ISSN 1561-6274. Нефрология. 1999. Том 3. № 2.

© Э.Либерман, 1999
УДК 616.617/.62-008.17-053.13/.8

*Э.Либерман*

# ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫЙ РЕФЛЮКС: ОТ ВНУТРИУТРОБНОГО ПЕРИОДА ДО ВЗРОСЛОГО ВОЗРАСТА

*E. Liberman*

# VESICOURETERIC REFLUX: IN UTERO TO ADULTHOOD

Медицинский факультет Южно-Калифорнийского университета, г. Лос-Анджелес, Калифорния, США

**Ключевые слова**: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия.
**Key words:** vesicoureteric reflux, reflux-nephropathy.

Успехи в изучении рефлюксов в течение последних 30 лет связаны с выявлением аномалий почек плода с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) [4, 7, 10, 12, 19], описанием в общих чертах происхождения пузырно-мочеточниковых рефлюксов (ПМР) [9], определением взаимосвязи между длительностью рефлюкса и процессами рубцевания в мочевыделительной системе [23], описанием морфологической картины склерозированных почек [3,6] и данными об эволюции рефлюкса с детского до взрослого возраста [24] при особом внимании к пренатальному периоду [18,20].

В настоящем обзоре сделана попытка представить данные, интересные прежде всего для клинической практики. Она основана как на изучении материалов публикаций, так и более чем на тридцатилетнем личном клиническом опыте, приобретенном автором в Южно-Калифорнийском университете. Именно с позиций такого опыта рассматриваются сведения и противоречия в проблеме ПМР. Эта статья ограничивается данными о первичном необструктивном рефлюксе. Данные о структурных аномалиях не вошли в представленный обзор.

## УЗИ И АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Внедрение в практику и широкое использование ультразвукового метода исследования беременных облегчило раннее выявление аномалий развития почек плода. Почки и мочевой пузырь визуализируются при УЗИ с 16—17-й недели гестации. Неправильная трактовка результатов, полученных на таких сроках беременности, объясняется использованием устаревшего оборудования, недостаточным опытом исследователя и недоразвитием мочевыводящих путей плода. Во избежание ошибок, которые могут дорого стоить как с финансовой стороны , так и в отношении здоровья беременных, врачи УЗИ и акушеры-гинекологи должны иметь достаточный опыт. УЗИ беременных , несмотря на потенциальные ошибки, наиболее информативно в отношении выявления структурных аномалий развития, которые могут сочетаться с рефлюксом. Однако с помощью УЗИ определяют только вторичные по отношению к обструкции изменения вышележащих отделов мочевыводящих путей. Дисплазия развивается, если обструкция появляется до 20-й недели гестации. Возникновение обструкции мочевыводящих путей плода после 20-й недели беременности приводит к аномалиям развития паренхимы, включая мультикистоз (обычно односторонний) и наследственные формы поликистозной болезни. Тяжелые нарушения почек связаны с маловодием, которое часто сочетается с гипоплазией легких. Обструкция, развивающаяся после 20-й недели гестации, может также привести к гидронефрозу с развитием нефросклероза или без него. В течение последних 20 лет стратегия коррекции аномалий развития плода изменилась. Изначально попытки внутриутробного вмешательства при обструктивных изменениях мочеточников часто приводили к почечной недостаточности из-за необратимых повреждений почек [12]. В дальнейшем постнатальная смертность вследствие тяжелой гипоплазии легких предопределила изменение подхода. В последнее время вопрос о внутриутробном вмешательстве обсуждается только в редких случаях легко корригируемых изменений, приводящих к развитию гидронефроза. Наиболее частой причиной развития гидронефроза в этой группе больных являются задние уретральные клапаны. Тяжелые клапанные аномалии сочетаются с маловодием и повреждением вышележащих отделов мочевыводящего тракта плода. Уменьшение степени обструкции должно в теории замедлять прогрессирование повреждений почек. В настоящее время остается проблема дифференцирования задних уретральных клапанов от prune belly syndrome,

который часто сочетается с тяжелыми изменениями уретры у новорожденных мальчиков [19].

