



Медицински университет
„Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна
Факултет „Медицина“
Катедра „Акушерство и гинекология“

Д-Р ЗЛАТКА ГЕОРГИЕВА ДИМИТРОВА-САНДУЛОВА

**Диагностични подходи и клинично
поведение при хидронефроза по време на
бременност**

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“**

**Научни ръководители:
доц. д-р Кремен Цветков д.м.
доц. д-р Тошо Ганев д.м.**

Варна, 2022

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	4
ВЪВЕДЕНИЕ.....	6
ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	8
1. ИСТОРИЧЕСКИ ДАННИ	8
1.1. Морфологични изменения на ПОС по време на бременност и предпоставки за възникване на ХН.....	9
1.2. Понятия	12
1.3. Класификация.....	13
1.3.1. Физиологична хидронефроза.....	13
1.3.2. Симптоматична хидронефроза	13
1.4. Етиология на ХН	14
2. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НА ХИДРОНЕФРОЗА.....	16
2.1. Белези на усложнения при хидронефроза по време на бременност (симптоматична).....	17
3. ДИАГНОСТИКА НА СИМПТОМАТИЧНИТЕ ХН ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТ	21
3.1. Клинични диагностични методи	21
3.2. Изследване на болката	21
3.3. Патогенеза на болковия синдром	23
3.4. Вегетативна симптоматика	24
3.5. Фебрилитет	24
3.6. Олигоанурия	25
3.7. Инфекция на уринарния тракт	25
3.8. Бъбречно почукване (сукусио реналис).....	26
3.9. Хематурия	26
3.10. Лабораторни диагностични методи при усложнени хидронефрози	26
3.11. Промени в биохимичните изследвания.....	28
3.12. Промени в йонограмата	29
3.13. Промени в киселинно-алкалното състояние.....	30
3.14. Бактериурия	30
4. ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА.....	31
4.1. Ултразвуково изследване на ПОС	32
4.2. Ядрено-магнитен резонанс.....	35
4.3. Компютърна томография	36
5. ЛЕЧЕНИЕ.....	37
5.1. Консервативно лечение	37
5.1.1. Лечение на болковата симптоматика.....	38
5.1.2. Лечение на уроинфекцията.....	43
5.1.3. Лечение при сепсис	44
5.2. Оперативно лечение.....	46

5.2.1. Оперативно лечение при обструктивен пиелонефрит и/или обструктивен уросепсис.....	49
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	51
1. ЦЕЛ.....	51
2. ЗАДАЧИ.....	51
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	52
1. ДЕМОГРАФСКИ ХАРАКТЕРИСТИКИ.....	52
2. ДИАГНОСТИЧНИ МЕТОДИ.....	54
2.1. Анамнеза.....	54
2.2. Физикален статус.....	54
2.3. Лабораторни изследвания.....	55
2.4. Микробиологични изследвания.....	55
2.5. Методи за образна диагностика.....	55
2.5.1. Ултразвукова диагностика на ПОС, абдоминален ултразвук.....	56
2.5.2. Ядрено-магнитна резонансна томография.....	60
3. ТЕРАПЕВТИЧНИ МЕТОДИ.....	61
3.1. Консервативно лечение.....	61
3.2. Оперативно лечение.....	64
3.2.1. Уретерално стентирание (ретроградно) РУС.....	64
3.2.2. Перкутанна нефростомия ПНС под УЗД контрол.....	65
4. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ.....	67
5. ДЕМОГРАФСКИ ПОКАЗАТЕЛИ.....	69
6. КЛИНИЧНИ СИМПТОМИ.....	69
6.1. Болка.....	69
6.2. Температура.....	72
6.3. Повръщане.....	74
6.4. Артериална хипертензия:.....	74
7. ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ.....	75
7.1. Левкоцити и “С” реактивен протеин.....	75
7.2. Креатинин.....	76
7.3. Хемоглобин.....	77
7.4. Изследване на урина.....	77
7.4.1. Белтък в урина и бактериурия.....	77
7.4.2. Микробиологични изследвания.....	78
8. ОБРАЗНИ МЕТОДИ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ.....	80
9. ЛЕЧЕНИЕ.....	81
9.1. Консервативно лечение.....	82
9.2. Оперативно лечение.....	85

10. СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА НА ПОЛУЧЕНИТЕ РЕЗУЛТАТИ	88
10.1. Корелационен анализ	88
10.2. Регресионен анализ	93
10.3. Еднофакторни регресионни модели	94
11. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ	97
11.1. Демографски характеристики	98
11.2. Болка	99
11.3. Температура	101
11.4. Вегетативна симптоматика	102
11.5. Артериална хипертензия.....	103
11.6. Лабораторни резултати	103
11.7. Образни методи за изследване	108
11.8. Лечение.....	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	117
ИЗВОДИ	120
ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	121
1. ОРИГИНАЛНИ НАУЧНО-ПРИЛОЖНИ ПРИНОСИ.....	121
2. ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР.....	121
ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	122
БИБЛИОГРАФИЯ	123

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АКР	-	алкално-киселинно равновесие
АН	-	артериално налягане
АРТ	-	асистирани репродуктивни технологии
БПФ	-	бъбречна плазмена филтрация
ВЕР	-	водно-електролитно равновесие
г.с.	-	гестационна седмица
Г6ФДХ	-	глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа
ГИТ	-	гастро-интестинален тракт
ГПП	-	горни пикочни пътища
ГПФ	-	гломерулна плазмена филтрация
ГУТ	-	горен уринарен тракт
ГФ	-	гломерулна филтрация
ЕБП	-	ефективен бъбречен плазмоток
ИПП	-	инфекция на пикочните пътища
КТ/СТ	-	компютърна томография
НСКАТ	-	нативна компютърно аксиална томография
НСКАТ	-	нативна спирална компютърно-аксиална томография
НСПВС	-	нестероидни противовъзпалителни средства
ОБН	-	остра бъбречна недостатъчност
ОБУ	-	остра бъбречна увреда
ОС	-	отделителна система
ОХК	-	остър хирургичен корем
ПЕ	-	пreekлампися
ПЗП	-	прясно замръзена плазма
ПКС	-	пиелокаликсна система
ПНС	-	перкутанна нефростомия
ПОС	-	пикочо-тоделителна система
РААС	-	ренин-ангиотензин алдостеронова система
РУГ	-	ретроградно уретерография
САЩ	-	Съединени Американски Щати
УЗД	-	ултразвукова диагностика
УЗИ	-	ултразвуково изследване
УРС	-	уретерорено скопия
ХБН	-	хронична бъбречна недостатъчност
ХН	-	хидронефроза
ЦНС	-	централна нервна система
ЯМР	-	ядрено-магнитен резонанс
ACOG	-	American College of Obstetricians and Gynecologists
ALAT	-	Alanine Aminotransferase
ARDS	-	Acute respiratory distress syndrome
ASAT	-	Aspartate aminotransferase
CRP	-	C-reactive protein
CVP	-	central venous pressure
DJ	-	Double J -stent
E.coli	-	Escherichia coli

EAU	-	European Association of Urology
EGDT	-	Early Goal Directed Therapy
FDA	-	Food and Drug Administration
GBS	-	Group B Streptococcus
H2RAs	-	H2 receptor antagonists
HELLP	-	Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets
HGB	-	Hemoglobin
IUGR	-	Intrauterine Growth Restriction
Leuc	-	Leukocyte
MAP	-	Mean Arterial Pressure
mGy	-	milligray
mmHg	-	millimetre of mercury
pCO2	-	Partial pressure of Carbon dioxide
PPIs	-	Proton Pump Inhibitors
PTU	-	Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne

ВЪВЕДЕНИЕ

Бременността е анатомично и физиологично променящо се състояние, включващо поредица от адаптивни процеси в майчиния организъм в отговор на развиващия се плод. Голяма част от тези изменения започват скоро след оплождане и продължават през цялата бременност. Познаването им е основна цел на акушер-гинеколога, за да бъдат отдиференцирани от патологични състояния и своевременно диагностицирани и лекувани такива.

Дилатацията на горните уринарни пътища е често състояние, съпътстващо бременността. Отдавна е известно, че в до 90% от бременните жени се наблюдава такова изменение. При по-голямата част от случаите състоянието е преходно и не оказва влияние както върху здравето на майката, така и върху развитието на плода. След родоразрешение процесите търпят обратно развитие без трайно последствия. Този адаптивен феномен се означава като т.нар. „физиологична“ хидронефроза. Възможно е в различен етап от бременността, този ход да бъде променен и да придобие патологични характеристики. Те са сериозна заплаха както за жената, така и за развиващия се индивид.

С увеличаването на честотата на хроничните бъбречни заболявания и тенденцията жените да планират и забременяват в по-напреднала възраст, контролът на бъбречната болест по време на бременност става все по-честа причина за визити при нефролог, уролог и акушер-гинеколог. Жените с бъбречни нарушения са изправени пред няколко предизвикателства при бременност поради повишените физиологични изисквания към бъбреците и риска от прогресия на заболяването, потенциалната тератогенност на лекарствата и увеличавания риск от усложнения като прееклампсия и преждевременно раждане. Предизвикателствата, породени от основния болестен процес по време на бременност, изискват интердисциплинарен екип, който да гарантира добри резултати за майката и плода. През този период може да бъде първият път, когато една жена е диагностицирана с бъбречно заболяване или хипертония, вследствие на бъбречна увреда.

Бременните жени, страдащи от обструкция на ГУТ в голям процент от случаите (постепенно, протрахирано начало и продължително протичане) не знаят за проблема, и често болковата симптоматика се асоциира с контрактилна активност на матката. Това води до ненавременна диагностика и лечение, метаболитни и електролитни нарушения, изява на бъбречна недостатъчност или обостряне на съществуваща такава, както и

необратими увреди на бъбречния паренхим и функция, понякога водещи до фатални последиствия за майката и/или плода.

Кога една физиологична дилатация преминава в патологична ХН, изискваща лекарска намеса е дискуссионен въпрос с нееднозначен отговор. До момента няма категорично становище/ръководство, което да посочва поведението при бременна с ХН. Основното разискване е кога и кой да проведе активно лечение? Дискутабилен е и въпросът за диагностичния подход и начина на лечение. Усъвършенстването и достъпността на ехографското изследване и масовото навлизане на ЯМР са предпоставка за анализ и промяна на диагностичните алгоритми.

Гореизложеното поражда необходимостта от задълбочаване на изследванията и създаване на адаптиран към клиничната практика диагностично-терапевтичен алгоритъм.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Исторически данни

Според литературни данни, дебатите относно появата на хидронефротичните изменения по време на бременност датират повече от 250 год. и все още са неизяснени теориите, подлежащи на доказване.

Установяването на хидронефроза и хидроуретер по време на бременност е приета като физиологичен феномен. Клиничната значимост се основава на повишения риск от усложняване със симптоматична бактериурия и вероятността за асцендиране на инфекцията по време на бременност. Поради това, е значително повишен риска от паренхимно увреждане на бъбрека и възникване на сериозни усложнения както на ОС (отделителната система), така и засягане на други органи и системи (222). Това сериозно застрашава здравето както на жената, така и на плода.

Още през 1761 г. Morgagni описва, че поради нарастващата компресия на матката и уретерите се забавя отделянето на урина, позовавайки се на аутопсирани бременни пациентки (189). През 1839 г. Rayer (отново на базирайки се на *post mortem* изследване) допълва, че растящата матка причинява задръжка на урина в бъбрека, дилатация на уретера и пиелокаликсната система и възпаление на структурите на ОС (223). Той отчита, че болките по време на бременност са понякога отчетливо поради бъбречна инфекция, която би се диагностицирала по-често, ако съществуването ѝ се подозира. Opitz (1905г.) приема, че пиелонефрит възниква много по-често през втората половина от бременността в сравнение с първата, отново поради растящата матка и притискане на уретерите на нивото на линеа терминалис. Според него компресията води до дилатация, съдова конгестия и стаза на уретера, което драстично повишава риска от възходяща инфекция (203).

През 70-те години на 20 век Shulman и Herlinger изследват 220 бременни чрез интравенозни урографии и доказват високата честота на дилатация на горните пикочни пътища след 20 г.с. и по-ниската честота през първата половина на бременността. Изотопна ренография е използвана от Барт, отново потвърждаваща прогресиращо разширяване на уретера и забавено отделяне на урина през същия срок. Последните две изследвания доказват и предилекционно десностранно засягане в 70% от случаите (23).

През 1979 г. Fried изследва 109 асимптоматични бременни жени чрез ултразвуково изследване на горните пикочни пътища в различни периоди от бременността. Той установява, че дилатацията вероятно започва по-рано и прогресира по-бавно от

демонстрирано в предишни пиелографски изследвания, но показва същия модел: най-често дясно, прогресиращ през цялата бременност и само над терминалната линия (109).

Fayad et al доказват, че предлежанието на плода е в пряка зависимост с наличие на хидронефроза. Използвайки изотопна ренография и интравенозна ренография, те обобщават че при главично предлежание разширението на пиелокаликсната система е значително по-честа в сравнение със седалищно,косо или напречно разположение на плода. Авторите отбелязват също и значимо по-високата честота на хидронефроза при първескини в сравнение с многораждали (104).

След изотопни ренографски изследвания на бременни жени Bergstrom интерпретира наблюдаваните промени като причинени от обструкция (41). Clark (1964г), Agroig и Dykhuizen описват синдром - Vena ovarica dextra. Те подчертават наличието на аберантна овариална вена като причина за обструкция в областта на десния уретер на нивото на линеа терминалис и съответно съпътстваща хронично тазова болка по време на бременност (65).

Първоначалните опити за лечение са се свеждали до позициониране на тялото на бременната на контралатералната страна на засягане или в колянно-лакътно положение, за да се намали налягането върху подлежащия уретер и понижи болковата симптоматика (226,230,240).

Осъществявани са оперативни намеси на горният уринарен тракт основно поради ОБН (остра бъбречна недостатъчност), намалена бъбречна функция при двустранно засягане на бъбреците (77).

Според литературните данни, осъществявана е амниоцентеза с цел отбременяване на ОС. Индукция на раждане, без да се споменава срока, също е влизало като възможност за лечение на бременните с хидронефроза. Редица автори съобщават, че подхода на лечение е индивидуален (156,160,201). В края на 70-те и началото на 80-те години на 20 век са въведени и уретералните катетеризации с DJ стентове и поставяна на перкутанни нефростоми като алтернативи на лечение при тези пациенти (106,108,182).

1.1. Морфологични изменения на ПОС по време на бременност и предпоставки за възникване на ХН

Отделителната система, като неизменна част от майчиния организъм, също претърпява поредица от адаптивни анатомични и физиологични изменения в хода на бременността. Бъбреците увеличават размерите си. Според ехографските параметри,

средно те нарастват с около 1 см. до 1,5 см. в напречен, надлъжен и кос диаметър, спрямо изходните размери в небременно състояние (2).

Общият брой на нефроните е непроменен, но глумерулната филтрация е значително завишена в до 50% (37).

Подобна е тенденцията и по отношение на бъбречните обеми. Нормализирането им до стойности преди бременността се наблюдава в рамките на 6 месеца след раждането (62).

Най-съществени анатомични изменения търпят бъбречните чашки, бъбречните легенчета и уретери. Разширението започва още 6-10 г.с. и е най-изразена през 22-24 г.с. (гестационна седмица). Към термин е с тенденция за леко намаление. Дилатацията на горните пикочни пътища (ГПП) може ехографски да се документира още в края на първи триместър. Лекостепенна хидронефроза е отчетена още в 7 г.с. (249).

Тази дилатация е повлияна от намалената перисталтика и механичното притискане от нарастващата матка, като засягат и долните отдели на ОС.

Пикочният мехур прогресиращо се компресира, в следствие на което променя характерното си анатомично положение. Наблюдава се хипертрофия и релаксация на гладката мускулатура на пикочния мехур. Това води до повишен капацитет на същия и стаза на урина (38,132,196).

Напредването на процеса на дилатация е по-явно изразена в края на втори и особено през трети триместър от бременността до 80-90% от пациентките (222).

Задръжката на по-голямо количество течност в структурите на отделителната система, може да доведе до грешна интерпретация на параметрите характеризиращи бъбречната функция, а именно: определяне на гломерулната филтрация (ГФ), определянето на бъбречния плазмен поток, екскрецията на креатинин с урината, отношение креатинин/албумин. Поради това се препоръчва резултатите да се анализират при адекватна хидратация преди изследването (Табл. 1.).

Физиологични и хемодинамични промени на ОС по време на бременност:

- бъбречния кръвоток нараства с 50-70% над нормата в първите два триместъра и остава над 40% по-висок през трети триместър, в сравнение с изходния.
- увеличава се ефективния бъбречен плазмоток с 25-50% (70,75).
- по време на нормална бременност- се наблюдава спадане на АН (артериалното налягане) с 10-15 mmHg, в сравнение с небременно състояние, дължащо се на системна вазодилатация. Успоредно с намаляването на съдовата резистентност,

дължаща се на намалена чувствителност на съдовете към вазопресорни субстанции- норепинефрин, ангиотензин II, увеличава се и сърдечния дебит.

- повишена продукция на пролактин и прогестерон в хода на бременността и повишен синтез на азотен окис определят вазодилатация, опосредствана чрез релаксин (80,70,79,139).
- редуцията на съдовия тонус последва отключване на няколко компенсаторни механизма: увеличение на сърдечния дебит, увеличение на плазмения обем, повишена активност на оста ренин-ангиотензин- алдостерон.
- ГФ (гломерулната филтрация) се увеличава средно с 25-40% (поради намалената концентрация на плазмените белтъци и намаление на онкотичното налягане) още в първи триместър и остава висока до раждането (70).
- релативно намаляване на концентрацията на урея, серумния креатинин (продукцията на креатинин не е завишена, но е увеличен клирънса) и пикочна киселина поради плазмодилутивните физиологични промени. Повишени нива на пикочна киселина са използвани, като маркер при диагностициране, наблюдение и прогнозиране на бременни с прееклампсия, поради намаления плазмен обем (157,188,254).
- дискретни загуби на белтък в урината до 300 мг./24ч, над тази стойност е резултат на патологични изменения, които подлежат на диагностично уточняване (251,169,127).
- глюкозурия може да се наблюдава и при нормални стойности на кръвна захар и нормален въглехидратен толеранс, феноменът е особено характерен за края на бременността (47).
- промени в алкално-киселинното равновесие: намален бъбречен праг за бикарбонати, следователно се очаква серумните бикарбонати да са 4-5 mlEq/l по-ниски при бременни.
- задръжка на вода, поради променена осморегулация, плазмения осмолалитет е по-нисък с около 10mosml/l, а серумния Na с около 5 mlEq/l (126).

Хормонални фактори имащи отношение към измененията в отделителната система:

- повишените прогестероновите нива усилват екскрецията на натрий, чрез конкурентна инхибиция на действието на алдостерона

- алдостеронът е с увеличена секреция и нива по време на бременност, което води до увеличаване на тубулната натриева реабсорбция, с цел поддържане на водно-солевата хомеостаза.
- завишените естрогени- водят до задръжка на натрий в ОС.

Табл. 1. Лабораторни показатели на бъбречната функция при бременни (44,75,137,277):

Показател бъбречна функция	Небременно състояние стойности	По време на бременност стойности	Стойности при бременни подлежащи на допълнително проследяване/ изследване
Гломерулна филтрация (ГФ) (mL/min)	106–132	130–180	<115
Ефективен бъбречен плазмоток (ЕБП) (mL/min)	492–696	630–1030	<590
Филтрационна фракция (FF) (%)	16.9–24.7	15.4–22.8	<14.0
Серумен Na (mEq/L)	136–146	133–148	<128
Серумен K (mEq/L)	3.5–5.0	3.3–5.0	>5.1
Серумен Cl (mEq/L)	102–109	97–109	>110
Серумни Бикарбонати (mEq/L)	27–28	20–22	<20
Плазмен осмолалитет (mOsm/kg H ₂ O)	275–295	276–289	>290
pH (артериална кръв)	7.35–7.45	7.40–7.45	<7.36 и > 7.46
Плазмени урати (mg/dL)	4–6	2.5–4	>5.8
Плазмен креатинин mg/dL, (μmol/L)	0.51–1.02; (45–90)	0.59–0.87; (52–77)	>0.87 (77)
Креатининов клирънс (mL/min)	91–130	110–150	<90
Уреа (mg/dL)	13 ± 3	8.7 ± 1.5	>14
Глюкозурия (mg/24 h)	20–100	>100	-
Протеинурия (mg/24 h)	<100-150	<250-300	>300
Пикочна киселина (g/24 h)	-	≤2	>2

1.2. Понятия

Хидронефроза (ХН) е обединяващо понятие, изразяващо анатоמו-морфологичните изменения (патологична дилатация), които настъпват в кухинната система на бъбрека при нарушен транспорт на урината от бъбречните чашки и легенче дистално към пикочния мехур. В повечето случаи хидронефрозата е съпътствана и от хидроуретер, показващ дилатацията и атония на засегнатия уретер.

Степента на тежест на тези изменения се класифицират в групи според метода на образна диагностика с който се установяват.

1.3. Класификация

Хидронефрозата по време на бременност условно може да бъде разделена на физиологична и симптоматична

1.3.1. Физиологична хидронефроза

Асимптомна дилатация на ПКС по време на бременност е физиологичен феномен, и се дефинира като физиологична хидронефроза. Честотата според различните литературни източници е до 90% (266). Липсват клинични оплаквания и лабораторна констелация. Бременността протича неусложнено по отношение на функционирането на ОС.

От тях десностранна локализация се наблюдава в около 80-90% от бременните, а левостранна в около 65 %, двустранната локализация е по-рядко срещана (267).

Смутения дренаж и дилатация на горните пикочни пътища в около 80% от случаите се установяват през втори и трети триместър. По литературни данни най-висока честота на хидронефроза се съобщава за периода 27-29 гестационна седмица и при първескини (5,76,116).

Хидронефрозата е физиологично обусловена, придружена от атонична дилатация, в резултат на механично притискане от нарастващата матка и от повишените нива на прогестерон.

Всяка физиологична несимптоматична хидронефроза по време на бременност крие риск от усложняването ѝ към патологична и симптоматична (2).

1.3.2. Симптоматична хидронефроза

Когато при налична „физиологична“ хидронефроза:

- се насложи уроинфекция
- развитие на контралатерална уретерна литиаза
- прогресира степента на хидронефроза на единствен функциониращ бъбрек (повишени стойности на урея и креатинин)
- обостря се ХБН (хронична бъбречна недостатъчност)
- се придружава от изразен болкови синдром и/или вегетативна симптоматика
- Болковата симптоматика е причина за индуциране на маточни контракции (повишен риск от преждевременно раждане)

- Повишената диуреза, малки конкременти или други трудно диагностируеми обструктивни причини, могат да доведат до декомпенсация на уретералната функция, клинично изявявайки се с болков синдром (26).

1.4. Етиология на ХН

Майчината хидронефроза при бременност често е приемана като физиологично явление поради наличието на плод в утробата. Поради твърде честото си проявление и при липса на усложнения редица автори приемат феномена като неизменна част от бременността.

Въпросът за механизма на възникване, с цел оптимизиране на лечебния процес е дискутабилен през годините.

До днес продължават проучванията, но конкретната етиологична причина все още е неизяснена. Съществуват поредица от теории, които от части изясняват механизма на възникване.

Установено е, че физиологичните промени на ОС са характерни за човека и приматите, поради изправения стоеж. Това доказва механичната теория на възникване. Тя обяснява процеса с механично притискане на уретера от нарастващата матка на входа на малкия таз (262). Външната компресия, водеща до дилатация на ГУТ обяснява и факта, че хидронефроза се диагностицира по-често при многоплодна бременност и при бременности с полихидрамнион.

По-изразена е компресията след IV лунарен месец и вдясно, поради физиологичната декстроротация на матката. Последното твърдение не доказва наличието на хидронефроза още в първи триместър, при липса на външно механично въздействие.

Редица проучвания отбелязват по-висока честота на изява при първескини в сравнение с многораждали, но все още остават неизяснени причините за това.

Хормоналните промени, неизменно настъпващи в хода на бременността, са широко и задълбочено проучени в контекста на бъбречни и сърдечно-съдови промени. Ролята на половите стероидни хормони, естрогени и прогестерон е ясна по отношение на повлияването на ОС. Според изследователите, естрогенът не влияе на бъбречната плазмена филтрация и гломерулната плазмена филтрация, въпреки че има роля за повишаване на кръвоснабдяването на органите на репродуктивната система и околните структури. Противно на този факт, прилагането на прогестерон води до повишаване на

бъбречната плазмена филтрация (БПФ) и гломерулната плазмена филтрация (ГПФ), особено по време на бременност.

Необходими са по-нататъшни изследвания, за да се определи точната роля на прогестерона и неговите метаболити при индуциране на тези изменения по време на бременност, засягащи бъбречната хемодинамика. Пептидните хормони на майката от плацентарен произход също са проучени. Ролята на пролактин остава спорна.

Повишените нива на прогестерон през бременността са възможен потенциращ фактор, тъй като понижават перисталтиката, тонуса на бъбречното легенче и уретер, предизвикват оточност на уретералната стена. Въпреки, че се смята, че ефектът на прогестерона в релаксацията на гладката мускулатура може да обясни разширяването на ПКС, тази теория не може да обясни асиметричната дилатация на двата уретера (85,230).

Според някои изследователи, общият ембрионален произход на генитоуринарния тракт е причина за хормоналното повлияване, съответно на релаксацията на отделителната система по време на бременността. Смята се, че именно прогестероновата продукция е причината за наблюдаваните хидронефрози между 6 и 10 г.с. Но редица други автори отхвърлят твърдението за корелация на степента на хидронефроза с нивата на плазмен естрадиол, прогестерон, 24 часов уринен естрадиол (151).

Десностранната хидронефроза се среща по-често от изолираната левостранна, поради острия ъгъл, под който десния уретер преминава покрай илиачните и овариални съдове на нивото на таза, докато левия уретер върви успоредно на лявата овариална вена без да я прекръстосва. Допълнителни фактори агравирани десностранната локализация могат да бъдат декстроротацията на матката и релативната протекция на левия уретер от колон сигмоидеум (2,11,76).

Според Козовски и съавт. хидронефротичните изменения са описани в синдроми: *Vena ovarica dextra*, синдром на Aroig, синдром на Clark. Всички те се базират на анатомична особеност. В областта на кръстосването на дясната овариална вена с уретера се намират съдови анастомози, които се намират в една и съща съединителнотъканна обвивка. По време на бременност тези съдове се дилатират и компресират десния уретер (8,65). Тези факти подкрепят теорията за компресивния механизъм на възникване на хидронефротичните изменения и по-високата честота на изява в дясно, но не дават яснота за възникналите в ляво.

Предразполагащ фактор е и засилената бъбречната функция, съответно гломерулната филтрация (ГФ) по време на бременност, свързани с нарастване на общия

обем циркулираща течност, повишен минутен обем на сърцето, понижение на съпротивлението на бъбречните кръвоносни съдове.

Възможно е съчетанието на бременност и симптоматична уролитиаза. В литературните данни се съобщава честота от 0,05 до 0,5% от бременните (119). Повишената възможност за формиране на конкременти по време на бременност се дължи на физиологични промени като стаза на урината в ГУТ, повишено отделяне на натрий, калций, пикочна киселина. От друга страна се увеличава секрецията на цитрати, магнезий, нефрокалцин, повишава се алкалността на урината, които като цяло предпазват от формиране на конкременти (60). Това е причината, поради която честотата на уролитиаза при бременни е съизмерима с тази на общата популация, проблем който не бива да бъде пренебрегван и подлежи на контрол и проследяване (176).

Причините за степента на изразеност и възможните усложнения са все още е дискутабилни.

2. Патопфизиология на хидронефроза

Възникналата хидронефроза води до редица изменения в бъбрека, които повлияват гломерулната филтрация и реналното кръвообращение. Тези промени са в пряка зависимост от нивото на обструкция, давността, тежестта, дали е едностранна или двустранна и персистенцията на процеса.

Едностранната пълна обструкция на уретера води до повишено уринно налягане в кухинната система на бъбрека и уретера. Вследствие се понижава филтрационното налягане и гломерулната филтрация поради понижената разлика между интракапсулното и интравазалното хидростатично налягане. Настъпилите изменения все още са обратими и функцията на бъбрека е ненарушена. Засягането на единствен функциониращ бъбрек води до остра бъбречна недостатъчност (ОБН), съответно олигурия или дори до анурия. Компенсаторните възможности на бъбрека се активират чрез включване на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) и продължава да функционира въпреки ниското филтрационно налягане. Увеличението на ангиотензин II е основен фактор в просецът на увреждане на бъбречния паренхим, тъй като стимулира трансформацията в-растежен фактор, предизвиквайки пролиферация на фибронектин, колаген и др. Натрупването на последните в тубулоинтерстициума водят до дефинитивно понижаване на бъбречната функция (134).

В акушеро-гинекологичен аспект особено внимание заслужава факта, че по време на обструкция повишените простагландинови нива повлияват както бъбрека и

бъбречното легенче, така и тонуса и контрактилността на бременната матка. Бъбрекът и прилежащите структури отговарят на простагландиновите деривати със спазъм и допълнително повишават кухинното налягане.

Матката от своя страна също се контрахира и повишава тонуса си, което повишава риска от преждевременно раждане.

Дълго продължила обструкция на горния уринарен тракт, едностранно или двустранно, води до тъканна исхемия, фиброзни промени и склероза на засегнатия бъбрек, като краен резултат – трайна загуба на функция.

При пациентите с обструкция в отделите на отделителната система, се наблюдават функционални и морфологични изменения на тубулния апарат. Първите започват още в началото от петата шестата минута след обструкцията, дължат се на абнормното интратубуларно налягане и се изразяват в нарушения на йонния обмен, АКР (алкално-киселинно равновесие) и концентрационно-разредителната способност.

Установено е завишена способност на постобструктивният бъбрек да освобождава простагландини в отговор на ангиотензин 2. Опитно на животни е установено че след 8-30 дневна обструкция, чувствителността (отговора) към ангиотензин нараства в сравнение с нормални бъбреци.

2.1. Белези на усложнения при хидронефроза по време на бременност (симптоматична)

Острият обструктивен пиелонефрит е една от водещите причини за хоспитализация на бременни в Отделения по патологична бременност със заболяване от неакушерска причина (92). Пациентките с асимптоматична бактериурия се нуждаят от лечение за намаляване на риск от възходящи инфекции и пиелонефрит (113,198). Възникналите асцендентни инфекции и пиелонефрит пряко корелират с усложнения както на майката, така и на плода, включително: уросепсис, хипертония, прееклампсия, преждевременно раждане, ниско тегло при раждане, интраутеринна ретардация на плода (IUGR), синдром на остър респираторен дистрес (ARDS), преждевременно разкъсване на околоплодния мехур и дори до перинатална смърт (113,187,241,282). Преждевременното раждане е основният фактор за феталната заболеваемост и смъртност (31). Пиелонефритът може да доведе до преждевременно раждане в 20-50% от случаите (146). Точната честота на симптоматичната инфекция на пикочните пътища при бременни жени е неизвестен, въпреки че се оценява на *между* 1% и 2,3% (180)

Бактериемия: изолиране на бактерии от хемокултура.

Септицемия: представя се с наличие на микроорганизми и техните токсини в кръвта на бременната.

Сепсис: увредено общо състояние, суспектна инфекция и доказан системен възпалителен отговор, представен от най-малко два от следните параметри: телесна температура ($> 38^{\circ}\text{C}$); хипотермия ($<36^{\circ}\text{C}$); тахипнея; тахикардия (>90 удара/мин); левкоцитоза ($>12,000/\mu\text{L}$); левкопения ($<4,000/\mu\text{L}$) (71).

Септичен шок: сепсис с хипотония (<90 mmHg), независимо от адекватната хидратация и баланс на течности.

Уролитиаза: Честотата на симптоматична **уролитиаза** при бременни пациенти е равна на тази при небременни жени в детородна възраст, оценена на между 0,03-0,53% (53,125,178). Според едно от най-големите и мащабни проучвания на Онтарио, Канада, се демонстрира честота от 0,2% за симптоматични камъни по време на бременност между 2004-2014 г. (204).

Бъбречни камъни по време на бременност са свързани с повишен риск от преждевременно раждане, ниско тегло при раждане, прееклампсия, цезарово сечение, преждевременно разкъсване на ОМ и преждевременно раждане при различни изследвания (204,234,248).

Диагнозата на уролитиаза по време на бременност е предизвикателство в акушерската практика, поради факта че симптомите и образните находки често се демонстрират в условията на бременност. Един ретроспективен преглед установява, че повечето клинични признаци и симптоми не са специфични при разграничаването на уролитиазата и физиологична хидронефроза. Болка в лява лумбална област, микроскопска хематурия и анамнеза за бъбречна калкулоза, са докладвани като статистически значими предиктори за уролитиаза (30).

Изразен болков синдром и/или вегетативна симптоматика, неповлияваща се от (амбулаторно проведено)медикаментозно лечение.

Бременните пациентки, които са с тежки и пролонгирани бъбречни колики, неповлияващи се от амбулаторно лечение, подлежат на диагностично уточняване в болнични условия. При част от пациентките бъбречните кризи се повтарят често, през много малък период и са със силно изразен болев синдром. При други е силно изразена и неподдаваща се на лечение вегетативна симптоматика, съпровождаща бъбречната криза. При наличие на конкремент и ако същият е причинил високостепенна и бързо напредваща хидронефроза, болковата и вегетативна симптоматика са изключително бурни и трудни за контрол и лечение. Повишената диуреза, малки конкременти или

други трудно диагностируеми обструктивни причини могат да доведат до декомпенсация на уретералната функция, клинично изявявайки се с болков синдром (27).

Артериална хипертензия

Остро настъпилите или хронични хидронефрози, както унилатерални, така и билатерални сравнително рядко могат да бъдат причина за сигнификантно увеличение на кръвното налягане. Такава хипертония е симптоматична и може да се дължи на нарушената натриева секреция и екскреция с увеличаване на екстрацелуларния обем течности и/или абнормно отделяне на ренин, т.е. нарушения в системата ренин-ангиотензин-алдостерон (270). Характерно за този тип хипертония е бърз регрес след освобождаване на уринния поток (143).

В тези случаи, диференциално диагностичен проблем са пациентите с повишен риск за прееклампсия или изявена такава.

Сериозно изследвана е ролята на уринарната инфекция като рисков фактор за ПЕ като се има предвид високото разпространение на бактериурия по време на бременност. Редица проучвания са установили, че уроинфекцията по време на бременност е свързана с повишен риск от ПЕ. Авторите предлагат скрининг за инфекция на ОС при първото антенатално посещение, както и по време на втори и трети триместър на бременността. Анализът, който правят е че може да се предотврати появата на ПЕ през бременността.

Скорошно проучване на Izadi et al. установява, че уроинфекцията е значително по-често в случаите на тежка ПЕ в сравнение със здрави бременни жени (135), докато Rezavand et al. съобщава, че процентът на асимптоматичната бактериурия е 6,8 пъти по-висока при жените с ПЕ в сравнение с контролите (225). Easter et al. също подкрепя становището, че уринарната инфекция представлява източник на възпаление, което може да има адитивни ефекти и да предизвика клинични прояви на ПЕ, особено в третия триместър или преди 34 г.с. (95). В проучване, проведено в 23 развиващи се страни в Африка, Латинска Америка и Азия, уринарната инфекция е свързана и с развитие на ПЕ (43). Освен това, в предишно проучване метаданните подкрепят становището, че инфекцията на пикочните пътища увеличават риска от ПЕ с коефициент на шансове от 1,57 (69). Някои проучвания обаче не успяват да потвърдят тази връзка и поставят под въпрос причинно-следствения ефект на възпалението и възникващата ПЕ (50, 236). Допълнителни фактори като времето на възпалителна експозиция и корелацията с ПЕ, компрометирана бъбречна функция преди бременността имат лимитиращ момент и подлежат на допълнителни проучвания и анализи.

Впечатляващо проучване показва, че нераждали жени с анамнеза за уроинфекция по време на бременност са пет пъти по-рискови да развият ПЕ в сравнение с нераждали бременни жени без данни за възпаление или след проведен антибиотичен курс с ерадикация на причинителя. (188).

Бъбречна недостатъчност:

Според съвременните схващания понятието *остра бъбречна недостатъчност (ОБН)* се заменя с *остра бъбречна увреда (ОБУ)*. Терминът остра бъбречна недостатъчност определя органна недостатъчност, докато увредата се асоциира с дискретни преходни нарушения на бъбречната функция. В настоящата работа и двата термина са използвани в смисъла на нарушена бъбречна функция. През 1998 г. Mantel et al. откриват, че бъбречната дисфункция присъства в 30% от смъртните случаи на майки и в 13% от случаите на тежка остра майчина заболяемост в Претория, Южна Африка. Използвайки клинично определение, те определят бъбречната дисфункция като олигурия по-малко от 400 ml за 24 часа, които не се повлияват от терапията (т.е. интраваскуларна рехидратация, фуросемид или допамин) или остро повишаване на серумната урея над 15 mmol/l или креатинина над 400 µmol/L (174).

Обикновено развитието на ОБУ по време на бременност, следва бимодално разпределение с два пика на заболяемост: един през първия триместър, причинен от септичен аборт и друг през третия триместър и/или около раждането, поради късни акушерски усложнения. ОБУ е хетерогенен синдром при бременни жени и се причинява от множествена етиология. Обикновено се среща при иначе здрави жени, които са развили акушерско усложнение или състояние, свързано с бременността, като ПЕ (пreekламписия) и/или хемолиза, повишени чернодробни ензими и тромбоцитопения (HELLP) (215).

Съобщават се обаче и етиологични причини, които не са свързани с бременността (остър гастроентерит, малария, пиелонефрит, лупус нефрит и остър интерстициален нефрит), които причиняват ОБУ (34).

В подгрупата на реналните и обструктивните причини, които могат да причинят ОБУ са и усложнените хидронефрози.

Въпреки намаляващата честота на ОБУ по време на бременност, в развиващите се страни, тя все още представлява 5%–20% от общата популация на ОБУ (214).

Патоанатомична характеристика:

Бъбрекът се увеличава в резултат на тъканен оток. Повърхността му е тъмносиня, с области на исхемия, некроза и стаза. С напредване на процеса, структурни изменения

включват дилатация на бъбречното легенче и чашките, притъпяване на върховете на пирамидите и образуване на мултилокуларни кухини в бъбречната медула. Тези кухини комуникират по широки канали с чашките и легенчето. В авансирани стадии, хидронефротичният бъбрек е просто тънкостенна кистозна структура с ръб от атрофиран паренхим, заличени пирамиди и тънък кортекс. Микроскопска картина при по-леки случаи на хидронефроза е тубулна атрофия и некроза, със запазване на гломерулите. С прогресиране на процеса обаче гломерулите атрофират и в крайния стадии те изчезват (144).

