

ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫЙ РЕФЛЮКС У ДЕТЕЙ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

VESICoureTERAL REFLUX: PRESENTATION, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

M. Umalatoва
G. Leftov
B. Mahachev

Summary. Vesicoureteral reflux (VUR) is a pediatric problem affecting 1% to 3% of population. The goal of VUR treatment is to prevent the occurrence of febrile urinary tract infections (UTI) and formation of renal scars. The treatment approach should be adapted individually and weighted against the risk which is influenced by the presentation age, sex, history of pyelonephritis and renal damage, grade of reflux, bladder bowel dysfunction, and circumcision status.

Keywords: Vesicoureteral reflux, treatment, urinary tract infection, risk factors.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) представляет собой заброс мочи в мочеточник или почки в процессе наполнения и/или опорожнения мочевого пузыря и в настоящее время остается одной из наиболее распространенных урологических проблем у детей, распространенность которой варьирует по разным данным от 0,5% до 3% [1], причем у девочек встречается в 4 раза чаще, чем у мальчиков.

Очень часто наличие ПМР приводит к развитию инфекций мочевыводящих путей (ИМВП), рефлекс-нефропатий, пиелонефрита, хронической почечной недостаточности, уросепсису и других заболеваний. В когортах детей с такими заболеваниями распространенность ПМР значительно выше [2, 3]. Так, например, у детей с ИМВП распространенность ПМР составляет 30–40% [4].

ПМР может подвергаться спонтанному регрессу в результате улучшения функции мочеточниково-пузырного соединения на фоне роста организма и удлинения интравезикальной части мочеточника и улучшения антирефлюксного механизма, а также за счет стабилизации

Умалатова Мадина Исмаиловна
ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
umalat2006@yandex.ru

Лефитов Гаджи Муталибович
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
ped-neonat@yandex.ru

Махачев Башир Магомедович
ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Bashir-56@mail.ru

Аннотация. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) — распространенная проблема в педиатрии, охватывающая 1–3% популяции. Основная цель лечения ПМР заключается в профилактике фебрильных инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) и повреждения ткани почек. Подход к лечению должен быть индивидуальным в зависимости от степени риска, на который влияют возраст проявления заболевания, пол, наличие пиелонефрита и повреждения почек в анамнезе, нарушение функции мочевого пузыря и выполнение обрезания крайней плоти.

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, лечение, инфекция мочевыводящих путей, факторы риска.

работы мочевого пузыря [5]. Частота спонтанного выздоровления зависит не только от степени выраженности рефлюкса, но также и от симптомов, возраста и пола пациента, стороны поражения и наличия дисфункции нижних отделов мочевыводящих путей [6].

Патофизиология ПМР до конца не изучена. В настоящее время большое внимание уделяют генетической теории, т.е. относят его к врожденным заболеваниям [7]. Помимо генетической предрасположенности предполагают, что фактором, способствующим развитию ПМР является незрелость мочевого пузыря, а также механизмов, которые контролируют его работу.

Для классификации степени тяжести ПМР самой распространенной является пятиступенчатая классификация, которая была разработана Международным комитетом по изучению ПМР:

I ст. — мочеточник контрастируется, но не расширен;

II ст. — контрастируется мочеточник, лоханка и чашечки почки без дилатации;

III ст.— незначительная дилатация мочеточника, лоханки, чашечек почки с минимальным округлением сводов;

IV ст.— умеренная извилистость мочеточника и дилатация лоханки и чашечек почки;

V ст.— значительная дилатация мочеточника, лоханки, чашечек почки; уменьшение папиллярных углублений; извитость мочеточника

Для диагностики ПМР используют микционную уретроцистографию, ультразвуковое исследование верхних мочевых путей, нефросцинтиграфию, эндоскопию, МРТ и др. в зависимости от имеющихся показаний.

Основная цель при лечении пациента с ПМР — профилактика ИМВП и связанного с ней повреждения почечной ткани [8]. В связи с тем, что спектр нарушений, вызывающих ПМР, достаточно широк, разработаны различные лечебные подходы от консервативного наблюдения до хирургического лечения рефлюкса. Накопление данных о патофизиологии ПМР и рефлюксной нефропатии привело к значительному ограничению показаний к хирургическому вмешательству. Традиционно, варианты лечения включают консервативное лечение с длительной антибиотикопрофилактикой, а также открытое хирургическое вмешательство для коррекции рефлюкса. Открытая хирургическая операция является инвазивной и травматичной процедурой. Несмотря на высокую частоту успешных результатов хирургического лечения, достигающих более 90%, техника интравезикальной имплантации подразумевает разрез брюшной стенки и активную ретракцию мочевого пузыря. Кроме того, в послеоперационном периоде требуется катетеризация мочеточника, что связано с болезненностью и длительной госпитализацией [9].