Оценка выраженности гидронефроза у плода оставалась неточной до введения классификации A. Grignon и соавт. в 1986 г. [13]. Эта классификация основана на: 1) выраженности дилатации чашечек; 2) размерах лоханки; 3) наличии или отсутствии атрофии кортикальной части паренхимы почек у плода в возрасте менее 20 нед (рис. 1).

После того как была принята классификация, появилась необходимость оценки значимости антенатальной дилатации лоханки. Соотношение нарушений у плодов мужского и женского пола составило приблизительно 4:1, а у детей старшего возраста рефлюкс встречается чаще у девочек.

G. Walsh, P.A. Dubbins [25] в 1996 г. при обследовании с помощью УЗИ женщин с 18-недельной беременностью выявили дилатацию почечных лоханок (ДПЛ) плодов в 75 случаях. Из этой группы при умеренной или тяжелой дилатации (более 15 мм) в антенатальном периоде у 6 детей (17%) был выявлен ПМР, а у 22 — не было ни ПМР, ни обструктивных изменений. В 1997 г. N.G. Anderson и соавт. [1] доложили результаты проспективного исследования, целью которого являлось определение взаимосвязи дилатации лоханок у плода с развитием ПМР у детей. Авторы уменьшили критерий дилатации лоханки с 10—15 мм до 4 мм. Получены следующие результаты : в 426 случаях имело место расширение лоханок, из них у 326 в постнатальном периоде выполнено УЗИ, 264 — цистоуретрография. У 33 детей обнаружен первичный ПМР и у 5 — вторичный (сочетающийся с аномалиями развития). Таким образом, только в 38 случаях из 426 (15%) дилатация лоханки у плода впоследствии — после рождения ребенка — оказалась связанной с ПМР. Следовательно, прогноз развития ПМР у детей с указанием в анамнезе на дилатацию лоханок в пренатальном периоде остается не ясным. К сожалению, к настоящему времени нет долгосрочных (более 5 лет) исследований данного вопроса на большом статистическом материале.

Современная клиническая тактика по выявлению и ведению ПМР включает: УЗИ новорожденного на 2—3-й день жизни, если во внутриутробном периоде имела место дилатация лоханок; проведение профилактической терапии уроантисептиками всем детям с подозрением на ПМР, особенно если выполнялась цистоуретрография; а также УЗИ в 3 мес и 1 год, если были найдены изменения вышележащих отделов мочевыводящего тракта. Необходимость выполнения УЗИ через год определяется вариабельностью изменений в течение первых 12 мес жизни. Помимо этого, показано проведение соответствующей терапии уроантисептиками всем до самостоятельного исчезновения рефлюкса или успешного хирургического лечения. Таким образом, основной стратегической задачей курации пациентов с расширением лоханок во внутриутробном периоде является предотвращение развития инфекции мочевыводящих путей и прогрессирования почечной недостаточности.