3. Диагностика на симптоматичните хп по време на бременност

3.1. Клинични диагностични методи

Клиничната симптоматика на бременните с усложнена хидронефроза се владее от болка, вегетативни оплаквания, фебрилитет- изражение на възпалителен процес, ОБУ (ОБН, ХБН). Изолирани симптоми или комбинирани в симптомокомплекс, са предизвикателство в акушерската практика, както относно подходящите диагностичните методи, така по отношение на подходящ терапевтичен алгоритъм. Срока на бременността и развиващия се плод оказват съществено повлияване на решенията на акушер-гинеколога. Сложността на проблема води до необходимост от колаборация на мултидисциплинарен екип с цел опазване здравето и живота на майката и плода.

3.2. Изследване на болката

Абдоминалният болков синдром е най-честата причина за консултация на жената през целия период на бременността.

Болката се локализира в лумбалната област съответстваща на обструкцията на бъбрек и обикновено е унилатерална. Силата на болката, както и нейния характер, зависят от степента и от скоростта на настъпилата обструкция. Може да бъде остра, режеща, коликообразна, настъпваща внезапно (с или без провокиращ фактор) или тъпа, слаба, но за кратък период достигаща висок интензитет. Характерна е за остро настъпила високостепенна или пълна обструкция на уретера. При непълна обструкция, болката е с давност и нисък интензитет.

Особен момент при анамнеза за болка лумбално и/или адбоминално са диференциално диагностичните затруднения в хода на бременността.

Често лумбалната такава (с бъбречен произход) е комбинирана с болка поради маточни контракции (свързани с бременността).

В диференциално диагностичен аспект влизат в съображение заболявания от бъбречен и извънбъбречни произход:

Бъбречни заболявания:

- първичен некалкулозен пиелонефрит
- остра папиларна некроза
- емболия на бъбречна артерия
- тромбоза на бъбречна вена
- инфаркт на бъбрека

Акушерски състояния и усложнения:

- абрупцио на плацентата
- преждевременно раждане,
- руптура на овариална киста
- тазова възпалителна болест и др.

Други:

- дисекация или руптура на абдоминална аневризма
- хирургични заболявания: апендицит, панкреатит, язва на стомаха (с или без перфорация), холецистит, остра чревна непроходимост, възпалителни заболявания на дебелото черво, дивертикулоза и др.
- херпес зостер
- радикулит и други (101)

Ирадиацията е най-често по хода на съответния уретер към пикочния мехур. При бременните е възможно параингвинално ирадиране към вътрешната страна на бедрото и големите лабии. Много рядко, такава остро настъпила болка, ирадира към скапулата и гърба или контралатералния бъбрек. При ниска обструкция (дисталната част на уретера), болката може да е съпътствана с дизурия.

Друга изява е абдоминална ирадиация с перитонеално дразнене. Получава се рядко в условията на пълна внезапно настъпила обструкция. Поради повишеното интрауретерално уринно налягане, е възможно ексудирание на урина субкапсулно, парапелвикално и парауретерално, което от своя страна дразни задния перитонеален лист. В тези случаи бъбречната колика симулира ОХК (остър хирургичен корем).

Бременните пациентки могат да имат тенезми и болки в корема дифузно, настъпили от паралитични нарушения на чревната перисталтика (58).

Според проучване на Puskar D. et al, 92 пациентки се оплакали от едностранна болка и 11 от двустранна болка, от общи брой 103 пациентки (217).

3.3. Патогенеза на болковия синдром

При всяка обструкция се получава нарушение в дренажа на урината, водеща до застои и повишаване на уриното налягане в кухинната система на бъбрека и уретера. В отговор на това, перисталтиката на чашките, легенчето и уретера се засилват. Последва остро разтягане на пиелокаликсната система изразяващо се с хидронефроза. Ако не последва дезобструкция, „разтягането“ се предава на бъбречната фиброзна капсула и на структурите в областта на бъбречния педикул, където са разположени сетивни болкови рецептори. Болката предизвиква спазъм на уретера, което задълбочава обструкцията. Когато последната не се преодолее, гломерулната филтрация постепенно спира. Производството на урина рязко намалява и болката отшумява. Това „измамно подобрене“ води прогресивно до ”тихо” постепенно увреждане на паренхима на съответния бъбрек (191).

Най-честото акушерско усложнение, корелиращо с реналната колика е преждевременно раждане (245). Болковата симптоматика при жените, дължаща се на нефролитиаза, имат почти два пъти завишен риск от преждевременно раждане в сравнение с жените без камъни (248).

По-често изразената десностранна хидронефроза води до по-висок процент на десностранна болкова симптоматика. Проучване на Алекс Фар доказва, че 64,7% от пациентките са с болка в дясна лумбална област, 13,7% с левостранна локализация и 21,6% с двустранно засягане. Той доказва и значителна корелационна връзка между наличието на хидронефроза и болката в хълбока в 90% от случаите. Средната гестационна възраст на бременните жени, които са консултирани поради болката, е била $27,5 \pm 6,8$ г.с. към момента прегледа (103).

В публикация от 2021г. са изнесени категорични данни за сигнификантна корелация между степента на хидронефроза и силата на болковия синдром (39).

Има по-висока честота на бъбречни колики през втори и трети триместър на бременността и при мултипари в съотношение от 3:1 спрямо примипари (91,166,208).

По данни на Rasmussen et al, първескините са с по-честа болкова изява на хидронефрозата в сравнение с мултипари (96,222,286).

Според Leonardo Tortolero Blanco et al., бъбречната болка по време на бременност е една от най-честите неакушерски причини за приемане в болница (45).

3.4. Вегетативна симптоматика

Вегетативната симптоматика се съпровожда и е свързана със силната болка. Възниква рефлекторно. Изразява се в гадене, упорито мъчително повръщане продължаващо и след като пациентката е повърнал стомашното съдържимо (10). Друг израз на вегетативната симптоматика е хипотония и предколапсно състояние. Характерно е изпотяване, студена пот, бледост, учестяване на пулса. Гаденето и повръщането може да бъде изява на напреднала ХБН, ОБН, или друго съпътстващо заболяване в хода на бременността, например гестационен захарен диабет (диабетна кетоацидоза).

Предполага се, че дехидратацията от повръщане, предизвикана от колики, може да предизвика преждевременно раждане поради освобождаването на антидиуретичен хормон и окситоцин (248).

3.5. Фебрилитет

Симптомите се появяват заедно или малко след болковия синдром, предимно през втори и трети триместър.

Уроинфекцията е свързана с инфектиране по каналикуларен (асцендентен), кръвен и рядко лимфен път на застойната урината. Започва неспецифично с втрисане, субфебрилитет или фебрилитет до 40 градуса по Целзий, която периодично се понижава и повишава. Понижението се съпътства с обилно изпотяване, астенодинамия, бледост на кожа и видими лигавици, безапетитие, сомнолентност.

Повишената телесна температура е израз на възпалителен процес. При проява на триадата фебрилитет, лумбална колика и дизурия е силно суспектна за възпаление на ПОС (264).

Според проучване на Debasmita Mandal et al, 2019г., 33,33% от усложнените хидронефрози по време на бременност са били с фебрилитет (173).

Ако температурата персистира в рамките на 48 до 72 час от началото на антибиотичното лечение, авторите препоръчват преоценка на причината и активно търсене за интраабдоминална инфекция, перинефрален абсцес или придобити структурни изменения в пикочните пътища (120).

При наличие на доказателства за подлежаща обструкция, може да се подозира обструктивен пиелонефрит и/или уросепсис. Фебрилитет се установява в до 93 % от случаите на остър комплициран пиелонефрит (168). Характерна за сепсиса е т.н. септична температура, която според различни автори е $>38,2 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$. Наблюдава се в

50-90 % от случаите. В 10 до 20 % се отчита нормална или понижена телесна температура <35,5°C. Хипотермия е характерна за тежко протичащ или авансирал сепсис и е свързана с два пъти по-голям риск от настъпване на смърт (284).

3.6. Олигоанурия

Олигурия е състояние на намаляване на количеството постъпила урина в пикочния мехур до 400мл/24 и под 100мл/24 или пълна липса на постъпване -олигоанурия. Анамнестично, пациентките съобщават за рязко намаляване и/или прекратяване на отделянето на урина, с малко на брой или липсващи позиви за микция. Олигоанурията водещ симптом при остро настъпила двустранна обструкция или обструкция на единствен функциониращ бъбрек, при вродени състояния или придобити заболявания по време или преди бременността. При запуснати или неправилно проследени и лекувани случаи доминират симптомите на бъбречна недостатъчност (233). Рядкост са случаите на т.нар. рефлукторна анурия при едностранна остра бъбречна колика и интактен контралатерален бъбрек (56).

3.7. Инфекция на уринарния тракт

Бременността предразполага към остър пиелонефрит, който допълнително може да бъде усложнен от запушване (например конкременти), абсцес или флегмон. Застой на урината и нарушение на физиологичните антирефлуксните механизми (поради компресия от нарастващата матка и развиващият се плод) влияят на нормалния поток на урината. Дилатацията на ПКС и наблюдаваната уростаза, създават условия за възникване на пиелонефрит по време на бременност.

Острият пиелонефрит е сериозно усложнение в хода на бременността. По-често се наблюдава през втори триместър и с пределекционно засягане на десен бъбрек. Рискови групи са първескини и adolescentни бременни (120).

Ретроспективно кохортно проучване на Rebecca J. Ваег et al, през 2021 година доказва категорично, че бременните с уринарни инфекции са със завишен риск от преждевременно раждане (36). Тази асоциация на преждевременно раждане и инфекция на отделителната система е налице независимо от триместъра на бременността, срока на преждевременното раждане и антибиотичното лечение. Бременни с уринарна инфекция, причинена от полибактериални щамове, са с преждевременно раждане в 28,8% от случаите.

Предполага се, че патофизиологичния механизъм водещ до прематурно раждане е асцендиране на инфекциозния причинител към матката. По този начин се причинява хориоамнионит, повишена маточна активност, изразяваща се с регулярни маточни контракции и спонтанно разкъсване на околоплодните мембрани (115).

Безсимптомната бактериурия се асоциира с два пъти по-висок риск от медицински грижи поради симптоми на прематурно раждане. Лечението на безсимптомната бактериурия понижава риска от прематурно раждане, чрез предотвратяване прогресията до пиелонефрит (183).

3.8. Бъбречно почукване (сукусио реналис)

Бъбречно почукване (сукусио реналис) е характерна болка при нанасяне на леки удари в лумбалната област. Този симптом е израз на патологичен процес в бъбрека и/или околобъбречното пространство. Липсата на болка при прилагане на метода не отхвърля наличието на хидронефроза. Често се позитивира при бъбречна колика (14).

3.9. Хематурия

Хематурията е симптом, при който с урината се отделя кръв. Подразделя се на макроскопска (червено оцветяване на урината с различен интензитет) и микроскопска (нормален макроскопски цвят, но в седимента се наблюдават повече от 6 еритроцита на поле). Диференциация трябва да се прави с хемоглобинурия, миоглобинурия както и уретрорагия. (Клинична Урология APCO-2002). За усложнените хидронефрози по-характерна е микроскопската хематурия (45). Според Leonardo Tortolero Blanco, бременните с бъбречна колика, често освен болковата симптоматика е и налице макрохематурия и/или микрохематурия. Симптомът хематурия се асоциира освен с възпалителен процес, а също и с придружаваща калкулоза (184).

3.10. Лабораторни диагностични методи при усложнени хидронефрози

Промени в кръвната картина:

Анемия: Анемия се дефинира състояние, при което се наблюдава понижение на хематокрита под 30% или хемоглобина под 110г/л за бременни (Табл. 2.). Среца се между 25% и 66% от пациентите преди раждането в корелация с данни за възпаление на ГУТ (72).

Хемолиза, с последваща анемия е доказано, че се дължи на индуцирана от липополизахариди увреждане на клетъчната мембрана на еритроцитите в хода на възпалителния процес (73).

Ретроспективно проучване на J. C. Dawkins at al, съобщава за анемичен синдром в 30% от случаите на пиелонефрит и бременност, без да се конкретизира видът на анемията. Според същия колектив се препоръчва клиницистите да имат предвид усложненията на хемолитичната анемия, особено при жени, които не отговарят на медикаментозно проведена терапия (84).

Табл. 2. Референтни стойности на хемоглобин по време на бременност (21)

HGB мерни единици	Небременно състояние	Първи триместър	Втори триместър	Трети триместър
g/dL	12 -15.8	11.6 - 13.9	9.7 - 14.8	9.5 -15
g/L	120 -158	116 - 139	97 - 148	95 - 150

Левкоцитоза: покачване на левкоцитите над $10,00 \times 10^9/l$ се дефинира като левкоцитоза. Израз е на възпалителна реакция на организма. Левкоцитоза се отчита в до 80% от усложнена с уроинфекция хидронефроза. Левкоцитозата е с олевяване е предимно за сметка на неутрофилите (52).

Покачване на левкоцитите от 10,000-20,000 се установява в 50% от случаите при проучване на DellAtti L at al. от 2014г. проследявайки пациентки с усложнени хидронефроза за 5 годишен период (88).

Табл. 3. Референтни стойности на левкоцитите по време на бременност (21)

Леус мерни единици	Небременно състояние	Първи триместър	Втори триместър	Трети триместър
$X 10^3/mm^3$ $X 10^3/\mu l$	3.5 - 9.1	5.7 - 13.6	5.6 - 14.8	5.6 - 14.8
$X 10^9 /L$	3.5 - 9.1	5.7 - 13.6	5.6 - 14.8	5.6 - 16.9

Въпреки, че феноменът на промените в лабораторните стойности, предизвикани от бременността са добре познати, много малко лаборатории предоставят справка за диапазона на нормалните стойности за бременни жени през всеки триместър от бременността (Табл. 3.). Всъщност голяма част от лабораториите дори не отчитат референтните стойности при бременни жени (21).

Поради физиологичните изменения, които настъпват в майчиният организъм и съответно промяната на референтните стойности през бременността, интерпретацията на

стойността на левкоцитите, като единствен маркер за възпаление е дискутабилен въпрос и до момента.

Редица автори препоръчват интерпретацията на левкоцитите в контекста на клиничната картина и други кръвни показатели, потвърждаващи или отхвърлящи възпалителната компонента на състоянието.

3.11. Промени в биохимичните изследвания

“С”реактивния протеин (CRP) е хомопентамерен острофазов възпалителен протеин, който нараства по време на възпалителни процеси. Той е не само маркер на инфекция, но и важен регулатор на възпалителния отговор на организма. CRP се синтезира от черен дроб, гладкомускулни клетки, макрофаги, ендотелни клетки, лимфоцити, адипоцити. Неговите нива нарастват при бактериални инфекции (111,256).

Възпалението е основен елемент за успешна бременност (19). В действителност, доказателства сочат, че възпалителните процеси участват в имплантацията и децидуализацията през ранните етапи на бременността, но също и в активирането на маточната контрактилност по време на раждането (100,219).

Въпреки това, във втори триместър на бременността е необходимо затихване на възпалението, за да се осигури толерантност на майката към феталните антигени (155).

Известно е, че маркерите на възпаление се покачват през ранна бременност (в първи триместър) и постепенно намаляват във втори и трети триместър на бременността поради толерантността на майката към феталните антигени (110).

Този феномен не е докрай изяснен и все още продължават проучвания за намиране на точния механизъм на възникване и причината, поради която майчиния организъм е толерантен към генетично различните антигени на плода.

Все повече доказателства сочат, че неконтролираното възпаление на майката по време на бременност може да бъде възможен рисков фактор за редица неонатални усложнения (18).

Освен това някои проучвания откриват връзка между възпалението и развитието на гестационни усложнения (133).

CRP се използва рутинно при диагностиката и клиничното наблюдение на инфекции, включително тези, които се срещат в акушерската област (136). CRP е важен биомаркер за асептично възпаление, обикновено оценяван за наблюдение на отговора на лечението и прогнозиране на дългосрочен резултат при възпалителни заболявания (145,218).

Основната констатация на редица проучвания е, че серумните нива на CRP на майката през втория триместър на бременността представляват полезен предиктор за появата на неблагоприятни последици. Освен това е доказана положителна връзка между нивата на CRP на бременната и възможните рискове и усложнения както за нея, така и за новороденото (265,281).

Pitiphat et al. доказват, че жените със серумни нива на CRP ≥ 8 mg/L имат по-голям риск от преждевременно раждане (265).

Освен горепосочените факти, в скорошно проучване е доказано, че жени, които са имали преждевременно раждане или са родили фетуси, малки за гестационна възраст, показват повишен риск от ранно възникване на сърдечно заболяване или смърт. Това откритие е от голям интерес, което предполага възможна корелация между възпаления през втори триместър на бременността, свързана с неблагоприятни резултати от бременността, и възпалителната тежест през останалата част от живота на жените. Тази тежест е свързана с развитието на сърдечно-съдови заболявания. Това доказателство има практическа последица, тъй като идентифицирането на жени с по-висока степен на възпаление по време на бременност, може да помогне за предотвратяване освен на усложнения през бременността, но и на бъдещи сърдечно-съдови събития (200).

При комплицираните уроинфекции завишаването на CRP се наблюдава в приблизително 63% (195). Повечето автори отричат пряка връзка между повишените стойности на CRP и левкоцитозата. Той е един от основните лабораторни репери за диференциална диагноза на усложнени и неусложнени хидронефрози. CRP при пациенти с бъбречна колика, е обективен и полезен параметър при вземането на решение за осигуряване на спешен бъбречен дренаж (32).

3.12. Промени в йонограмата

В зависимост от давността на ХН и развитието или не на БН се променят стойностите на K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} и др. Плазмената концентрация на калия е едно от показанията за хемодиализа ($K^+ > 7,0$ ммол/л). При ОБН, развиваща се в резултат на билатерална обструкция или на единствен функциониращ бъбрек бързо нараства плазмения калий. Причина е редуцираната гломерулна филтрация и нарушена секреция и екскреция на ниво терминални събирателни каналчета (51). Свързано е с екстрасистолия, подтискане на сърдечния ритъм до асистолия. Хиперкалиемията сама по себе си е животозастрашаващо състояние.

3.13. Промени в киселинно-алкалното състояние

При двустранни обструкции или тежкостепенна ХН на единствен функциониращ бъбрек, придружаващи уроинфекции, септични състояния, е характерна метаболитна ацидоза с различна степен на компенсация. Хиперхлоремична метаболитна ацидоза се развива като резултат на неспособност за ацидификация отчасти поради неспособността за екскреция на калий (K^+) и водородни йони (H^+). Този изменения са поради дисталната тубулна ацидоза. Друг механизъм, който обяснява увреждането и уринарната ацидификация (подкисляване) е неспособността за екскреция на калий и недостатъчност за възстановяване на натрий. Понижението в амониевата екскреция и неспособността за повишаване на уринарния pCO_2 , се дължи на лоша киселинна екскреция в отговор на натриевото и бикарбонатно натоваване (268).

3.14. Бактериурия

При нормални условия урината е стерилна. Единствено в дисталната част на уретрата могат да се открият сапрофитни бактерии. Пикочните пътища могат да бъдат колонизирани по възходящ път или в резултат на разпространение по кръвен път. Въпреки това, наличието на бактерии в урината (бактериурия) не е равносилно на диагнозата инфекция на пикочните пътища (ИПП).

За сигнификантна бактериурия се приема при наличие на най-малко 100 000 (10^5) живи бактерии в 1 ml урина от урокултура (134).

Бактериурия е установена при 81,2% от бременните жени с диагностицирана едностранна дилатация на пиелокаликсната система. Значима (сигнификантна) бактериурия ($\geq 10^5$ CFU/ml) е налице при 35,4% от пациентите със налична хидронефроза на десния бъбрек. Средната степен на хидронефроза при бременни жени със сигнификантна бактериурия ($\geq 10^5$) е значително по-голям, отколкото при пациенти с несигнификантна бактериурия ($\leq 10^5$).

Асимптоматичната бактериурия е наличието на бактериурия с липса на клинични симптоми за уроинфекция. Това е форма на инфекция на уринарния тракт, която въпреки липсата на оплаквания е често срещан и дискутабилен клиничен проблем относно необходимостта от лечение в ежедневната практика (131,199).

Асимптомната бактериурия по време на бременност може да доведе до симптоматична такава и да бъде рисков фактор за повтарящи се инфекции на пикочните пътища, пиелонефрит и ОБН и/или причина за бъбречна колика. В резултат на това чувствително се повишава риска от вътрематочна инфекция и преждевременно раждане

при бременната жена, недоносеност на новороденото, както и анемия, вродена пневмония или сепсис в неонаталния период (62).

Поради голямото разпространение на асимптомната бактериурия по време на бременност и нейните сериозни последици, е оправдано да се скринира за това състояние. Използват се различни методи за скрининг за асимптомна бактериурия: сред тях са анализ на урината, който би установил протеинурия, левкоцитурия, хематурия, нитрити. Въпреки, че тези тестове са лесно достъпни и бързи, те имат относително лоши прогнозни стойности и фалшивите отрицателни резултати са често срещани. Златният стандарт за откриване на бактериурия по време на бременност е урокултура. Ограничаващият фактор е относително високата цена и забавяне на резултатите (отнема 24 до 48 часа за култивиране на конкретния причинител) (89).

Наличната база данни потвърждава рецидив на бактериуриите в до една трета от лекуваните пациенти. Препоръчват се профилактични мероприятия и периодичен скрининг, за да се намали риска както за жената, така и за развиващият се плод. (74,272)

4. ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

Методите за образна диагностика имат водеща роля и решаващо значение за диференцирането на причината при възникването на абдоминалната болка по време на бременност. Най-често използвания и безопасен метод в този период е ехографското изследване.

Препоръките на АСОГ потвърждават това. Ултразвуковото изображение и ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) не са свързани с риск и са техники на избор за образна изследване при бременни. Но те трябва да се използват разумно и само когато се очаква употребата да отговори на съответен клиничен въпрос.

С малки изключения, излагането на пациентката на лъчение чрез рентгенография, компютърна томография (СТ) или нуклеарни методи за образна диагностика е допустимо в доза, много по-ниска от експозицията, свързана с увреждане на плода. Ако е наложително прилагането им в допълнение към ултразвуковото изследване или ЯМР, те не са абсолютно противопоказани при бременност. Използването на контраст гадолиний при ЯМР трябва да бъде ограничено, но може да се използва като контрастно вещество при бременната само, ако значително подобрява диагностиката и се очакват значителни ползи за плода и майката (68).

4.1. Ултразвуково изследване на ПОС

В исторически план образната диагностика на хидронефрозите получава тласък след въвеждането на ехографията в медицината. Принципа на еховълните е използван през първата и втората световна война за откриване на подводници. Възможностите на ултразвук за образна диагностика са били разкрити през 30-те години на миналия век от братята Теодор и Фридерих Дусик. След 1970 г. са доразработени идеите на пионерите в тази област и през последните 40-те години УЗД е основен и важен метод за много медицински специалности. Началото на абдоминалната ехография е поставено от нефрологията през 1950г., когато са презентирани ултрасонографски срезове на бъбрек и пикочен мехур.

През 1976 г е записан първия доплеров сигнал от бъбречни кръвоносни съдове. Понастоящем УЗД е основен и незаменим инструмент както за диагностика така и за интервенции в акушеро-гинекологичната и урологична практика (129). Със своята безопасност и достъпност, ултразвуковото изследване е най-често използвания диагностичен метод за диагностициране на бременност, проследяването ѝ, както и установяване на възникналите отклонения. Освен за акушеро-гинекологична диагностика, методът е и основен за визуализиране, диагностициране и проследяване на ПОС.

Диагностичната точност на ехографията за установяване на ХН е 85,2%, специфичност 84,4%, чувствителността е 89,9%. Това я утвърждава като метод на избор за бърз скринингов тест за диагностика на хидронефрозите. Ултразвуковото изследване показва и най-лекото дилатиране на ПКС при пациентки с бъбречна колика (78). УЗИ включва използването на звукови вълни и не е форма на йонизиращо лъчение. Няма съобщения за документиранни неблагоприятни ефекти върху плода при диагностични ултразвукови процедури, включително дуплексно доплерово изображение. FDA на САЩ ограничава средния ултразвуков интензитет при бременност до 720 mW/cm². При тази интензивност теоретичното повишаване на температурата на плода може да достигне до 2°C (28,207).

Рискът от повишаване на температурата е най-нисък при изображения в B-mode и е по-висок при приложения с цветен доплер и спектрален доплер (29).

Нормалното ултразвуково изображение на бъбрека демонстрира три различни елемента. Най-външната, хиперехогенна граница е фиброзната капсула на бъбрека, докато хипоехогенният среден слой е бъбречният паренхим, който обхваща хиперехогенно централно поле - презентира пиелокаликсната система. Дренажно

нарушение не е налице, ако централното поле е хомогенно и хиперехогенно. Хидронефроза се диагностицира, ако в централното поле се наблюдават дилатирани анехогенни зони в бъбречното легенче и чашки (164).

Най-често използваната в практиката класификация за диагностика на дренажните смущения на ПОС е модифицираната през 2007 г. от Onen, SFU система (1993 г.). Според нея, в зависимост от тежестта на дилатация на ПКС, хидронефрозите се делят на 4 (четири) степени (202).

Първа степен – самостоятелно разширение само на бъбречното легенче или на няколко чашки;

Втора степен – бъбречното легенче е разширено включително всички чашки;

Трета степен – разширение на бъбречното легенче, на бъбречните чашки, съпроводено с редукция до $\frac{1}{2}$ от паренхима;

Четвърта степен – разширение на бъбречното легенче, на бъбречните чашки в съчетание с редукция повече от $\frac{1}{2}$ на паренхима.

УЗИ се характеризира със специфичност и точност близо до 100% по отношение диагностиката на хидронефроза.

Предвид високата чувствителност на ехографията като метод за установяване на наличието на урина в ПКС, Недева и съавт. предлагат класификация на УЗД на обструкциите на ГУТ използвайки термина „смутен дренаж“.

Смутен дренаж 1 степен се определя, когато пиелона се визуализира като няколко неголеми аехогенни депа. Липсва на ектазия на ПКС. Паренхима е с нормална ширина.

Смутен дренаж 2 степен се определя, когато пиелона е частично изпълнен от единично голямо аехогенно депо. Липсва ектазия. Паренхима е с нормална ширина.

Смутен дренаж 1 и 2 са непатологични състояния.

Смутен дренаж 3 степен се определя когато, каликсите и пиелона са аехогенни и с различна големина в зависимост от ектазията. Тази степен на смущения в дренажа е еквивалент на рентгеновата диагноза хидронефроза.

Може да бъде:

- Смутен дренаж 3А степен – рентгенологично хидронефроза 1 степен: определя се когато аехогенна сянка, обхващаща ектазираните легенче и чашки имаща овална форма. Паренхима е с нормална ширина.
- Смутен дренаж 3Б степен – рентгенологично хидронефроза 2 степен: определя се когато легенчето е леко ектазирано а чашките са силно аехогени и разтегнати. Паренхима е с нормална ширина.

- Смутен дренаж 3В степен – рентгенологично хидронефроза 3 степен: определя се когато легенчето и чашките са силно ектазирани, аехогенни, деформирани. Паренхима е с редуцирана дебелина.

Ако в аехогенните депа се наблюдават множество малки вътрешни еха силно се подозира пионефроза (12).

Според Lewicki et al., хидронефроза е налице, ако задържането на урина е довело до изтъняване на бъбречния паренхим и обикновено е свързано с риск от увреждане на бъбречната кора. За разлика от това, пиелектазията не води до увреждане на паренхима и влошаване на бъбречната функция, което е важна разлика между двете състояния и влияе върху избора на лечение (165,250,258).

Литературни данни съобщават за хипотезата, че въз основа на обема на задържане на урина в ПКС на бъбрека е възможно да се предвиди повишения риск от усложнения на пикочните пътища при бременната жена и да се предприемат подходящи превантивни мерки. (244) Дискусионен е въпросът относно термините, използвани в ежедневната практика, описващи задръжката в ПКС.

Съгласно стандартите на Полското дружество по ултразвук (Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne, PTU), ако се установи дилатация на пиелокаликсната система, трябва да се измери диаметърът на чашките, легенчето и дебелината на бъбречния паренхим, за да се определи степента на състоянието. Измерването на дебелината на бъбречния паренхим (хипоехогенния среден слой) позволява да се направи разлика между високостепенна пиелектазия и хидронефроза. PTU също така позволява да се направи субективна оценка на степента на дилатация на пиелокаликсната система, като се използват следните клинични определения: „малка“, „средна“ и „голяма“ задръжка в ПОС.

Освен като образна диагностика на първа линия за ХН, ехографията е широко разпространен и използван интервенционален метод както в акушерската, така и в урологичната практика.

4.2. Ядрено-магнитен резонанс

Друг образен метод изобразяващ ПОС и относително безвреден за плода е ЯМР. Основното предимство на ЯМР пред УЗИ и компютърната томография е възможността за изобразяване на дълбоко разположени структури (ПОС), без използване на йонизиращо лъчение и минимален субективизъм. Няма предпазни мерки или противопоказания, специфични за бременната жена. ЯМР е рядко използван метод поради високата цена, но когато е достъпен има редица предимства във визуализацията пред УЗД (255). До настоящият момент проучвания при хора не доказват вредно влияние на фетуса по време на пренатален ЯМР.

Според препоръките на Американската асоциация по радиология, не е необходимо специално внимание при необходимост от прилагане на ЯМР дори и в първия триместър на бременността (148). Допълнително приложение на контраст е допустимо в хода на провеждане на ЯМР, но в повечето случаи при изследване на ПОС без контрастно ЯМР е достатъчно информативно (22). Предимство на метода е освен доброто изобразяване на ХН по време на бременност и изясняване на етиологията на състоянието.

Според проучванията метода притежава чувствителност 100%, специфичност 96%, позитивна прогностична стойност 96%, негативна прогностична стойност 100% при диагностиката на дилатация на кухинната система на бъбрека и уретера. По отношение диагностиката на причината за обструкция: при стриктури от различен произход сензитивност 100%, специфичност 92-97%; при конкременти сензитивност 83- 90% в зависимост от размера, и специфичност 96%. ЯМР урограма позволява изобразяването на горния уринарен тракт за относително кратко време (съпоставимо с УЗД и НСКАТ), без да е необходимо използването на контрастни вещества и йонизиращи лъчения. Това позволява използването му при бременни жени, деца, пациенти с противопоказания за контрастни изследвания, нефункциониращ бъбрек и недостатъчност на останалите методи. Предимство е, че освен високата специфичност и чувствителност за дилатация, изобразява нивото и причината за обструкция (216).

4.3. Компютърна томография

Метода е базиран на заснемане на множество трансверзални рентгенови образи на таргетния орган, които се правят през определено разстояние (от няколко мм до няколко микрометра). Образите се запаметяват и обработват от компютър. Получава се реконструиран рентгенов модел на изследвания орган с големи подробности. КТ може да се осъществи с интравенозно въведен, и/или перорален контраст, както и без такъв (нативен). КТ е много точна техника за установяване дилатация на колекторната система на бъбрека. Използването на КТ с/без контрастен материал при бременни не трябва да се отхвърля като възможност, ако е клинично показано, но водещи автори препоръчват сериозно обсъждане относно ползите и риска на метода. ЯМР се разглежда като по-безопасна алтернатива от КТ по време на бременност в случаите, в които те са диагностично еквивалентни (148).

Оралните контрастни вещества не се абсорбират от ГИТ на пациентките и не причиняват реална или теоретична вреда. Използването на интравенозно контрастно средство подпомага КТ диагностиката, като осигурява подобряване на изображенията на мекотъканните и съдовите структури. Въпреки липсата на категорични данни за известна вреда, се препоръчва контрастът да се използва само, ако е абсолютно необходимо за получаване на допълнителна диагностична информация, която ще повлияе на грижите за плода или жената по време на бременността (271).

Leonardo Tortolero Blanco и съавт. публикуват данни, че нискодозовата КТ е безопасна и с висока диагностична стойност техника. Трябва да се отбележи, че АСОГ признават и одобряват разумното използване на КТ по време на бременност при диагностични затруднения, включително и за изследване на бъбречно каменна болест (178,274).

Консенсусно е становището на ЕАУ относно използването на нискодозова КАТ, като "last line option" за диагностика на бъбречна колика причинена от уролитиаза.

При бременни жени, излагането на радиация може да причини нестохастични (тератогенеза) или стохастични (канцерогенеза, мутагенеза) ефекти. Тератогенните ефекти са кумулативни с увеличаване на дозата и изискват гранична доза. Под 50 mGy се считат за безопасни и зависят от гестационната възраст -минимален риск преди 8 -та седмица и след 23 -та седмица. Риск от канцерогенезата съществува при дози дори < 10 mGy. За мутагенезата са необходими дози от 500-1000 mGy, далеч надвишаващи дозите в обичайните рентгенографски изследвания. Канцерогенезата и мутагенезата се

влошават с увеличаване на дозата, но нямат граничност на дозата и не са зависими от гестационната срок (242).

За откриване на уролитиаза по време на бременност, нискодозова КТ е свързана с по-висока положителна диагностична стойност (95,8%), в сравнение с ЯМР (80%) и УЗД (77%). Според White *et al.*, КТ с ниски дози предлага подобрена диагностична точност, която може да избегне негативни интервенции като уретероскопия (274). Въпреки, че съвременните нискодозови КТ протоколите намаляват излагането на радиация, понастоящем се препоръчва разумна употреба при бременни жени, и то като последна опция (68).

5. Лечение

Симптоматичната хидронефроза изисква лечение- консервативно и/или оперативно. Консервативните методи включват наблюдение, медикаментозна терапия:водно-солеви разтвори, аналгетици и антибиотици при необходимост. Оперативните възможности за повлияване най-често налагат поставяне на DJ стент или перкутанна нефростома при данни за усложнени хидронефрози или неподдаващи се на консервативна терапия (257).

Все още липсват ясно дефинирани параметри кои пациенти да бъдат подложени само на консервативно лечение и на кои- оперативна намеса.

5.1. Консервативно лечение

Данните от различни литературни източници сочат, че симптоматичната хидронефроза по време на бременност се лекува успешно консервативно в над 90% от случаите.

Tsai *et al.* съобщават за 80% от пациентките с ХН, поддаващи се на добър консервативен ефект (257). Отговорът на този тип лечение, според друга група учени е до 96% от случаите със задръжка в ПКС (102,217).

Ercil *et al.* публикуват данни за успешно лечение на общо 211 пациенти със симптоматична ХН на майката, от които 131 (62%)са лекувани консервативно и 80 (38%) са лекувани оперативно (99).

Вариациите в процентното разпределение на повлияване, са поради различията във включващите критерии по отношение степента на задръжка.

5.1.1. Лечение на болковата симптоматика

В общия случай при изразен болкови синдром, първата стъпка в лечението е аналгезията. Ефикасността на различни лекарствени групи са проучени и прилагани, включително и нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) и наркотични аналгетици. НСПВС имат висока ефективност при бъбречна колика в сравнение със спазмолитици и плацебо прилагани медикаменти. Добавянето на спазмолитици към НСПВС не оказва влияние върху обезболяващия ефект. За контролиране на болката значителна ефективност имат и опиоидните аналгетици. В литературата има оскъдна информация относно приложението на други алтернативни неопиоидни и неНСПВС лекарства, които са с недоказан ефект (24). Проучвания, публикации и съобщения за терапевтичния подход при лечение на бъбречна колика в спешните отделения, обобщават данни, че НСПВС имат обезболяващ ефект чрез повлияване на простагландиновата синтеза и свързаните с нея вазодилатация и повишено интрапелвично налягане, отток на уретералната лигавица, хиперактивност на уретералната гладка мускулатура (235). Аналгетичният ефект на НСПВС е съизмерим с този на опиоидите. Забавеното действие на таблетните форми в сравнение с интравенозен морфин, както и по-честите странични ефекти (гадене, лесна уморяемост, общ дискомфорт), гастроинтестинални проблеми дори при венозно приложение са недостатък (83). Последните се дължат на подтискане синтеза на гастропротективните простагландини, излагащо лигавицата на стомаха на увреждане от стомашната киселина. Често усложнение е кървене от ГИТ, което повишава риска с продължителността на приемане (179).

Роберто Антонучи и съавт. в обзорна статия за употреба на НСПВС по време на бременност, докладват повишените рискове от спонтанен аборт и малформации, които са свързани с употребата им в ранна бременност. Експозицията на НСПВС след 30-та гестационна седмица е свързана с повишен риск от преждевременно затваряне на феталния дуктус артериозус и олигохидрамнион. След пренатална експозиция са докладвани и фетални и неонатални неблагоприятни ефекти, засягащи мозъка, бъбреците, белите дробове, скелета, стомашно-чревния тракт и сърдечно-съдовата система на плода. Според автора НСПВС трябва да се прилагат по време на бременност само ако ползите за майката надвишават потенциалните рискове за плода, в най-ниската ефективна доза и за възможно най-кратък срок (33).

По време на бременност, изборът на аналгетик е от особено важно значение, като би следвало да се избягва широката употреба на НСПВС в трети триместър поради доказано повишен риск от развитие на белодробна хипертензия на плода и

преждевременно затваряне на ductus arteriosus на феталното сърце. Прилагането на кодеин не се препоръчва в първи триместър поради данни за възникване на вродени дефекти на плода. Медикамент, който може да се използва безопасно е морфинът. За него няма данни за странични вредни ефекти при приложението му в малки дози и ограничен интервал (35,167).

Парацетамолът е ефективен и с малко странични ефекти препарат. Проучванията показват неговото действие на ниво ЦНС и върху простагландиновата синтеза. Преимущество на препарата е и възможността да се прилага пер ос, пер ректум и интравенозно с време на полуживот 3- 4 часа. При венозно въвеждане ефекта настъпва значително по-бързо от останалите форми (94). В сравнение с НСПВС и опиоиди, страничните ефекти са по-малко и се изразяват в хипотензия, отпадналост, чернодробни оплаквания. При сравнителен анализ на ефекта на интравенозен парацетамол срещу интравенозен морфин при лечението на бъбречна колика, се наблюдава приблизително еднакво повлияване интензивността на болката. Отчетени са незначителни странични реакции и то по-чести в групата на лечение с морфин. По време на бременност и бъбречна колика парацетамола е средство на избор поради класифицирането му в категория „B“ по FDA. При симптоматична литиаза в до 70% от случаите на бременни жени се повлияват позитивно от лечение с парацетамол, спазмолитик и алфа блокер (181). Lee et al. Съобщават, че когато НСПВС са противопоказани, парацетамола е добра алтернатива за обезболяване (161).