Для определенной категории пациентов возможна наблюдательная тактика, при условии высокого уровня комплаенса родителей и возможности быстрого обращения за медицинской помощью при появлении обострения ИМВП, сопровождающейся повышением температуры тела. Исследования демонстрируют значительное снижение повреждения почек при раннем назначении антибиотикотерапии при возникновении пиелонефрита [10].

Постоянная антибиотикопрофилактика (ПАБП) — традиционный метод лечения ПМР на начальных этапах [11]. В пользу применения ПАБП говорят данные о высокой частоте спонтанного разрешения ПМР в течение первых 4–5 лет жизни (80% при ПМР III ст., 30–50% при ПМР III–IV степени). Вероятность разрешения состояния на фоне роста и анатомического развития наиболее

высока именно в этот период [6]. При отсутствии ИМВП и аномалий нижних отделов МВП повреждение почек при ПМР маловероятно. Кроме того, не существует данных, указывающих на повышение артериального давления, развитие почечной недостаточности или возникновение проблем во время беременности при небольшой выраженности склероза ткани почек [12].

Решение о тактике лечения следует принимать на основании оценки факторов риска ИМВП, таких как малый возраст, ПМР высокой степени, наличие патологии нижних отделов мочевыводящих путей, пола, выполнение обрезания у мальчиков. У детей с ПМР высокой степени повышается риск склероза почек после ИМВП с фебрилитетом, вероятность спонтанного регресса ПМР невысока [6, 13].

В настоящее время проведено несколько исследований эффективности профилактического назначения антибиотикотерапии при рецидивирующей инфекции МВП у детей, однако полученные результаты противоречивы [14–17]. Ранние исследования ПАБП демонстрировали снижение риска ИМВП с фебрильными проявлениями. В то же время результаты современных исследований ставят полученные ранее данные под сомнения и поднимают вопрос о развитии антибиотикорезистентности.

Опубликованное в 2010 году Шведское исследование рефлюкса свидетельствует в пользу антибиотикопрофилактики у пациентов с МПР. В ходе исследования проводилось сравнение профилактического назначения антибиотиков, эндоскопического лечения и наблюдательной тактики у 203 детей в возрасте 1–2 года с ПМР III или IV степени. Частота возникновения новых случаев ИМВП с лихорадкой в группе антибиотикопрофилактики была значительно ниже, чем у пациентов, не получавших антибиотикопрофилактики. Профилактическое назначение антибиотиков также позволяло снизить вероятность склероза почек у девочек в течение 2 лет наблюдения. Новые повреждения почек регистрировались у 18% девочек при наблюдательной тактике, у 12% при эндоскопическом лечении и у 6% при антибиотикопрофилактике ($p=0,11$). Влияния на частоту рецидивов ИМВП или повреждение почек у мальчиков обнаружено не было [14]. Исследователи пришли к выводу, что решение о выборе метода лечения должно приниматься после оценки индивидуального риска.

В ходе исследования PREVENT детей случайным образом распределили в группу лечения триметопримом-сульфаметоксазолом и плацебо. Исследователи обнаружили снижение частоты возникновения ИМВП на 6% на фоне проведения антибиотикопрофилактики (13% по сравнению с 19% в группе плацебо), было сделано заключение об ограниченном эффекте антибиотикопрофилактики [15].

Результаты исследования RIVUR свидетельствуют в пользу применения антибиотикопрофилактики по сравнению с наблюдением. В ходе этого многоцентрового исследования у 607 детей в возрасте от 7 до 21 месяца с ПМР I–IV степени проводилось сравнение антибиотикопрофилактики триметопримом-сульфаметоксазолом или плацебо. Через 2 года наблюдения риск рецидива ИМПВ в группе антибиотикопрофилактики снизился на 50%. Лечение снижало риск на 79% у детей с дисфункцией мочевого пузыря и на 39% у детей с фебрильной ИМВП. Отмечалось увеличение резистентности к антибиотикам в группе лечения по сравнению с плацебо (63% по сравнению с 9%, $p < 0,001$). Кроме того, при проведении скинтиграфии почек исходно и через 1 и 2 года наблюдения не было обнаружено статистически значимых различий по степени склероза почек между группами (4% по сравнению с 4%) [16, 17].

