2-weighted sequences and gadolinium-enhanced three-dimensional FLASH compared with urography. Fast low-angle shot. - AJR Am J Roentgenol. 176(1), 2001, 105-112.
225. Swartz, R. D., L. J. Crofford, S. H. Phan, R. W. Ike &L. D. Su. Nephrogenic fibrosing dermopathy: a novel cutaneous fibrosing disorder in patients with renal failure. - Am J Med. 114(7), 2003, 563-572.
226. Szopinski, K., M. Szopinska, A. Borowka &W. Jakubowski. Magnetic resonance urography: initial experience of a low-dose Gd-DTPA-enhanced technique. - Eur Radiol. 10(7), 2000, 1158-1164.
227. Tang, Y., Y. Yamashita, T. Namimoto, Y. Abe, T. Nishiharu, S. Sumi &M. Takahashi. The value of MR urography that uses HASTE sequences to reveal urinary tract disorders. - AJR Am J Roentgenol. 167(6), 1996, 1497-1502.
228. Taylor, J., P. E. Summers, S. F. Keevil, A. M. Saks, J. Diskin, P. J. Hilton &A. B. Ayers. Magnetic resonance renography: optimisation of pulse sequence parameters and Gd-DTPA dose, and comparison with radionuclide renography. - Magn Reson Imaging. 15(6), 1997, 637-649.
229. Teh, H. S., E. S. Ang, W. C. Wong, S. B. Tan, A. G. Tan, S. M. Chng, M. B. Lin &J. S. Goh. MR renography using a dynamic gradient-echo sequence and low-dose gadopentetate dimeglumine as an alternative to radionuclide renography. - AJR Am J Roentgenol. 181(2), 2003, 441-450.

230. Tempany, C. M., F. A. Masoudi &F. F. Marshall. The use of dynamic magnetic resonance imaging to evaluate orthotopic continent urinary diversion. - Urology. 45(5), 1995, 886-892.
231. Thakral, C., Abraham, J. L. Automated scanning electron microscopy and x-ray microanalysis for in situ quantification of gadolinium deposits in skin. - J Electron Microsc (Tokyo). 56(5), 2007, 181-187.
232. Thomsen, H. S., T. Almen &S. K. Morcos. Gadolinium-containing contrast media for radiographic examinations: a position paper. - Eur Radiol. 12(10), 2002, 2600-2605.
233. Thomsen, H. S., P. Marckmann &V. B. Logager. Nephrogenic systemic fibrosis (NSF): a late adverse reaction to some of the gadolinium based contrast agents. - Cancer Imaging. 7, 2007, 130-137.
234. Thomsen, H. S.S. K. Morcos. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. - Br J Radiol. 76(908), 2003, 513-518.
235. Ting, W. W., M. S. Stone, K. C. Madison &K. Kurtz. Nephrogenic fibrosing dermopathy with systemic involvement. - Arch Dermatol. 139(7), 2003, 903-906.
236. Todd, D. J., A. Kagan, L. B. Chibnik &J. Kay. Cutaneous changes of nephrogenic systemic fibrosis: predictor of early mortality and association with gadolinium exposure. - Arthritis Rheum. 56(10), 2007, 3433-3441.
237. Togashi, H., T. Matsuo, H. Shinzawa, Y. Takeda, L. Shao, K. Oikawa, H. Kamada &T. Takahashi. Ex vivo measurement of tissue distribution of a nitroxide radical after intravenous injection and its in vivo imaging using a rapid scan ESR-CT system. - Magn Reson Imaging. 18(2), 2000, 151-156.
238. Toiviainen-Salo, S., L. Garel, A. Grignon, J. Dubois, F. Rypens, J. Boisvert, et al. Fetal hydronephrosis: is there hope for consensus? - Pediatr Radiol. 34(7), 2004, 519-529.
239. Tsubota, M., T. Takahara, T. Nitatori &J. Hachiya. Utility of cine MR urography of the urinary tract and comparison with static MR urography. - Radiat Med. 22(4), 2004, 212-217.
240. Tsushima, Y., M. J. Blomley, K. Okabe, K. Tsuchiya, J. Aoki &K. Endo. Determination of glomerular filtration rate per unit renal volume using computerized tomography: correlation with conventional measures of total and divided renal function. - J Urol. 165(2), 2001, 382-385.
241. Utsumi, H.K. Yamada. In vivo electron spin resonance-computed tomography/nitroxyl probe technique for non-invasive analysis of oxidative injuries. - Arch Biochem Biophys. 416(1), 2003, 1-8.
242. Valgimigli, L., G. F. Pedulli &M. Paolini. Measurement of oxidative stress by EPR radical-probe technique. - Free Radic Biol Med. 31(6), 2001, 708-716.
243. van den Dool, S. W., M. N. Wasser, J. W. de Fijter, J. Hoekstra &R. J. van der Geest. Functional renal volume: quantitative analysis at gadolinium-enhanced MR angiography--feasibility study in healthy potential kidney donors. - Radiology. 236(1), 2005, 189-195.
244. Verswijvel, G. A., R. H. Oyen, H. P. Van Poppel, H. Goethuys, B. Maes, J. Vaninbrouckx, H. Bosmans &G. Marchal. Magnetic resonance imaging in the assessment of urologic disease: an all-in-one approach. - Eur Radiol. 10(10), 2000, 1614-1619.