Метамизолът се класифицира в група „D“ според FDA. Интерес представляват резултатите от проучване на Katarina Dathe et al. 2017г. Той съобщава, че медикамента не се препоръчва по време на бременност поради ограничен опит. В няколко страни метамизолът не е разрешен за употреба и отсъства на пазара, поради агранулоцитоза като рядък, но тежък неблагоприятен ефект. В други обаче метамизолът е наличен и широко използван като болкоуспокояващо, а употребата му се среща и по време на бременност, често последвана от опасения за потенциален тератогенен риск. Авторите сравняват резултатите от бременността на 446 жени, при които е използван метамизол през първия триместър с произволно контролна кохорта, които не са приемали метамизол. Те публикуват анализ, според който големи вродени дефекти има в 1,9% от случаите с метамизол т.е. не се наблюдава нарастване на риска спрямо контролната група. Честотата на спонтанните аборти също не показва значителна разлика при двете проучени групи (12,2% за метамизол срещу 19,9% за контролната група). В заключение съобщават, че експозицията на метамизол през първия триместър не носи значителен тератогенен риск (82).

Друг обезболяващ препарат, който се използва рядко, поради тератогенността си е трамадола. Трамадол произвежда аналгетични ефекти както чрез неопиоидна, така и чрез слаба опиоидна активност и обикновено се използва за лечение на лека до умерена болка. Използва се повече от 30 години и има добре установен профил на безопасност сред общата популация. Тъй като трамадолът не е одобрен за употреба при бременност и кърмене, има ограничени клинични изследвания за употребата му (46).

Bengt Källén et al. 2015г., използвайки Шведския медицински регистър за раждания (1997-2013г.), анализират честотата за сърдечно-съдови дефекти и за *pes equinovarus* при приложението на трамадол в ранна бременност. Проучването потвърждава тератогенен ефект на трамадола, но установява умерено повишаване на риска (147).

Ибупрофенът е аналгетик, често използван през 1-ви и 2-ри триместър на бременността. Повечето проучвания се занимават с НСПВС като група и не се фокусират конкретно върху ибупрофен. Според немската база данни Embryotox не е открит значително повишен риск от големи вродени дефекти (4,8% срещу 4,1%). Кумулативната честота на спонтанни аборти е сходна (15,5% срещу 16,6%). Анализите на подгрупите на бременности не показват по-висок риск с увеличаване на продължителността на лечението (81).

Петидинът е по-слабо ефективен опиоид от морфина, но с по-бързо начало и с по-кратка продължителност на действие. Тъй като е по-слаб опиоиден агонист, петидинът има една десета от силата на морфина (124).

Опиоидните препарати включват морфин-подобни агонисти (напр. морфин, хидроморфон, хидрокодон, кодеин и оксикодон), меперидин-подобни агонисти и синтетични опиоидни аналози (напр. трамадол).

Проучванията за вредните влияния върху плода при употребата на наркотични аналгетици при бременни, са ограничени. Въпреки това, тези лекарства продължават да се прилагат на бременни жени, като това не е свързано с повишен риск от големи или малки малформации (177).

Проучване на Michigan Medicaid съобщава за 332 новородени, изложени на хидрокодон, 281 изложени на оксикодон и 7640 изложени на кодеин, всички през първия триместър. Процентът на големи вродени дефекти е 4,6% за групата, експонирана на оксикодон; 4,9% за групата, експонирана на кодеин и 7,2% за групата с хидрокодон (48).

Друго проучване на 141 бебета със сърдечни малформации не потвърждава връзка между употребата на кодеин през първия триместър на бременността и аномалиите (238).

По литературни данни аналгезията при бъбречна колика е постигната с 50 мг. Петидин приблизително се сравнява с 100 мг Трамадол (123). В таблица 4 представяме най-често използваните медикаменти за обезболяване и техните ефекти по време на бременност.

Табл. 4. Аналгетици, използвани за лечение на бъбречни колики при бременни жени (45)

Медикамент	Категория по FDA	Странични ефекти за плода	Показания
Morphine	C	Може да предизвика зависимост у плода. Симптоми на отнемане (конвулсии, тремор, свръхактивни рефлексии, диария, повръщане)	Безопасна доза и ограничено време (риск-полза отношение трябва бъде оценено)
Dexketoprofen	D	I ^{ви} Триместър - Сърдечни малформации, гастросхизис. III ^{ти} триместър - Преждевременно затваряне на дуктус артериозус. Белодробна хипертония	Противопоказан
Metamizole	D	Затваряне на дуктуса arteriosus не може да бъде изключен. Увредена тромбоцитна агрегация при новородено и майката	Противопоказан. Не се използва по време на трети семестър. Риск-полза връзката трябва да бъде оценена
Tramadol	C	Няма доказателства за ембриотоксичност при хората	Противопоказан
Codeine	C	Преминава през плацентарната бариера. Протрахирано раждане. Може да причини дихателна депресия на плода	Противопоказан в трети триместър
Ibuprofen	B/D (3° t)	Сърдечно-белодроб на фетална токсичност. Бъбречна недостатъчност с олигохидрамнион. Продължително раждане.	Противопоказан в трети триместър
Paracetamol	B	Няма неблагоприятни ефекти в терапевтични дози.	Аналгетичен и антипиретичен ефект
Pethidine	B/D (3° t)	Няма данни за тератогенност Проблеми със закъмването. Дихателна депресия при раждането	Аналгетичен ефект

Недоказан е ефекта на спазмолитиците Drotaverin hcl (No spa), Papaverin hcl, Hyoscine Butyl Bromide (buscolysin). Според проучванията в сравнение с традиционните средства се съобщава, че е възможно подобряване на обезболяването при бъбречна колика ако се комбинира НСПВС с Бусколизин (130). Това повлияване изглежда статистически значимо, но след прилагане на визуална скала на болката се вижда, че резултатът е клинично несигнификантен (244).

Romics I et al. установяват 76 % повлияване на болката при лечение на бъбречна колика с Drotaverin, срещу 46% при плацебо групата (229). Релаксиращият ефект на гладката уретерална мускулатура е шесткратно по-висок от този на папаверина (229). При рандомизирано проучване на ефективността на папаверин, бусколизин и лидол при изразен болкови синдром се описва най-добро повлияване на групата с опиоид последвана от тази с папаверин и доста по-слаб ефект на Бусколизин (283).

В заключение може да се приеме, че спазмолитиците имат недоказан ефект и е възможно допълнителното им въвеждане при неповлияващи се от лечението бъбречни колики.

Калциевите антагонисти като Нифедипин имат също недобре потвърден ефект в потискането на болката. Това се дължи на блокиране на калциевия инфлукс и инхибиране перисталтиката на уретера (87). В същото време, в друго проучване се доказва, че Нифедипина няма статистическо отчетено пряко влияние върху болката, но приложението му при колика води до повишаване на възможността за спонтанна експулсия на конкременти, намалява времето на експулсия и редуцира дозата на използвания НСПВС (213).

Алтернативна форма на обезболяване е използването на фентанил пластир.

Има малко описани случаи за употребата му по време на бременност. Неблагоприятните ефекти за новородените-абстинентни прояви, които са дозозависими (224,97).

Интересен подход описан в литературата за аналгезия, е подкожното инжектиране на стерилна вода. То е сравнено с употребата на парацетамол в рандомизирано проучване, подкрепящо ефективност му. Продължителната епидурална блокада (T11-L2) се препоръчва като алтернатива при пациентки със симптоматична хидронефроза и уретеролитиаза (211).

5.1.2. Лечение на уроинфекцията

Основно усложнение на ХН при бременни, изискващо лечение и проследяване е уроинфекцията. Това е едно от спешните състояния в акушеро-гинекологичната и урологична практика. Изхождайки от този факт, консервативната терапия заема основна роля. Лечението включва използване на антимикробни и рехидратиращи средства.

Бременността е ограничаващ фактор при избора на антибиотик. Освен това, добрата медицинска практика изисква лечението да бъде въз основа на чувствителността на микроорганизма от изготвена антибиограма. В условията на спешност и до потвърждение от урокултура и антибиограма се провежда емпирично антибиотична терапия. Обикновено за първоначално лечение се използват цефалоспорини от второ или трето поколение. Еднодневните курсове с антибиотици не се препоръчват по време на бременност, въпреки че 3-дневните курсове са ефективни (239). Препоръките за антибактериални препарати включват: амоксицилин, ампицилин, цефалоспорини, нитрофурантоин и триметоприм-сулфаметоксазол. Флуорохинолоните не се препоръчват като лечение от първа линия по време на бременност, поради противоречиви проучвания по отношение на тератогенността. Малко вероятно е кратки курсове да бъдат вредни за плода и поради това е разумно да се използва този клас лекарства при резистентни или повтарящи се инфекции. Гентамицин или други широкоспектърни антибиотици са алтернативи.

Според последните проучвания, се препоръчва да се избягва употребата на сулфа производни и нитрофурантоин в първи триместър, поради риск от вродени увреждания (67). Тъй като потенциалните последици от нелекуваните инфекции на пикочните пътища по време на бременност са значителни, разумно е да се използват тези две групи лекарства, когато е необходимо. На пациенти с дефицит на ГбФДХ не трябва да се предписват сулфа производни или нитрофурантоин, защото тези лекарства могат да ускорят хемолизата. В края на третия триместър триметоприм-сулфаметоксазол трябва да се избягва поради потенциалния риск от развитие на керниктер при бебето след раждане.

Ако *стрептокок* от група В (GBS) бъде изолиран от урокултура, ранното интравенозно антибиотично лечение при пациентки с ХН предотвратява развитието на сепсис, както в хода на бременността, така и по време на раждането (122). Към антибиотичната терапия адекватната интравенозна рехидратация и диуреза са важен компонент в терапевтичното поведение. Треската трябва да се лекува с охлаждащи

компреси и парацетамол (ацетаминофен). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за развитие на влошаващ се сепсис (122).

Възпалителната компонента със или без клинична изява, особено в комбинация с бъбречна колика, повишава риска за прематурно раждане до 19,44% според проучване на Parulkar и съавтори. Те съобщават за 14 преждевременни раждания от 72 бременни с ХН, всички с данни за уроинфекция. Особено впечатление прави, че 8 бременни са били с безсимптомна изява (203)

5.1.3. Лечение при сепсис

Сепсисът се дефинира като синдром на остър възпалителен отговор, спрямо инфекциозен фокус. Има висока честота, заболяемост и смъртност, което води до значителни финансови разходи, особено поради усложнения като септичен шок и дисфункция на множество органи. Патогенните токсини, които се кумулират потенцират освобождаване на цитокини, което води до системен възпалителен отговор, изразяващ се с дисфункция на множество органи и евентуална смърт на пациента.

При бременни жени честотата, заболяемостта и смъртността от сепсис, са пониски, тъй като те са обикновено по-млади, с по-малко съпътстващи заболявания с полимикробна етиология, водеща до сепсис (71).

Последните тенденции за нарастване на случаите и тежестта на сепсиса сред акушерската популация се дължи на големия брой жени, които забременяват след 40-годишна възраст и имат висок процент на съпътстващи заболявания като затлъстяване, диабет тип 2 и системна артериална хипертония (186).

Лечението на септичните състояния трябва да започне възможно най-скоро, за да се подобри прогнозата на пациентите и да се намали смъртността. Адекватната диагностика и първоначално лечение увеличават шансовете за оцеляване при бременни (237).

Оценката на жизнеността на плода има особено значение, тъй като сатурацията и алкално-киселинното състояние на бременната може да бъдат сериозно засегнати при тези пациентки. Лечението трябва да започне незабавно и да бъде насочено към възстановяване на адекватни нива на тъканна перфузия, по критериите за ранна целенасочена терапия (EGDT) (228): централно венозно налягане (CVP) = 8 до 12 mmHg, средно артериално налягане (MAP) ≥ 65 mmHg, отделяне на урина $\geq 0,5$ mL/kg/h и централна венозна сатурация с кислород (ScvO₂) $\geq 70\%$ или смесена венозна сатурация с кислород (SvO₂) $\geq 65\%$.

Първоначалната инфузия на течност трябва да се извърши с 30mL/kg кристалоиди, която трябва да се повтори, ако е необходимо, за да се постигне целта $ScvO_2 \geq 70\%$. Независимо от това, претоварването с течности трябва да се избягва, особено след първите шест часа (192).

Бременните със сепсис, често се усложняват до степен на ацидемия, която е главно в резултат на повишен анаеробен метаболизъм с последващо производство на лактат. Проследяването на нивата на артериалния лактат по време на лечението представлява важен маркер за оценка на отговора на приложеното лечение (142).

Бременността не е противопоказание за прилагане на вазопресори и/или инотропни средства. Въпреки това, допаминът и норадреналинът могат да намалят утеро-плацентарния кръвоток, в хода на реанимационните грижи. Следователно, когато се използват тези медикаменти, трябва да се мониторира състоянието на плода (162,163).

Ранното начало и подходящият избор на антибиотици оказват пряко влияние върху шансовете за оцеляване. Подборът на антибиотик се основава на следните критерии: анамнеза на пациента за придружаващи заболявания, локализирането на прицелния орган, засегнат от процеса (154).

Съобщава се, че инфекциите, причинени от бета-хемолитичен стрептокок от група А и *Escherichia coli*, представляват най-често срещаните причини за летален сепсис в перинаталния период (246).

Широкоспектърната антибиотична терапия е терапия на избор, като комбинация от пеницилин, аминогликозид и клиндамицин, ванкомицин или пиперацилин-тазобактам (171).

Най-добрият подход за осигуряване на жизненост на плода е стабилизирането на състоянието на майката. Въпреки, че жизнеността на плода трябва постоянно да се мониторира по време на прогресия на сепсиса при майката, нито едно проучване все още не е анализирано най-добрия подход за това. Тъй като основните фатални последици от сепсиса при майката произтичат предимно от съдови промени и влошаване на утероплацентарното кръвообръщение, доплерова оценката на пъпната артерия се счита като най-добрият подход за оценка на благосъстоянието на плода (150).

Кардиотокографията е най-широко използваният тест за оценка на плода. При прилагането му, данните не доказват висока ефективност относно намаляване на феталната смъртност при високорискови бременности, както в случая на бременни жени със сепсис (121).

Родоразрешение влиза в съображение в случаите с хориоамнионит, след задълбочен анализ на полза-риск, извършен съвместно от акушерския персонал и персонала на интензивното отделение (105).

Допълнителни мерки при лечение на бременни със септично състояние включват:

- Кортикостероидна терапия - в първите седем дни от началото на лечението и/или до признаци на подобряване.
- Включване в терапевтичната схема на H2 рецепторни антагонисти (H2RAs) или инхибитори на протонната помпа (PPIs) с цел предпазване от възникване на стрес язви.
- Гликемичен контрол, включващ непрекъсната интравенозна инфузия на инсулин и контрол на нивата на кръвна захар ежечасно.
- Хемотрансфузия при нива на хемоглобина $<7,0\text{g/dL}$, като се цели поддържане на нива между $7,0$ и $9,0\text{g/dL}$,
- Използване на компресивни чорапи на долните крайници и нискомолекулярни нефракционирани хепарини за профилактика на тромботични и тромбоемболични усложнения (71).

Освен подходящо антимикробно третиране, от изключителна важност за лечението на обструктивните сепсиси е възможно най-ранното (до 6 час) осигуряване на ефективен уринен дренаж в зависимост от нивото на нарушението. Това е възможно чрез спешно поставяне на уретрален катетър, уретрална ендопротеза или перкутанна нефростома.

5.2. Оперативно лечение

При определени показания при бременни с усложнени ХН, в съображение влиза и оперативно урологично лечение.

Според турски авторски колектив, базирайки се на проучване на 1026 бременни пациенти с хидронефроза (за периода 2018-2019 г.) съобщават резултати за 26% оперативно лекуване (39). Yieh-Loong Tsai et al. установяват 20% ендоурологично третирани бременни поради симптоматична хидронефроза (257).

Хърватски колектив публикуват данни за 6% стентирани пациентки (220), а Ofer Fainaru et al. са лекували успешно и без усложнения чрез поставяне на DJ стент 7,1% от усложнените пациентки (102).

В 20 до 30% от симптоматичните хидронефрози се налага урологично лечение (156). Ordon M et al. в свето проучване на 2863 бременни жени с конкременти, съобщава

за 22% претърпели хирургично лечение (уретерален стент или спешна УРС) по повод хидронефроза (204). Поради ограничения в диагностиката не винаги е възможно да се определи първопричината. Част от медикаментите използвани за обезболяване са неприложими при бременност, което на практика ограничава частично консервативните възможности за повлияване. Своевременното овладяване на болката по оперативен път избягва редица акушерски усложнения, като регулярни маточни контракции преди термин, спонтанно разкъсване на околоплодния мехур, хориоамнионит и др. (222).

Обобщено според литературната справка, показанията за урологично лечение са:

1. Неповлияване на уроинфекцията 48ч. след началото на антибиотичното лечение.
2. Неповлияване или усилване на болковия синдром.
3. Пациенти с минимум III-та степен хидронефроза
4. Пациенти със заплашващ или развиващ се уросепсис.
5. Клинико-лабораторни данни за развитие на ОБУ
6. Относително показание е единствен функциониращ бъбрек, двустранни хидронефрози и висока степен на хидронефроза.

Salvatore Buttice et al. дискутират подробно предимствата и недостатъците на ранната и отложената манипулация за отбременяване на ПОС, предвид спецификата на бременността. Според авторите времето до манипулацията е рисков фактор за преждевременни маточни контракции и уросепсис. Те разглеждат възможността за отлагане до 3-5 дни на интервенцията, поради необходимостта от токолитична терапия и провеждането на кортикостероидна профилактика на плода. Авторите предлагат индивидуализиране на случаите и оценка на риска както относно бременността, така и здравето и живота на жената. При наличието на прематурни маточни контракции предлагат при възможност отлагане на оперативната интервенция с цел предоперативна токолиза. Но наличието на бъбречни конкременти и уроинфекция, повишават риска от уросепсис и маточни контракции и индицират ендouroлогична интервенция в първите 36ч. от хоспитализацията на пациентката (9,54,59).

За овладяване на болковия синдром при бременни, независимо от произхода на хидронефрозата, ендопротезата е първа линия на оперативно лечение (170,220). ПНС и уретралния стент имат еквивалентна ефективност. Поставянето на ПНС при бременни е натоварено с усложнения като опасност от кървене от една страна и трудно възприемано носене на външен колектор на урината от друга (61). Бъбречните камъни и симптоматичните хидронефрози са асоциирани с повишен риск от преждевременно раждане, ниско тегло на плода, прееклампсия и др. (166).

Освен за овладяване на болковия синдром, уретерално стентиране или ПНС е и основен момент в лечението на придружаваща инфекция на ПОС. Puskar et al. съобщават, че при рецидивиращи уроинфекции в хода на хидронефроза или терапевтично трудно/неповлияващи се, са със значително подобрене в кратки срокове при оперативно лечение. Значително подобрене наблюдават както в клиничните оплаквания, така и в лабораторната констелация, в някои от случаите корелираща с уросепсис (217).

Според друга публикация, поставянето на уретерален стент и/или ПНС е широко използвано при бременни жени със симптоматични обструкции. Това може да се осъществи под локална анестезия или седация (227). Персистирането на стента е с добро възприемане от пациента, но с по-лоша толерантност от организма и риск от бактериална колонизация и инкрустиране. Сами по себе си инкрустациите могат да доведат до необходимост от значителна по обем хирургична намеса. По тази причина е препоръчителна подмяната на стента през 4-6 седмици (261). Поставянето на ПНС изглежда е по-безопасна и перспективна (152). Друга особеност характерна за дренажните операции при бременни е невъзможността за използване на източници на рентгенови лъчи. Процедурите се извършват под визуален и ехографски контрол (101).

При бъбречна колика с доказан конкремент по време на бременност спешната УРС е един атрактивен и препоръчителен метод. Той е лансиран през последните години благодарение на развитието на ендouroлогията и натрупване на опит. За разлика от стентирането, което може да се извърши със седация, тук е необходима спинална или обща анестезия съгласно правилата за неакушерска хирургия по време на бременност (259). Безопасността и ефективността на процедурата е добре описана в сборна публикация включваща серии статии от различни проучвания до 2012 г. Авторите извеждат отстраняване на конкремента чрез лазерна литотрипсия, кошничка или литокласт в 86% от бременните с установена при проучване симптоматична литиаза. Само в 1,6% от случаите е установена акушерска компликация която не е тежка и не е завършила със смърт на майка или плода. В 55% е преценено като уместно поставяне на стент в края на УРС. В 8 % от случаите са били установени лекостепенни урологични усложнения като уроинфекции, стент свързани болки и др. Редица проучвания показват, че бременните пациентки със симптоматични конкременти са изложени на двукратно по-висок риск от преждевременно раждане, в сравнение с тези без уrolитиаза. Също така, тези които са били подложени на спешна УРС не само не са с по-висок риск, напротив дори се съобщава за лек спад, в сравнение с нетретираните (248).

5.2.1. Оперативно лечение при обструктивен пиелонефрит и/или обструктивен уросепсис

Причина за проява на ОБН може да бъде притискането на уретерите от матката по време на бременност. Това увреждане е свързано с повишен леталитет на плода (66).

В серия от 18 случая на бременност с обструктивна бъбречна недостатъчност са докладвани до 33% смъртност на плода. Това определя значимостта на ранната диагностика и своевременно лечение. Рискови фактори са единствен бъбрек, двустранни обструкции, нефролитиаза, първа или втора бременност. Лечението зависи от етиологията доколкото може да се установи и най-вече от гестационната възраст. Пациентките близо до термин, се подлагат на индуцирано раждане или Цезарово сечение. Пациенти, при които плода е незрял, с риск за увреждането му в резултат на прематуритета, са подходящи за поставяне на уретерални стентове като метод на избор, а при неуспех – ПНС (138).

При данни за нефролитиаза спешната УРС с отстраняване на конкремента показва добър успех за овладяване на ОБН. Безопасността продължава да бъде проучвана. В мултиинституционално проучване на селектирани бременни с обструктивна ОБН и литиаза след спешен УРС, са докладвани 4% акушерски компликации без загуба на плода (141).

Допълнително се провежда консервативно лечение както при небременни. Поддържа се ВЕР (адекватна хидратация и при необходимост диуретици), АКР, борба с хиперкалиемията (резониум), при изразен анемичен синдром хемоплазмотрансфузия (140). По-тежки състояния, резистентни на терапия се налага хемодиализно лечение.

Симптоматичната хидронефроза по време на бременност придружена от температура, уроинфекция или сепсис е абсолютно показание за хирургично лечение (173). Предпочитана интервенция е уретералното стентиране или в специални случаи поставянето на ПНС. T Zwergel et al. провеждат изследване на 116 бременни със симптоматични хидронефрози. При 32 жени поради суспекция за уроинфекция се е наложило интервенционално лечение. При 92% първоначално е направен успешен опит за поставяне на стент. При 2 бременни е поставена ПНС поради неуспех със стентирането. Предпочитанието към уретералната ендопротеза се обяснява с простотата, безопасността и ефективността на метода за дренаж на ГУТ (286).

Перкутанната нефростома се счита за алтернативен дренажен метод при бременни жени с хидронефроза с уросепсис, азотемия или и двете. Процедурата е бърза, изисква

минимална анестезия и е безопасна за плода. Техниката е по-лесна и предпочитана пред оперативната нефростоми. (263)

Недостатък на традиционното ретроградно стентиране е необходимостта от обща анестезия и техническа обезпеченост, трудност на извършване, риск от индуциране на раждане. Поставянето на ПНС при уросепсис и силни лумбални болки осигурява бързо повлияване, позволява безпроблемно продължаване на бременността до термин, като предпазва бъбречната функция на жената (210).

Литературните данни показват че DJ stent е предпочитана интервенция за продължаване на бременността при пациенти със симптоматична хидронефроза. В проспективно проучване при бременни се установява в 70% хидронефроза. От тях в до 15 % от случаите се е развивала уроинфекция, като в приблизително в 72% от тези случаи се наложило и успешно е поставен уретерален стент (173).

Лечението на усложнените хидронефрози в хода на бременността е сложен многостранен процес, изискващ индивидуален подход в съществуващите алгоритми. Понастоящем няма диагностични стандарти за оценка на бъбреците при бременни жени. Поради тази причина, този проблем продължава да се дискутира и да се търси правилното менажиране.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. Цел

Да се съпоставят диагностичните подходи и да се проучи клиничното поведение при бременни с хидронефроза в първата и втората половина от бременността.

За постигане на основната цел си поставихме следните задачи:

2. Задачи

1. Да се проучи българската и чуждестранната литература за съвременните тенденции в диагностично-лечебното поведение при хидронефрози по време на бременност.
2. Да се извърши проспективен и ретроспективен анализ на група пациенти със симптоматична хидронефроза, диагностицирани и лекувани в Отделение по Патологична бременност в СБАГАЛ „Проф. Д-р Д.Стаматов“ гр. Варна и Урологична клиника към МБАЛ „Св. Анна“ гр. Варна за периода 2019–2021 г. с цел създаване на актуален комплексен диагностично-терапевтичен алгоритъм.
3. Да се оцени ефективността на използваните диагностични методи в практиката на акушер-гинеколозите и уролозите през първата половина на бременността
4. Да се изясни ефективността на използваните диагностични методи в практиката на акушер-гинеколозите и уролозите през втората половина на бременността
5. Да се уточнят показанията, използваните методи на лечение и усложненията през първата половина от бременността
6. Да се систематизират показанията, използваните методи на лечение и усложненията през втората половина от бременността
7. Да се състави и предложи алгоритъм за поведение при хидронефроза по време на бременност.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Дисертационният труд се разработи въз основа на резултатите от клиничното проучване на 184 бременни пациентки с данни за симптоматична хидронефроза. Изключени са пациентите с физиологична хидронефроза и непълнолетни бременни. Критериите за включване в проучването (включващи) бяха бременни жени с данни за едностранна или двустранна хидронефроза, усложнени с възпалителен процес, прояви на бъбречна недостатъчност, бъбречни колики, с изразен болкови синдром и/или вегетативна симптоматика. Проучването бе с ретроспективен и проспективен характер. Всички болни са хоспитализирани по спешност в в Отделение по Патологична бременност в СБАГАЛ „Проф. Д-р Д.Стаматов“ гр. Варна и Урологична клиника към МБАЛ „Св. Анна“ гр. Варна за периода 2019–2021 г. За диагностика са използвани анамнестични, клинични, лабораторни, образни, микробиологични и интраоперативни данни. Въз основа на тях и съгласието на пациента, се осъществяваше лечение – консервативно и/или оперативно.

Източниците на информация, които използвахме, бяха: наличната дигитална база данни, епикризи, истории на заболявания, оперативни журнали на СБАГАЛ „Проф. Д-р Д.Стаматов“ гр. Варна и Урологична клиника към МБАЛ „Св. Анна“ гр. Варна за периода 2019–2021 г.

1. Демографски характеристики

Табл. 5. Разпределение по възраст

	брой	в %
Всички	184	100%
Възраст ≤ 20 год.	34	18.48%
Възраст >21 год. и ≤ 30 год.	79	42.94%
Възраст >31 год. и ≤ 40 год.	64	34.78%
Възраст ≥ 41 год.	7	3.80%

В таблица 5. е посочено разпределението възраст. Наблюдава се превалиране на бременните на възраст 21-30 години 42.94% (79 пациенти). Втори по честота са възрастовия диапазон 31-40 години 31.78% (64 бременни). Прави впечатление, че 3.80% (7 бременни) са над 41 години.

Табл. 6. Разпределение по страна на засегнат бъбрек от хидронефроза

	брой	в %
Всички	184	-
Десностранна ХН	143	77.71%
Левостранна ХН	27	14.67%
Двустранна ХН	14	7.61%

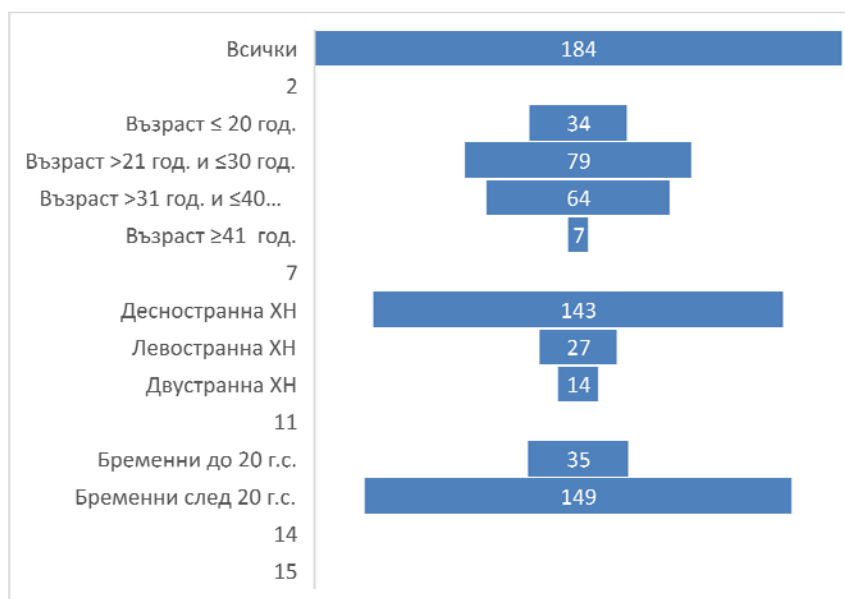
В потвърждение на анатомичните предпоставки, десностранната ХН при бременни е преобладаваща 77.71% (143 жени), в сравнение с левостранната 14.67% (27 жени), а двустранно засягане се наблюдава в 7.61% (14 пациентки) (Табл. 6.).

Табл. 7. Разпределение по срок на бременността

	брой	в %
Всички	184	100%
Бременни до 20 г.с.	35	19.02%
Бременни над 20 г.с.	149	80.98 %

При проучване разпределението по показателя срок на бременността, в 80.98% (149 пациентки) от проучените пациентки с хидронефроза са след 20 г.с., а 19.02% (35 пациентки) са преди 20 г.с. (Табл. 7.)

На Фиг. 1 обобщихме данните от обследваната група по възраст, страна на засягане и срок на бременността.

**Фиг. 1.** Разпределение на пациентките по възраст, страна на засягане и срок на бременността

Използвахме различни методи за постигане на основната цел, като ги категоризирахме по следния начин:

2. Диагностични методи

2.1. Анамнеза

Бременните жени бяха диагностицирани при пролежаването им в отделението по Патологична бременност или в условията на спешност в спешен приемен кабинет със следните най-чести оплаквания:

- **Болки** - едностранно или двустранно в лумбална област, с коликообразен или постоянен характер, с различна сила и интензитет, с ирадиация по хода на съответния уретер, супрапубично и към големи лабии. По-рядко – към контралатералната лумбална област. Понякога са придружени със смущения в уринирането- дизурия, полакиурия, макроскопска хематурия.
- **Маточни контракции**- в голям процент от случаите преждевременни, регулярни, болезнени, но се установяват и безболкови, с продължителен интензитет.
- **Вегетативна симптоматика** - гадене с/без повръщане, понякога с давност и рецидивиращ характер – най-често наблюдавана в първи триместър от бременността, характерна за хиперемезис гравидарум, но може да бъде проява на бъбречна недостатъчност и/или уроинфекция;
- **Фебрилитет** – при част от бременните пациентки основно оплакване беше повишена телесна температура над 37°C, епизоди на втрисане (характерни за обструктивните пиелонефрити), главоболие, световъртеж, отоци -предилекционно по долни крайници, безапетитие, обща слабост, астенодинамия, характерни за прогресираща бъбречна недостатъчност;
- придружаващи заболявания: анамнестични данни за БКБ, с предходни епизоди на бъбречни кризи, пиелонефрит, вродени аномалии на ОС, захарен диабет (вкл. Гестационен ЗД), АХ.

2.2. Физикален статус

- **Акушерска палпация** – субективен маркер за срока на бременността, за установяване маточната контрактилност и чувствителност и преценка за риска от прематурно раждане.
- **Гинекологичен преглед**- задължителен компонент на акушеро-гинекологичния преглед за определяне на пелвис скоря и придружаваща бременността патология.

- **сукусио реналис**- симптом на болезненост при почукване в съответната лумбална област, специфичен за бъбречна патология.
- **повишената телесната температура**- насочваше към наличие на възпалителен процес.
- **Артериално налягане и пулс**: Артериална хипертензия-често израз на прееклампсия, или при нарушена бъбречна функция; тахикардия- суспектен белег за възпалителен процес или нарушение в АКР.

2.3. Лабораторни изследвания

В клиничната лаборатория на СБАГАЛ „Проф. Д-р Д.Стаматов“ гр. Варна и Урологична клиника към МБАЛ „Св. Анна“ гр. Варна за периода 2019–2021 г. са изследвани по спешност пълна кръвна картина, биохимия (кръвна захар,серумна урея, серумен креатинин, ASAT, ALAT) CRP, стандартна урина – седимент, йонограма, коагулационен статус на всички проучвани пациенти при хоспитализацията им. Допълнително изследвахме АКР, общ белтък и серумен албумин в случаи с показания. При бременни с данни за хидронефроза търсихме лабораторни данни насочващи ни към компликации.

2.4. Микробиологични изследвания

Микробиологично изследване на урини: материалите се посяват на селективни и диференциращи хранителни среди при постъпване в лабораторията. След инкубация от 24 часа се прави количествена оценка и идентификация на микроорганизма, посредством мануални и автоматизирани методи (VITEK 2 compact). Паралелно с процеса на идентификация се осъществява изпитване на антибиотична чувствителност на етиологичния микроорганизъм. Антибиограмите се правят посредством мануален дисково-дифузионен метод на Бауер-Кърби, на Мюлер-Хинтон агар или чрез определяне на минимална инхибираща концентрация на VITEK 2 compact. Интерпретация на резултатите за антибиотична чувствителност (sensitive, intermediate, resistant) се прави чрез последна версия EUCAST.

2.5. Методи за образна диагностика

Чрез образните методи се потвърждаваше хидронефроза, която съпътстваше оплакванията. Диагностицирането на причината за обструкция на ПОС е трудно при бременната жена.

2.5.1. Ултразвукова диагностика на ПОС, абдоминален ултразвук

Ехографското изследване е основен компонент от акушеро-гинекологичния преглед. Широката му употреба е основана на лесната достъпност, бързина и лекота на прилагане и не на последно място на безопасността на метода. Неинвазивният характер на УЗД и информативната му стойност го определя като базисно изследване в медицинската практика. Ултразвуковото изследване се характеризира със специфичност и точност близо до 100% по отношение диагностиката на хидронефроза.

При всички включени в проучването пациенти прилагаме трансабдоминално ехографско изследване. Задачата от първостепенно значение бе да обективизираме виталитета на плода и ембрионална/фетална биометрия - допълваща информацията от анамнезата за определяне на гестационния срок. Задължителен компонент включваше локализиране на плацентата и нейната зрялост, както и определяне количеството на околоплодни води. Наличието или отсъствието на патологични промени, засягащи развиващият се плод и/или матка. Поради високия процент на болкова симптоматика, съпътствана с регулярни маточни контракции и риск за прематурно раждане, при част от случаите прилагаме и трансвагинално ехографско изследване. Чрез него осъществихме измерване дължината на маточната шийка и визуализиране на “funneling”, които са предиктори за вероятността от ранно термиране на бременността. В първата половина от бременността, по-специално в първи триместър трансвагиналното ехографско изследване бе по-често прилагано, особено при обезитетни пациентки за оценка на бременността и диагностициране на болковата симптоматика.

В диференциално диагностичен план ултразвуковото изследване при бременни заема основна роля. Освен за диагностика на бременността и съпътстващите ѝ усложнения е широко застъпена и за визуализиране на ПОС. При сканиране в двете лумбални области се оценяваше броят и локализацията на бъбреците, измервахме им размерите в напречен, надлъжен и кос диаметър, както и дебелина на паренхима. Визуализацията и оценката на пикочния мехур бе задължителен компонент по време на изследването. Активно се търсеха се данни за хидронефроза и вероятните причини от неакушерски характер. Чрез трансвагинално сканиране, активно търсихме причината за наличната хидронефроза, в част от случаите това бе конкрент в ниските отдели на уретерите.

Пациентките с високостепенни и симптоматични хидронефрози бяха подложени на контролни ехографски прегледи след отзвучаване на симптомите –двукратно в рамките

на един месец след дехоспитализация. Те се прилагаха с оглед превенция от рецидив и/или усложняващи бременността фактори, както и своевременно лечение.

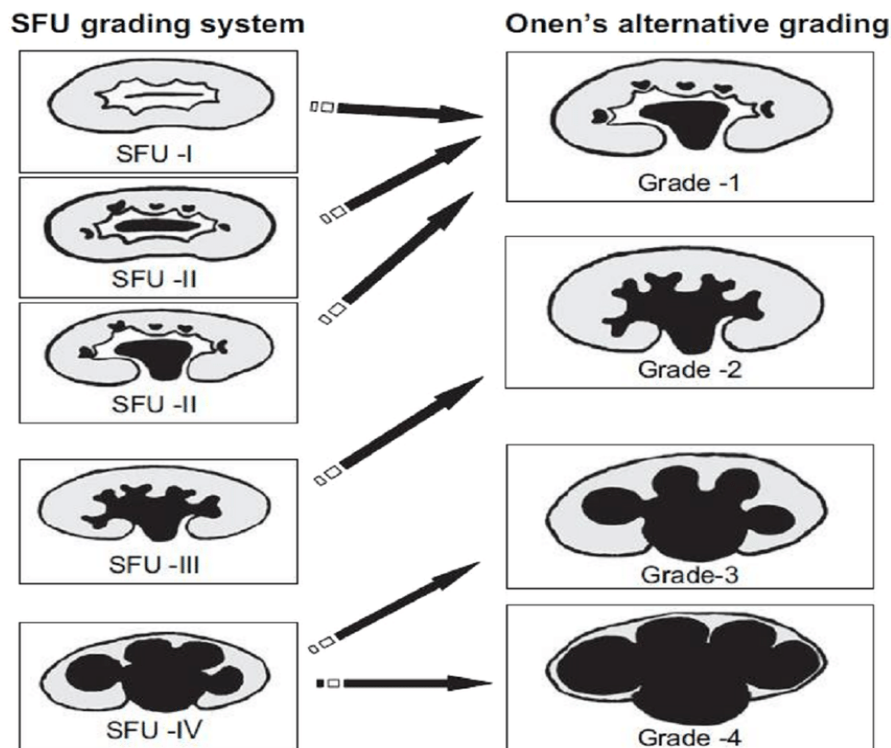
Класифицирахме случаите съгласно модифицираната през 2007 г. от Onen, SFU система (1993 г.). Тя гласи, че в зависимост от тежестта на дилатация на ПКС хидронефрозите се делят на 4 (четири) степени (Фиг. 2).