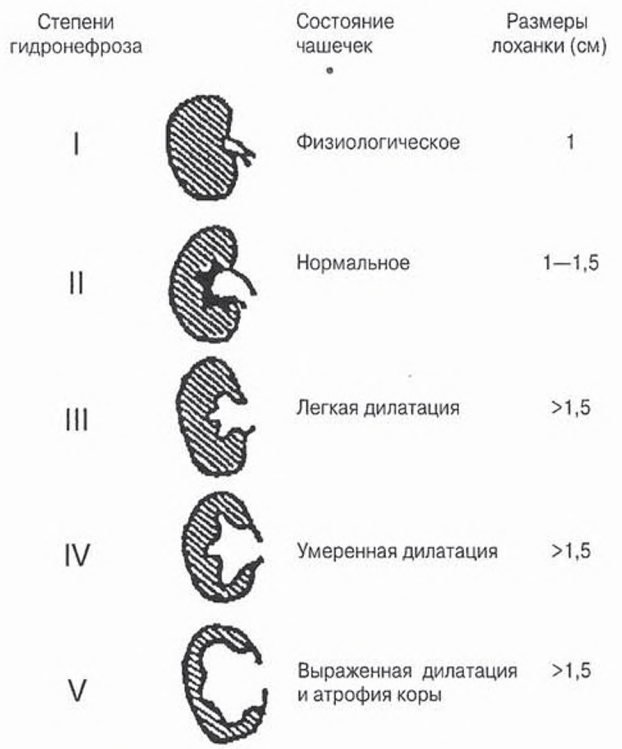


Рис. 1. Степени гидронефроза плода (I—V).

## ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫЙ РЕФЛЮКС У ДЕТЕЙ

Под рефлюксом понимают ретроградный ток мочи в один или оба мочеточника с или без «заброса» мочи в почки. С 1985 г. используется международная классификация рефлюкса [15], представленная на рис. 2. I степень — «заброс» мочи только в мочеточник; II степень — «заброс» мочи в мочеточник, лоханки и чашечки без их расширения и деформации чашечек; III степень — небольшая или умеренная дилатация и/или извилистость мочеточника, небольшое или умеренное расширение лоханки в сочетании с легким сглаживанием сводов чашечек; IV степень — умеренная дилатация и/или извилистость мочеточника, умеренное расширение лоханки и чашечек; полная облитерация острого угла сводов, но сохранность папиллярных вдавлений в большинстве чашечек; V степень — выраженная дилатация мочеточников, лоханок и чашечек, папиллярные вдавления в большинстве чашечек не визуализируются. С 1975 г. стали употреблять термин рефлюксная нефропатия (РН), сменивший понятие хронического атро-

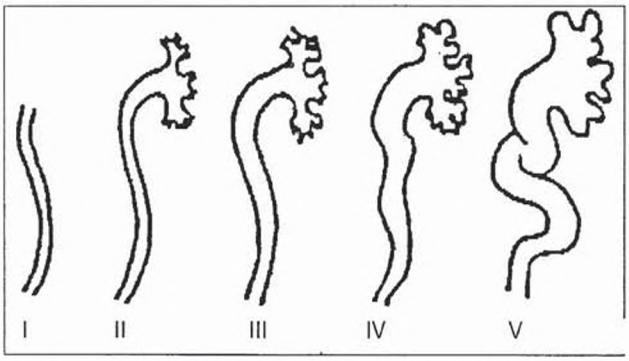


Рис. 2. Международная классификация рефлюкса (I—V степени).

фического пиелонефрита [14]. Под рефлюксной нефропатией исходно понимали состояние, обычно связанное с ПМР, дебютирующее в первые 5 лет жизни и характеризующееся развитием больших полей фиброза в почках (часто биполярного; рис. 3). На рис. 3 представлена схема мочеточнико-лоханочного и внутрипочечного (из лоханки в почечную паренхиму) рефлюксов. Внутрипочечный рефлюкс, называемый также пиелотубулярным обратным током , рассматривают как один из основных факторов, способствующих развитию склероза. Возникновение биполярного склероза у детей с РН объясняется также анатомическими особенностями сосочков (рис. 4). Комплексные или составные сосочки, изображенные слева, находятся в области полюсов почек (см. рис. 4). Они имеют множественные каналы в центральной вогнутой части сосочка, по которым возможен как физиологический, так и обратный ток мочи. Эти каналы, известные также как протоки Беллини, широко раскрыты в центральной части сложного сосочка. Напротив, простые сосочки, локализующиеся вдоль центральной части лоханки, благодаря конической форме и щелевидным протокам Беллини, являются барьером для ретроградного тока мочи. Указанная анатомическая особенность сосочков считается одним из основных факторов риска развития нефросклероза наряду с недоразвитием почек.