245. Vivier, P. H., E. Blondiaux, M. Dolores, N. Marouteau-Pasquier, M. Brasseur, C. Petitjean &J. N. Dacher. Functional MR urography in children. - J Radiol. 90(1 Pt 1), 2009, 11-19.
246. Vivier, P. H., M. Dolores, I. Gardin, P. Zhang, C. Petitjean &J. N. Dacher. In vitro assessment of a 3D segmentation algorithm based on the belief functions theory in calculating renal volumes by MRI. - AJR Am J Roentgenol. 191(3), 2008, W127-134.
247. Vivier, P. H., M. Dolores, M. Taylor &J. N. Dacher. MR urography in children. Part 2: how to use ImageJ MR urography processing software. - Pediatr Radiol. 40(5), 2010a, 739-746.
248. Vivier, P. H., M. Dolores, M. Taylor, F. Elbaz, A. Liard &J. N. Dacher. MR urography in children. Part 1: how we do the F0 technique. - Pediatr Radiol. 40(5), 2010b, 732-738.
249. Vuorinen, P., L. Pyykonen &P. Anttila. A renal cortical index obtained from urography films; a preliminary report. - Br J Radiol. 33, 1960, 622-626.
250. Wahba, I. M., E. L. Simpson &K. White. Gadolinium is not the only trigger for nephrogenic systemic fibrosis: insights from two cases and review of the recent literature. - Am J Transplant. 7(10), 2007a, 2425-2432.
251. Wahba, I. M., K. White, M. Meyer &E. L. Simpson. The case for ultraviolet light therapy in nephrogenic fibrosing dermopathy--report of two cases and review of the literature. - Nephrol Dial Transplant. 22(2), 2007b, 631-636.
252. Wedeking, P., K. Kumar &M. F. Tweedle. Dissociation of gadolinium chelates in mice: relationship to chemical characteristics. - Magn Reson Imaging. 10(4), 1992, 641-648.
253. Weiser, A. C., S. A. Amukele, J. C. Leonidas &L. S. Palmer. The role of gadolinium enhanced magnetic resonance imaging for children with suspected acute pyelonephritis. - J Urol. 169(6), 2003, 2308-2311.
254. Weiss, A. S., M. S. Lucia &I. Teitelbaum. A case of nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis. - Nat Clin Pract Nephrol. 3(2), 2007, 111-115.
255. Wen, J. G., J. Frokiaer, T. M. Jorgensen &J. C. Djurhuus. Obstructive nephropathy: an update of the experimental research. - Urol Res. 27(1), 1999, 29-39.
256. Yamada, I., W. Aung, Y. Himeno, T. Nakagawa &H. Shibuya. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. - Radiology. 210(3), 1999, 617-623.
257. Yerram, P., G. Saab, P. R. Karuparthi, M. R. Hayden &R. Khanna. Nephrogenic systemic fibrosis: a mysterious disease in patients with renal failure--role of gadolinium-based contrast media in causation and the beneficial effect of intravenous sodium thiosulfate. - Clin J Am Soc Nephrol. 2(2), 2007, 258-263.
258. Yeung, C. K., M. L. Godley, H. K. Dhillon, I. Gordon, P. G. Duffy &P. G. Ransley. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. - Br J Urol. 80(2), 1997, 319-327.
259. Yoshimitsu, K., H. Irie, T. Tajima, A. Nishie, Y. Asayama, M. Hirakawa, T. Nakayama, D. Kakihara &H. Honda. MR imaging of renal cell carcinoma: its role in determining cell type. - Radiat Med. 22(6), 2004, 371-376.

260. Zhang, H. L., H. Ersoy &M. R. Prince. Effects of gadopentetate dimeglumine and gadodiamide on serum calcium, magnesium, and creatinine measurements. - J Magn Reson Imaging. 23(3), 2006, 383-387.
261. Zhelev, Z., K. Matsumoto, V. Gadjeva, R. Bakalova, I. Aoki, A. Zheleva &K. Anzai. EPR signal reduction kinetic of several nitroxyl derivatives in blood in vitro and in vivo. - Gen Physiol Biophys. 28(4), 2009, 356-362.
262. Zielonko, J., M. Studniarek &M. Markuszewski. MR urography of obstructive uropathy: diagnostic value of the method in selected clinical groups. - Eur Radiol. 13(4), 2003, 802-809.