Първа степен – самостоятелно разширение само на бъбречното легенче или на няколко чашки;

Втора степен – бъбречното легенче е разширено включващо всички чашки;

Трета степен – разширение на бъбречното легенче, на бъбречните чашки, съпроводено с редукция до $\frac{1}{2}$ от паренхима;

Четвърта степен – разширение на бъбречното легенче, на бъбречните чашки в съчетание с редукция повече от $\frac{1}{2}$ на паренхима.



Фиг. 2. Сравнение на двете основни ултразвукови класифициращи системи. SFU и 2. Onen (Jose de Bessa Jr et al. 2018)



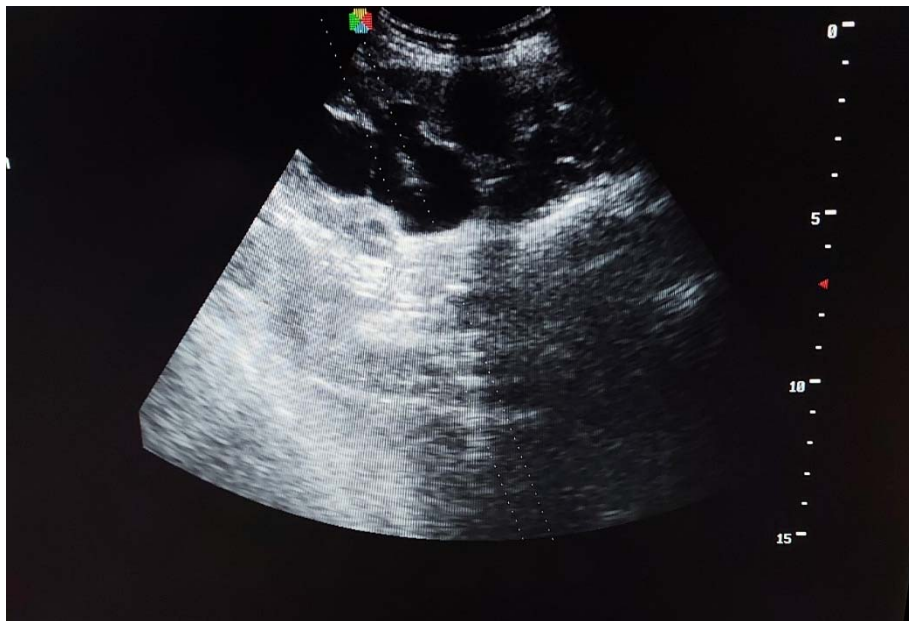
Фиг. 3. Бъбрек – нормален ехографски образ



Фиг. 4. Ехографски образ на бъбрек с ХН I-ва степен



Фиг. 5. Ехографски образ на бъбрек с ХН II-ра степен



Фиг. 6. Ехографски образ на бъбрек с ХН III-та степен

Лечебният подход за хидронефрозата по време на бременност, независимо от причината е общ.

Изясняването на етиологичния фактор по време на бременност е възпрепятствано от ограниченията от образните изследвания.

Предвид горепосоченото в нашето проучване не сме осъществявали допълнителни образни диагностични средства за изясняване на етиологията. (рентгенография,

урография, КАТ). Дефинитивното урологично лечение на обструкциите несвързани с бременността, се осъществява след родоразрешение.

2.5.2. Ядрено-магнитна резонансна томография

При диференциално-диагностични трудности и необходимост от изясняване на обструктивната причина е метод на избор е ЯМР. Използването му се основава на безопасността му по време на бременност.

В настоящото проучване използвахме ЯМР по изключение. Изборът му за диагностичен метод се базираше на оскъдността от ехографските данни и нуждата от информация за топографо-анатомични зони, определящи хода на терапевтичното поведение. Въпреки изнесените данни за възможността за използване на нискодозова КАТ, след подробно обсъждане с пациентките, се взе решение за ЯМР пред КАТ, основно поради безопасността му през периода на бременността. Липсата на йонизираща радиация и възможността за повторно прилагане, с цел проследяване на състоянието на ПОС влизаше в съображение при подбора на образен метод.

Друго предимството на ЯМР в сравнение с КАТ е качеството на изобразяването на органите в малкия таз и възможността за установяване на голям брой патологични състояния на женската полова система и плода, както потенциална причина за хидронефроза в хода на бременността.

Диагностиката на хидронефрозата и дилатацията на уретера не е трудна с ЯМР поради дългите релаксационни времена на течностите (урината) и ниската плътност на T1 акцентуирания образ със заличаване границата между кортекс и медула.

В хода на нашето изследване не използвахме интравенозна контрастна материя. Въпреки това нативната ЯМР е с висока диагностична стойност.

При пациентки с инфекции на пикочо-отделителната система, възможността за изследване на дифузията на водните молекули (diffusion weighted imaging) е уникално предимство на ЯМР, допринасящо за образната диференциална диагноза.

Ограниченото му използване в спешната диагностика и висока цена са причина за рядкото приложение.

3. Терапевтични методи

Основните терапевтични методи, които използвахме при лечение на симптоматични ХН са консервативни и оперативни. Консервативно лечение провеждахме в Отделение по Патологична бременност в СБАГАЛ „Проф. Д-р Д.Стаматов“ гр. Варна, а оперативно урологично лечение в Урологична клиника към МБАЛ „Св. Анна“ гр. Варна.

Показанията за урологично лечение, след консулт с уролог, които спазвахме бяха:

1. Неповлияване на уроинфекцията 48ч. след началото на антибиотичното лечение.
2. Неповлияване или усилване на болковия синдром.
3. Пациенти с III-та степен хидронефроза
4. Пациенти със заплашващ или развиващ се уросепсис.
5. Клинико-лабораторни данни за развитие на ОБУ
6. Относително показание е единствен функциониращ бъбрек, двустранни хидронефрози и висока степен на хидронефроза.

Останалите пациенти лекувахме с успех консервативно.

3.1. Консервативно лечение

Основен компонент на консервативната терапия е обезболяващо и спазмолитично лечение.

При всички пациенти използвахме Парацетамол 10мг/мл 100 мл за интравенозно приложение, в дозировка 3-4 пъти дневно. Дозовия режим се определяше индивидуално, в зависимост от настъпилото болково облекчение и/или понижение на температурата при фебрилни бременни. Основен акцент в дозировката бе максимален ефект при минимален дозов режим, въпреки липсата на данни за тератогенност на медикамента и класифицирането му в група „В“ FDA.

При слабо повлияване на симптоматиката (липса на анамнестични данни за алергия) в еднократни дози прилагвахме Аналгин (Метамизол натрий) 500мг/мл 2мл амп. и.м.

Алтернативен медикамент, който влизаше в съображение бе Лидолът (Петидинов хидрохлорид) 50 мг/мл амп.2мл. Спазвайки основното правило: минимална доза, максимален ефект по време на бременност, лечение проведохме с дози 25-100 мг 3 до 4 пъти дневно интрамускулни апликации, като в нито един от случаите не надхвърлихме максимална еднократна доза 100 мг и максимална дневна доза 600 мг. Положителен ефект наблюдавахме при Лидол 50 мг и.м.

Други медикаменти, които прилагаме за лечение на болката от бъбречен произход бяха спазмолитиците. При част от случаите използвахме Папаверин амп. 20мл/мл 2мл и Бусколизин амп. 20 мг/мл 1мл. в едно с 500 мл инфузионен разтвор и/или Дротаверин амп. 20 мг/мл 2мл, Бусколизин амп. 20 мг/мл 1 мл и.м.

Успоредно с аналгетичната и спазмолитична терапия прилагаме токолиза, за копиране на маточната активност. Основно използван бе Кормагnezин амп 400 10 мл разтворен в Серум глюкозе или Физиологичен разтвор 500 мл инфузия. Една ампула от 10 ml инжекционен разтвор съдържа 4095 мг магнезиев сулфат хептахидрат, съответстващ на 2000 мг магнезиев сулфат. В случаите на висок риск от прематуритет използвахме 2 до 3 ампули в бавна венозна капкова инфузия.

Друг токолитичен медикамент, който прилагаме бе Нифедипин.20мг табл. Дозовия режим, целящ ефективна релаксация на миометриума бе 20 мг п.о. през 8 часови интервали. Освен за токолиза, нифедипинът чрез блокиране на калциевия инфлукс и потискане на перисталтиката на уретера, имаше и обезболяващ ефект.

В периода 18-20 г.с. и дължина на маточната шийка под 25мм пациентките бяха показани за прилагане на Прогестерон 200 мг еднократно дневно, вагинално приложен до 34 г.с., с цел превенция на късни спонтанни аборти и прематурно раждане.

Рехидратация: Вторият основен компонент на нашето консервативно лечение включваше интравенозната рехидратация. Комбинирахме я с орална хидратация при пациенти без тежка вегетативна симптоматика. При всички прилагаме Рингер лактат, Физиологичен серум, а глюкозни разтвори съобразявахме с кръвно-захарните нива на пациентките. Количествата на влетите разтвори варираха от 1000 до 2000 мл за 24 часов интервал. Успоредно следяхме основни жизнени показатели, с цел при необходимост корекция на влетите течности.

Третият репер при лечението на болкова симптоматика бе антибиотичното лечение.

При клинично-лабораторна констелация корелираща с инфекциозен процес емпирично стартирахме с широкоспектърен антибиотик. След получаване на резултат за вида на причинителя и антибиограмата му, последваше корекция при необходимост.

Най-често използвахме Оспамокс 500мг, в четирикратен прием за 24ч. Втори по честота на прилагане бе Цефтриаксон 2 гр фл., който прилагаме в инфузия на 100 мл физиологичен разтвор. Преди първата апликация, задължително бе отчетена отрицателна скарификационна чувствителност към медикамента. Обичайната дозировка

бе еднократно дневно по 1 фл, а при по-тежки случаи се налагаше и двукратно през 12ч. интервал.

В случаите на сигнификантна бактериурия, без левкоцитоза и повишение на CRP, прескрибирахме Фосфомицин 3 гр сашета, вечер преди лягане, двукратно през 48 часа, като антибактериален курс за саниране на ПОС. Поради безопасния си профил на действие, елиминирайки се чрез ОС и непренавайки плацентарната бариера, фосфомицинът е показан по време на бременност. Няма данни за тератогенен ефект при приложението му, което го определя като подходящ и предпочитан при инфекции на пикочните пътища.

В случаите с превалираща вегетативна симптоматика се налагаше използване на антиеметични препарати. Деган 10мг 2мл амп (Метоклопрамидов хидрохлорид) се прилагаше интрамускулно/интравенозна инфузия двукратно дневно. Алтернативен медикамент е Ондансетрон (Зофран) 2 мг/мл, в двукратен дозов режим чрез интравенозна инфузия. Последният прилагаше при група пациентки, неповлияващи се от Деган и след първи триместър от бременността, с оглед безопасност на препарата.

Допълнително при нашата група пациентки се прилагаше витаминотерапия. Особено в случаите с пролонгирано протичане на симптомите, задължителен компонент бяха витамини от група В- В1, В6 и В12 и както и вит. С. За профилактика на ПОС включвахме хранителни добавки, съдържащи американска червена боровинка, която е с доказан превантивен ефект. Той се основава на понижена адхезионна активност на бактериите в уринарния тракт (по-специално *Escherichia coli*) и по-бързото им елиминиране от организма.

За корекция на хипокалиемията влизаше в съображение включването на КС1 150mg/ml амр., интравенозна инфузия на перфузор, в доза строго определена от лабораторните показатели. При данни за съпътстваща хипопротеинемия и хипоалбуминемия, незабавно се коригираше чрез вливане на ПЗП или Хуман албумин 20% 100мл.

Често срещаната анемия по време на бременността, изискваше прилагане на желязни препарати. Тъй като желязонеодоимъчната анемия е водеща в етиологичен план. Прилагането на желязосъдържащи препарати бе неизменна част от лечението.

Пациентите с данни за прееклампсия и високи стойности на артериалното налягане подлагаше на антихипертензивна терапия, най-вече с Допегит 250 мг табл, трикратен прием по една таблетка п.о.

3.2. Оперативно лечение

Оперативното лечение на бременните се осъществяваше в урологична клиника при гореизброените показания и след консулт с уролог. Използваха се ендouroлогичните методи на ретроградно уретерално стентирание (РУС) и перкутанната нефростомия (ПНС). Ефекта, който се целеше и постигаше с тези методи е първоначална дезобструкция на засегнатия бъбрек и осигуряване на адекватен дренаж на ПОС до родоразрешението.

3.2.1. Уретерално стентирание (ретроградно) РУС

Уретералните стентовете са ендouroлогично средство за дезобструкция. Представяват уретерални катетри, които се поставят най-често по ретрограден път. Имат в двата си края мемори извивки с различна форма и големина, които придържат стента и предотвратяват миграцията му в проксимална и дистална посока. Уретералните ендoпротези се използват широко за бързо и минимално инвазивно възстановяване проходимостта на уретера, независимо от обструктивната причина. При бременните жени беше основния метод за оперативно лечение.

Независимо от високотехнологичните им производства, ендoпротезите се възприемат от организма като чуждо тяло в ПОС. Те предизвикват неприятни симптоми, които често изискват допълнително лечение. Толерантността на бременните към стентовете е индивидуално и се влияе от материала на изработка, покритието и формата на мемори извивката. Предоперативното определяне на дължината на стента е друг фактор, определящ дискомфорта. Свързан е с иритацията на мехурната стена. Съществуват различни формули и отношения, установени опитно след проучвания, за определяне правилната дължина на стента според ръста и хабитуса. Ние се придържахме към формулата на Но et al., според която дължината на стента = $0.125 \times \text{ръста} \times 0.5$ см. Най-общо дължината на стента трябва да бъде подбрана така, че дисталната извивка да не преминава контралатерално срединната линия на пикочния мехур. При стентиранияте бременни най-често бяха използвани стентове с дължина 24 см и 26 см. съответно 6 фр или 7 фр.

Описание на методиката. В практиката на Урологична клиника МБАЛ „Св. Анна“ Варна при бременни със симптоматични хидронефрози, показани за оперативно лечение, най-често практикуваше поставянето на DJ стент, посредством семиригиден уретероскоп. Манипулацията се извършваше чрез седация, спинална или локална

анестезия в зависимост от опита, предпочитанията и преданестезиологичния консулт. След проникване в пикочния мехур последваше бърза ориентация за уретералните остиуми. През ендоскопа в съответния орифициум се въвежда хидрофилен 0,0035 или 0,0038 инча водач с флексибилния (мек) край. С бавни движения на малки „стъпки“ последният се избутва краниално, като не се прилага натиск. Асистента с УЗД на съответния бъбрек следи за навлизането върха на водача в бъбречното легенче. Проследява и позиционирането му. Ендоскопа се изважда и отново въвежда в пикочния мехур, при което се освобождава водача. Под ултразвуков и визуален контрол (метрична маркировка) по водача се инститира ендопротезата. Последната се конфигурира под ехографски контрол, като същевременно се изважда гайдуайъра. При необходимост чрез УРС щипка се доконфигурира дисталният край.

Тази методика е най-малко травматична и същевременно позволява при препятствие при преминаването на водача своевременно бързо ендоскопско проникване в уретера и осъществяване на РУГ и/или уретероскопия. Използването на хидрофилни водачи осигурява безопасно преминаване през компресирания от плода участък от уретера, или заобикаляне на интралуменно препятствие. При бременни жени това е от изключително значение, тъй като намалява вероятността за травми и перфорации (от водача) на уретера. Най-често инсталирахме хидрофилни стентове на които и двата края са отворени, със срок за престояване в пикочните пътища от 1 месец до 6 месеца. Предпочитахме въвеждането на по-твърди ендопротези поради тяхната резистентност към притискане отвън и по-малък брой рецидиви на обструкцията. След поставянето на ендопротезата вземахме урина за урокултура. Постпроцедурно временно поставяхме фолиев уретрален катетър, с оглед редуциране на везикореналния рефлукс.

3.2.2. Перкутанна нефростомия ПНС под УЗД контрол

Перкутанната нефростома рядко намираще приложение за дезобструкция по време на бременност. Причината за това е ниското качество на живот свързано с външния уринарен колектор в съчетание с необходимостта от продължително персистиране на дренажа (до края на бременността). Поставяхме ПНС при невъзможност за преминаване ретроградно през стенолитичния участък и неуспешно стентирание, както и напреднали обструктивни гнойни пиелонефрити и/или септични състояния. Основно предимство е осъществяването ѝ под локална анестезия, както и малкото оперативно време и липсата на предоперативна подготовка.

Описание на методиката: Поради невъзможност на бременните жени да лежат по корем, осъществявахме процедурата по гръб в позиция на супинация под 30° до 45° страничен наклон. Алтернатива е поставянето на ПНС в седнало положение. Най-често извършвахме нефростомията по следната методика: положение на пациента – легнал по гръб (супинация), с текстилно руло, поставено надлъжно под ипсилатералната скапула до таза. Ъгълът който трябва сключва дорзалната повърхност и операционната маса е 30°. Установява се местоположението на 11 и 12 ребро. Под УЗД контрол с абдоминален конвексен трансдюсер снабден с интервенционален водач и маркер показалец, се избира положение по задната аксиларна линия латерално и каудално 1 до 2 см от 12 ребро. При това се изобразява лонгитудинален срез на бъбрека през цялата ширина. Маркера трябва да пресича по надлъжната ос задна долна или задна средна чашка. Линията на задната група чашки се проектира по повърхността на бъбрека с относително аваскуларна зона – линия на Бродел. Това позволява безопасна пункция и създаване на нефростомен тракт.

След установим най-подходящото място за пункция, субкутанно и в дълбочина се инфилтрира анестетик лидокаин 10 мл 1%. Последва малка инцизия с островърх скалпел (№11).

Пункцията се осъществявахме под УЗД контрол чрез иглата на Францен. Ехопозитивният връх на иглата следва маркера на водача и така прониква в таргетния каликс. След като изваждахме мандрена, изтичането на урина ни показваше успешно проникване в ПКС. Вземахме урокултура. През иглата се въвеждахме “J” водач с мекия край, който чрез ехография позиционирахме в пиелона. Последва изваждане на иглата и дилатация на нефростомния тракт по водача до размер с 1–2 фр. по-голям от нефростомния катетър. По водача се поставяхме нефростомата 6-8 фр. Последната конфигурирахме под УЗД контрол, като целта беше завиване на „pigtail“ в бъбречното легенче. Фиксирахме с шевове за кожата.

Благодарение на съвременните ехографи поставянето на ПНС изцяло под УЗД контрол са с резултатите близки до класическата в комбиниране с рентген методика. Но значително се редуцира вредността за плода, бременната и персонала. Друго предимство е по-ниската себестойност, тъй като не се изисква контраст, специална рентгенологична операционна зала и оборудване.

4. Статистически методи

За целите на настоящото проучване ще приложим следните статистически методи:

1. Графичен и табличен метод – с помощта на графики и таблици е представено честотното разпределение на разглежданите признаци (възрастови групи, страна на хидронефроза, степен хидронефроза, симптоми, терапия – консервативна и оперативна и др),разделени по групи на изследване, средните стойности и стандартните отклонения, 95% доверителни интервали на изменение на средните стойности. За нагледно представяне на резултатите са използвани хистограми, схеми, кръгови диаграми и др.
2. Описателен анализ – изчисляваме производни величини, с които се описват закономерностите в явленията, без да се търсят причините, които са ги породили.
3. Методи за анализ на връзки и зависимости
 - a. *корелационен анализ* – статистически метод, чрез който се измерва степента (теснотата или силата) на връзката между две или повече явления, когато зависимостта между тях е от корелационен тип. Като измерители на корелационната зависимост се използват корелационни коефициенти и техните производни – коефициент на детерминация (определението) и коефициент на индетерминация (неопределението). Основен измерител на теснотата на зависимостта е корелационният коефициент (r). Той представлява нормирана величина, която приема стойности от (-1) до $(+1)$. Ще използваме непараметрични и параметрични корелационни коефициенти. Когато корелационната зависимост е права, то изчисленият корелационен коефициент е положителен. Когато корелационната зависимост е обратна, то изчисленият корелационен коефициент е отрицателен.
 - b. *регресионен анализ* – съвкупност от статистически методи, с които се моделират връзки и зависимости между масовите явления и процеси, представени чрез статистически редове на интервални скали. Измерват се връзки от корелационен тип и се изследва формата на връзката между две или повече корелационно свързани явления. Тя се установява със средствата на моделирането. Избраният модел за описване на изследваната връзка трябва да има задължително определена аналитична

(математическа) форма. С регресионният анализ се решават следните задачи:

- i. определяне на формата на зависимостта между променливите с графични и аналитични методи;
- ii. определяне на функцията на регресията и оценка на параметрите ѝ;
- iii. проверка на статистически хипотези за надеждността на регресионните модели и параметрите им.

Ще разгледаме еднофакторни регресионни модели, при които променливите са представени чрез статични статистически редове. Променливата *резултат* ще бележим с Y_i , а променливата *фактор* с X_i .

I. Статистическа проверка за адекватност на регресионния модел – основава се на F-критерия на Фишер.

II. Статистическа проверка за значимостта на параметрите в регресионния модел – основава се на t-критерия на Стюdent.

III. Статистическа проверка за наличие на автокорелация в остатъчния компонент – основава се на критерия на Дърбин-Уатсън.

РЕЗУЛТАТИ

В настоящата работа проучихме и анализирахме на 184 бременни пациентки с данни за симптоматична хидронефроза. Всички болни са хоспитализирани по спешност в Отделение по Патологична бременност в СБАГАЛ „Проф. Д-р Д. Стаматов“ гр. Варна и Урологична клиника към МБАЛ „Св. Анна“ гр. Варна за периода 2019–2021 г. Обследвахме жените според следните показатели:

- Социо-демографски показатели
- Клинични симптоми
- Лабораторни показатели
- Микробиологични изследвания
- Образни методи за изследване
- Страна и степен на засегнатия бъбрек
- Консервативно лечение
- Оперативно лечение

5. Демографски показатели

Описани са в раздел Материал т. Демографски характеристики

6. Клинични симптоми

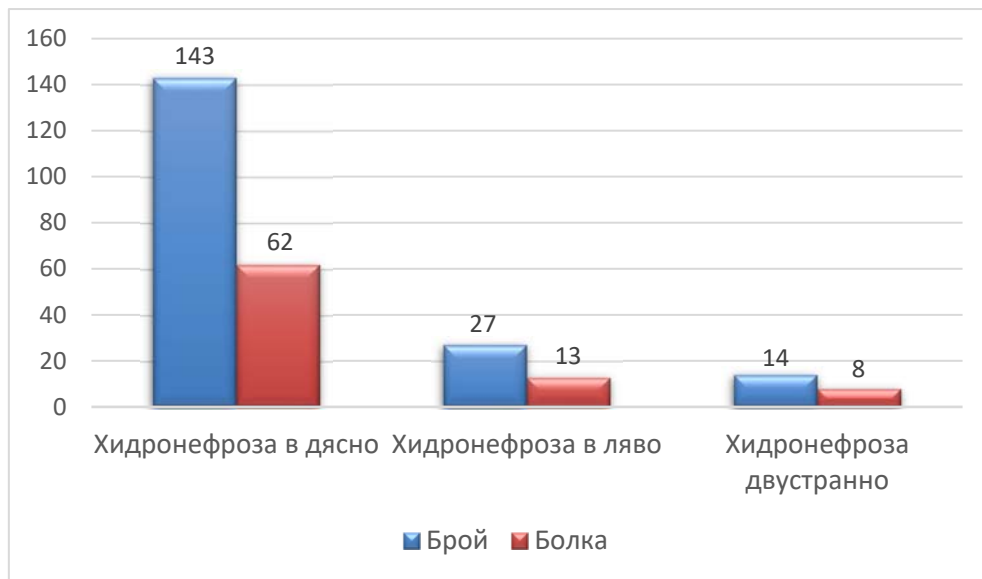
6.1. Болка

Първия и водещ симптом при пациентите, които обследвахме, бе болковия. Той се изразяваше с болка в коремната област (ниско или високо разположена, отговаряща на разположението на матката, в различните ѝ срокове) и/или лумбална област, пределекционна на засегнатия бъбрек. Ирадиращия характер не бе подчертан, вероятно поради анатомичните промени, които настъпват в ОС. При жените с анамнестични данни за бъбречно-каменна болест, ирадиация по хода на уретера бе наблюдавана по-често. В част от случаите имаше хронично-рецидивиращ характер. В други, бе внезапно появила се.

Табл. 8. Разпределение според наличието на болкова симптоматика:

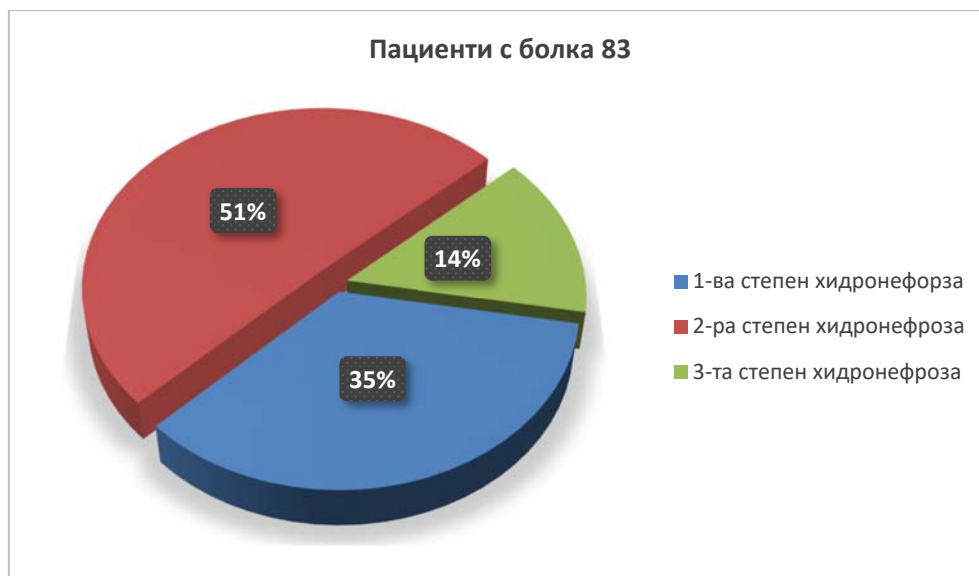
	брой	в %
Всички	184	-
Всички пациенти с болкова симптоматика	83	45.11%

От всички 184 пациентки постъпили за лечение, болкова симптоматика се наблюдава в 83 от тях (45.11%). (Табл. 8.)



Фиг.7. Разпределение на пациентите според страна на засягане и наличие на болкови синдром

В зависимост от страната на засегнатия бъбрек, 43,36% (62 жени) от пациентите с десностранна локализация са били с болкова симптоматика, 48,14% (13 жени) от левостранна хидронефроза. Най-изразен болкови синдром установихме при двустранно засягане 57.14% (8 жени), (Фиг. 7.).



Фиг. 8. Разпределение в зависимост между степента на ХН и наличието на болка

От фигура 8 е видно, че от всички пациенти с болка (83 жени), според степента на хидронефроза се наблюдава най-голяма честота на случаите с 2-ра степен – 50,66% (42 пациентки), следвани от пациентите с 1-ва степен и трети по честота на болка са жените с 3-та степен хидронефроза.

Табл. 9. Разпределение на пациентите с температура от тези с болка

	брой	в %
пациенти с болка общо	83	-
пациенти с болка и повишена температура > 37,0 0C	25	30.12%

Комбинирането на болков синдром и температура > 37,0 C се наблюдава в 25 случая т.е. в 30,12% от всички бременни с болки. (Табл. 9.)

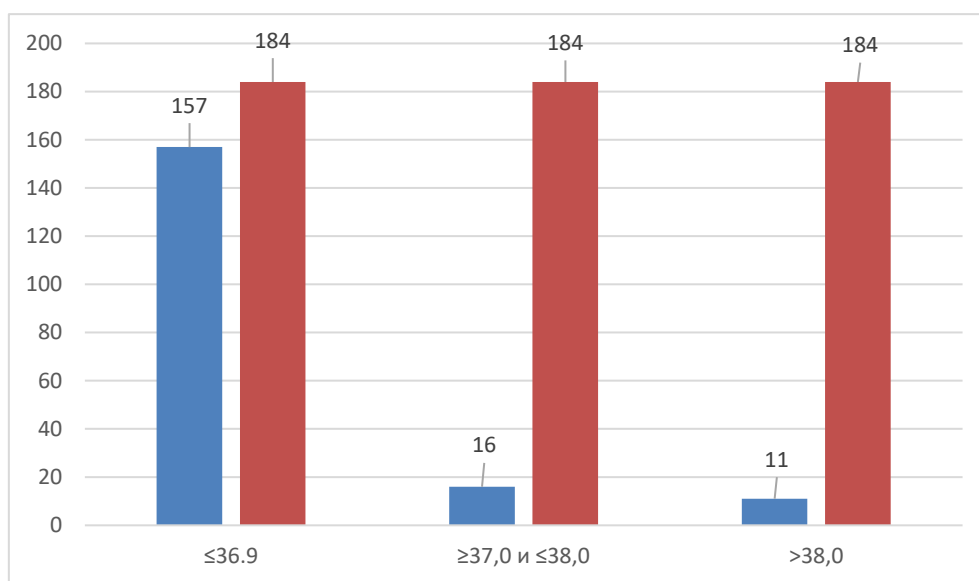
Табл. 10. Разпределение на пациентите в зависимост от наличието на болка и оперативно лечение

	Без болка	в %	С болка	в %
Всички пациенти	101	54,89%	83	45,11%
Пациенти оперативно лечение	0	0%	26	31,33% (14,13% от общ брой)

От таблица 10 установихме, че при пациентките без болка (54,89%) не се е наложило оперативно лечение. При случаите с болкова симптоматика (45,11%) в 31,33% се е провело оперативно лечение (14,13% от общият брой обследвани).

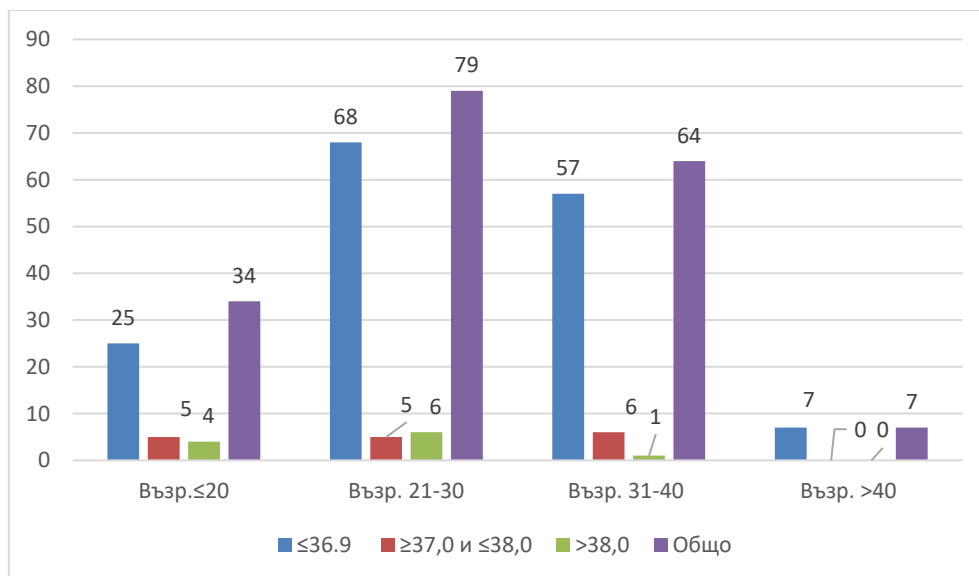
6.2. Температура

Температурата бе сигнификантен маркер за усложнение. Всички 184 пациентки бяха обследвани при хоспитализация и активно проследени по време на болничният престой.



Фиг. 9. Разпределение на случаите според стойностите на температурата:

В проучването се установи, че 14.67% са били с температура $\geq 37,0^{\circ}\text{C}$. Разпределихме бременните в три групи: афебрилни ($\leq 36^{\circ}\text{C}$), субфебрилни ($\geq 37,0$ и $\leq 38,0^{\circ}\text{C}$) и фебрилни пациенти ($> 38,0^{\circ}\text{C}$). Според фигура 9 в първа група попадат 157 бременни (85.33%), във втората група 16 жени (8.7%) и фебрилни случаи са били 11 (5.98%).



Фиг. 10. Разпределение на симптома температура според възрастовите групи.

Табл. 11. Разпределение на симптома температура според възрастовите групи

	Възр. ≤20		Възр. 21-30		Възр. 31-40		Възр. над 40	
	брой	в %	брой	в %	брой	в %	брой	в %
	34	100%	79	100%	64	100%	7	100%
≤36.9 °C	25	73.53%	68	86.08%	57	89.06%	7	100%
≥37,0 °C и ≤38,0°C	5	14.71%	5	6.33%	6	9.38%	0	0%
>38,0°C	4	11.76%	6	7.59%	1	1.56%	0	0%

Анализирахме в различните възрастови групи проявата на симптома температура. От фигура 10 и таблица 11 е видно, че преобладават субфебрилните и фебрилните пациентки във възрастовият диапазон под 20 години (14,71% и 11,76%), а всички пациентки над 40 години са афебрилни.

Табл. 12. Разпределение на бременните според срока на бременността и температура >37.0 °C

	До 20 гест. с.		След 20 гест. с.	
	брой	в %	брой	в %
	35	19,02% от общ	149	80,98% от общ
Температура >37.0 °C	1	2.85%	26	17.45%

В зависимост от срока на бременността, до 20 г.с. само 1 пациентка бе с температура $>37.0^{\circ}\text{C}$ (2.85%), а в подгрупата над 20г.с.в 26 от общия брой за срока, бяха измерени температури $>37.0^{\circ}\text{C}$ (17,45%). (Табл. 12)

6.3. Повръщане

Табл. 13. Разпределение на пациентите проявили вегетативна симптоматика и приложено лечение

	брой	в %
Всички пациенти с вегетативна симптоматика	13	7.07% от общ бр.
Оперативно лечение	8	61.54%

Гаденето и повръщането са вегетативни симптоми наблюдавани при 13 пациентки (7,07% от общия брой изследвани). При анализа на данните се установи, че при повече от половината - 61,54%, се е наложило оперативно лечение. (Табл. 13.)

Табл. 14. Разпределение на случаите с комбинирана вегетативна симптоматика и болка, отнесено към лечение

	брой	в %
Пациенти с повръщане и болка	12	6.52% от общ бр.
Оперативно лечение	8	66.67%

От таблица 14 изведохме, че при 6,52% от всички обследвани наблюдавахме комбиниране на повръщането с болкова симптоматика. При 66,67% от тях е осъществена дренажна манипулация.

6.4. Артериална хипертензия:

Табл. 15. Разпределение на бременните със завишени стойности на АН

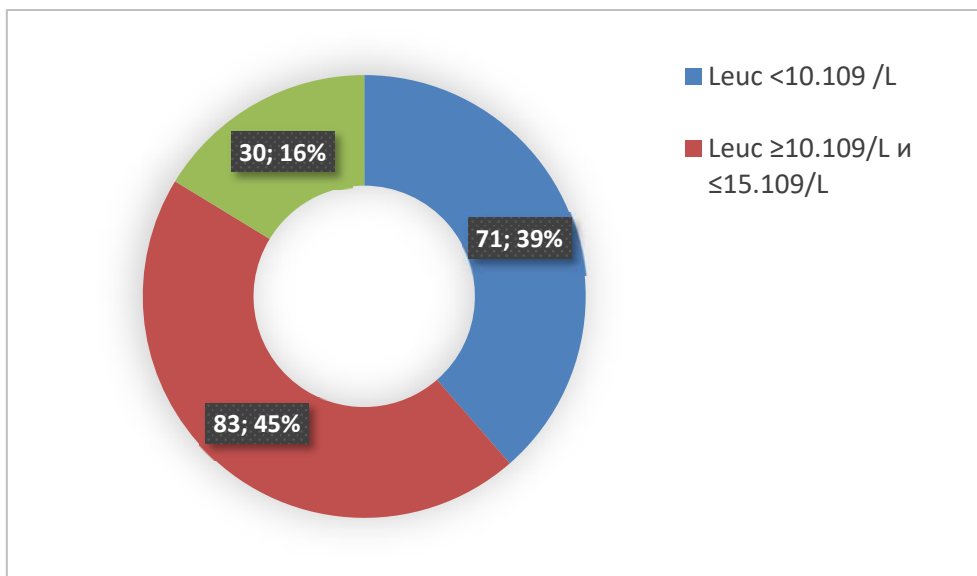
	брой	в %
Всички пациенти с ХН	184	-
Измерени стойности на RR $> 130/90$ mmHg	25	13.59%

При 13,59% наблюдавахме повишени стойности на АН над 130/90 mmHg. Не установихме категорични данни за корелация на стойностите на АН и наличието на хидронефроза, (Табл. 15.).

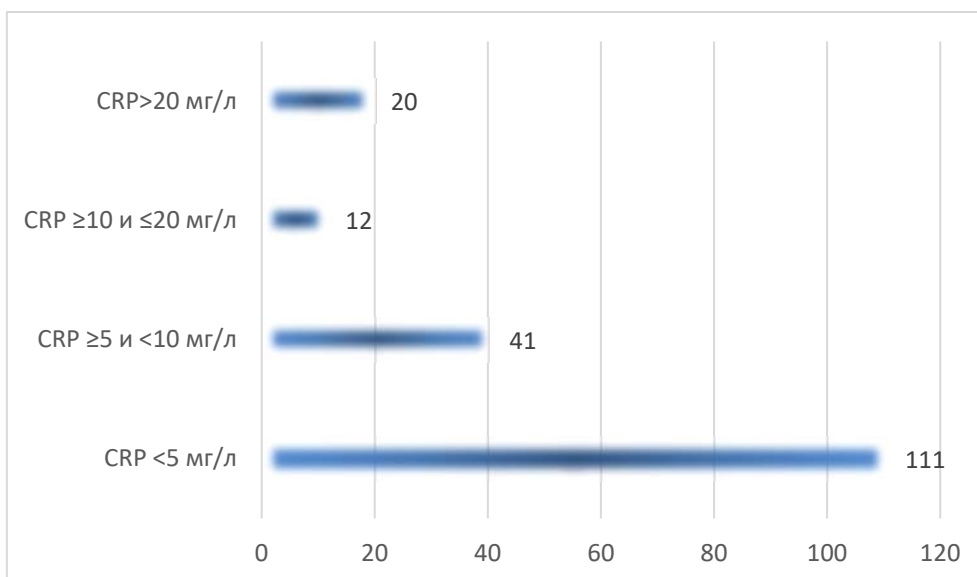
7. Лабораторни показатели

7.1. Левкоцити и “С” реактивен протеин

При проучването се установи, че при над 60% от бременните не са отчетени завишени острофазовите възпалителни маркери. При останалите пациентки имаше завишени стойности на CRP >5 мг/л при около 40% и при над половината Leuc $\geq 10 \cdot 10^9/L$ (Фиг. 11. и Фиг. 12.)