Результаты современных мета-анализов эффективности антибиотикопрофилактики у детей с ПМР демонстрируют снижение риска рецидива ИМПВ у детей, получающих антибиотикопрофилактику при отсутствии различий по степени выраженности склероза почек, что ранее было продемонстрировано в анализе, проведенном H-HS Wang с соавт. При возникновении ИМВП на фоне антибиотикопрофилактики отмечалось повышение риска инфицирования антибиотик-резистентными микроорганизмами [18].

В настоящее время предпочтительными препаратами для антибиотикопрофилактики считают нитрофурантоины, триметоприм/сульфаметоксазол и цефалоспорины, однако терапию следует назначать с учетом местных особенностей резистентности флоры.

Таким образом, на основании имеющихся данных в первые годы жизни рекомендуется проводить антибиотикопрофилактику, особенно у детей с высокой степенью ПМР (степень III–IV), которые не ходят самостоятельно в туалет, а также при наличии дисфункции нижних отделов МВП/дисфункции мочевого пузыря [19, 20].

Оптимальная продолжительность антибиотикопрофилактики при отсутствии симптомов является предметом споров. Предлагается ежегодно проводить контрольную цистоуретерограмму. При отсутствии ПМР через год лечения профилактический прием антибиотиков можно отменять. При возникновении инфекций на фоне антибиотикопрофилактики следует предпринять попытку хирургического лечения.

У мальчиков риск ИМВП значительно снижается после 1 года жизни, что позволяет обсуждать отмену антибиотикопрофилактики, особенно у пациентов

с обрезанием и низким уровнем рефлюкса и нормальным состоянием паренхимы почек при скинтиграфии. У девочек риск остается достаточно высоким, поэтому прекращение антибиотикопрофилактики можно рассматривать при сохранении низкого уровня рефлюкса и нормальной паренхиме почек. В случае повреждения паренхимы или сохранении высокого уровня рефлюкса следует рассматривать возможность хирургического лечения.

Целью любого вида лечения ПМР является профилактика повреждения паренхимы почек или его прогрессирования. В настоящее время в качестве хирургических методов доступны открытые операции, лапароскопические/робот-ассистированные операции. Принятие решения о хирургическом лечении основывается на оценке степени ПМР, пола, возраста и степени имеющегося повреждения паренхимы почек.

Эндоскопическое введение объемообразующего препарата может являться альтернативой постоянной антибиотикопрофилактики и открытой хирургической операции. В последние два десятилетия успешно применяют микросферы декстраномера-гиалуроновой кислоты (Deflux, Dexell). Также применяют полиакрилатный полиспиртовой кополимер (Vantris). Процедура заключается во введении объемообразующего препарата в интрамуральную часть мочеточника под слизистую оболочку с помощью цистоскопа. Со временем препарат подвергается разрушению и замещению коллагеновым матриксом. Такое контролируемое ятрогенное склерозирование обеспечивает терапевтический эффект [21].

Систематический обзор 63 исследований, включавших в общей сложности 5527 пациентов, опубликованный J.S. Elder с соавт. в 2006 году, продемонстрировал устранение рефлюкса в 78,5% мочеточников при ПМР I и II степени, в 72% мочеточников при III степени рефлюкса, в 63% мочеточников при IV степени рефлюкса и в 51% мочеточников при рефлюксе V степени после однократной инъекции [22].

В более современном систематическом обзоре эффективности трансуретральных инъекций объемообразующих препаратов общая частота устранения рефлюкса составила 71,4–82,5% в зависимости от процедуры [23].

Роль эндоскопического лечения в качестве терапии первого ряда вместо профилактического назначения антибиотикотерапии остается противоречивой. Простой и минимально инвазивный подход, обеспечивающий достаточно высокий процент успешного лечения является хорошей альтернативой профилактическому назна-

чению антибиотиков и хирургической реимплантации в отдельных группах пациентов с ПМР.