XI. Научни публикации и съобщения по темата на дисертационния труд

Научни публикации във връзка с дисертационния труд

1. **G. Hadjidekov**, G. Kirova, S. Hadjidekova, M. Minkov, V. Vlassov. L'apport de l'imagerie dans le bilan diagnostic chez un nourisson de 3 mois avec d'hermaphrodisme vrai. Journal de Radiologie, Vol.88, №1-C1, Janver 2007, pages 80-83
2. **Г. Хаджидеков**, М. Пенков, Г. Кирова, Т. Георгиева, Р. Русева. Тумор на Wilms; Рентгенология и Радиология 2/2004
3. **Г. Хаджидеков.** Принципи на магнитнорезонсната урография в кърмаческа и детска възраст. Практическа педиатрия. Брой 7, 2007
4. **Г. Хаджидеков**, Г. Кирова, Р. Кальонски, Е. Смилков, М. Пенков. Магнитнорезонансната урография Част 1 – Техника, протокол и секвенции, артефакти. Рентгенология и Радиология 2/2008
5. **Г. Хаджидеков**, Г. Кирова, Р. Кальонски, Е. Смилков, М. Пенков. Магнитнорезонансната урография Част 2 – Клинично приложение. Рентгенология и Радиология 2/2008
6. В. Грудева **Г. Хаджидеков** В. Велева, Д. Гайдаров. Преходноклетъчен карцином, ограничен в горна група чашки. Рентгенология и Радиология - 2/2010
7. **Г. Хаджидеков,** Д. Балева, С. Хаджидекова. Мезобластен нефром – пренатална ултразвукова и магнитнорезонансна образна диагностика. Рентгенология и Радиология 4/2010
8. A. Tomizawa, **G. Hadjidekov,** I. Ishii, R. Bakalova, Z. Zhelev, I. Aoki, M. Kitada. Nitroxide derivatives for imaging of hypercholesterolemia-induced kidney dysfunction and assessing the effectiveness of anti-lipidemic drugs. Mol Pharm 2011 – *in press*

9. **Г. Хаджидеков**. Магнитнорезонансна урография при оценка на хидронефрозата и хидроуретера в детската възраст. Рентгенология и Радиология 2/2011
10. **Г. Хаджидеков**. Парамагнитни контрастни средства и нефрогенна системна фиброза. Рентгенология и Радиология 1/2011
11. **G. Hadjidekov,** S. Hadjidekova, Z. Tonchev, R. Bakalova, I. Aoki. Assessing renal function in children with hydronephrosis – additional feature of MR urography. Radiology and Oncology 2011 - submitted

Научни съобщения на конгреси във връзка с дисертационния труд

1. G. Kirova, M. Minkov, T. Georgieva, **G. Hadjidekov**. Magnetic resonance urography in the diagnostic work-up of infants and small children; 5-9 march 2004 ECR; Book of abstracts C-825,Vienna, Austria
2. **G. Hadjidekov** MR Urography in children. VIII-th Balkan Congress of Radiology 29 -31.Oct. 2010, Alexandropoulis, Greece
3. Русева Р., **Г. Хаджидеков**, Р. Митрова, М. Минков, Н. Халачев, Д. Гайдаров. Урологични и педиатрични аспекти при кърмаче с истински хермафродитизъм; Десети Юбилеен Конгрес по Педиатрия, София, 2-4 Юни 2005
4. **Hadjidekov G.**, S. Philipov, P. Yotovski, I. Maslarski, P. Gecov, L. Spassov. MR Urography for Morphological and Functional Assessment of the Newborn Kidney – Eight International Symposium of Clinical Anatomy - Varna, October 10-12,2008, Scripta Scientifica Medica, vol.40, 2008, Supp.1
5. **Г. Хаджидеков**. Магнитнорезонансна урография в детската възраст. XIII Конгрес на Българската Асоциация по Радиология, Банско, 1-3.10.2009
6. **Г. Хаджидеков.** Магнитнорезонансната урография – роля в детската възраст. Коледна лектория “Физика в медицината” 28.01.2010

7. **Г. Хаджидеков.** Образна диагностика в педиатрията. Специализиран курс на тема “Новости в педиатрията” 10-11.03.2011, УБ Лозенец- София
8. **G. Hadjidekov.** MR urography in children. Galen Foundation Course - ESOR, 16-18.06.2011, Sofia Bulgaria