Фиг. 11. Разпределение на пациентките според стойностите на левкоцити от ПКК



Фиг. 12. Разпределение на случаите според стойностите на CRP

Табл. 16. Разпределение на пациентите с комбиниране на острофазовите маркери

	брой	в %
Всички	184	-
CRP>5 мг/л и Leuc>10.10 ⁹ /л	58	31.52%

Бяха проучени пациентките, при които се позитивират завишени стойности на серумен CRP в комбинация с левкоцитоза от ПКК. Данните от анализа сочат, че при 31,52% (58 случая от всички) се наблюдава комбинация от острофазовите възпалителни маркери, (Таб. 16.).

7.2. Креатинин

Друго усложнение на ХН е проявата на бъбречна недостатъчност. В нашето проучване в 1,63% от случаите имаше завишени стойности на креатинина над 97 мкмол/л. Същевременно тези пациентки са били с повишение на CRP над 5 мг/л и левкоцитоза над 10.10⁹ (Табл. 17.)

Табл. 17. Разпределение на пациентите според проява на бъбречна недостатъчност.

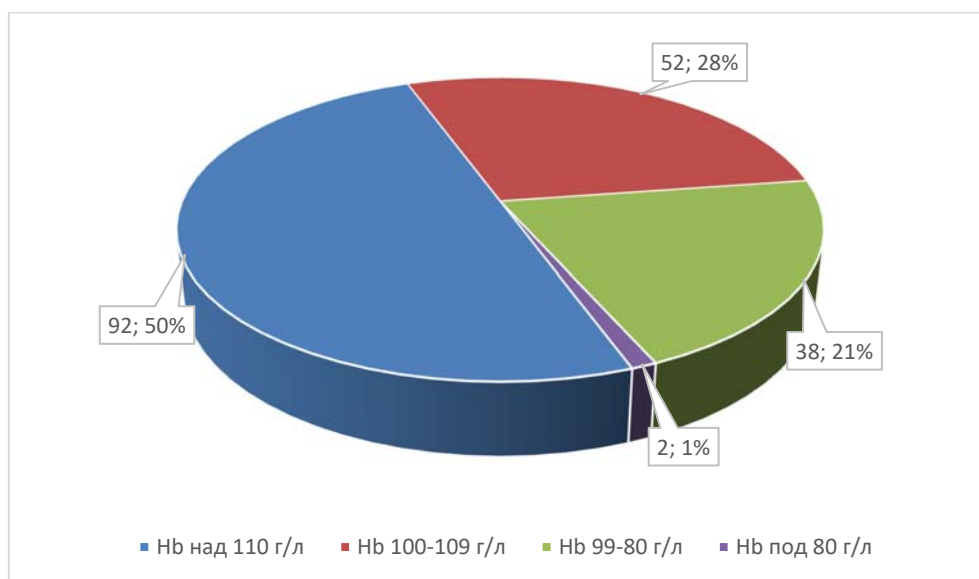
	брой	в %
Всички с ХН	184	-
Креатинин>97 мкмол/л	3	1.63%
CRP>5 мг/л и Креатинин>97 мкмол/л	3	1.63%
CRP>5, Leuc>10.10 ⁹ , креатинин>97 мкмол/л	3	1.63%

Табл. 18. Разпределение на бременните според критерия „страна на хидронефроза“ и завишени стойности на серумен креатинин

	Десностранна ХН		Левостностранна ХН		Двустностранна ХН	
	брой	%	брой	%	брой	в %
	143	77.71% от общ бр.	27	14.67% от общ бр.	14	7.61% от общ бр.
Креатинин>97 мкмол/л	2	1,39%	0	0%	1	7.14%

Завишени стойности на креатинин наблюдавахме при 2 пациентки с едностранна десностранна ХН (1,39% от десностранните) и при 1 бременна с двустностранна ХН (7,14% от двустностранните). (Табл. 18.)

7.3. Хемоглобин



Фиг. 13. Разпределение на бременните по показателя хемоглобин

Разгледахме таргетната група пациентки по показателя хемоглобин. От Фиг. 13 е видно, че половината от обследваните са с прояви на анемия. Чрез статистически методи се доказва значителна корелационна връзка между периода на бременността и проявите на анемия.

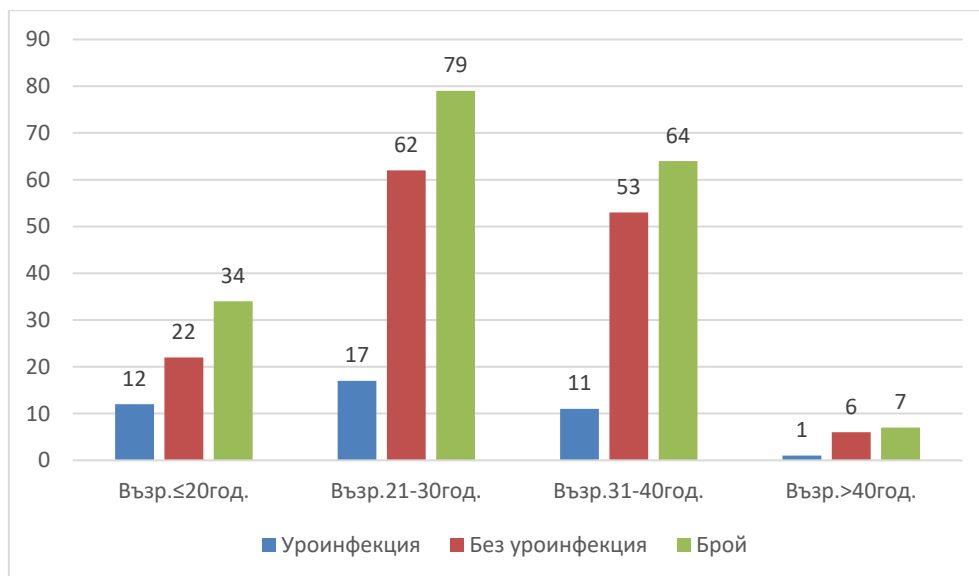
7.4. Изследване на урина

7.4.1. Белтък в урина и бактериурия

При анализиране на данните от изследването на урината се установи, че в 48.91% от случаите (90 жени) се доказва наличие на белтък в урината (Табл. 19.). От всички пациентки с лабораторни данни за левкоцити над $10 \cdot 10^9 /L$, 36.28% от тях бяха с бактериурия от изследването на урина.

Табл. 19. Разпределение според показателя протеинурия, левкоцитоза и наличие на бактериурия

	брой	в %
Всички бременни с ХН	184	-
Наличие на белтък в урината	90	48.91%
Пациентки с Leuc $>10 \cdot 10^9 /L$	113	-
Наличие на бактериурия	41	36.28%

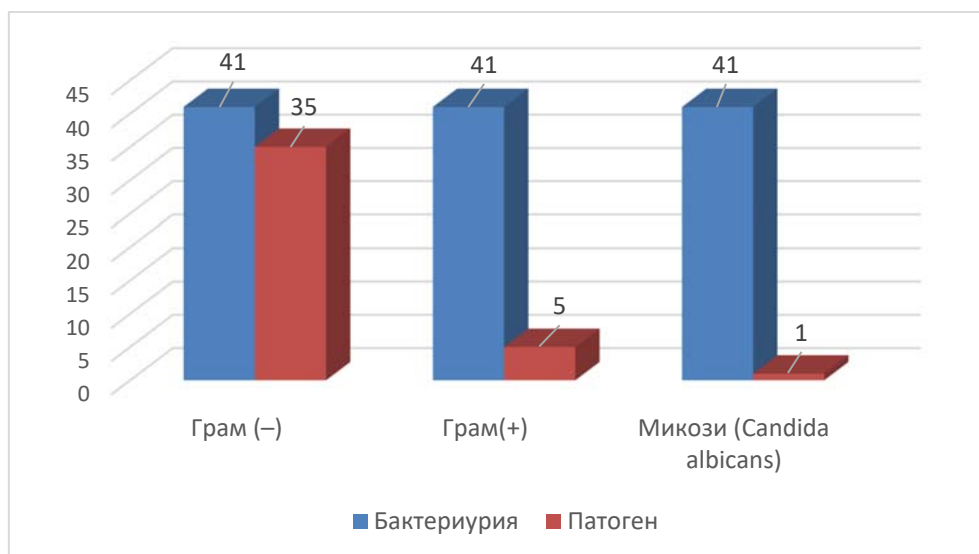


Фиг. 14. Разпределение по критерии възраст и уроинфекция

При оценка на разпределението според възраст и наличието на уроинфекция данните от нашето проучване, сочат тенденция за намаляване на случаите с нарастване на бременността. При възраст под 20 години в 35.29% диагностицирахме уроинфекция, докато при възраст 31-40 години в 17.19% от случаите. (Фиг. 14.)

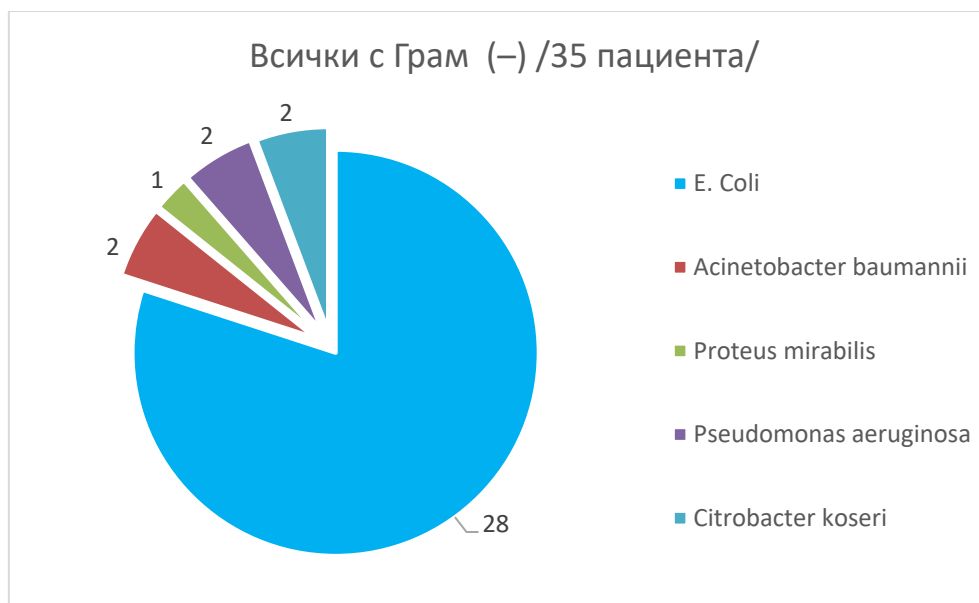
7.4.2. Микробиологични изследвания

В хода на изследването ни при пациентките с данни за бактериурия бяха подложени на микробиологично обследване. Първоначално разпределихме резултатите в три подгрупи: Грам (-), Грам (+) бактерии и микози. По нататъшния анализ допълни подгрупите с конкретните изолати.



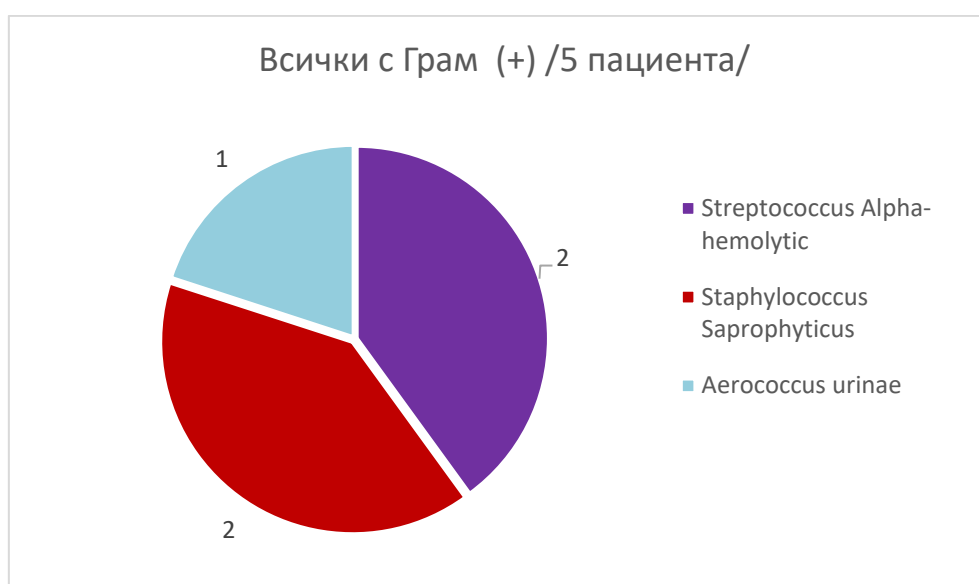
Фиг. 15. Разпределение на бременните според микробиологичните изолати

Изследвайки кохортата от 184 бременни и наличните 41 бактериурии, установихме, че превалят Грам (-) щамове в 19.02% от всички, Грам (+) бяха 2.72% и при една пациентка се изолира микоза- *Candida albicans* (0.54%) (Фиг. 15).



Фиг. 16. Разпределение на бактериалните щамове на всички Грам (-) патогени

От анализа на Грам (-) агенти, превалят значително *E.coli* – 80.0%, еднакво разпределение имат *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Citrobacter koseri* - 5.71% от случаите и единичен изолат на *Proteus mirabilis* (Фиг. 16).



Фиг. 17. Разпределение на Грам (+) бактериални изолати

При Грам (+) микроорганизми отчетохме по равно разпределение на Streptococcus Alpha-hemolytic и Staphylococcus Saprophyticus в 40.0% от подгрупата на Грам (+) микроорганизми и един случай на Aerococcus urogenitalis т.е. 20.0% (Фиг. 17.).

8. ОБРАЗНИ МЕТОДИ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ

При реализирането на нашето проучване, всички 184 пациентки бяха подложени на УЗД на ПОС. При 100% от бременните чрез метода беше диагностицирана хидронефроза. При един случай в допълнение имаше наличен ЯМР (амбулаторен).

Табл. 20. Разпределение на пациентите според степента на хидронефроза.

	брой	в %
Всички	184	100%
1-ва степен ХН	80	43.48%
2-ра степен ХН	90	48.91%
3-та степен ХН	14	7.61%

От получените резултати при разпределение според степента на ХН е видимо, че най-голям брой от случаите са с втора степен на хидронефроза – 48.91% (90 пациентки), а най-малък с трета степен- 7.61% (14 жени), (Табл. 20.).

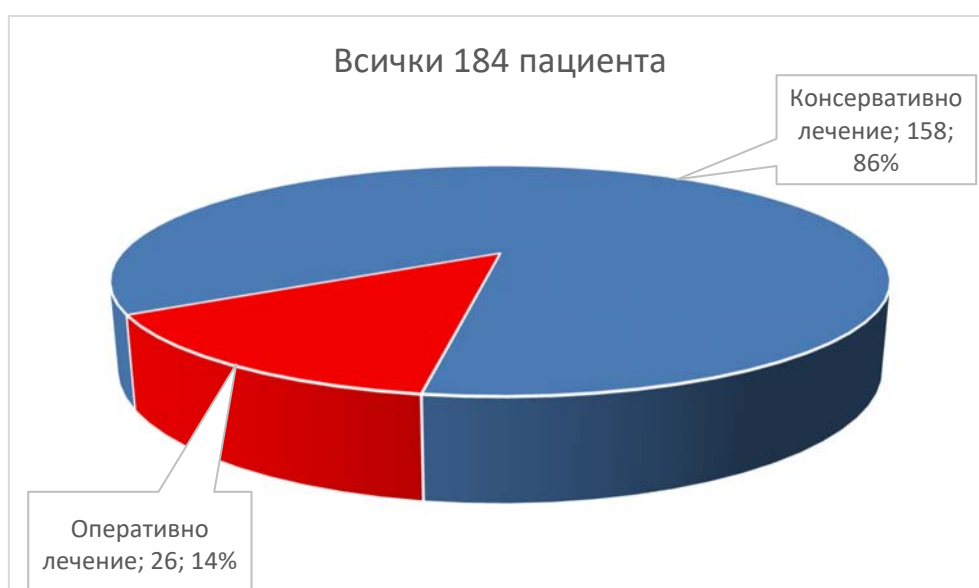
Табл. 21. Разпределение на степента ХН спрямо срока на бременността

	Всички с ХН до 20 г.с.		Всички с ХН след 20 г.с.	
	брой	в%	брой	в%
Всички	35	-	149	-
1-ва степен ХН	25	71.43%	56	37.58%
2-ра степен ХН	9	26.47%	80	53.69%
3-та степен ХН	1	2.94%	13	8.73%

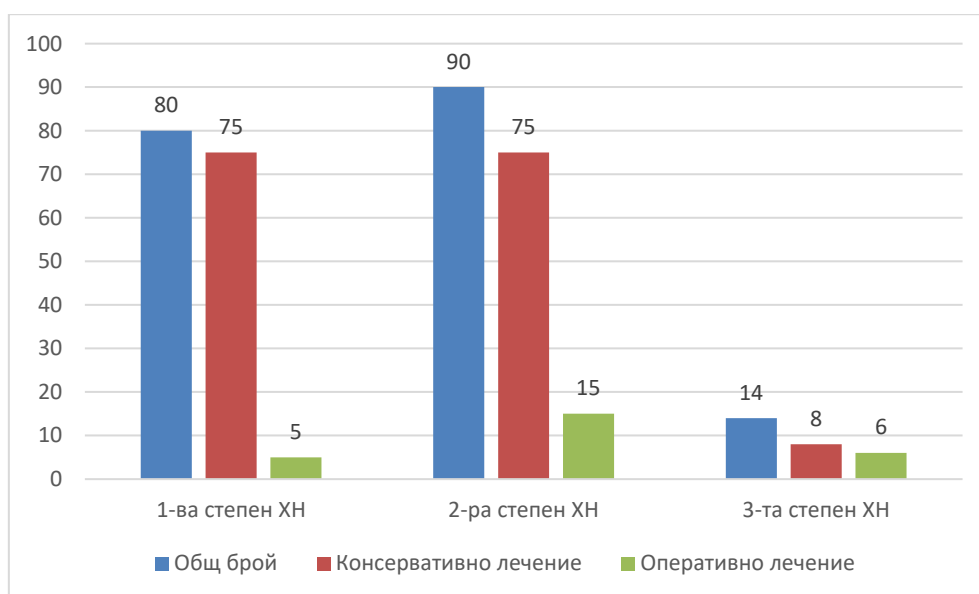
От УЗД диагностика, освен наличие на хидронефроза, бяха уточнени и разпределенията по степен на ХН, както и корелацията им спрямо срока на бременността. (Табл. 21.)

9. Лечение

В Отделение по Патологична бременност на СБАГАЛ „Проф. Д-р Д.Стаматов“ гр. Варна, проведохме консервативното лечение. При показания или неуспех, след консулт с уролог бременните продължаваха терапията си в Урологична клиника към МБАЛ “Св. Анна“ гр. Варна за периода 2019–2021 г. Успяхме консервативно да повлияем 85.87% от случаите (158 жени), които бяха дехоспитализирани и проследени. При 26 пациентки се наложи урологична манипулация (14.13%) (Фиг. 18.).



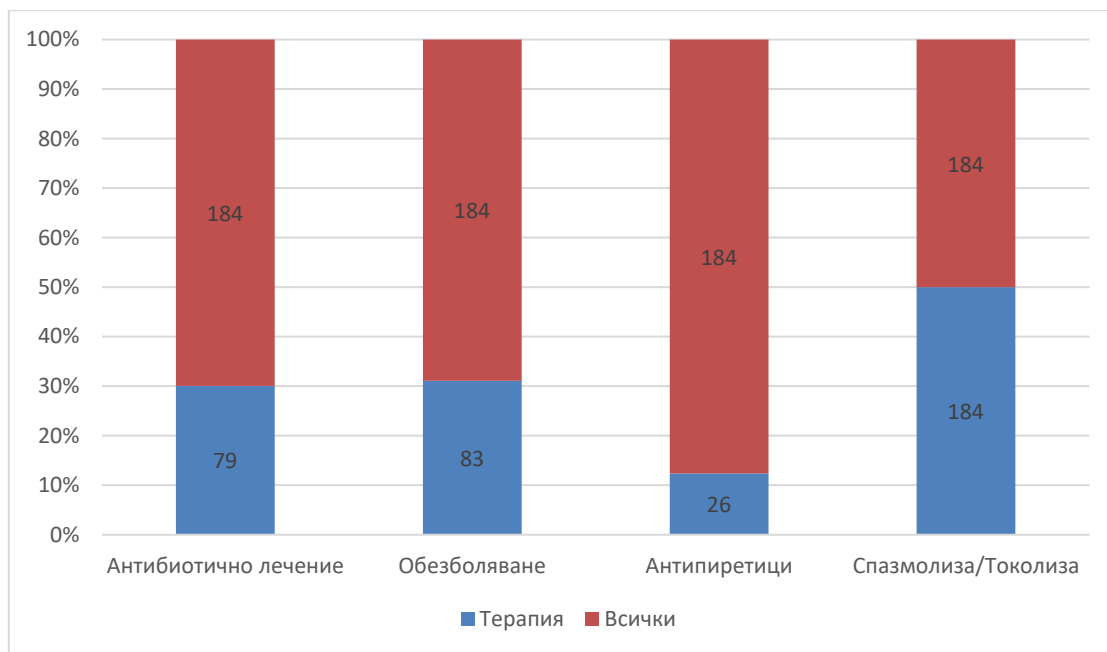
Фиг. 18. Разпределение според типа лечение



Фиг. 19. Разпределение на вида приложено лечение според степента на ХН

Проучихме диагностицираната степен на ХН при хоспитализация и последващото приложено лечение. Резултатите от това показаха, че пациенти с 1-ва степен ХН в 93.75% успешно са лекувани консервативно, при 2-ра степен ХН - 83.33%, а при 3-та степен ХН добро консервативно повлияване се наблюдава в 57.14%. (Фиг. 19.)

9.1. Консервативно лечение



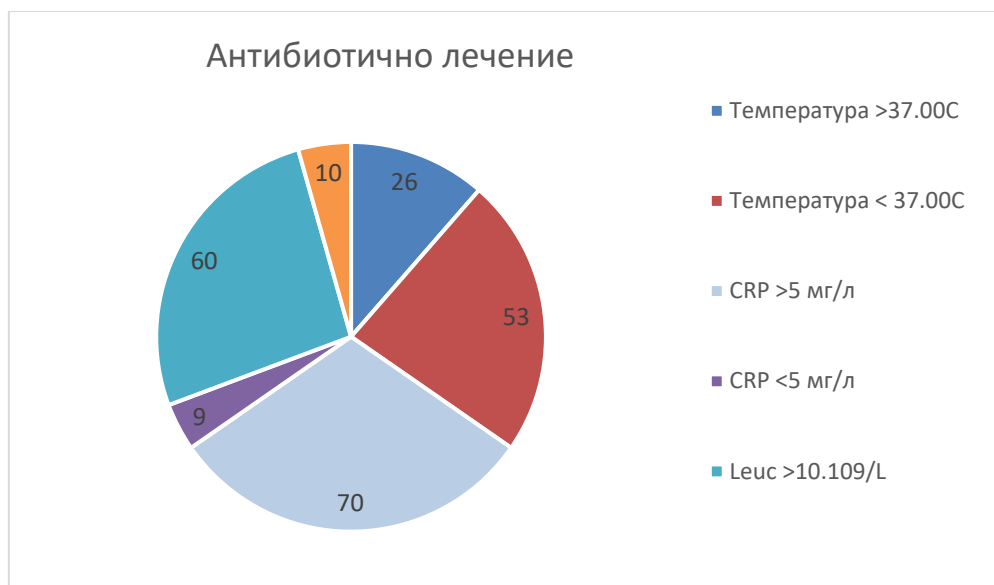
Фиг. 20. Разпределение според консервативния подход

Антибиотично лечение се приложи при 42.93%, обезболяване при 45.11%, а антипиретици в 14.13%, а спазмолитиза/токолитиза при 100% от случаите. Общият процент надхвърля 100%, тъй като при част от бременните се комбинира медикаментозното лечение (Фиг. 20.).

Табл. 22. Разпределение на бременните според срока на бременността и антибиотично лечение

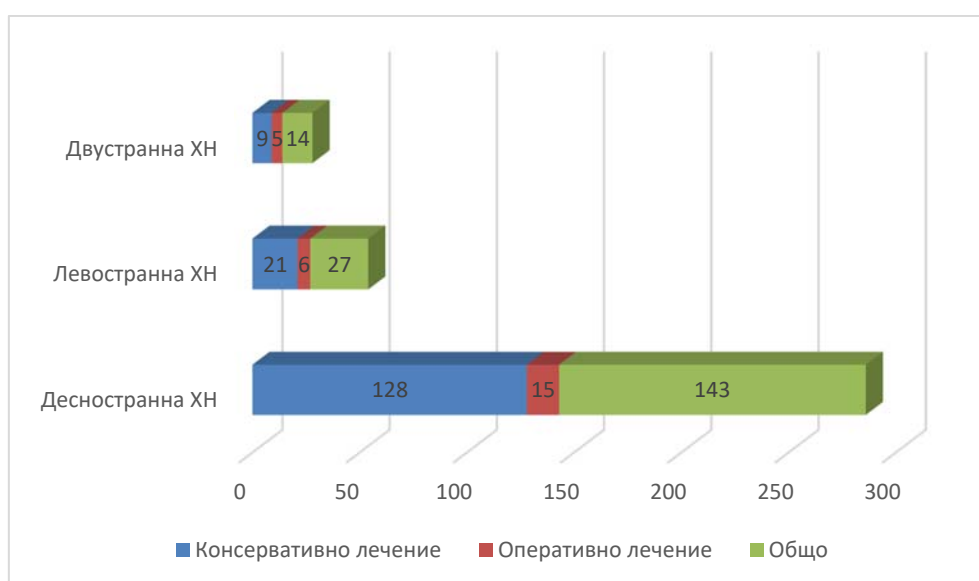
	Всички до 20 г.с.		Всички след 20 г.с.	
	брой	в %	брой	в%
Антибиотично лечение	35	-	149	
	11	31.43%	76	51.00%

При срок на бременността до 20 г.с. в 31.43% от случаите е приложен антибиотик. Наблюдава се тенденция за повишена честота на използване на антибиотично лечение след 20 г.с. (51.00%), (Табл. 22.).



Фиг. 21. Разпределение на случаите според необходимостта от антибиотик и наличието на маркери на възпаление.

При анализ на критериите за прилагане на антибиотично лечение, установихме че при наличие на един острофазов маркер сме прибегнали към емпирично антибиотично лечение. С най-значима диагностична стойност и необходимост от стартиране на АБ лечение е CRP >5 мг/л в 88.61% от бременните, следван от Leuc >10.10⁹/L в 75.95% (Фиг. 21.).



Фиг. 22. Разпределение на метода на лечение според страната на ХН

Табл. 23. Разпределение на метода на лечение според страната на ХН

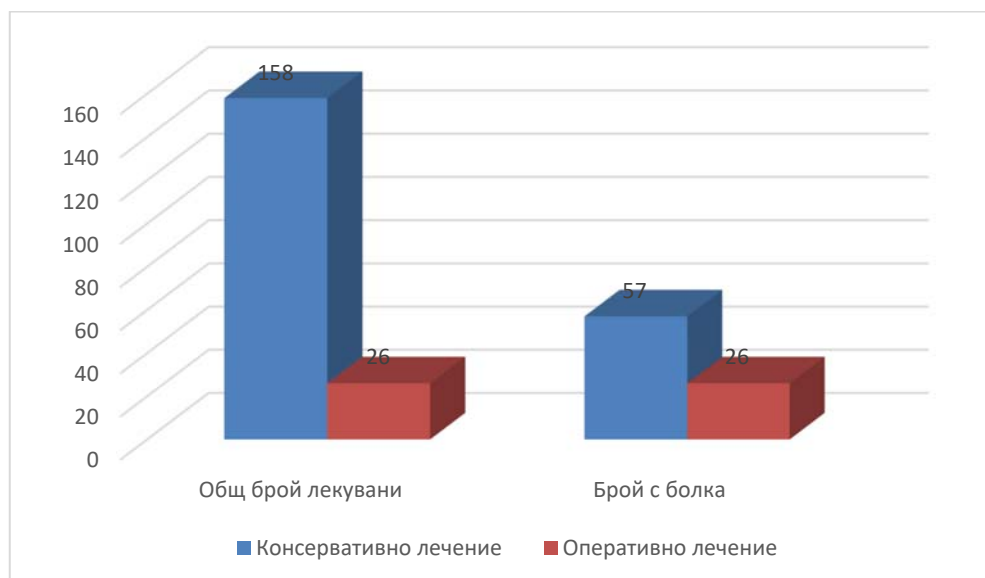
	Десностранна ХН		Левостранна ХН		Двустранна ХН	
	брой	%	брой	%	брой	в %
Консервативно лечение	128	89.51%	21	77.78%	9	64.29%
Оперативно лечение	15	10.49%	6	22.22%	5	35.71%

При пациентите с десностранна ХН (143 бременни) само 10.49% са оперативно лекувани. При двустранните ХН този дял е 35.71%. А значително подобрене от медикаментозна терапия сме наблюдавали най-често при десностранните- 89.51%, последвани от левостранните в 77.78%. (Табл. 23 и Фиг. 22)

Табл. 24. Разпределение пациентите с болка и последващо лечение

	бр	в %
Всички с болка	83	-
Консервативно лечение	57	68.67%
Оперативно лечение	26	31.33%

От всички пациенти с болкова симптоматика, при 68.67% се е приложило консервативно лечение и при останалите 31.33% оперативно, (Табл. 24.).



Фиг. 23. Честотно разпределение на консервативно и оперативно лекуваните спрямо симптома болка

От получените резултати установихме, че при в 100% от оперативно лекуваните бременни е имало болкова симптоматика. А в 36.08% от консервативно приложено лечение, е налична болката като оплакване, (Фиг. 23.).

Табл. 25. Разпределение на пациентките според наличието на болка и приложеното антибиотично лечение

	Всички с болка		Всички без болка	
	брой	в %	брой	в %
	83	45.11% от вс.	101	54.89%от вс
Антибиотично лечение	52	62.65%	27	26.73%

При бременните с изразена болкова симптоматика в 62.65% се е наложило включването на антибиотик, в сравнение с тези без болка – само в 26.73% (в тези проценти се включват консервативно и оперативно лекуваните жени) (Табл. 25.).

9.2. Оперативно лечение

Табл. 26. Разпределение на общия брой пациенти и към вида приложено оперативно лечение

	бр	в %
Всички	184	-
DJ стент	25	13.59%
Нефростома	1	0.54%

Основните методи, които са използвани за миниинвазивен дренаж са ретроградното уретерално стентирание (РУС) и перкутанната нефростомия. В нашето проучване се установява видимо предпочитание към РУС. При 25 бременни (13.59%) са поставени ретроградни ендопротези. Само при 1 пациентка се е наложило поставяне на ПНС (0.54%). (Табл. 26.)

Табл. 27. Разпределение на жените според срока на бременността и необходимостта от оперативно урологично лечение

	Всички до 20 г.с.		Всички след 20 г.с.	
	брой	в %	брой	в %
Общ брой	34	-	149	
Оперативно лечение	0	0%	26	17.45%

При анализа на жените според гестационния срок се намери, че до 20 г.с. не се е осъществило оперативно лечение. Всички пациентки с ендouroлогично лечение са били след 20 г.с. – 26 жени от 149 бременни (17.45%). (Табл. 27.)

Табл. 28. Разпределение на оперативно лекуваните в зависимост от телесната температура

	Т<37,0 ⁰ С		Т>37,0 ⁰ С	
	брой	в %	брой	в %
Общ брой оп.лечение	26	-	26	-
Оперативно лечение	13	50%	13	50%

Ретроградно беше изчислено, че оперативно лекуваните бременни са по равно пациентките с над 37,0⁰С и тези под 37,0⁰С. (Табл. 28.)

Табл. 29. Разпределение на пациентките според симптома левкоцитоза и последващ тип лечение

	Консервативно лечение		Оперативно лечение	
	брой	в %	брой	в %
Общ брой	158	-	26	-
Leuc > 10.10 ⁹ /L	92	58.23%	21	80.77%

Левкоцитозата по време на бременност е относителен показател за наличие на възпаление. При обследваната група в 58.23% се наблюдава повишение на Leuc > 10.10⁹/L, а при подгрупата на оперативно лекуваните в 80.77%. (Табл. 29.)

Табл. 30. Разпределение според стойността на показателя CRP и приложеното урологично лечение

	CRP <5 мг/л		CRP 5> мг/л	
	брой	в %	брой	в %
Общ брой	26	-	26	-
Оперативно лечение	2	7.69%	24	92.31%

В таблица 30 е отразена зависимостта между прилагането на урологично лечение и стойността на CRP. От оперираната подгрупа, само 2 пациентки са били с CRP <5 мг/л (7.69%).

Табл. 31. Разпределение на случаите с комбиниране на възпалителните маркери – левкоцитоза и повишена температура, отнесено към вида на лечение

	Консервативно лечение		Оперативно лечение	
	брой	в %	брой	в %
Общ брой с Leuc > 10.10 ⁹ L и T>37,0 ⁰ C	3	18.75%	13	81.25%
Общ брой с Leuc > 10.10 ⁹ L и T>38,0 ⁰ C	2	18.18%	9	81.81%

При комбиниране на два от възпалителните маркери, в над от 80% от случаите се е наложило оперативно лечение и под 20%- консервативно (Табл. 31.).

Табл. 32. Сравнителен анализ на оперираните пациенти по отношение на острофазовите възпалителни маркери

	Leuc > 10.10 ⁹ L и CRP <5.0 мг/л		Leuc > 10.10 ⁹ L и CRP > 5.0 -10.0мг/л		Leuc > 10.10 ⁹ L и CRP > 10.0-20.0 мг/л		Leuc > 10.10 ⁹ L и CRP > 20.0 мг/л	
	брой	в %	брой	в %	брой	в %	брой	в %
Общ брой	26	-	26	-	26	-	26	-
Оп.лечение	2	7.69%	5	19.23%	3	11.54%	13	50%

От пациентите с оперативно лечение в 50,0% от случаите са били с комбинирани маркери Leuc > 10.10⁹/L и CRP >20.0 мг/л., а при Leuc > 10.10⁹L и CRP <5.0 мг/л са 7.69% (Табл. 32.)

Табл. 33. Сравнителни данни при оперативно лекуваните пациенти по отношение на възпалителните маркери

	Leuc <10.10 ⁹ /L CRP <5.0 мг/л T<37,0 ⁰ C		Leuc > 10.10 ⁹ /L CRP >5.0 мг/л T>37,0 ⁰ C	
	брой	в %	брой	в %
Всички оп. лечение	26	-	26	-
Оперативно лечение	2	7.69%	13	50.0%

От урологично лекуваните пациентки е видно, че в 50.0% са имали Leuc > 10.10⁹/L, CRP >5.0 мг/л и T>37,0⁰C и само в 7.69% (само 2 жени) Leuc <10.10⁹/L, CRP <5.0 мг/л и T<37,0⁰C (Табл. 33.).

Табл. 34. Честотно разпределение на пациентките с Leuc > 10.10⁹/L, CRP >5.0 мг/л и T>37,0⁰C и последвалото лечение

	Консервативно лечение		Оперативно лечение	
	брой	в %	брой	в %
Leuc > 10.10 ⁹ /L CRP >5.0 мг/л T>37,0 ⁰ C	10	43.48%	13	56.52%

При анализиране на случаите с три възпалителни маркера и последвалото лечение преобладават тези с оперативно лечение 56.52%. Независимо от подхода на лечение при всички е приложена антибиотична терапия – 100%, (Табл. 34.).

10. Статистическа обработка на получените резултати

10.1. Корелационен анализ

За нуждите на анализа разполагаме със 184 бременни пациентки. Различните показатели, с които разполагаме за тях са представени на номинални, рангови и интервални статистически скали. За целта ще използваме различни единични коефициенти на корелация, на база на какви скали са представени всяка двойка корелирани показатели. Ще предствим само получените статистически значими корелационни връзки, при които граничния показател $\alpha < 0.05$.

Получените корелационни коефициенти ще интерпретираме на база следната таблица:

Табл. 35. Интерпретация на корелационните коефициенти

Стойност на корелационния коефициент	Теснота (сила) на връзката
0.0	Липсва връзка
0.0 – 0.1	Много слаба връзка
0.1 – 0.3	Слаба връзка
0.3 – 0.5	Умерена връзка
0.5 – 0.7	Значителна връзка
0.7 – 0.9	Силна връзка
0.9 – 1.0	Много силна връзка
1.0	Функционална връзка

1. Възрастова категория на бременните до 20 год.

- корелационна връзка между възраст на бременната до 20 години и бактериурия: R = 0.561 (значителна връзка);

Резултатът от статистическите методи доказва значителна връзка при възрастовата група до 20 години и наличието на бактериурия от лабораторните изследвания

- корелационна връзка между възраст на бременната до 20 години и антибиотично лечение: $R = 0.541$ (значителна връзка);

Горепосочените резултати се потвърждават и със значителната връзка от необходимостта за прилагане на антибиотично лечение в същата възрастова категория.

- корелационна връзка между възраст на бременната до 20 години и лява хидронефроза: $R = 0.506$ (значителна връзка);
- корелационна връзка между възраст на бременната до 20 години и оперативно лечение: $R = 0.501$ (значителна връзка).

Значителна връзка установихме при подгрупата до 20 години и наличието на левостранна ХН и необходимостта от оперативно лечение.

2. Възрастова категория на бременните 21 до 30 години:

- корелационна връзка между възраст на бременната (21 до 30 години) и лява хидронефроза: $R = 0.823$ (силна връзка);
- корелационна връзка между възраст на бременната (21 до 30 години) и дясна хидронефроза: $R = 0.626$ (значителна връзка);
- корелационна връзка между възраст на бременната (21 до 30 години.) и двустранна хидронефроза: $R = 0.585$ (значителна връзка).

В диапазона 21 до 30 години, установихме силна връзка при левостранна ХН и значителна при десностранна и двустранна локализация.

- корелационна връзка между възраст на бременната (21 до 30 години) и бактериурия: $R = 0.761$ (силна връзка);
- корелационна връзка между възраст на бременната (21 до 30 години) и антибиотично лечение: $R = 0.813$ (силна връзка);
- корелационна връзка между възраст на бременната (21 до 30 години) и оперативно лечение: $R = 0.724$ (силна връзка);
- корелационна връзка между възраст на бременната (21 до 30 години) и периода на бременност (след 20-та седмица): $R = 0.721$ (силна връзка);

Впечатляващ е резултата сочещ силната корелационна връзка при тези бременни и наличието на бактериурия, прилаганото антибиотично лечение и оперативна намеса.