Внедрение минимальноинвазивных процедур привело к значительному изменению стратегии лечения ПМР. В настоящее время описаны эндоскопические техники, включая введение объемообразующих веществ, а также лапароскопические техники реимплантации мочеточника. Лапароскопический подход позволяет снизить вы-

раженность болевого синдрома в послеоперационном периоде, улучшает косметический результат и снижает продолжительность пребывания в стационаре [9].

Таким образом, в настоящее время достигнуты большие исследования в лечении ПМР, однако требуется проведение дальнейших исследований для разработки алгоритмов диагностических и лечебных мероприятий у данной категории детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батаева Е. П., Левченко Н. В., Зеленева А. Ю., Калинина Л. Р. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей. Забайкальский медицинский журнал. — 2015. — № 3. — С. 38–41.
2. Захарова И. Н., Османов И. М., Мумладзе Э. Б. и др. Инфекция мочевых путей у детей: что нужно знать педиатру и нефрологу. Медицинский совет. — 2015. — № 14. — С. 114–118.
3. Комарова А. А., Китаева Ю. Ю., Антонова И. В. и др. Аномалии органов мочевой системы у детей как предиктор развития хронического пиелонефрита. Медицина и образование в Сибири. 2015. № 5. С. 36.
4. Lebowitz RL. The detection and characterization of vesicoureteral reflux in the child. J Urol 1992;148(5 Pt 2):1640–2.
5. Fanos V, Cataldi L. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. Lancet 2004;364:1720–1722.
6. Estrada Jr CR, Passerotti CC, Graham DA, et al. Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children. J Urol 2009;182:1535–41.
7. Зайкова Н. М., Дан-Думитру Д., Сакарэ В. и др. Роль полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом в прогрессировании рефлюкс-нефропатии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. Т. 60. № 4. С. 203–204.
8. Добросельский М. В., Чепурной Г. И., Коган М. И., Сизонов В. В. Современные подходы к лечению пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей (обзор литературы). Медицинский вестник Юга России. 2014. № 1. С. 23–27.
9. Yeung CK, Chowdhary SK, Sreedhar B. Minimally Invasive Management for Vesicoureteral Reflux in Infants and Young Children. Clin Perinatol. 2017;44(4):835–849.
10. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, et al. Early antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract infection and renal scarring. JAMA Pediatr 2016;170:848–54.
11. Захарова И. Н., Османов И. М., Мачнева Е. Б. и др. Лечение и профилактика инфекций мочевых путей у детей: обзор ведущих рекомендаций европейских экспертов. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017. № 1. С. 10–16.
12. Oberson C, Boubaker A, Ramseyer P, Meyrat BJ, Frey P. Endoscopic and surgical treatment of vesico-ureteral reflux in children. Comparative long-term follow-up. Swiss Med Wkly 2007;137: 471–5.
13. Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. J Urol 2007;178:647–51, discussion 50–1.
14. Brandstrom P, Esbjorner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. J Urol 2010;184:286–91.
15. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. N Engl J Med 2009;361: 1748–59.
16. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. N Engl J Med 2014;370: 2367–76.
17. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, et al. Renal scarring in the randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR) trial. Clin J Am Soc Nephrol 2016;11:54–61.
18. Wang H-HS, Gbadegesin RA, Foreman JW, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. J Urol 2015;193:963–9.
19. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS, et al. Summary of the AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol 2010;184:1134–44.
20. Tekgül S, Kocvara R, Nijman JM, et al. EAU guidelines on pediatric urology 2017. <http://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/>.
21. de Bessa Jr J, de Carvalho Mrad FC, Mendes EF, et al. Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux. J Urol 2015;193(5 Suppl):1772–7.
22. Elder JS, Diaz M, Caldame AA, et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. J Urol 2006;175:716–22.
23. Yap T-L, Chen Y, Nah SA, Ong CCP, Jacobsen A, Low Y. STING versus HIT technique of endoscopic treatment for vesicoureteral reflux: a systematic review and meta-analysis. J Pediatr Surg 2016;51: 2015–2.

© Умалатова Мадина Исмаиловна (umalat2006@yandex.ru),

Лефитов Гаджи Муталибович (ped-neonat@yandex.ru), Махачев Башир Магомедович (Bashir-56@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»