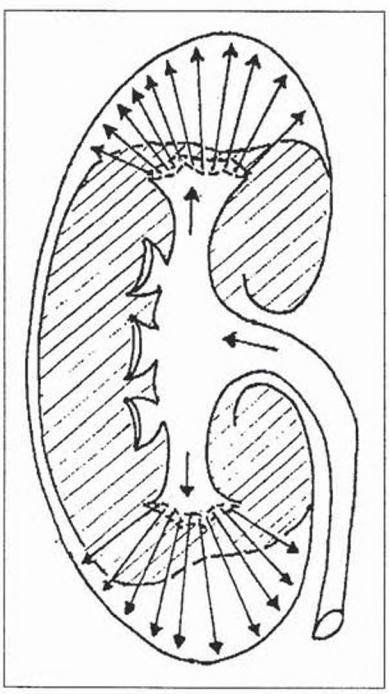

Рис. 3. Схема мочеточнико-лоханочного и внутрипочечного рефлюксов (стрелками обозначен заброс мочи).

### НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РЕФЛЮКС

В литературе описаны семьи, в которых рефлюкс различных степеней тяжести встречался в нескольких поколениях. R.R. Bailey и соавт. [2] описали австралийскую семью, где рефлюкс был выявлен в трех поколениях. Как показано на рис. 5, у мужчины 31 года имели место рефлюксная нефропатия и хроническая почечная недостаточность (ХПН), как и у его 7-летнего сына. Поскольку генетическое исследование не проводилось, все выводы могут быть не вполне корректными. Еще одна работа, посвященная вопросу наследственности [8], охватывает два поколения. В этом исследовании показано, что у сибсов рефлюкс встречается в 10—20 раз чаще, чем в популяции. Среди родителей у 7 матерей из 183 и у 2 отцов из 181 выявлен нефросклероз. Авторы заключили, что наследование — полигенное. Другие работы направлены в основном на изучение наследования рефлюксов у сибсов [5,21]. L.P. Conolly и соавт. [5] исследовали 108 сибсов с латентным ПМР и разделили их по выраженности изменений и одно- и двусторонности поражения. Через 4 года зафиксировано следующее: у 57 больных рефлюкс скорригирован медикаментозно, 43 — продолжено консервативное лечение и 8 — перенесли пластику мочеточника. Авторы отметили, что «с вероятностью излечения не коррелировали ни вовлечение одного или двух мочеточников, ни возраст, в котором был диагностирован рефлюкс». В литературе, посвященной рефлюксам, «красной нитью» проходит мысль о необходимости профилактики инфицирования детей с ПМР во избежание заболеваемости и повреждения почек. В течение последних 40 лет J.M. Smellie и соавт. [24], J. Winberg [26],

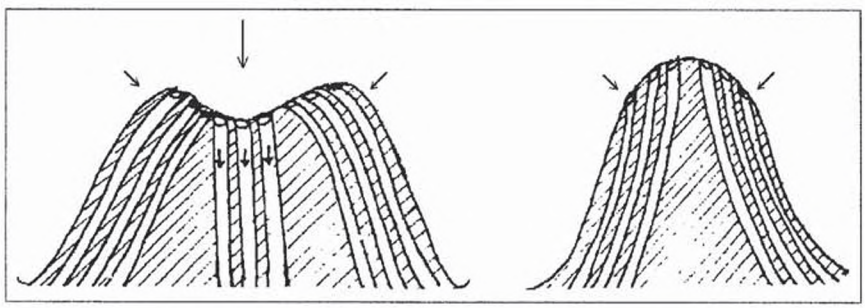

Рис. 4. Схема развития биполярного нефросклероза при РН (стрелками обозначены протоки Беллини).