- корелационна връзка между възраст на бременната (21 до 30 години) и периода на бременност (до 20-та седмица): $R = 0.636$ (значителна връзка);
- корелационна връзка между възраст на бременната (21 до 30 години) и CRP: $R = 0.602$ (значителна връзка);

По отношение на тази възрастова категория и CRP се доказва значителна по степен връзка, както и период до 20г.с.

3. Възраст на бременната (31 до 40 години)

- корелационна връзка между възраст на бременната (31 до 40 години) и лява хидронефроза: $R = 0.767$ (силна връзка);
- корелационна връзка между възраст на бременната (31 до 40 години) и периода на бременността (след 20-та седмица): $R = 0.732$ (силна връзка);
- корелационна връзка между възраст на бременната (31 до 40 години) и бактериурия: $R = 0.736$ (силна връзка);
- корелационна връзка между възраст на бременната (31 до 40 години) и антибиотично лечение: $R = 0.781$ (силна връзка);

Математически доказахме силни връзки в подгрупата 31 до 40 години. А именно: по отношение на левостранна ХН, след 20г.с, наличие на бактериурия и приложено антибиотично лечение.

- корелационна връзка между възраст на бременната (31 до 40 години) и периода на бременност (до 20-та седмица): $R = 0.683$ (значителна връзка);
- корелационна връзка между възраст на бременната (31 до 40 години) и дясна хидронефроза: $R = 0.601$ (значителна връзка);
- корелационна връзка между възраст на бременната (31 до 40 години) и двустранна хидронефроза: $R = 0.673$ (значителна връзка).
- корелационна връзка между възраст на бременната (31 до 40 години) и CRP: $R = 0.593$ (значителна връзка);
- корелационна връзка между възраст на бременната (31 до 40 години) и оперативно лечение: $R = 0.666$ (значителна връзка);

Значителност на връзките бе доказана при десностранна и двустранна ХН, до 20г.с., завишени стойности на CRP, оперативно лечение и приложен антибиотик.

4. Възраст на бременната над 40 години.

- корелационна връзка между възраст на бременната над 40 години и лява хидронефроза: $R = 0.581$ (значителна връзка);
- корелационна връзка между възраст на бременната над 40 години и бактериурия: $R = 0.573$ (значителна връзка);
- корелационна връзка между възраст на бременната над 40 години и антибиотично лечение: $R = 0.536$ (значителна връзка);
- корелационна връзка между възраст на бременната над 40 години и оперативно лечение: $R = 0.526$ (значителна връзка).

При бременните над 41 години, връзките са значителни при левостранно засягане от ХН, антибиотично лечение и приложена оперативна дренажна манипулация.

5. Период на бременност до 20-та седмица

- корелационна връзка между периода на бременност до 20-та седмица и степен на хидронефроза: $R = 0.801$ (силна връзка);
- корелационна връзка между периода на бременност до 20-та седмица и бактериурия: $R = 0.571$ (значителна връзка);
- корелационна връзка между периода на бременност до 20-та седмица и хематокрит: $R = 0.559$ (значителна връзка);
- корелационна връзка между периода на бременност до 20-та седмица и хемоглобин: $R = 0.526$ (значителна връзка);
- корелационна връзка между периода на бременност до 20-та седмица и CRP: $R = 0.505$ (значителна връзка).
- корелационна връзка между периода на бременност до 20-та седмица и оперативно лечение: $R = 0.521$ (значителна връзка);

Според срока на бременността до 20г.с установихме силна връзка спрямо степента на ХН, и значителни такива спрямо наличието на бактериурия, стойностите на хемоглобин, хематокрит и CRP.

6. Период на бременност след 20-та седмица

- корелационна връзка между периода на бременност след 20-та седмица и степен на хидронефрозата: $R = 0.832$ (силна връзка);
- корелационна връзка между периода на бременност след 20-та седмица и оперативно лечение: $R = 0.726$ (силна връзка);
- корелационна връзка между периода на бременност след 20-та седмица и хематокрит: $R = 0.661$ (значителна връзка);
- корелационна връзка между периода на бременност след 20-та седмица и CRP: $R = 0.632$ (значителна връзка);
- корелационна връзка между периода на бременност след 20-та седмица и бактериурия: $R = 0.626$ (значителна връзка);
- корелационна връзка между периода на бременност след 20-та седмица и хемоглобин: $R = 0.583$ (значителна връзка).

В кохортата след 20г.с отчетливо се демонстрират две основни връзки, а именно спрямо степента на ХН и оперативно лечение.

7. Левкоцити

- корелационна връзка между левкоцити и оперативно лечение: $R = 0.733$ (силна връзка);
- корелационна връзка между левкоцити и антибиотично лечение: $R = 0.712$ (силна връзка);

Очаквано се потвърди силна връзка при корелацията по отношение левкоцити – оперативно лечение и необходимостта от антибиотик.

8. CRP

- корелационна връзка между CRP и оперативно лечение: $R = 0.621$ (значителна връзка);
- корелационна връзка между CRP и антибиотично лечение: $R = 0.593$ (значителна връзка).

Значителна е връзката при сравняване на показателя CRP и оперативна дренажна манипулация и CRP- антибиотично лечение.

9. Болкова симптоматика

- корелационна връзка между болкова симптоматика и оперативно лечение: $R = 0.736$ (силна връзка);
- корелационна връзка между болкова симптоматика и антибиотично лечение: $R = 0.707$ (силна връзка).

По отношение на болковата симптоматика отчетохме силна корелационна връзка по отношение на болковата симптоматика спрямо оперативно намеса и антибиотично лечение.

10.2. Регресионен анализ

Чрез регресионният анализ се измерват връзки от корелационен тип и се изследва формата на връзката между две или повече корелационно свързани явления. Тя се установява със средствата на моделирането. Избраният модел за описване на изследваната връзка трябва да има задължително определена аналитична (математическа) форма.

С регресионният анализ се решават следните задачи:

1. Определяне на формата на зависимостта между променливите с графични и аналитични методи;
2. Определяне на функцията на регресията и оценка на параметрите ѝ;
3. Проверка на статистически хипотези за надеждността на регресионните модели и параметрите им.
4. Проверката на статистически хипотези за значимостта на регресионните модели и на параметрите им протича в следната последователност:
5. Статистическа проверка за адекватност на регресионния модел – основава се на F-критерия на Фишер.
6. Статистическа проверка за значимостта на параметрите в регресионния модел – основава се на t-критерия на Стюdent.
7. Статистическа проверка за наличие на автокорелация в остатъчния компонент – основава се на критерия на Дърбин-Уатсън.

Теоретичните стойности на F, t и DW критерия са:

1. $F_{\text{теор.}} = 3,841$
2. $t_{\text{теор.}} = 1,653$
3. $d_L = 1,65; d_U = 1,69$

Тези стойности са за всички еднофакторни регресионни модели и са при 5% риск за грешка.

Проверката на статистически хипотези е аналогична за всички еднофакторни регресионни модели.

Ще разгледаме еднофакторни регресионни модели, при които променливите са представени чрез статични вариационни (метрирани) статистически редове. Променливата резултат ще бележим с Y_i , а променливата фактор с X_i .

Важен момент при регресионното моделиране е подбора на променливите (фактор и резултат), които трябва да бъдат включени в моделите. Те трябва да се свеждат до възможно най-малък брой, т.е. само онези, които могат да бъдат количествено изразени и изразяват стабилни връзки.

10.3. Еднофакторни регресионни модели

След обработка на информацията, с която разполагаме се получиха следните еднофакторни регресионни модели, отговарящи на необходимите статистически изисквания:

1. Влиянието на възрастта на бременната върху CRP е представено чрез регресионни модели в таблица 36.

Табл. 36. Влияние на възрастта на бременната върху CRP

Модели	Коефициенти (b_0, b_1)	Емпирични стойности на t -критерия ($t_{емп.}$)	Коефициент на детерминация ($R^2 \cdot 100$) - %	Емпирични стойности на F -критерия	Стандартна грешка на модела (f)	Емпирични стойности на критерия на Дърбин-Уатсън (d)
$Y_i = b_0 + b_1 X_i$	29,0752 -0,1641	50,748 -3,048	17,64	9,506	9,292	1,93

2. Влиянието на възрастта на бременната върху левкоцитите е представено чрез регресионни модели в таблица 37.

Табл. 37. Влияние на възрастта на бременната върху левкоцитите

Модели	Коефициенти (b_0, b_1)	Емпирични стойности на t -критерия ($t_{емп.}$)	Коефициент на детерминация ($R^2 \cdot 100$) - %	Емпирични стойности на F -критерия	Стандартна грешка на модела (f)	Емпирични стойности на критерия на Дърбин-Уатсън (d)
$Y_i = b_0 + b_1 X_i$	34,1136 -0,699	20,146 -3,603	27,49	12,981	6,883	1,96

3. Влиянието на степента на хидронефроза върху левкоцитите е представено чрез регресионни модели в таблица 38.

Табл. 38. Влиянието на степента на хидронефроза върху левкоцитите

Модели	Коефициенти (b_0, b_1)	Емпирични стойности на t -критерия ($t_{емп.}$)	Коефициент на детерминация ($R^2 \cdot 100$) - %	Емпирични стойности на F -критерия	Стандартна грешка на модела (f)	Емпирични стойности на критерия на Дърбин-Уатсън (d)
$Y_i = b_0 + b_1 X_i$	0,9352 0,1815	6,552 5,185	33,64	26,887	0,581	2,02

4. Влиянието на степента на хидронефроза върху температурата е представено чрез регресионни модели в таблица 39.

Табл. 39. Влияние на степента на хидронефроза върху температурата

Модели	Коефициенти (b_0, b_1)	Емпирични стойности на t -критерия ($t_{емп.}$)	Коефициент на детерминация ($R^2 \cdot 100$) - %	Емпирични стойности на F -критерия	Стандартна грешка на модела (f)	Емпирични стойности на критерия на Дърбин-Уатсън (d)
$\hat{Y}_i = b_0 + b_1 X_i$	-9,5235 0,6055	-3,917 4,587	31,14	21,045	0,589	2,01

5. Влиянието на CRP върху левкоцитите е представено чрез регресионни модели в Таблица 40.

Табл. 40. Влияние на CRP върху левкоцитите

Модели	Коефициенти (b_0, b_1)	Емпирични стойности на t -критерия ($t_{емп.}$)	Коефициент на детерминация ($R^2 \cdot 100$) - %	Емпирични стойности на F -критерия	Стандартна грешка на модела (f)	Емпирични стойности на критерия на Дърбин-Уатсън (d)
$Y_i = b_0 + b_1 X_i$	-24,1356 2,886	-6,168 9,017	46,24	81,308	15,906	2,11

Обобщените данни от таблици 36 до 40, описващи отделните връзки представяме в таблица 41.

Табл. 41. Еднофакторни регресионни модели

Модел №	Регресионни модели	R ² .100	t _{емп.}	F _{емп.}	d
1	$\hat{Y}_i = 29,0752 - 0,1641X_i$	17,64	50,749 -3,048	9,506	1,93
2	$\hat{Y}_i = 34,1136 - 0,699X_i$	27,49	20,146 -3,603	12,981	1,96
3	$\hat{Y}_i = 0,9352 + 0,1815X_i$	33,64	6,552 5,185	26,887	2,02
4	$\hat{Y}_i = -9,5935 + 0,6055X_i$	31,14	-3,917 4,587	21,045	2,01
5	$\hat{Y}_i = -24,1356 + 2,886X_i$	46,24	-6,168 9,017	81,308	2,11

На база получените еднофакторни регресионни модели можем да направим следните обобщения и изводи:

1. Увеличаването на възрастта на бременната с една година, води до намаляване на CRP с 0,16 mg/dl;
2. Увеличаването на възрастта на бременната с една година, води до намаляване на левкоцитите с 0,7 (x 10⁹/l);
3. Увеличаването на степента на хидронефроза с една степен, води до увеличаване на левкоцитите с 0,18 (x 10⁹/l);
4. Увеличаването на степента на хидронефроза с една степен, води до увеличаване на температурата с 0,6 °C;
5. Увеличението на CRP с 1 mg/dl, води до увеличаване на левкоцитите с 2,9x 10⁹/l.

11. Обсъждане на резултатите

Бременността е състояние с качествени и количествени промени на женския организъм, които протичат едновременно с растящият плод. Една от съществените промени, които настъпва касае дилатацията на пиелокаликсната система. Доминиращо е становището, че това състояние е неизменна част от реорганизацията на майчиния организъм в този така деликатен момент. Въпросът докъде се разпростира нормата на „физиологичната“ ХН и в кой момент е необходима активна лекарска намеса е все още актуален, независимо от многобройните широкомащабни проучвания и дискусии.

Единно е мнението за необходимост от индивидуализиран подход, мултидисциплинарно обхващане на проблема и активно обследване и проследяване на бременните със симптоматична ХН.

При асимптоматична ХН не се налага консервативно или оперативно лечение. Тази популация, подлежи на контролно проследяване, с цел при признаци на усложнение, да се предприемат необходимите консервативни и/или оперативни мерки.

Активния скрининг за ХН е препоръчително през втори и трети триместър от бременността, поради значително по-високата честота на състоянието в този срок. Зависимостта на възрастта и развитието на дилатация на бъбречната кухинна система е описано в литературата.

АРТ технологиите са една от най-бързо развиващите се области в хуманната медицина. Донорство на яйцеклетки в програмите на АРТ се прилага активно в клиничната практика в последните две десетилетия. В България тази процедура е законно регламентирана с наредба N28 (6,7) (Ковачев Е.2020г.).

Благодарение на успехите на съвременните АРТ технологии и зачестилите бременности над 40г.в., се породи необходимостта от включването им в обследваната група.

11.1. Демогравски характеристики

Според данните от нашето проучване, възрастовото разпределение на бременните с ХН е следното: 18,48% са до 20 години, 20-29 години са в 42.94%, 30-39 години са 34.78%, а над 40 години са 3.80%.

Подобни са резултатите на Oriji, P et al.2022, обследвайки 400 бременни пациентки 7% са във възрастовия диапазон под 20 години, 49% - 20-29 години, а над 30 години 44% (205).

Сравнително широко обсъждани от различните автори са страните на бъбречно засягане.

Изследователски екип на Ngai HY et al. 2013г, публикуват че десностранна ХН се диагностицира в 47%, левостранна в 37% а двустранна засягане в 17 % (197).

Друг автор, Blanco LT al. 2017, публикува данни за 90% десностранно и в 67% левостранно, като отсъства двустранно (45).

Нашите резултати също сочат превес на дясната страна – в 77,71% от всички симптоматични случаи, в 14,65 % сме наблюдавали левостранно засягане и само в 7,61 % двустранно. Съотношението между десностранни, левостранни и двустранни ХН се запазва както в горепосочените проучвания.

Интерес представляват резултатите от проучването на гестационният срок и хидронефрозата. Ние разделихме бременните пациентки в две подгрупи: до 20 г.с. и над

20 г.с. От всички 184 пациентки, 19.02% бяха до 20 г.с, а в 80.98 % наблюдавахме ХН над 20 г.с.

При последното публикувано изследване на Orji, P et al. 2022г., бременните жени са разделени в три групи според гестационната възраст: първи триместър- 14.3%, втори триместър – 30.4%, трети триместър 48.6% (205).

Подобни резултати докладва и екип на Bayraktar Z. et al. 2021г.: първи триместър-10.5%, втори триместър – 47.6%, трети триместър 41.8% (39).

При анализа на последните две проучвания и групиране на бременните до 20 г.с и след 20 г.с. се получават резултати близки до нашите. Разликите в процентните съотношения се дължи на различния начин на сепариране на обследваната група.

Според степента на дилатация на ПКС, литературните източници сочат разнопосочни данни, в зависимост от ултразвуковата класификация. Saylam B. et al. 2021г. публикуват, че от групата на обследваните пациентки с 1-ва степен ХН са 58.8%, 2-та степен на ХН – 33.3%, а 3-та степен – в 7.8% (232).

Orji, P et al. 2022, подразделя ХН на лека, умерена и тежка дилатация. Допълнително уточняват, че леката степен съответства на 1-ва и 2-ра степен, умерената – на 3-та степен, а тежката степен – на 4-та степен по SFU класификацията. Данните от изследването сочат, че лека степен се забелязва при 45% (1-ва и 2-ра степен), умерена ХН- в 40%, а тежка степен в 13% (205).

Получените от нас резултати са близки с публикуваните от Saylam B. et al. 2021г, а именно 1-ва степен - 43.48%, 2-ра степен - 48.91%, а пациентки с 3-та степен отчетохме в 7.61% от изследваните бременни.

11.2. Болка

Един от най-често срещаните симптоми, поради който се търси лекарска консултация е болката. Характеристиките ѝ са разнолики, обусловени от причината, скоростта на настъпилите изменения и не на последно място поради анатомичните промени в хода на бременността.

В случаите със обструкция на ГПП, болката се локализира в лумбалната област ипсилатерално на обструктирания бъбрек и е едностранна. Силата и характера ѝ зависят от степента и от скоростта на настъпилата обструкция. Пациентките често я дефинират като остра, режеща, коликообразна, внезапно настъпила или типа, слаба, но за кратък период достигаща висок интензитет. Ирадиацията в по-честия случай е по хода на ипсилатералния уретер или може да бъде параингвинално към вътрешната страна на

бедрото и големите лабии. Дизурични проявления също биват описани от пациентките като болка.

Dell'Atti et al. 2014, описват болката като „болка в хълбока“ и отчитат честота в 63.0% от пациентките си (88).

Според друг колектив, болковото усещане е регистрирано в 89.0% от бременни (247).

Ciciu et al. 2022, подробно разглеждат болковата симптоматика, използвайки скала за сила на субективното оплакване. В изнесените данни се отчита силна болка- 17.24%, умерена- 36.21% и слаба лумбална болка при 13.79%. Общият процент на бременни с болка е 67.24% (63).

Според получените от нас резултати, болката като симптом сме наблюдавали в 45.11% от случаите, или това са 83 пациентки. Процентната разлика вероятно се дължи на отдиференцирането на симптома от бъбречен произход в хода на диагностичния процес, с цел акуратна оценка и последващо лечение.

За едногодишен период и 51 наблюдавани едноплодни бременни Farr A. et al. отчитат болкова симптоматика в 64.7% при ХН в дясно, 13.7% - при левостранно засягане и в 21.6% при бременни с двустранно засягане (103).

Анализът на нашите резултати сочи, че болката е превалирала приблизително по равно при десно- и левостранна ХН, съответно 43.36 % и 48.14%, с лек превес за левостранно засягане. При двустранна ХН болкова симптоматика е била в 57.14%. Отчетените от нас резултати и тяхното разпределение според страната на засягане потвърждават извеждани и от други учени изводи, че болката не корелира с конкретно едностранно или двустранно засягане или степента на изява. Следователно при наличието ѝ основен момент е първоначалното ултразвуково изследване за оценка и диагностично потвърждаване на произхода ѝ.

Интерес буди факта, че при част от наблюдаваните от нас пациенти, съобщаващи за двустранно болково усещане, чрез УЗ бе установено едностранно, както и обратно, при УЗ данни за двустранна дилатация, субективно усещане за едностранна болка или дори споменаване на лек лумбален дискомфорт. Още по-впечатляващи бяха редките случаи на болково усещане в контралатералната незасегната от изменения страна. Тези изключения вероятно се дължат на ирадиращата характеристика на хълбочната болка, която в острия момент на настъпване е трудно за част от бременните да я локализируют в конкретика. Субективизмът на болката като оплакване също повлиява получените

резултати. Подобни съобщения се откриват и в други проучвания, които субективизират наличния симптом (103).

В зависимост от степента на дилатация на засегнатия бъбрек и наличието на болково усещане, установихме, че в 34.94% пациентките са се оплакали от болка при 1-ва степен на ХН, при 2-ра степен на ХН – болково усещане е дефинирано при половината от подгрупата с болка т.е. 50.60%, а при 3-та степен само в 14.46% от случаите.

Farr A et al. 2017г. оценяват болката по 10 точкова скала и получават, че при 1-ва степен ХН е интензивността е 7.4 ± 2.5 , при 2-ра степен 7.7 ± 2.1 , а при 3-та степен 7.6 ± 2.2 . Най-висока интензивност има болката при пациенти с 2-ра степен ХН (103). Нашите данни подкрепят гореизложеното становище.

Резултати ни са съпоставими с тези, изнесени и от Farr A et al. 2017г., че липсват данни за корелация между степента на майчината хидронефроза и интензивността на болката. Този факт затруднява диагностичната оценка. Изводът, който можем също да потвърдим е, че при бременните жени с остра болката в лумбалната област се препоръчва ултразвуково изследване на бъбреците, независимо от интензивността на болката им.

11.3. Температура

Показателя фебрилитет при тези болни, също е обект на проучвания от много изследователски колективи. Данните на M Mandal D et al. 2019г. сочат, че 33.33% от усложнените хидронефрози по време на бременност са били фебрилни (173).

От получените резултати на преминалите през нашите звена на лечение, фебрилни над $38,0^{\circ}\text{C}$ са били 5.98%, а в диапазона $\geq 37,0^{\circ}\text{C}$ и $\leq 38,0^{\circ}\text{C}$ са били 8.7%, афебрилни са били 85.33% от случаите.

Разликите в получените резултати се базират на броя проучени пациентки, в нашето проучване са 184 в сравнение с това на M Mandal D et al. 2019г. – 33 „субекта“ (173).

По отношение на корелацията на стойност на телесната температура и възрастовите характеристики на бременните, както и сравнителен анализ с гестационния срок не открихме литературни данни за сравнение.

От получените резултати можем да обобщим, че най-често със субфебрилни и фебрилни епизоди са групата пациенти под 20 години., съответно 14.71% и 11.76%, следвани от възрастовия диапазон 21-30 години субфебрилни 6.33% и фебрилни в 7.59%. А групата без данни за фебрилитет са над 40 години Възможно е последния резултат да е с нулева стойност поради малкия брой налични бременни, отговарящи на нашето

проучване. Общата тенденция за понижаване по този показател е вероятно да се дължи и на по-доброто проследяване на бременните над 30 години поради чувствителното повишаване на честотата на рисковите бременности. Това от своя страна налага по-чести консултации и изследвания, които може би понижават риска от уроинфекции и фебрилитет, като симптом.

Допълнително обследвайки бременните според срока на бременността, повишение на телесната температура над 37,0⁰C сме доказали само при една пациентка до 20г.с (2.85%) и в 17.45% при бременности над 20г.с. Последният факт индицира активно търсене на маркерите на възпаление, един от които е фебрилитет, предилекционно във втората половина от бременността.

Много често болката се комбинира с фебрилитет. Saylam B. et al. 2021г. изнасят данни, че 19,6 % от 120 обследвани бременни са наблюдавани едновременно болка и фебрилитет, без да се споменават границите за фебрилност (2332). Резултатите от кохортата ни бременни за подобен период, относно комбинацията на болка и температура сочи, че в 30.12% сме отчели освен субективното усещане за болка и повишени стойности на температурата над 37,0 C. Бихме обобщили, че резултатите са близки по същество, а наличната процентна разлика се дължи на субфебрилните жени, които влизат в получения от нас резултат. Последните бяха включени с цел ранно обхващане на наличието на възпалителен процес от бъбречен произход и своевременно лечение.

11.4. Вегетативна симптоматика

Вегетативната симптоматика има различни прояви и е от основните причини водеща бременните жени на лекарска консултация. Най-честа изява е гадене и повръщане. Редица публикации споменават наличието на различни вегетативни симптоми, но без да уточняват корелации и честотни разпределения (114,253).

Данните, които получихме показват, че 7.07% от общия брой - 184 бременни са били с данни за вегетативна симптоматика, от които 6.52% от същите са били едновременно и с повръщане и с болка. Проследявайки хода на тяхното лечение, установихме че при над половината (66.67%) е приложено оперативно лечение във връзка с неповлияващите се от консервативна терапия симптоми.

Thakur et al. 2020г., публикува сходни обобщени данни по отношение на гадене и повръщане (9% вегетативна симптоматика) (253).

Тази тенденция очертава прогнозирането на хода на лечение при наличие на комбинацията от симптоми, а именно вегетативна симптоматика и болка.

11.5. Артериална хипертензия

АХ е неспецифичен за ХН показател при бременните жени. Wanner C et al. 1987г. съобщават за артериална хипертензия при 20% от случаите с ХН, а Abbasi et al. 2020г. обобщават данни за 35.1% засягане от АХ (21,270).

Друг колектив не открива корелационна зависимост между стойностите на АН и наличието на ХН. (39)

При обработката на нашата база данни установихме припокриване с данните на Bayraktar Z, тъй като АХ бе налична при 13.59% от случаите. Този факт корелира отчасти със статистическите данни за прееклампсия и е трудно да отдиференцираме дали наличието на ХН е причината за АХ или развиващата се ПЕ е съпътствана с ХН. При симптоматична ХН и нарушение във филтрационната функция на бъбреците с протеинурия, съмненията за изначалните нарушения са още по-големи.

11.6. Лабораторни резултати

Лабораторните резултати бяха следващият основен компонент подложен на обследване и статистическа обработка.

Тъй като едно от най-честите усложнения на ХН при бременни е възникването на уроинфекция, острофазовите възпалителни маркери CRP и левкоцитоза бяха основни проучвани показатели, поради важното им клинично значение по отношение на терапевтичното поведение.

Референтните граници на нашата лаборатория за левкоцити са $4.0-10.0 \times 10^9/\text{л}$. Разпределихме пациентките в три подгрупи, предвид получените резултати, за да обследваме зависимостта на левкоцитите и наличието на възпаление на ОС. Предвид физиологичната левкоцитоза, която е възможно да бъде отчетена като израз на физиологични промени в кръвната редица, освен стойностите на левкоцитите отчетохме и стойността на CRP (друг чувствителен маркер, за възпалителна реакция в организма). Границата за норма за CRP, която отчитяхме бе под 5 мг/л.

От получените резултати установихме, че 38.59% от всички пациенти са били с $\text{Leuc} < 10.10^9/\text{L}$, близо половината или 45.11% $\text{Leuc} \geq 10.10^9/\text{L}$ и $\leq 15.10^9/\text{L}$, а с $\text{Leuc} > 15.10^9/\text{L}$ са били 16.3% от случаите.

Mutiso et al. 2015г. в литературен обзор с включени клинични случаи публикува стойности на левкоцитите: в първи случай на усложнена ХН и данни за левкоцити в норма, втори случай с левкоцити $12.26 \times 10^9/\text{л}$ и трети със стойности $17.6 \times 10^9/\text{л}$, т.е. левкоцитите като самостоятелен показател не са сигнификантни на налични усложнения (193).

Dell'Atti L et al. от 2014г. за 5 годишен период отбелязва твърде широки граници на левкоцитоза – $10.0 \times 10^9/\text{л}$ до $20.0 \times 10^9/\text{л}$ при 50% от пациентките с ХН (88).

Изнесените данни за референтни стойности на показателя левкоцити от Abbassi-Ghanavati M. Et al. 2009г. потвърждава заключението ни, че по време на бременност левкоцитите, като самостоятелен маркер не са достатъчни за дефинитивна диагноза. (21)

Острофазовите белтъци, синтезирани от черния дроб, са защитен механизъм на организма при възпалителен инцидент, при травма или при някои злокачествени заболявания. CRP е реагент на острата фаза и е значително по-чувствителен от останалите компоненти на хемопоезата.

Литературните източници препоръчват самостоятелното му използване за оценка на отговора на прилаганото лечение и по-малко за прогнозиране на вида на терапия при симптоматични ХН (217,257).

N'Gamba et al. установяват завишени стойности на CRP при 31,7% от 82 бременни жени със симптоматичната ХН, което пък отхвърлят като предиктор за налична уролитиоза (194) .

Проучване на Ercil H et al. 2017г. публикува данни, че нивата на CRP са статистически значими във втори и трети триместър в групата на хирургично лекуваните в сравнение с групата на консервативно лечение. Те доказват сигнификантно по-високи стойности на левкоцити и CRP при хирургично лекувани бременни, които за терминали бременностите си в прематурен срок (99).

От три годишното проучване, което проведехме, изследвайки бременните с данни за ХН, установихме, че 60.33% от жените са били с CRP <5 мг/л, 22.28% са със стойности на CRP ≥ 5 и <10 мг/л, 6.52% от случаите са с CRP ≥ 10 и ≤ 20 мг/л, и 10.87% са с CRP >20 мг/л. Обобщавайки последните констатирахме, че близо 40% са със завишени стойности на острофазовия маркер CRP, което е близко до публикуваните стойности в наличната база данни.

На база на получените резултати относно честотата на едновременно завишени CRP и левкоцити (CRP >5 мг/л и Leuc $>10.10^9/\text{л}$) констатирахме, че 58 бременни (31.52%) са били едновременно със повишени стойности и на двете. От тази популационна група

близо 50% са успешно лекувани консервативно, а на останалата половина се е наложило хирургичен дренаж. Това потвърждава констатацията на Tsai YL et al., че лабораторната констелация на елевирани на левкоцити и CRP е по-подходяща за проследяване на адекватността на консервативната терапия, отколкото първоначалния избор между консервативно и оперативно лечение (257).

Друг лабораторен показател, който проучихме беше стойността на азотните тела и по специално на креатинина. Референтните стойности, на които се базираме са 44.0-97.0 мкмол/л. Нивото на последния пряко корелира с функцията на ОС. Покачването на стойностите на креатинина е ясен сигнал за увреждане на бъбречната функция и инициация на бъбречна недостатъчност. В дефиницията за остра бъбречна увреда е точно дефинирано, че освен олигурия, при данни за покачване на серумния креатинин с над 0.3мг/дл за 48 часов интервал, можем категорично да заключим наличието на ОБН (63). DellAtti L et al. от 2014г. отбелязват, че в 36.11% от случаите са отчетели покачване на серумния креатинин в наблюдаваната кохорта, а в 50% лабораторна констелация за левкоцитоза (88).

Нашите резултати демонстрират стойности на креатинина над 97 мкмол/л, при три пациентки или това е 1.63% от общата популация. Прави впечатление, че тези пациентки са били и със завишени стойности на CRP и левкоцитоза. При тях е приложена оперативна дренажна манипулация, с цел подобряване на бъбречната функция и запазване на бременността близо до термин.

Макар и малка извадка с подобна констелация, можем да обобщим, че наличието на триадата: левкоцитоза, повишен CRP и креатинин, при бременни с ХН и далече от термин за показани за оперативно лечение.

Според разпределението на случаите с високи стойности на креатинин и страна на ХН, установихме, че в 1.39% сме диагностицирали ХН в дясно и в 7.14% при двустранна ХН. Тези резултати са свързани с редуцирането на общата бъбречна функция при двустранния процес.

Пряката зависимост между бъбречните нарушения и проявата на анемия бе подробно проучена. Използвахме показателя хемоглобин като базов в анализа на констелация на анемичния синдром. За долна граница на хемоглобиновите нива приемаме общоприетата 110г/л. Резултатите ни сочат данни за анемия с различна тежест при 50% от всички 184 бременни. В 28.26% нивата на Hb са в диапазона на 100-109 г/л, 20.65% са с изявен анемичен синдром, а 1.09% са с нива на Hb под 80 г/л.

Abbasi et al. 2020г. публикува данни за налична анемия при над 80% от изследваните бременни, като с умерена към тежка форма са над половината от тях (20).

Wing DA прави сравнение между бременните с пиелонефрит и тези без пиелонефрит и установява, че жените с данни за пиелонефрит са по-склонни да развият анемия в 26.3% от случаите, а здравите в драстично по-нисък процент 11.4%. (278).

В изследваната група пациенти, появата на анемичен синдром може да се обясни с нарушенията в еритропоезиновия синтез. Последните факти доказват ролята на бъбреците в поддържане на хемопоезата в хода на бременността.

В допълнение, чрез статистически методи се доказва значителна корелационна връзка между периода на бременността, наличието на ХН и проявите на анемия.

Анализът на литературните данни и получените резултати показва значимостта и важността да скринираме, диагностицираме и лекуваме своевременно нарушенията на ПОС, с цел превенция на усложнения както за майката, така и за плода.

Изследването на урината е другия ключов лабораторен показател, който проследихме при пациентите със симптоматична ХН. Уринният анализ е основен тест при диагностициране както на асимптомни бактериурии, така и на такива свързани с активен възпалителен процес (4). Контролът им е от изключително важно значение касаещ изхода на бременността и благополучието на майката и плода. Всички пациенти с бактериурия или пиурия подлежат задължително на микробиологичен анализ на причинителя и антибиограма, отразяваща неговата чувствителност (3,15).

Обследваните от нас пациентки бяха тествани за наличие на белтък в урината чрез тест ленти. Позитивираха близо половината от кохортната група или 48.91%. За отдиференциране на количествената загуба позитивните бяха подложени на количествено изследване на 24ч. урина, с цел разграничаване на физиологичната протеинурия, чийто горна граница е 300 мг/24ч. Последните резултати задълбочиха диференциалната диагноза, касаеща случаите с прееклампися.

Редица проучвания препоръчват скрининг за протеинурия от началото на бременността, с цел отдиференциране на групите с бъбречно увреждане от тези с развиваща се прееклампися. За по-точен критерии за авансиране на преекламписята приемат съотношението на протеин:креатинин, като приемат за патологична стойност над 30 mg/mmol (25,49)

Последните данни бяха използвани от нас, за да селектираме групата с бъбречни заболявания, но не и жените с прееклампися и съпътстваща ХН.

По този критерий не намираме корелационна връзка с ХН поради затруднения при селектиране на диагностичните групи и комбинация на патологични единици.

Наличието на бактерии в урината е индикатор за задълбочаване на уринните изследвания, независимо от клиничната симптоматика. Уростазата в периода на бременност, повишава капацитета на уринарния тракт с около 200-300 мл, което повишава риска от инфекция (173). Урокултурата е диагностичен тест на избор.

В нашето проучване, при всички пациентки с бактериурия и/или пиурия се направиха микробиологични изследвания за оценка на микроорганизма и антибиотичната му чувствителност. От всички 184, с данни за бактериурия бяха 41, т.е. 22.28%.

Анализирахме групата с левкоцити $>10.10^9$ /L и данните за наличие на бактериурия, при което установихме, че в 36.28% от пациентите с повишени левкоцити, едновременно имат и бактерии в урината. С данни за уроинфекция бяха 22.28% от общата кохорта.

Според възрастовата характеристика установихме, че най-често уроинфекция се наблюдава в групата под 20 години, а с нарастване на възрастта честота намалява - 21.52% в диапазона 21-30 години, 17.19% при бременни 31-40 години и най-нисък е при бременните над 40 години. -14.29%.

Резултатите на нашето проучване, според микробиологичната констелация сочат, че най-голям е процентът на Грам (-) изолати -19.02% от всички 184 жени, втори по честота са Грам (+) - 2.72% и в 0.54% от общата група се изолира *Candida albicans*.

E.coli преобладава в 80.0% от бактериуричните ни пациенти. *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Citrobacter koseri* са с равно разпределение в малко над 17% и еднократен изолат на *Proteus mirabilis*.

Грам (+) бактерии бяха доказани в 12.20% от наличните 41 бактериурии. От тази подгрупа се потвърдиха следните причинители на уроинфекция: *Streptococcus Alpha-hemolytic*, *Staphylococcus Saprophyticus* и *Aerococcus urinae*.

При обработката на информацията изключихме случаите с контаминация, които бяха или несигнификантни или посявките им останаха стерилни.

От анализът на получената информация и проучената литература, потвърдихме превалирането на Грам (-) микроорганизми инфламиращи уринарния тракт на бременните, с преобладаване на *E.coli*.

Интерес буди сравнението с изолати от цервикален секрет 2018г, по данни на Българската асоциация на микробиолозите, при който *E.coli* преобладава в 27.13%. Дали

тези резултати са поради контаминиране от уринарния тракт или са първичното огнище на микроорганизмът е въпрос на допълнителни проучвания и анализи.

Kalinderi K et al. 2018 съобщават за изолати от *Escherichia coli* в до 86% от случаите на симптомни и асимптомни бременни, а останалите около 14% отчитат наличие на *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Proteus spp*, *Enterococcus spp*, group B *Streptococcus* от урокултурелните изследвания. Колектива ясно дефинира рисковите фактори свързани с бактериурия, а именно: предходни инфекции на уринарните пътища, анатомични вариации на ОС, функционални абнормности (ХН), захарен диабет, сърповидно-клетъчна анемия, нисък социално-икономически статус (146).

Разпространението на асимптомна бактериурия по време на бременност е около 10%, а според нашите данни са 7 % от общата група. По-ниските серумни нива на интерлевкин-6 и серумните реакции на антитела към антигени на *E. coli*, които се появяват по време на бременност, се свързват с повишена честота на асимптоматична бактериурия по време на бременност (107).

Изводът който направихме, бе че с нарастване на възрастта се повишават перинаталните грижи и отговорността на пациентите по отношение на бременността. От последните налични данни над 7000 бременни годишно са непроследени. Голям процент от тях са от социално-уязвими общности със затруднен достъп до здравни грижи. Данните от НСИ за 2019г. сочат продължаваща тенденция за процент на недоносеност 10.01%, свързан с перинатален и постнатален морбидитет и морталитет. Последните са пряко свързани с вродена инфекция, която в не малък процент се дължи именно на уринарна патология.

11.7. Образни методи за изследване

Абдоминалната ехография е най-честото образно изследване, използвано по време на бременност. Освен за оценка на бременността, ултразвукът е и базисен метод за обследване на ОС. Рутинното му използване предоставя важна информация за бъбреците- техните анатомични промени, местоположение на ХН, степен на ехогенност на бъбречния паренхим, наличие туморни маси, възпалителна компонента, камъни в бъбреците и уретера. Могат да се използват и други образни методи, като ЯМР, но ултразвукът е най-широко използван поради факта, че няма облъчване както за майката, така и за плода. Важен фактор налагаш честата му употреба е широката достъпност и ниска себестойност (149).

Някои автори преди извършване на ехографското изследване препоръчват качествена оценка на урината чрез тест ленти, с цел потвърждение или отхвърляне на протеинурия и глюкозурия (205).

Според различните литературни източници, специфичността на УЗД на ПОС при бремени е между 86% и 90 %, а чувствителността на метода е със значително по ниски стойности – между 24% до 34%. Авторите отчитат по-ниска диагностична стойност при пациентки с придружаваща калкулоза, особено в средна трета на уретера. Подчертават затруднения при отграничаване на физиологичната ХН и тази дължаща се на налична калкулоза. Учените неколккратно подчертават, че резултатите от абдоминалната сонография може да бъдат ограничени както от бременността, така и от хабитуса на пациентката, от прилежащите чревни газове, а също и от опитността на сонографиста (98,175,252,275).

В настоящото изследване проведохме УЗИ при всички 184 бременни жени. Това бе селектиращ фактор, включвайки ги в проучването. В 100% от случаите установихме ХН в различна степен и страна на засягане. Една пациентка представи ЯМР, който бе направен в амбулаторни условия и потвърждаваше ултразвуковата находка за ХН.

Данните относно срока на бременността доказаха данните от литературата, че ХН е по-честа над 20г.с, в нашия случай 80.97% срещу 19,03% за ХН преди 20г.с. По-честото десностранното засягане също се потвърди.

За определяне на степента на ХН използвахме Ултразвукова класифицираща система –SFU, модифицираната през 2007 г. от Open (1993 г.), която дефинира измененията в четири степени (202).

При анализът на резултатите спрямо срока и степента на ХН, установихме че 1-ва степен ХН се наблюдава по-често до 20г.с. - 71.43%, докато във втората половина на бременността е 37.58%. Втора степен на ХН доминира след 20г.с. в 53.69%. Трета степен се отчете в по-малко случай, като отново превалират тези във втората половина от бременността.

Наличните данни корелират с изнесените в множество проучвания по отношение степента на ХН и имат потвърдителен характер.

Предвид значително по-високия брой бременни с ХН във втора половина и по-голямата честота на значителна ХН, заключихме че скринингово обследване за наличие или отсъствие на ХН е подходящо да бъде осъществено в периода около 20г.с. т.е. в периода на феталната морфология 18-22г.с.

11.8. Лечение

Всички симптоматични ХН при бременни, независимо от началото, давността и срока на бременността подлежат на лечение. Поради повишаване на риска относно бременността и изходът ѝ, те подлежат на хоспитализация. Основните методи на лечение са консервативно и/или оперативно.

Към консервативната терапия влизат в съображение в водно-солеви разтвори, аналгетици и антибиотици. При данни за БН, септично състояние, шок или неповлияване от медикаментозното лечение, се прибегва до оперативните методи. Те включват най-често DJ стентирание или перкутанна нефростома.

При бременни пациентки, които имат болка и хидронефроза, е много важно да се разграничи физиологична от патологична хидронефроза по отношение на осигуряването на подходящо лечение (1,77,263).

Конкретния методът на лечение на симптоматична хидронефроза по време на бременност все още е дискутабилен (173,217).

При бременните с данни за симптоматична ХН, първи метод на избор при определяне на терапевтичния план е консервативното лечение. Основните компоненти са обезболяващи медикаменти, рехидратиране и при индикации антибиотична терапия. В зависимост от общото състояние на пациентката, наличието на вегетативна симптоматика, фебрилитет, контракции и/или повишен риск от прематурно раждане, терапевтичния план бива допълнен с медикаменти, подходящи според срока на бременността.

Saylam B. et al. 2021г. отчитат успех от проведена консервативна терапия в над 96% от случаите, като 3.9% от пациентките са били със симптомокомплекс на остър пиелонефрит до уросепсис. Те препоръчват уретрална катетеризация с DJ стент при рефрактерни на терапия случаи и подчертават неговата ефективност и сигурност (232).

Друго проучване от 2021г. на Демир и съавт. съветват своевременно хирургично лечение, при всички случаи на рефрактерност при консервативно третиране и/или налична бъбречна увреда. Авторите подчертават, че уретралната дренажна манипулация е показана при степен на ХН 3 и 4. Данните от проучването определя параметрите на клиничните показатели, според които те са определили консервативния и оперативен метод на лечение. От анализа на резултатите си, съобщават за позитивна корелация при хирургична интервенция (DJ стент) и степента на ХН, предно-задния диаметър на пиелокаликсната система особено през втори и трети триместър, стойностите на креатинина, силата на болковото усещане, позитивиране на урокултурите (90).

Ercil H et al. 2017г. определят като водещи фактори в избора на лечение болката и бъбречната увреда. В проучването наблюдават повишение на CRP, левкоцити, висока скорова оценка на болевото усещане и предтерминното раждане в групата на лекуваните чрез DJ уретрална катетеризация и перкутанна нефростомия (99).

Проучване на Fainaru et al. съобщават, че 73% от пациентите с хидронефроза на майката, са имали лекостепенна хидронефроза и са се повлияли отлично от консервативно лечение. Те подчертават и добри перинатални резултати като изход от бременността, но и че 7,1% от симптоматичните пациенти с умерена или тежка хидронефроза не са се повлияли от консервативно лечение (102).

Авторския колектив на Damir Pus̃kar наблюдава регрес на симптоматиката след средно 5 дневно медикаментозно лечение на симптоматичните бременни ХН (217).

A Fainaru, 2002г. съобщава, че в 92.9% от наблюдаваните от тях бременни с ХН, в рамките на 2-5 дни наблюдават отшумяване на симптомите след консервативна терапия (102).

Флукуациите на консервативно повлияване според литературния обзор, са в диапазона на 70% до 96%. Последните резултати се дължат на факта, че при част от проучванията се изключват нискостепенните ХН и терапевтичното им повлияване (61).

Проучване, проведено от Angulo et al. публикува данни, сочещи сигнификантни параметри: уролитиаза и реналната колика при бременни, които налагат уретрална дренажна манипулация (32).

A Ercil et al. добавят антибиотична резистентност при пиелонефрит и ХН, като индикация конвертираща медикаментозния подход в оперативен (99).

Около 20-30% от уретралните конкременти не се експулсират спонтанно и налагат активна лекарска намеса. Метод на избор е уретрални DJ стент или перкутанна нефростома. И двата подхода целят бърза декомпресия на ПКС (11,86,112).

При осъществяване на нашето проучване в отделение по Патологична бременност на СБАГАЛ „Проф. Д-р Д.Стаматов“ гр. Варна, проведохме консервативното лечение. При неповлияване на симптомите, след консулт с уролог бременните продължаваха терапията си в Урологична клиника към МБАЛ “Св. Анна“ гр. Варна. Клиничните и статистическите данни сочат, че успяхме консервативно да повлияем 85.87% от случаите (158 жени), които бяха дехоспитализирани и проследени до периода на раждане и в ранния постпартален период. При 26 пациентки се наложи урологична манипулация (14.13%). Средния срок за отчитане на ефективност от приложеното консервативно лечение бе 2-5 дни.

Резултатите, които получихме са съпоставими с изнесените от литературните източници и имат потвърдителен характер.

Проучихме диагностицираната степен на ХН и последващото медикаментозно лечение. Анализа сочи, че пациенти с 1-ва степен ХН в 93.75% успешно са лекувани консервативно, при 2-ра степен ХН - 83.33%, а при 3-та степен ХН добро консервативно повлияване се наблюдава в 57.14%. Тези данни корелират с общото мнение на редица изследователи, един от които е Fainaru O et al. 2002г., а именно при 1-ва степен - 73.2%, 2-ра степен - 19.2%, а при 3-та степен - 7.6% (102). Следователно по-високата степен на ХН е с по-слабо медикаментозно повлияване и по-често се налагат хирургични вмешателства.

Обнадеждаващи са данните за относително по-малкия процент на бременни с високостепенни ХН, но тежкото клично протичане и терапевтичните трудности трябва добре да се познават.

Задълбочихме проучването при медикаментозната терапия, която прилагаме. Установихме, че при почти половината сме прилагали антибиотично лечение и обезболяване (42.93%;45.11%), антипиретици сме приложили в 14.13% от случаите, а цялата кохорта е провела спазмолитично и токолитично лечение, успоредно с рехидратация. Puskar D et al. публикува данни за 94% повлияване от комбинираното антибиотично и аналгетично лечение (217). От така представените данни, изводите които последваха са: антибиотичното лечение обхваща почти половината група, което на базата на антипиретичното и наличната бактериурия (41 пациентки), се налага по-често. За оценка на индикациите използвахме освен клиничната картина и изследването на урина, а и острофазовите маркери за възпаление.

По време на бременност спазмолитичното/токолитично лечение заема основна роля, както в консервативния, така и в оперативния подход.

С цел да отдиференцираме срока на бременността, при който по-често се налага АБ лечение, сравнихме случаите до 20г.с и след 20г.с. Предвид резултатите за уроинфекция до 20г.с и след 20г.с, се доказва по-често индицираното АБ лечение във втората половина на бременността (51.00%). Този факт се дължи на честата изява на ХН след 20г.с. и възникналите условия за уроинфекция- симптомна или безсимптомна.

Обобщените литературни данни и наши резултати с честотно разпределение са идентични с тези касаещи уроинфекции и гестационен срок.

Опорните пунктове от клинично-лабораторната констелация, на които сме включили АБ-лечение са били температура $>37.0^{\circ}\text{C}$ - 32.91%, CRP >5 мг/л- 88.61%, Leuc

>10.10⁹/L- 75.95%. От посочените данни е видно, че с най-голяма значимост са наличието на левкоцитоза и завишен CRP, което корелира с изнесените данни на Ercil H et al 2017г. (99).

Анализирайки болковата симптоматика и АБ терапия се доказва, че при пациентките с болка в 62.65% се налага включването му.

Прави впечатление процентния резултат при комбиниране на следите параметри: CRP>5 мг/л, Leuc>10.10⁹, креатинин>97 мкмол/л и случаите с АБ лечение - 43.48%. Това поражда нови въпроси относно наличната ХН и придружаващата инфекция, успоредно с лабораторни данни за нарушена бъбречна функция. Поради относително малкия брой случаи (10 бременни) не бихме могли да изведем извод, конкретно касаещ консервативното лечение, тъй като част от тези пациентки се конвертираха в групата на оперативно лекуваните.

От изнесените литературни данни за вида лечение според страна на симптоматична ХН, нашите резултати потвърдиха становищата и доказахме, че при десностранната локализация по-често се налага консервативно лечение- 89.51, а при левостранно засягане в 77.78%, най-нисък (64.29%) е процента на успех при двустранна ХН. Контрапункт на гореизложеното са резултатите в подгрупата на оперативно лекуваните т.е. най-често при двустранно засягане 35.71%, а най-нисък процент при десностранна ХН- 10.49%. В подкрепа на това Fainaru O. et al. описва също, че в 86.5% десностранни ХН са се повлияли от консервативно лечение, в 13,5% от левостранните са също с добро медикаментозно повлияване, а всички 100% от двустранните са подложени на оперативна дренажна манипулация (103).

Това вероятно се дължи на подлежаща недиагностицирана преди бременността патология, като например калкулоза на ПОС, аномалии на ОС и др. съчетана с ХН.

Честотно разпределение на консервативно и оперативно лекуваните спрямо симптома болка също има своята важна роля в анализа на метод и ефективност при съставяне на терапевтичния алгоритъм. Редица проучвания използват скорова система за оценка на степента на болезненост и категорично заявяват важноста ѝ. Нашите резултати подкрепят изнесените. Според Ngai et al. 2013 лумбалната болка е превалирала в 23.77% от бременните, на които се е наложило оперативно лечение.

A Tsai YL et al. 2007 отчитат необходимостта от оперативна намеса в 16% от пациентките с болка (257) .

Нашият анализ показва, че от всички изследвани бременни, при 14,13% е осъществена оперативна намеса, а спрямо подгрупата с болкова симптоматика – в

31,33%. Предвид недоуточнението в литературните източници на контролните групи и отчетените резултати, можем да заключим че получените от нас данни са напълно съпоставими с горепосочените. Данните са категорични, че в 100% оперативно лекуваните бременни са били с болка, срещу 36.08% тези от консервативната група.

Последните резултати биха могли да се използват с прогностична цел още по време на снемане на анамнестичните данни, УЗИ и установяване на страната и степента на ХН. Рефрактерност на проведеното консервативно лечение бихме очаквали при усложнени (болкова симптоматика) високостепенни двустранни ХН.

От проучените изнесени данни, многократно се подчерта, че метод на избор за оперативно лечение е уретералното стентирание – антеградно или ретроградно. Авторския колектив на Tsai YL et al обследват ефективността на DJ дренажната интервенция, която я и доказват като метод на избор (257). Те изрично подчертават важноста на консервативните похвати, поради наличните усложнения от манипулацията, следоперативния период и необходимостта от анестезия.

Български авторски колектив 2022г. също съобщава, че основните методи за спешна декомпресия са ретроградното уретерално стентирание и перкутанната нефростомия, като подчертават че изборът за метод на оперативно лечение зависи от етиологичния фактор и общото състояние на пациента (16).

Африканско изследване за ефективността на лечение на бъбречна колика по време на бременност, дължаща се основно на БКБ, обследва подробно девет проучвания по конкретната тема. Докладват предимствата и недостатъците на временния дренаж, а именно:

Предимства: мини инвазивност, бързина, възможност за извършване под локална анестезия, без излагане на радиация, намаляване на болката, ефективност при облекчаване на обструкцията и защита на бъбречните функции. Уретералните стентове и перкутанната нефростомия са безопасни и ефективни по време на бременност. Време за стентирание на DJ или поставяне на PCN трябва да се вземе предвид срокът на бременността, предпочитанията на пациентката и поносимостта (17,221).

Недостатъци: Временния дренаж включват честа смяна, множество процедури, висока себестойност, недобра поносимост, дислокация, миграция, риск от инфекция на урината, при необходимост от смяна бременността е подложена на риск и не на последно място, тези манипулации при част от бременните не са окончателно лечение, т.е. изискват хирургична намеса след раждане. Други редки усложнения включват хематурия, преждевременно раждане и сепсис (17,152).

РУС срещу нефростома, която трябва да бъде предпочитана? Този въпрос винаги е предмет на дебат. И двете имат добре дефинирани предимства и недостатъци и са еднакво ефективни за декомпресия на пикочните пътища. По отношение на инфекцията, едно проучване показва, че те са еквивалентни (209). Последните открития предполагат, че и двете процедури са равностойни по отношение на резултатите от пациентите (93).

Клиничният сценарий за оперативния подход пряко зависи от наличността на ресурси, опитни лекари и не на последно място от информираното решение на пациентката, предвид деликатния период от живота ѝ.

Utku Can et al. 2018г. публикува данни касаещи честотата на DJ стентирание срещу ПНС при бременни с ХН. Резултатите сочат преваляращо предпочитане на DJ стента в 81% и само в 2% ПНС (55).

Основните методи, които ние използвахме за оперативно лечение на симптоматични ХН са също РУС и перкутанната нефростомия. От всички 26 бременни, подложени на инвазивно лечение, при 25 от тях т.е. 96.15% бе проведено РУС и само в един случай се наложи перкутанна нефростомия. DJ стентирането бе предпочетено поради предимствата си, а именно поставянето ѝ под ултразвуков контрол т.е. липса на радиация, лекота на изпълнение във втори и трети триместър от бременността и липса от необходимост на външна колекторна система. Изолирания случай на перкутанна нефростома ограничава възможността за съпоставяне на двете групи.

Данните спрямо срока на бременността и оперативното лечение, което се проведе са категорични, че при 100% от нашите пациенти, дренажна манипулация е проведена във втората половина от бременността. Показателя температура има еднаква тежест и не наблюдаваме статистическа разлика в подгрупите над и под 37,00С. Левкоцитозата превалява в групата на оперативно лекуваните спрямо групата с консервативна терапия - 80.77% срещу 58.23%. Общият процент надхвърля 100%, тъй като част от консервативно менажираните се конвертираха в инвазивен оперативен метод за лечение.

Особено впечатляващи са резултатите от стойностите на CRP. Според получените данни в над 92% от оперативно третирания бременни са били с CRP $5 >$ мг/л.

Ercil H et al., 2017г. в таблица на проучването си посочва $Leuc=11.7 \times 10^9/L$ усреднена стойност при бременни, лекувани по консервативен път и $Leuc=15.0 \times 10^9/L$ за лекуваните по оперативен път. Потвърждаващи са и средните стойности на CRP – 12.2 мг/л за консервативната група и 19.6 мг/л за оперативно лекуваните (99). Тези данни са съпоставими с гореизложените от нас и в подкрепа на извода, че с повишаване на

левкоцитите и/или CRP се увеличава броя на оперативните интервенции, касаещи ХН. Това поставя тези маркери като високо чувствителни и определящи типа лечение.

Тази тенденция илюстрирахме с по-задълбочен анализ на данните. Половината (50%) от урологично оперираните бременни са с $Leuc > 10 \cdot 10^9/L$ и $CRP > 20.0$ мг/л, което потвърди анализите изнесени в научната общност за значимостта на показателите

Обобщавайки горе изнесените факти, в 56.52% от кохортата установихме следната потвърдителна клинично-лабораторна констелация за налагането на оперативна манипулация: $Leuc > 10 \cdot 10^9/L$, $CRP > 5.0$ мг/л и телесна температура $> 37,0^{\circ}C$

Ercil H et al., 2017г. сравнявайки две подгрупи на консервативно и оперативно лечение, изнася дани, че хирургично третираните са с $Leuc > 15 \cdot 10^9/L$, $CRP > 18$ мг/л и телесна температура $> 37,0^{\circ}C$ в над 28%. Авторите обобщават потвърдителния характер на стойностите на левкоцити и CRP и левкоцити относно необходимостта от урологична дренажна манипулация (99).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашата практика най-честата причина, поради която са хоспитализирани бременни жени със симптоматична ХН е болката. Заедно с маточните контракции те са сериозно диагностично предизвикателство. „Болезнеността“ описвана нерядко от пациентите е с твърде широки граници и търпимост. Локализацията не дефинира категорично бъбречния произход на състоянието. Рефлекторната възбудимост на матката, също е причина за болково усещане.

Честотата на ХН е отчетливо по-висока в репродуктивна възраст, а именно 20-40 години. Физиологичните ХН не са клиничен проблем, до момента в който се комплицират. Потвърдиха се данните от наличната литература, че десностранната локализация е превалираща, в сравнение с левостранните и двустранните. Първа степен на ХН преобладава в първата половина на бременността, а втора и трета степен след 20г.с. Стазата на урина е сериозна предпоставка за възникване на инфекция. Наличието ѝ усложнява бременността. В най-голям дял микробиологичните изолати са от Грам (-) микроорганизми с преобладаване на E.coli. ИПП симптоматична или асимптомна, изисква активно лекарско поведение. Констелацията на фебрилитет и повишени маркери на възпалението корелират с неуспех от консервативно лечение и често тези бременни се насочват за оперативна лечебна интервенция. Вегетативната симптоматика допълва симптомокомплекса на бъбречна патология.

Метод на избор и от първостепенно значение за диагностика на ХН е УЗД. Безвредно, достъпно и достатъчно информативно средство за доказване на налична дилатация на ПКС. Усъвършенстването на съвременните ултразвукови апарати, с навлизането на цифровите технологии, позволяват значително повишаване на разделителната способност на образа.

Лабораторните методи са основа на диагностичния подход. Те освен за изясняването на състоянието се използват и за проследяване и контрол в хода на консервативното лечение.

Индивидуализираният терапевтичен подход при всяка бременна със симптоматична ХН определяхме въз основа на следните показатели:

- Информация от медицинска документация
- Анамнеза и данни за общото състояние
- Срок на бременността и данни за усложнения
- Възрастов фактор

- Придружаващи заболявания
- УЗИ – резултати по степен и страна на засягане
- ЯМР - резултати
- Лабораторни показатели: ПКК, CRP, биохимия, кръвна захар, йонограма, КАС, общ белтък, албумин, коагулационен статус, стандартна урина - седимент
- Микробиологично изследване на урина

Въз основа на горе изброените показатели и наличните резултати, спазвахме следното терапевтично поведение.

1. При всички бременни със симптоматична ХН стартирахме консервативно лечение:

- болкова симптоматика – аналгетици
- маточни контракции- токолиза, спазмолиза
- висок пелвик скор и риск от прематуритет- кортикостероидна профилактика на плода
- вегетативна симптоматика- антиеметици
- фебрилитет- антипиретици
- уроинфекция – антибиотици
- анемия- железни препарати
- хипопротеинемия – ПЗП, Хуман албумин
- при всички – рехидратация с водно-солеви разтвори, витаминотерапия, фитотерапия
- АХ – антихипертензивна терапия

Отчитане на резултатите от проведеното лечение между втори и пети ден!

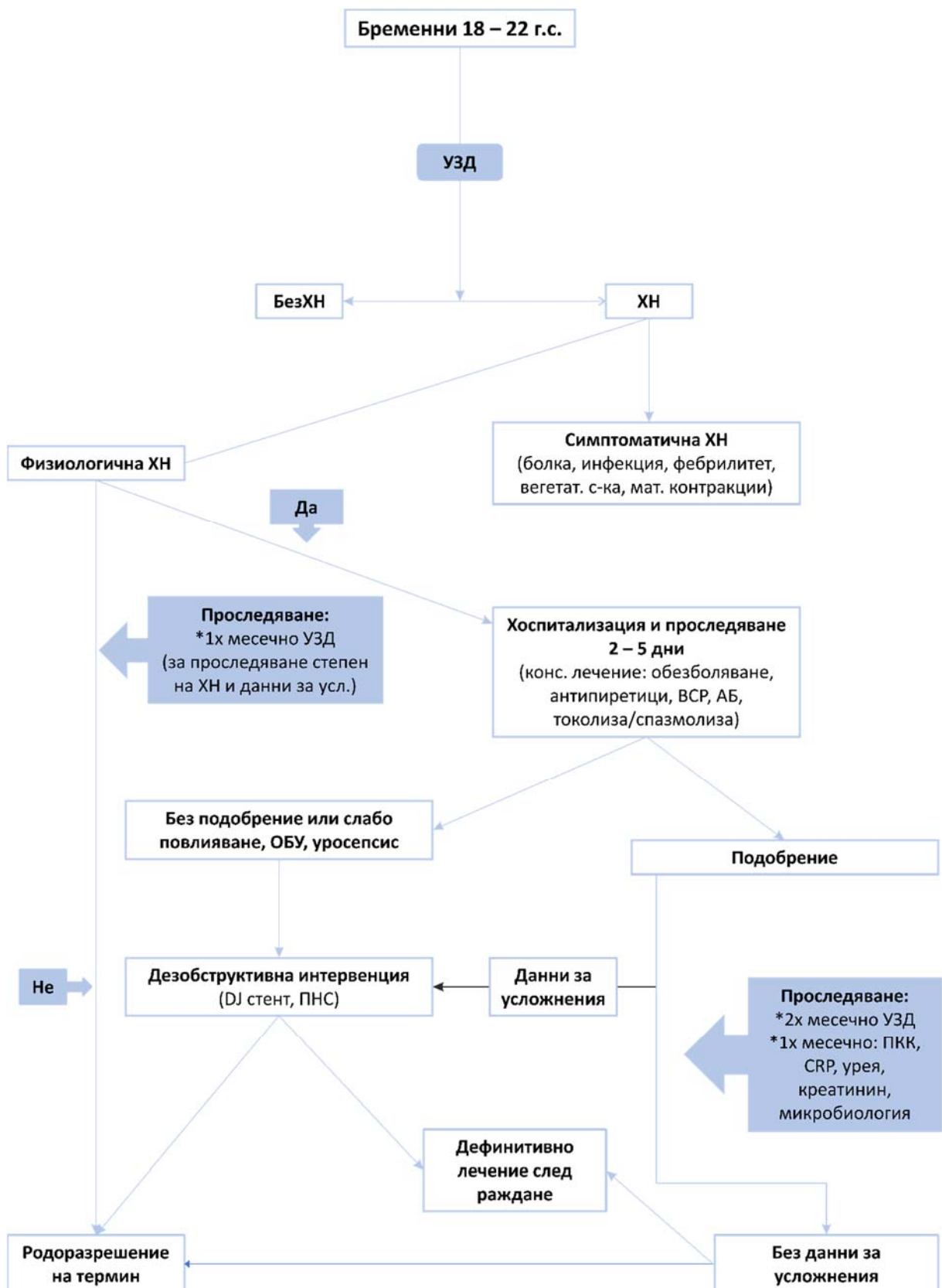
2. Пациентки с незадоволителен отговор на горепосоченото лечение предлагаме за оперативно урологично лечение. (ОБУ, заплашващ сепсис, 3-4-та степен ХН, двустранна ХН, единствен функциониращ бъбрек) Методи за оперативна интервенция:

- РУС – метод на избор
- ПНС

3. Дефинитивно лечение при обструктивна патология след родоразрешение.

Правилното решение за лечение е сложен процес и трудно би се вписал в абсолютните рамки на алгоритми. На фигура 24 сме илюстрирали схематично общите

принципи, които следвахме в ежедневната си практика за диагностика и лечение на бременните жени със симптоматична ХН.



Фиг. 24. Алгоритъм на поведение при бременни с ХН

ИЗВОДИ

1. Скринингът и проследяването на бременните за обструкции на ГПП е препоръчителен между 18-22 г.с. с оглед намаляване на честотата на усложненията както на хидронефрозите, така и на бременността.
2. Симптоматичните хидронефрози трябва да се лекуват своевременно в спешен порядък. При навременно започнало лечение в над 85% от бременните жени, състоянието се повлиява успешно по консервативен път и след дехоспитализация трябва да продължи проследяването на измененията на ПОС.
3. Най-честата причина за усложнение на физиологичните дилатации на ГПП при бременни, поради която се налага хоспитализация и активно лечение е инфекция на ПОС, а най-честата причина поради която бременните търсят консултация е болката.
4. В диагностичния план освен клиничните данни, важни са резултатите от лабораторните изследвания ПКК, CRP и азотни тела, в комбинация с УЗД са основен ориентир за избор на съответния тип лечение.
5. От консервативното лечение най-често се налага използването на аналгетици и антибиотици, в едно с токолиза/спазмолиза, а от оперативното лечение метод на избор е ретроградното уретерално стентирание.
6. Консервативният метод на лечение бележи по-висок успех при едностранните ХН в сравнение с двустранните.
7. Оперативно лечение се налага след консулт с уролог при: неповлияване/влошаване на състоянието след 2-5 дни консервативно лечение, тежко общо състояние и заплашващ или разгърнат уросепсис, септично състояние, данни за обострена ХБН и/или ОБН. Относителни показания са остър обструктивен пиелонефрит със завишени два или повече острофазови възпалителни маркера и двустранните симптоматични хидронефрози.
8. Оперативното лечение е по-вероятно да се приложи във втората половина от бременността и при двустранни високостепенни ХН.
9. Анализът на нашите данни доказва успеваемостта на предложения алгоритъм, по който сме провели хоспитализацията, диагностиката и лечението при бременни със симптоматични хидронефрози.

ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Оригинални научно-приложни приноси

1. За първи път в България се проучи и анализира симптоматичната хидронефроза при бременни жени.
2. Разработен е оригинален диагностично-лечебен алгоритъм при бременни с ХН с възможност за широко приложение в медицинската практика.

2. Приноси с потвърдителен характер

1. Анализирайки литературните данни и собствените ни резултати, потвърдихме че симптоматичната ХН по време на бременност е по-честа след 20г.с. и налага по-често лечение.
2. Потвърждава се, че десностранната локализация на ХН при бременни е по-често срещана в сравнение с левостранна и двустранна.
3. Доказахме, че основно образно средство за диагностика и проследяване на ХН, независимо от гестационния срок на бременността, е ултразвуковото изследване.
4. Потвърждава се, че най-честият изолиран от урина причинител, на усложнение с уроинфекция хидронефроза, е *Escherichia coli*.
5. Доказахме, че при бременни жени с данни за симптоматична ХН, наличието на двустранни високостепенни ХН е свързано с по-висока честота на ОБУ.

ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Димитрова З.**, Е. Ковачев, А. Сандулов, К. Цветков, С. Анжел, Ц. Къчовски, Бъбречна колика и бременност-рискове и усложнения, сп Акушерство и гинекология, Voll57, брой 5, 23-27, 2018
2. **Димитрова З.**, Е. Ковачев, К. Цветков, Т. Ганев, А. Сандулов, Хидронефроза по време на бременност, Сп Акушерство и Гинекология ,Voll 58, брой 4, 18-21, 2019
3. Сандулов А., Д. Анакиевски, **З. Димитрова**, ПНС или уретерален стент за спешна дезобструкция при хидронефроза, свързани с гинекологични злокачествени заболявания, Сп “Урология и ендouroлогия”, Voll27 брой3, 55-63, 2021
4. **Димитрова З.**, Т. Ганев, А. Сандулов, Бременна жена с хидронефроза-предизвикателство в акушерската и урологична практика, Сп “Урология и ендouroлогия”, Voll 28 брой2, 26-31, 2022

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Базаев В.В., Уренков С.Б., Иванов А.Е., Бейзеров И.М. Хирургическое лечение мочекаменной болезни у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15. № 6. С. 88–91.
2. Богов Б., Любомирова М.: Триплекс-ехография, в периода на бременността, Бъбреци и бременност – принципи на поведение, стр 45-66, 2017 ISBN 987-954-9318-84-5)
3. Зозиков Б., Неспецифични инфекции на пикочополовата система, Клинична урология, стр.173-230, Медицинско издателство АРСО, 2004г.,София
4. Иванов С. Богов Б., Джераси Р. :Бъбрек и бременност стр. 20-23,2013, ISBN 978-954-9633-05-04, София
5. Иванов С. Богов Б., Джераси Р. :Промени на бъбречната морфология и функция в хода на нормалната бременност,Бъбрек и бременност стр.7-17,2013, ISBN 978-954-9633-05-04, София
6. Ковачев Е., Асистиранни репродуктивни технологии, Усложнения и съпътстващи проблеми. Ендоскопски методи в репродуктивната медицина, Трето издание, стр 12, Стено 2020, Варна
7. Ковачев Е., Асистиранни репродуктивни технологии, Усложнения и съпътстващи проблеми. Ендоскопски методи в репродуктивната медицина, Трето издание, стр 74-75, Стено 2020, Варна
8. Козовски И., „Симптоми и синдроми в акушерството и гинекологията“, стр. 140, 1992г., Златни пясъци
9. Косев П.,“Особености, диагностичен подход и стратегия при лечението на пациенти с пионефроза. Анализ на хоспитализирани болни за 5 годишен период“, дисертационен труд, стр.90 , 2022, МУ Варна
10. Младенов Д., Салтиров И. : Уролитиаза 2006, ISBN-954-91924-2-3; 381-402
11. Младенов, Д., Салтиров, И. Диагностика на уролитиазата, Уролитиаза, стр. 61 – 77, ЮПИТП, София, 2006
12. Недева, А., Бъбреци – смутен дренаж, Наръчник по абдоминална ехография, стр. 65 – 66, Полиграфия – АД – Пловдив 1997
13. Патрашков, Т., Панчев, П. Оперативна нефростомия, Оперативна урология, стр. 35 – 36, АРСО, 2006, София
14. Патрашков, Т., Панчев, П., Зозиков, Преглед на урологично болен – Патрашков, Цветков, стр.27-28 АРСО 2002г
15. Патрашков, Т., Панчев, П., Зозиков, Неспецифични инфекции на пикочополовата система, Клинична Урология, стр 204., АРСО 2004, София.
16. Сандулов А. „Комплексен подход при диагностиката и лечението на усложнените обструктивни уропатии на горния уринарен тракт в условия на спешност“, дисертационен труд, стр. 147-147, 2022, МУ Варна
17. Славов, Ч., Славов С., Спешна урология, Урологична спешност в акушерството и гинекологията стр.365-377 Издателство на БАН проф. Марин Дринов, София, 2020
18. A. K. Boyle, S. F. Rinaldi, J. E. Norman, and S. J. Stock, “Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies,” *Journal of Reproductive Immunology*, vol. 119, pp. 62–66, 2017.
19. A. R. Chavan, O. W. Griffith, and G. P. Wagner, “The inflammation paradox in the evolution of mammalian pregnancy: turning a foe into a friend,” *Current Opinion in Genetics & Development*, vol. 47, pp. 24–32, 2017.
20. Abbasi, M.Z., Samreen, E., Parveen, N., Nazia, S., & Naz, F. (2020). Acute Renal Problems Still a Great Challenge in Obstetrics. *Journal of Pharmaceutical Research*, 42-47.
21. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009 Dec;114 (6):1326-31.
22. Adam A, Dixon AK, Gillard JH, Schaefer-Prokop CM, editors. Grainger & Allison’s diagnostic radiology: a textbook of medical imaging . 6th ed. New York (NY): Churchill Livingstone/Elsevier; 2015.

23. adr M. Renography in normal pregnant patients. *Acta Obstet Gynecol Stand* 1973;52:69.
24. Afshar K, Jafari S, Marks AJ, Eftekhari A, MacNeily AE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-opioids for acute renal colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 29; (6):CD006027.
25. Airoidi J, Weinstein L. Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2007 Feb;62 (2):117-24.
26. Alan J, Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campell-Walsh Urology*. 11th Edition. 2015. ISBN 978-1455775675.
27. Alan J., *Campell-Walsh Urology*. 11th Edition. 2015. ISBN 978-1455775675 Belman AB, Kropp KA, Simon NM. Renal-pessor hypertension secondary to unilateral hydronephrosis. *N Engl J Med*. 1968;278:1133–6.
28. American Institute of Ultrasound in Medicine. Statement on mammalian biological effects of heat . Laurel (MD): AIUM; 2015. Available at: <http://www.aium.org/officialStatements/17>. Retrieved October 5, 2015.
29. American Institute of Ultrasound in Medicine. Statement on the safe use of Doppler ultrasound during 11-14 week scans (or earlier in pregnancy) . Laurel (MD): AIUM; 2011. Available at:<http://www.aium.org/officialStatements/42>. Retrieved October 5, 2015.
30. Andreoiu M and Macmahon R: Renal Colic in Pregnancy: Lithiasis or Physiological Hydronephrosis? *Urology* 2009; 74: 757–761.
31. Angelescu K, Nussbaumer-Streit B, Sieben W, et al: Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16: 336.
32. Angulo JC, Gaspar MJ, Rodríguez N, García-Tello A, Torres G, Núñez C. The value of C-reactive protein determination in patients with renal colic to decide urgent urinary diversion. *Urology*. 2010 Aug;76 (2):301-6.
33. Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Pilloni MD, Fanos V. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Curr Drug Metab*. 2012 May 1;13 (4):474-90.
34. Arora N, Mahajan K, Jana N, Taraphder A. Pregnancy-related acute renal failure in eastern India. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010 Dec;111 (3):213-6. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.06.026. Epub 2010 Sep 25. PMID: 20870228
35. Auer M, Brezinka C, Eller P, Luze K, Schweigmann U, Schwärzler P. Prenatal diagnosis of intrauterine premature closure of the ductus arteriosus following maternal diclofenac application. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 23: 513-516
36. Baer RJ, Nidey N, Bandoli G, Chambers BD, Chambers CD, Feuer S, Karasek D, Oltman SP, Rand L, Ryckman KK, Jelliffe-Pawlowski LL. Risk of Early Birth among Women with a Urinary Tract Infection: A Retrospective Cohort Study. *AJP Rep*. 2021 Jan;11 (1):e5-e14.
37. Bailey RR, Rolleston GL. Kidney length and ureteric dilatation in the puerperium. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971;78:55–61.
38. Bakircioglu ME, Sievert KD, Lau A, et al. The effect of pregnancy and delivery on the function and ultrastructure of the rat bladder and urethra. *BJU Int* 2000;85 (3):350–61
39. Bayraktar Z, Kahraman ŞT, Alaç ES, Yengel İ, Sarıkaya Kalkan D. Maternal hydronephrosis in pregnant women without ureteral stones and characteristics of symptomatic cases who need treatment: A single-center prospective study with 1026 pregnant women. *Arch Ital Urol Androl*. 2021 Mar 18;93 (1):35-41.
40. Bergström H. Renographic evaluation of renal excretion in hydronephrosis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1975;54 (3):203-8.
41. Bergstrom H. The diagnostic value of renography in suspected obstruction of the urinary tract during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Stand* 1975;54:65
42. Beydoun SN: Morphologic changes in the renal tract in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 28: 249–256.
43. Bilano VL, Ota E, Ganchimeg T, Mori R, Souza JP. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: a WHO secondary analysis. *PLoS One*. 2014 Mar 21;9 (3):e91198

44. Blackburn, S.T. *Maternal, Fetal & Neonatal Physiology: A Clinical Perspective*, 4th ed.; Elsevier: St. Louis, MD, USA, 2013.
45. Blanco LT, Socarras MR, Montero RF, Diez EL, Calvo AO, Gregorio SAY, Cansino JR, Galan JA, Rivas JG. Renal colic during pregnancy: Diagnostic and therapeutic aspects. Literature review. *Cent European J Urol*. 2017;70 (1):93-100. doi: 10.5173/ceju.2017.754. Epub 2016 Oct 28.
46. Bloor M, Paech MJ, Kaye R. Tramadol in pregnancy and lactation. *Int J Obstet Anesth*. 2012 Apr;21 (2):163-7. doi: 10.1016/j.ijoa.2011.10.008. Epub 2012 Feb 10. PMID: 22317891.
47. Brenner A. *Brenner and Rector's The kidney*. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2004.)
48. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. pp. 319–20.
49. Brown M, Lindheimer M, de Swiet M, et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2001;20: IX–XIV.
50. Brumfitt W. The effects of bacteriuria in pregnancy on maternal and fetal health. *Kidney Int Suppl*. 1975 Aug;4:S113-9.
51. Buerkert J., Martin D., Head M. Effect of acute ureteral obstruction on terminal collecting duct function in the weanling rat. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1979;236 (3):F260–F267. doi: 10.1152/ajprenal.1979.236.3.f260
52. Buonaiuto VA, Marquez I, De Toro I, Joya C, Ruiz-Mesa JD, et al. Clinical and epidemiological features and prognosis of complicated pyelonephritis: A prospective observational single hospital-based study. *BMC Infectious*. 2014;14:639
53. Butler EL, Cox SM, Eberts EG, et al: Symptomatic nephrolithiasis complicating pregnancy. *Obstet. Gynecol*. 2000; 96: 753–756.
54. Butticiè S, Laganà AS, Vitale SG, Netsch C, Tanidir Y, Cantiello F, Dragos L, Talso M, Emiliani E, Pappalardo R, Sener TE. Uteroscopy in pregnant women with complicated colic pain: Is there any risk of premature labor? *Arch Ital Urol Androl*. 2017 Dec 31;89 (4):287-292. doi: 10.4081/aiua.2017.4.287.
55. Can U, Tuncer M, Narter F, Sabuncu K, Sarica K: Ureteral Stent Use in Pregnant Women with Persistent Flank Pain: Our Clinical Experience South. *Clin. Ist. Euras*. 2018;29 (4):285-289
56. Catalano C, Comuzzi E, Davì L, Fabbian F. Reflex anuria from unilateral ureteral obstruction. *Nephron*. 2002 Mar;90 (3):349-51.
57. Çeçen K, Ülker K. The comparison of double J stent insertion and conservative treatment alone in severe pure gestational hydronephrosis: a case controlled clinical study. *ScientificWorldJournal*. 2014 Jan 20;2014:989173.
58. Chapman JP, Gonzalez J, Diokno AC. Significance of urinary extravasation during renal colic. *Urology*. 1987 Dec;30 (6):541-5.
59. Cheriachan D, Arianayagam M, Rashid P. Symptomatic urinary stone disease in pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2008;48:34–9
60. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20:209–14.
61. Choi, Chang Il et al. "Ureteral Stent Insertion in the Management of Renal Colic during Pregnancy." *Chonnam medical journal* vol. 52,2 (2016): 123-7.
62. Christensen T, Klebe JG, Bertelsen V, et al. Changes in renal volume during normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:541–3.
63. Ciciu, Elena et al. "Early diagnosis and management of maternal ureterohydronephrosis during pregnancy." *Experimental and therapeutic medicine* vol. 23,1 (2022): 27.
64. Cietak KA, Newton JR. Serial quantitative maternal nephrosonography in pregnancy. *Br J Radiol* 1985;58:405-13
65. Clark J. *The right ovarian vein syndrome*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1964
66. Committee on Obstetric Practice.. ACOG committee opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002 Jul;78 (1):95-7. PMID: 12197491.
67. Committee Opinion No. 717: Sulfonamides, Nitrofurantoin, and Risk of Birth Defects. *Obstet Gynecol*. 2017 Sep;130 (3):e150-e152.

68. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol.* 2017 Oct;130 (4):e210-e216.
69. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Jan;198 (1):7-22.
70. Conrad KP, Gandley RE, Ogawa T, et al. Endothelin mediates renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy in chronically instrumented conscious rats. *Am J Physiol* 1999;276: F767–76.
71. Cordioli RL, Cordioli E, Negrini R, Silva E. Sepsis and pregnancy: do we know how to treat this situation?. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013;25 (4):334-344.
72. Cox SM, Cunningham FG: Ureidopenicillin therapy for acute antepartum pyelonephritis. *Current Therapeutic Research* 44:1029-1034, 19
73. Cox SM, Shelburne P, Mason R, et al Mechanisms of hemolysis and anemia associated with acute antepartum pyelonephritis. *Am J Obstet Gynecol* 164:587-590, 1991
74. Cunningham FG, Morris GB, Mickal A. Acute pyelonephritis of pregnancy: a clinical review. *Obstet Gynecol* 1973;42 (1):112–7
75. Cunningham, F.G. Laboratory values in normal pregnancy. In *Protocols for High-Risk Pregnancies: An Evidence-Based Approach*, 5th ed.; John, T., Queenan, J., Cha, C.Y.S., Eds.; Blackwell Science Ltd.: Hoboken, NJ, USA, 2010.
76. Cunningham, F.G. (1987): Urinary tract infections complicating pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol* 1:891-908
77. D'elia FL, Brennan RE, Brownstein PK. Acute renal failure secondary to ureteral obstruction by a gravid uterus. *J Urol* 1982;128:803-804.
78. Dalla-Palma L, Bazzocchi M, Pozzi-Mucelli RS, Stacul F, Rossi M, Agostini R. Ultrasonography in the diagnosis of hydronephrosis in patients with normal renal function. *Urol Radiol.* 1983;5 (4):221-6.
79. Danielson LA, Conrad KP. Acute blockade of nitric oxide synthase inhibits renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy in chronically instrumented conscious rats. *J Clin Invest* 1995;96: 482–90.
80. Danielson LA, Kercher LJ, Conrad KP. Impact of gender and endothelin on renal vasodilation and hyperfiltration induced by relaxin in conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279:R1298–304.
81. Dathe K, Fietz AK, Pritchard LW, Padberg S, Hultsch S, Meixner K, Meister R, Schaefer C. No evidence of adverse pregnancy outcome after exposure to ibuprofen in the first trimester - Evaluation of the national Embryotox cohort. *Reprod Toxicol.* 2018 Aug;79:32-38.
82. Dathe K, Padberg S, Hultsch S, Meixner K, Tissen-Diabaté T, Meister R, Beck E, Schaefer C. Metamizole use during first trimester-A prospective observational cohort study on pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Oct;26 (10):1197-1204.
83. Davenport, Kim, and Elizabeth Waive. "The Role of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Renal Colic." *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* vol. 3,5 1304-1310. 28 Apr. 2010
84. Dawkins JC, Fletcher HM, Rattray CA, Reid M, Gordon-Strachan G. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective descriptive hospital based-study. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:519321
85. Dawood S, Amin S, ShekhMuhammed S. Sonographic evaluation of maternal kidneys in normal pregnancy. *Zanco J Med Sci.* 2015;19:880–885.
86. Delakas D, Karyotis I, Loumbakis P, et al. Ureteral drainage by double-J-catheters during pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2000; 27:200-2
87. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Randomized trial of the efficacy of tamsulosin, nifedipine and phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. *J Urol.* 2005 Jul;174 (1):167-72.
88. Dell'Atti L. Our ultrasonographic experience in the management of symptomatic hydronephrosis during pregnancy. *J Ultrasound.* 2014;19 (1):1-5. Published 2014 Jun 21.
89. Delzell JE, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician.* 2000;61 (3):713–21.) (Delzell JE, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician.* 2000;61 (3):713–21.

90. Demir M, Yağmur İ, Pelit ES, Katı B, Tunçekin A, Çiftçi H. Comparison of Conservative and Surgical Treatments in Symptomatic Pregnancy Hydronephrosis. *Urol Int.* 2021;105 (11-12):1085-1091.
91. Denstedt JD, Razvi H. Management of urinary calculi during pregnancy. *J Urol.* 1992; 148 (3 Pt 2): 1072-1074.
92. DeYoung TH, Whittington JR, Ennen CS, et al: Pyelonephritis in Pregnancy: Relationship of Fever and Maternal Morbidity. *AJP Rep.* 2019; 9: e366–e371
93. Dion M, Violette P, Razvi H (2014) Managing stones in pregnancy: an update. *Clin Pract* 11:699–710
94. Duggan ST, Scott LJ. Intravenous paracetamol (acetaminophen). *Drugs.* 2009;69 (1):101-13.
95. Easter SR, Cantonwine DE, Zera CA, Lim KH, Parry SI, McElrath TF. 2016. Urinary tract infection during pregnancy, angiogenic factor profiles, and risk of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 214:387.e1–387.e7.
96. Eckford SD and Gingell JC. Ureteric obstruction in pregnancy--diagnosis and management. *Brit J Obstet Gynaecol.* 1991;98 (11):1137-1140.
97. Einarson A, Bozzo P, Taguchi N. Use of a fentanyl patch throughout pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31 (1):20.
98. Elgamasy A, Elsherif A (2010) Use of Doppler ultrasonography and rigid ureteroscopy for managing symptomatic ureteric stones during pregnancy. *BJU Int* 106 (2):262–266
99. Ercil H, Arslan B, Ortoglu F, et al. Conservative/surgical treatment predictors of maternal hydronephrosis: results of a single-center retrospective non-randomized non-controlled observational study. *Int Urol Nephrol.* 2017; 49:1347.
100. Erlebacher, “Immunology of the maternal-fetal interface,” *Annual Review of Immunology*, vol. 31, pp. 387–411, 2013.
101. Evans HJ, Wollin TA. The management of urinary calculi in pregnancy. *Curr Opin Urol.* 2001; 11: 379-384.
102. Fainaru O, Almog B, Gamzu R, Lessing JB, Kupferminc M. The management of symptomatic hydronephrosis in pregnancy. *BJOG.* 2002 Dec;109 (12):1385-7.
103. Farr A, Ott J, Kueronya V, Margreiter M, Javadli E, Einig S, Husslein PW, Bancher-Todesca D. The association between maternal hydronephrosis and acute flank pain during pregnancy: a prospective pilot-study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Oct;30 (20):2417-2421.
104. Fayad M.M., Youssef A.F.,M. Zahran, Kamel M.,M. Badr :The Ureterocalyceal System in Normal Pregnancy A Study using Isotope Renography and Intravenous Pyelography
105. Fernandez-Pérez ER, Salman S, Pendem S, Farmer JC. Sepsis during pregnancy. *Crit Care Med.* 2005;33 (10) Suppl:S286–S293.
106. Fisher HAG, Bennet AH, Rivard DJ, Caputo T, Goldman M. Nonoperative supravescical urinary diversion in obstetrics and gynecology. *Gynecol Oncol* 1982;14:365-372.
107. Fitzgerald MA. Urinary tract infection: providing the best care. *Medscape.* http://www.medscape.com/viewarticle/436592_2002
108. Fox JJ, Katz M, Klein SA, Young BK. Sudden anuria in a pregnant women with a solitary kidney. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:583-585.
109. Fried AM. Hydronephrosis of pregnancy: ultrasonographic study and classification of asymptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:1066-1070
110. G. Mor, I. Cardenas, V. Abrahams, and S. Guller, “Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site,” *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1221, no. 1, pp. 80–87, 2011.
111. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* (1999) 340 (6):448–54.
112. Georgescu D, Multescu R, Geavlete B, et al. Ureteroscopy -- first-line treatment alternative in ureteral calculi during pregnancy? *Chirurgia (Bucur)*, 2014; 109:229-32.
113. Gilbert NM, O'Brien VP, Hultgren S, et al: Urinary tract infection as a preventable cause of pregnancy complications: opportunities, challenges, and a global call to action. *Glob. Adv. Health Med.* 2013; 2: 59–69.
114. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol Clin North Am.* 2015 Nov;42 (4):547-60. doi: 10.1016/j.ucl.2015.05.004. Epub 2015 Aug

115. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342 (20):1500–1507
116. Goldfarb RA, Neerhurt GJ, Lederer E. Management of acute hydronephrosis of pregnancy by ureteral stenting: risk of stone formation. *J Urol* 1989;141: 921–922.
117. Golzari SE, Soleimanpour H, Rahmani F, Zamani Mehr N, Safari S, Heshmat Y, Ebrahimi Bakhtavar H. Therapeutic approaches for renal colic in the emergency department: a review article. *Anesth Pain Med.* 2014 Feb 13;4 (1):e16222.
118. Gomi H, Goto Y, Laopaiboon M, et al. Routine blood cultures in the management of pyelonephritis in pregnancy for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (2):CD009216
119. Gorton E, Whitfield HN. Renal calculi in pregnancy. *Br J Urol.* 1997;80 (Suppl 1):4–9.
120. Gozdas HT, Dinek M. Persistent fever during treatment of a pregnant woman with acute pyelonephritis. *J Acute Dis* 2017;6:41-2
121. Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GM, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12: Review.
122. Habak PJ, Griggs, Jr RP. Urinary Tract Infection In Pregnancy. 2021 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
123. Hazhir S, Badr YA, Darabi JN. Comparison of intranasal desmopressin and intramuscular tramadol versus pethidine in patients with renal colic. *Urol J.* 2010 Summer;7 (3):148-51.
124. Heard CMB, Fletcher JE. Chapter 123—Sedation and Analgesia. In: Fuhrman BP, Zimmerman JJ, eds. *Pediatric Critical Care (Fourth Edition)*. Saint Louis: Mosby; 2011:1654–1681.
125. Hendricks K Susan, Ross O Susan and Krieger N John: An Algorithm for Diagnosis and Therapy of Management and Complications of Urolithiasis During Pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1991; 46: 603–605.
126. Hibbard JU, Shroff SG, Lang RM. Cardiovascular changes in preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004;24: 580–7
127. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, et al. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:984–9
128. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, et al. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105:18–23.)
129. Hiroki Watanabe, History of ultrasound in nephrourology, *Ultrasound in Medicine & Biology*, Volume 27, Issue 4, 2001, Pages 447-453, ISSN 0301-5629
130. Holdgate A, Oh CM. Is there a role for antimuscarinics in renal colic? A randomized controlled trial. *J Urol.* 2005 Aug;174 (2):572-5; discussion 575.
131. Hryniewicz W, Holecki M (eds.): *Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych*. Narodowy Instytut Leków, Warszawa: 2015: 38.
132. Hsia TY, Shortliffe LM. The effect of pregnancy on rat urinary tract dynamics. *J Urol* 1995;154 (2 Pt 2):684–9.
133. I. Udenze, C. Amadi, N. Awolola, and C. C. Makwe, “The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia,” *Pan African Medical Journal*, vol. 20, p. 219, 2015.
134. Ishidoya S, Kaneto H, Fukuzaki A, Takeda A, Ogata Y, Nakagawa H, Orikasa S, Arai Y. [Pathophysiology and clinical implication of obstructive nephropathy].
135. Izadi B, Rostami-Far Z, Jalilian N, Khazaei S, Amiri A, Madani SH, et al. 2016. Urinary tract infection (UTI) as a risk factor of severe preeclampsia. *Global Journal of Health Science* 8:543–546.
136. J. H. Jeon, R. Namgung, M. S. Park, K. I. Park, and C. Lee, “Positive maternal C-reactive protein predicts neonatal sepsis,” *Yonsei Medical Journal*, vol. 55, no. 1, pp. 113–117, 2014.
137. Jameson, J.; Fauci, A.; Kasper, D.L.; Hauser, S.L.; Longo, D.L.; Loscalzo, J. *Harrison’s Principles of Internal Medicine*, 20th ed.; McGraw Hill Education: New York, NY, USA, 2018.
138. Jena M, Mitch WE. Rapidly reversible acute renal failure from ureteral obstruction in pregnancy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 1996 Sep;28 (3):457–460
139. Jeyabalan A, Novak J, Danielson LA, et al. Essential role for vascular gelatinase activity in relaxin-induced renal vasodilation, hyperfiltration, and CHANGES OF THE UPPER URINARY

- TRACT IN PREGNANCY 5 reduced myogenic reactivity of small arteries. *Circ Res* 2003;93:1249–57.
140. Jim B, Garovic VD. Acute Kidney Injury in Pregnancy. *Semin Nephrol*. 2017;37 (4):378-385.
 141. Johnson EB, Krambeck AE, White WM, et al. Obstetric complications of ureteroscopy during pregnancy. *The Journal of urology*. 2012 Jul;188 (1):151–154.
 142. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303 (8):739–746.
 143. Jones DA, George NJ, O'Reilly PH, Barnard RJ. Reversible hypertension associated with unrecognised high pressure chronic retention of urine. *Lancet*. 1987;1:1052–4.
 144. K Ansong, A D Smith, *Urol Clin North Am* 1983 Feb;10 (1):161-73. Emergency management of obstructive uropathy PMID: 6340312).
 145. K. Oh, E. H. Oh, S. Baek et al., “Elevated C-reactive protein level during clinical remission can predict poor outcomes in patients with Crohn’s disease,” *PLoS ONE*, vol. 12, no. 6, p. e0179266, 2017.
 146. Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, Athanasiadis A, Kalogiannidis I. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *J Obstet Gynaecol*. 2018 May;38 (4):448-453.)
 147. Källén B, Reis M. Use of tramadol in early pregnancy and congenital malformation risk. *Reprod Toxicol*. 2015 Dec;58:246-51.
 148. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG Jr, Froelich JW, et al. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. Expert Panel on MR Safety. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:501–30.
 149. Karabulut N, Baki Yağci A, Karabulut A. Renal vein Doppler ultrasound of maternal kidneys in normal second and third trimester pregnancy. *Br J Radiol*. 2003;76:444–447.
 150. Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montenegro N, et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet*. 1994;344 (8938):1664–1668.
 151. Kelly K. L. Au et al; Department of Obstetrics and Gynecology, University of Hong Kong, Hong Kong 1985; 25: 248
 152. Khoo L, Anson K, Patel U (2004) Success and short-term complication rates of percutaneous nephrostomy during pregnancy. *J Vasc Interv Radiol* 15 (12):1469–1473
 153. Kroovand RL: Stones in pregnancy; in Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM (eds): *Kidney Stones: Medical and Surgical Management*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp 1059–1064.
 154. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34 (6):1589–1596.
 155. L. M. R. Ferreira, T. B. Meissner, T. Tilburgs, and J. L. Strominger, “HLA-G: At the Interface of Maternal–Fetal Tolerance,” *Trends in Immunology*, vol. 38, no. 4, pp. 272–286, 2017.
 156. Laakso L. Renography in the evaluation of the renal function of patients with toxemia of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1966;45 (S9):106-8.
 157. Lam C, Lim KH, Kang DH, et al. Uric acid and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2005;25:56–60.
 158. Lam C, Lindheimer MD. Renal and cardiovascular alterations. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Chesley’s hypertensive disorders in pregnancy*. 2nd edition. Stamford (CT): Appleton and Lange; 1999. p. 263–326.
 159. Lapata RE, McElin TW, Adelson BH. Ureteral obstruction due to compression by the gravid uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106:941-942.
 160. Laverson PL, Hankins GDV, Quirk JG. Ureteral obstruction during pregnancy. *J Urol* 1984;131:327-329.
 161. Lee SY, Lee WH, Lee EH, Han KC, Ko YK. The effects of paracetamol, ketorolac, and paracetamol plus morphine on pain control after thyroidectomy. *Korean J Pain*. 2010 Jun;23 (2):124-30.

162. Lee W, Clark SL, Cotton DB, Gonik B, Phelan J, Faro S, et al. Septic shock during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159 (2):410–416.
163. Lee W, Cotton DB, Hankins GD, Faro S. Management of septic shock complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1989;16 (2):431–447.
164. Lewicki A, Jakubowski W: Część 4: Anatomia ultrasonograficzna nerek prawidłowych oraz wariantów rozwojowych nerek. Technika badania ultrasonograficznego nerek. *Przeł Urol* 2015; 1: 5–18.
165. Lewicki A, Lewicka A, Jakubowski W: Diagnostyka ultrasonograficzna zastoju moczu w górnych drogach moczowych. *Przeł Urol* 2017; 1: 11–25.
166. Lewis DF, Robichaux AG III, Jaekle RK, Marcum NG, Stedman CM. Urolithiasis in pregnancy. Diagnosis, management and pregnancy outcome. *J Reprod Med.* 2003; 48: 28-32.
167. Li DK, Liu L, Odouli. Exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ.* 2003; 327: 368.
168. Lichtenberger P, Hooton TM. Complicated urinary tract infections. *Curr Infect Dis Rep.* 2008 Nov;10 (6):499-504.
169. Lopez-Espinoza I, Dhar H, Humphreys S, et al. Urinary albumin excretion in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:176–81.
170. Lynch MF, Anson KM, Patel U. Percutaneous nephrostomy and ureteric stent insertion for acute renal deobstruction: consensus based guidance. *Br J Med Surg Urol* 2008; 1: 120-125.
171. Mabie WC, Barton JR, Sibai B. Septic shock in pregnancy. *Pt 1 Obstet Gynecol.* 1997;90 (4):553–561.
172. Mandal AK, Sharma SK, Goswami AK, Hemal AK, Indudhara R (1990) The use of percutaneous diversion during pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 32:67–70)
173. *Mandal D, Saha M and Pal D: Urological disorders and pregnancy: An overall experience. Urol. Ann.* 2017; 9: 32–36.
174. Mantel GD, Buchmann E, Rees H & Pattinson RC. Severe acute maternal morbidity: a pilot study of a de®nition for a near-miss. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998; 105: 985±990.
175. Marchant DJ (1972) Effects of pregnancy and progestational agents on the urinary tract. *Am J Obstet Gynecol* 112:487–501
176. Martindale AD, Paisley AM. Surgical and urological problems in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol.* 2004;14:350–5.
177. Mason Barr Jr., O. P. Heinonen, D. Sloan and S. Shapiro. Birth defects and drugs in pregnancy. Publishing Sciences Group Inc., Littleton, Massachusetts. 1977. pp. 516 + xi: December 1979
178. Masselli G, Derme M, Laghi F, et al: Imaging of stone disease in pregnancy. *Abdom. Imaging* 2013; 38: 1409–1414.
179. Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62 (6):1592-601. doi: 10.1002/art.27412.
180. Mazor-Dray E, Levy A, Schlaeffer F, et al: Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2009; 22: 124–128.
181. McAleer SJ, Loughlin KR. Nephrolithiasis and pregnancy. *Curr Opin Urol.* 2004 Mar;14 (2):123-7.
182. Meares EM. Urologic surgery during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1978;21:907-92.
183. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173 (02):590–596.
184. Minotti B, Treglia G, Pascale M, Ceruti S, Cantini L, Anselmi L, Saporito A. Prevalence of microhematuria in renal colic and urolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol.* 2020 Aug 8;20 (1):119.
185. Mittendorf R, Lain KY, Williams MA, Walker CK. 1996. Preeclampsia. A nested, case-control study of risk factors and their interactions. *The Journal of Reproductive Medicine* 41:491–496
186. Montan S. Increased risk in the elderly parturient. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19 (2):110–112.)

187. Moore A, Doull M, Grad R, et al: Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Can. Med. Assoc. J.* 2018; 190: E823.
188. Moran P, Lindheimer MD, Davison JM. The renal response to preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004;24: 588–95.
189. Morgagni JB. The seats and causes of diseases. London: A Millar; T Cadell & Johnson & Payne, 1769;2:428-429
190. Morgan S., Intravenous Paracetamol in Patients with Renal Colic., *Emerg Nurse J.*, 2011;18 (9) :22–25.
191. Motov S, Drapkin J, Butt M, Thorson A, Likourezos A, Flom P, Marshall J. Analgesic Administration for Patients with Renal Colic in the Emergency Department Before and After Implementation of an Opioid Reduction Initiative. *West J Emerg Med.* 2018 Nov;19 (6):1028-103).
192. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest.* 2009;136 (1):102–109.
193. Mutiso, S., & Sequeira, E. (2015). Symptomatic hydronephrosis in pregnancy: a case series and literature review. Is bigger always better? *Journal of obstetrics & gynaecology of Eastern and Central Africa*, 27, 15-19.
194. N’Gamba M, Lebdai S, Hasting C, Panayotopoulos P, Ammi M, Sentilhes L et al (2015) Acute renal colic during pregnancy: management and predictive factors. *Can J Urol* 22:7732–7738ha
195. Naseri M. Alterations of peripheral leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein in febrile urinary tract infection. *Iran J Kidney Dis.* 2008 Jul;2 (3):137-42.
196. Nel JT, Diedericks A, Joubert G, et al. A prospective clinical and urodynamic study of bladder function during and after pregnancy. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12 (1): 21–6.
197. Ngai HY, Salih HQ, Albeer A, Aghaways I, Buchholz N. Double-J ureteric stenting in pregnancy: A single-centre experience from Iraq. *Arab J Urol.* 2013;11 (2):148-151.
198. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al: Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2005; 40: 643–654.
199. Nicolle LE: Asymptomatic bacteriuria. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27: 90–96.
200. O. Silverberg, A. L. Park, E. Cohen, D. B. Fell, and J. G. Ray, “Premature Cardiac Disease and Death in Women Whose Infant Was Preterm and Small for Gestational Age,” *JAMA Cardiology*, vol. 3, no. 3, pp. 247–251, 2018.
201. O’Shaughnessy R, Weprin SA, Zuspan FP. Obstructive renal failure by an overdistended pregnant uterus. *Obstet Gynecol* 1980;55:247-249.
202. Onen A. An alternative hydronephrosis grading system to refine the criteria for exact severity of hydronephrosis and optimal treatment guidelines in neonates with primary UPJ-type hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* (2007) 3:200–5.
203. Opitz E. Die pyelonephritis gravidarum et puerperarum. *Z Geburtshilfe Gynaekol* 1905;55:209-294.
204. Ordon M, Dirk J, Slater J, Kroft J, Dixon S, Welk B. Incidence, Treatment, and Implications of Kidney Stones During Pregnancy: A Matched Population-Based Cohort Study. *J Endourol.* 2020 Feb;34 (2):215-221.
205. Oriji, P., Kiridi, E., & Abasi, I. (2022). Maternal hydronephrosis in normal pregnancy in Bayelsa state, South-South Nigeria. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 11 (3), 664-669.
206. Parulkar BG, Hopkins TB, Wollin MR, Howard PJ Jr, Lal A. Renal colic during pregnancy: a case for conservative treatment. *J Urol.* 1998 Feb;159 (2):365-8.
207. Patel SJ, Reede DL, Katz DS, Subramaniam R, Amorosa JK. Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. *Radiographics* 2007;27:1705–22.
208. Peake SL, Roxburg hHB, Langlois SL. Ultrasonic assessment of hydronephrosis of pregnancy. *Radiology.* 1983; 146: 167-170

209. Pearle MS, Pierce HL, Miller GL, Summa JA, Mutz JM, Petty BA et al (1998) Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi. *J Urol* 160:1260–1264
210. Peer A, Strauss S, Witz E, Manor H, Eidelman A. Use of percutaneous nephrostomy in hydronephrosis of pregnancy. *Eur J Radiol.* 1992 Oct;15 (3):220-3.
211. Peng X, Chuanquan T, Kunpeng W, Xiangbo W, Fang Y. Intracutaneous sterile water injection versus oral paracetamol for renal colic during pregnancy: a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol.* 2013;45:321–325.
212. Pljesa S. Moguće komplikacije terapije eritropoetinom kod bolesnika sa hronicnom bubreznom insuficijencijom [Possible complications of erythropoietin therapy in patients with chronic renal failure]. *Med Pregl.* 2004 May-Jun;57 (5-6):254-7. Serbian.
213. Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, Fontana D. Effectiveness of nifedipine and deflazacort in the management of distal ureter stones. *Urology.* 2000 Oct 1;56 (4):579-82.
214. Prakash J, Kumar H, Sinha DK, Kedalya PG, Pandey LK, Srivastava PK, et al. Acute renal failure in pregnancy in a developing country: Twenty years of experience. *Ren Fail.* 2006;28:309–13.
215. Prakash J, Niwas SS, Parekh A, Pandey LK, Sharatchandra L, Arora P, Mahapatra AK. Acute kidney injury in late pregnancy in developing countries. *Ren Fail.* 2010 Jan;32 (3):309-13.
216. Prakash Muthusami , Venkatesan Bhuvanewari, Sundararajan Elangovan, Lalgudi N Dorairajan, Ananthakrishnan Ramesh :The role of static magnetic resonance urography in the evaluation of obstructive uropathy . *Urology.* 2013 Mar;81 (3):623-7.
217. Puskar D, Balagović I, Filipović A, Knezović N, Kopjar M, Huis M, Gilja I. Symptomatic physiologic hydronephrosis in pregnancy: incidence, complications and treatment. *Eur Urol.* 2001 Mar;39 (3):260-3.
218. R. Madsen, “Agreement between the DAS28-CRP assessed with 3 and 4 variables in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents in the daily clinic,” *The Journal of Rheumatology*, vol. 40, no. 4, pp. 379–385, 2013.
219. R. Romero, J. Espinoza, L. F. Gonçalves, J. P. Kusanovic, L. A. Friel, and J. K. Nien, “Inflammation in preterm and term labour and delivery,” *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 11, no. 5, pp. 317–326, 2006.
220. Ramsey S, Robertson A, Ablett MJ, Meddings RN, Hollins GW, Little B. Evidence-based drainage of infected hydronephrosis secondary to ureteric calculi. *J Endourol* 2010; 24: 185-189.
221. Rana AM, Aquil S, Khawaja AM (2009) Semirigid ureteroscopy and pneumatic lithotripsy as definitive management of obstructive ureteral calculi during pregnancy. *Urology* 73:964–967
222. Rasmussen PE and Nielsen FR. Hydronephrosis during pregnancy: a literature survey. *European J Obstet, Gynecol Reprod Biol.* 1988;27 (3):249-259.
223. Rayer PFO. *Traite des maladies des reins.* Paris: JB Bailhere, 1839;1:47 + 506.
224. Regan J, Chambers F, Gorman W, MacSullivan R. Neonatal abstinence syndrome due to prolonged administration of fentanyl in pregnancy. *BJOG.* 2000;107 (4):570–2.
225. Rezavand N, Veisi F, Zangane M, Amini R, Almasi A. Association between Asymptomatic Bacteriuria and Pre-Eclampsia. *Glob J Health Sci.* 2015;8 (7):235-239. Published 2015 Dec 18.
226. Rhode Nielsen F, Rasmussen PE. Hydronephrosis during pregnancy: four cases of hydronephrosis causing symptoms during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988;27:245-248.
227. Rivera ME, Mcalvany KL, Brinton TS, et al. Anesthetic exposure in the treatment of symptomatic urinary calculi in pregnant women. *Urology.* 2014;84:1275–8.
228. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345 (19):1368–1377.
229. Romics I, Molnár DL, Timberg G, Mrklic B, Jelakovic B, Köszei G, Blaskó G. The effect of drotaverine hydrochloride in acute colicky pain caused by renal and ureteric stones. *BJU Int.* 2003 Jul;92 (1):92-6.
230. Rubi RA, Sala NL. Ureteral function in pregnant women. III: Effect of different positions and of fetal delivery upon ureteral tonus. *Am J Obstet Gynecol* 1968;101:230-237.

231. Sala NL, Rubí RA. Ureteral function in pregnant women. II. Ureteral contractility during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1967;99:228–236.
232. Saylam B. , Efesoy A. , Erdem E. Clinical Course of Pregnant Women with Maternal Hydronephrosis: Retrospective Clinical Study. *Duzce Medical Journal*. 2021; 23 (2): 170-173.
233. Seldin, Giebish The Kidney-Klahr S., Harris K. chapt.99, p. 3352, Raven Press Ltd., New York 2002
234. Semins J Michelle and Matlaga R Brian: Management of stone disease in pregnancy. *Curr. Opin. Urol*. 2010; 20: 174–177.
235. Serinken M, Karcioğlu O, Turkcuer I, Ozkan HI, Keysan MK, Bukiran A. Analysis of clinical and demographic characteristics of patients presenting with renal colic in the emergency department. *BMC Res Notes*. 2008;1:79.
236. **Shamsi U et al.** A multicentre matched case control. study of risk factors for preeclampsia in healthy women. in Pakistan. *BMC Womens Health*. **2010**; 10:14.
237. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Buras J, et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med*. 2006;34 (4):1025–1032.
238. Shaw GM, Malcoe LH, Swan SH, Cummins SK, Schulman J. Congenital cardiac anomalies relative to selected maternal exposures and conditions during early pregnancy. *Eur J Epidemiol*. 1992;8 (5):757–60.
239. Sheffield JS, Cunningham FG. Urinary tract infection in women. *Obstet Gynecol*. 2005 Nov;106 (5 Pt 1):1085-92.
240. Sloss WA, Solomkin M. Acute hydronephrosis of pregnancy. *J Urol* 1952;68:885-892.
241. Smail F and Vazquez J: Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019.
242. Somani, B.K., et al. Review on diagnosis and management of urolithiasis in pregnancy: an ESUT practical guide for urologists. *World J Urol*, 2017. 35: 1637.
243. Soma-Pillay P, Pattinson RC, Langa-Mlambo L, Nkosi BS, Macdonald AP. Maternal near miss and maternal death in the Pretoria Academic Complex, South Africa: A population-based study. *S Afr Med J*. 2015 Sep 21;105 (7):578-63.
244. Song SW, Kim K, Rhee JE, Lee JH, Seo GJ, Park HM. Butylscopolammonium bromide does not provide additional analgesia when combined with morphine and ketorolac for acute renal colic. *Emerg Med Australas*. 2012 Apr;24 (2):144-50.
245. Srirangam SJ, Hickerton B, Van Cleynenbreugel B. Management of urinary calculi in pregnancy: a review. *J Endourol*. 2008; 22: 867-875
246. Sriskandan S. Severe peripartum sepsis. *J R Coll Physicians Edinb*. 2011;41 (4):339–346.
247. Stothers L, Lee LM. Renal colic in pregnancy. *J Urol*. 1992 Nov;148 (5):1383-7.
248. Swartz A Mia, Lydon-Rochelle T Mona, Simon L David, et al: Admission for Nephrolithiasis in Pregnancy and Risk of Adverse Birth Outcomes. *Obstet. Gynecol*. 2007; 109: 1099–1104.
249. Sweet RL. Bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy. *Semin Perinatol* 1977;1:25–40.
250. Szopiński T, Keller E, Zát'ura F: Kidney ultrasound – what is important for a urologist? *J Ultrason* 2016; 16: 371–377.
251. Taylor AA, Davison JM. Albumin excretion in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177: 1559–60.
252. Teichman JM (2004) Clinical practice. Acute renal colic from ureteral calculus. *N Engl J Med*. 350:684–693
253. Thakur, A.P.S., Sharma, V., Ramasamy, V. et al. Management of ureteric stone in pregnancy: a review. *Afr J Urol* 26, 60 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12301-020-00070-5>
254. Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, et al. Tests in Prediction of Pre-eclampsia Severity Review Group. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2006;113:369–78
255. Theilen LH, Mellnick VM, Longman RE, Tuuli MG, Odibo AO, Macones GA, et al. Utility of magnetic resonance imaging for suspected appendicitis in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:345.e1–6.
256. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* (1999) 7 (2):169–77.

257. Tsai YL, Seow KM, Yieh CH, Chong KM, Hwang JL, Lin YH, Huang LW. Comparative study of conservative and surgical management for symptomatic moderate and severe hydronephrosis in pregnancy: a prospective randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86 (9):1047-50.
258. Tyloch JF, Woźniak MM, Wieczorek AP: Standards of the Polish Ultrasound Society – update. Ultrasound examination of the kidneys, ureters and urinary bladder. *J Ultrason* 2013; 13: 293–307.
259. Upadya M, Saneesh PJ. Anaesthesia for non-obstetric surgery during pregnancy. *Indian J Anaesth.* 2016 Apr;60 (4):234-41. doi: 10.4103/0019-5049.179445.
260. Utku C., Tuncer M., Narter F., Sabuncu K., Sarıca K: Ureteral Stent Use in Pregnant Women with Persistent Flank Pain: Our Clinical Experience, *South. Clin. Ist. Euras.* 2018;29 (4):285-289
261. Valovska M-TI, Pais VM. Contemporary best practice urolithiasis in pregnancy. *Ther Adv Urol.* 2018;10:127–38.
262. Van Wagenen G, Jenkins RH. An experimental examination of factors causing ureteral dilatation of pregnancy. *J Urol* 1939;42:1010-1020.
263. vanSonnenberg E, Casola G, Talner LB, Wittich GR, Varney RR, D’Agostino HB (1992) Symptomatic renal obstruction or urosepsis during pregnancy: treatment by sonographically guided percutaneous nephrostomy. *AJR Am J Roentgenol* 158:91–94
264. Venkatesh L, Hanumegowda RK. Acute Pyelonephritis - Correlation of Clinical Parameter with Radiological Imaging Abnormalities. *J Clin Diagn Res.* 2017 Jun;11 (6):TC15-TC18.
265. W. Pitiphat, M. W. Gillman, K. J. Joshipura, P. L. Williams, C. W. Douglass, and J. W. Rich-Edwards, “Plasma C-reactive protein in early pregnancy and preterm delivery,” *American Journal of Epidemiology*, vol. 162, no. 11, pp. 1108–1113, 2005.
266. Wadasinghe SU, Metcalf L, Metcalf P, Perry D. Maternal physiologic renal pelvis dilatation in pregnancy: sonographic reference data. *J Ultrasound Med.* Dec 2016; 35:2659.
267. Wadasinghe, S.U., Metcalf, L., Metcalf, P. and Perry, D. (2016), Maternal Physiologic Renal Pelvis Dilatation in Pregnancy. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 35: 2659-2664.
268. Walls J., Buerkert J. E., Purkerson M. L., Klahr S. Nature of the acidifying defect after the relief of ureteral obstruction. *Kidney International.* 1975;7 (5):304–316.
269. Walsh P.C., Retnik A.B., Vaughan E.D., Wein A.J., *Campbell's Urology*. 11th Ed. Philadelphia: WB Saunders;. Pathophysiology of urinary tract obstruction; pp.1087.
270. Wanner C, Luscher TF, Schollmeyer P, Vetter W. Unilateral hydronephrosis and hypertension: cause or coincidence? *Nephron.* 1987;45:236–41.
271. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK; Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol.* 2005 Jun;15 (6):1234-40.
272. Whalley PJ, Cunningham FG. Short-term versus continuous antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977; 49 (3):262–5.
273. White J, Ory J, Lantz Powers AG, Ordon M, Kroft J, Cox A. Urological issues in pregnancy: A review for urologists. *Can Urol Assoc J.* 2020;14 (10):352-357.
274. White WM, Johnson EB, Zite NB, Beddies J, Krambeck AE, Hyams E, et al. Predictive value of current imaging modalities for the detection of urolithiasis during pregnancy: a multicenter, longitudinal study. *J Urol.* 2013; 189: 931-934.
275. White WM, Zite NB, Gash J, et al. Low-dose computed tomography for evaluation of flank pain in the pregnant population. *J Endourol.* 2007;21:1255–1260.
276. White, W.M., et al. Predictive value of current imaging modalities for the detection of urolithiasis during pregnancy: a multicenter, longitudinal study. *J Urol*, 2013. 189: 931.
277. Wiles, K.; Bramham, K.; Seed, P.T.; Nelson-Piercy, C.; Lightstone, L.; Chappell, L.C. Serum Creatinine in Pregnancy: A Systematic Review. *Kidney Int. Rep.* 2019, 4, 408–419.
278. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Mar;210 (3):219.e1-6.
279. Wing DA, Park AS, Debuque L, et al. Limited clinical utility of blood and urine cultures in the treatment of acute pyelonephritis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182 (6):1437–40

280. Y. Ginsberg, N. Khatib, Z. Weiner, and R. Beloosesky, "Maternal Inflammation, Fetal Brain Implications and Suggested Neuroprotection: A Summary of 10 Years of Research in Animal Models," *Rambam Maimonides Medical Journal*, vol. 8, no. 2, p. e0028, 2017.
281. Y. Sorokin, R. Romero, L. Mele et al., "Maternal serum interleukin-6, C-reactive protein, and matrix metalloproteinase-9 concentrations as risk factors for preterm birth <32 weeks and adverse neonatal outcomes," *American Journal of Perinatology*, vol. 27, no. 8, pp. 631–640, 2005.
282. Yan L, Jin Y, Hang H, et al: The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e12192– e12192.
283. Yencilek F, Aktas C, Goktas C, Yilmaz C, Yilmaz U, Sarica K. Role of papaverine hydrochloride administration in patients with intractable renal colic: randomized prospective trial. *Urology*. 2008 Nov;72 (5):987-90.
284. Young, Paul J, and Rinaldo Bellomo. "Fever in sepsis: is it cool to be hot?." *Critical care (London, England)* vol. 18,1 109. 13 Feb. 2014,
285. Zalmanovici Trestioreanu, Anca et al. "Antibiotics for asymptomatic bacteriuria." *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. 4,4 CD009534. 8 Apr. 2015.
286. Zwergel T, Lindenmeir T and Wullich B. Management of acute hydronephrosis in pregnancy by ureteral stenting. *European Urology*. 1996;29 (3):292-297.