P.G.Rensley и соавт. [22] и некоторые другие авторы являются пионерами в изучении неосложненного ПМР. D. Edwards и соавт. [9] описали необструктивный ПМР у детей с впервые выявленным рефлюксом после перенесенной инфекции мочевыводящих путей. На 75 детей (в возрасте от 3 нед до 12 лет) приходился 121 случай рефлюкса в мочеточники и в девяти случаях имели место признаки нефросклероза. Наблюдение продолжалось от 7 до 15 лет. За это время рефлюкс спонтанно разрешился у 53 больных; также у 53 — инфекционный процесс в мочевыделительной системе не рецидивировал на фоне профилактической терапии уроантисептиками и у 22 — было одно или больше обострений. У 16 детей рефлюкс сохранялся. Более высокая степень рефлюкса в начале наблюдения увеличивала вероятность персистенции. Рост почек наблюдался даже там, где исходно имел место нефросклероз, но области склерозирования расширялись несмотря на тщательное наблюдение и лечение. J. Winberg [26] подчеркнул риск развития нефросклероза, если инфекция мочевыводящих путей остается нелеченой. Работы P.G. Rensley и соавт. [22], посвященные патогенезу склерозирования почек у экспериментальных животных, усилили интерес к инфекции, связанной с рефлюксом, как к основной причине развития нефросклероза.

J.M. Smellie и соавт. [23] в 1975 г. описали взаимосвязь рефлюкса и склерозирования. Выраженность внутрилоханочного давления, измеренного ретроградно, привела к заключению о том, что рефлюкс является важным фактором, способствующим гибели почек (рис. 6, г). Эти изменения являются наиболее далеко зашедшими проявлениями рефлюксной нефропатии.

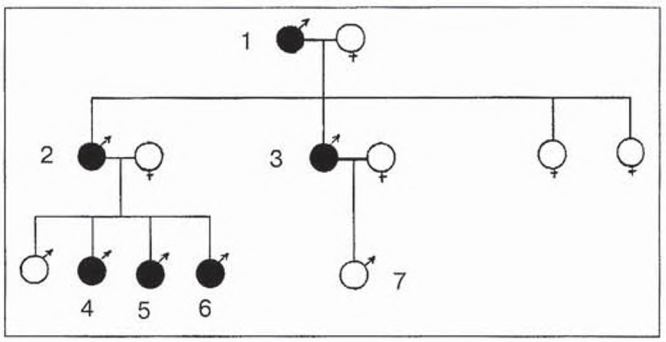


Рис. 5. Родословная семьи с рефлюксной нефропатией.

1 — заболевание почек, выявленное в 50-летнем возрасте; 2 — рефлюкс-нефропатия и ХПН в возрасте 31 года; 3 — рефлюкс-нефропатия в возрасте 29 лет; 4 — рефлюкс-нефропатия и ХПН в возрасте 7 лет; 5 — рефлюкс-нефропатия в возрасте 3 лет; 6 — двусторонний выраженный пузырно-мочеточниковый рефлюкс в возрасте 1 нед; 7 — Spina bifida в возрасте 1 года.

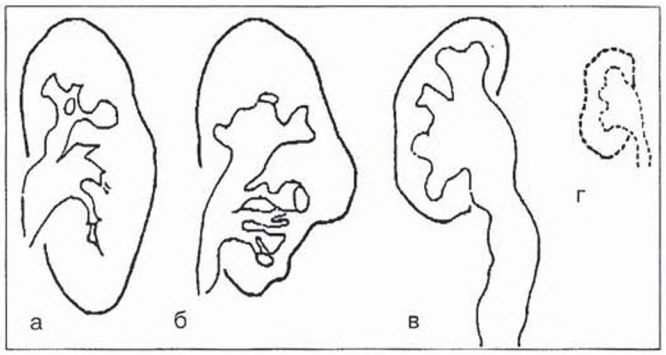


Рис. 6. Классификация нефросклероза при пузырно-мочеточниковом рефлюксе (объяснения в тексте).

### ПМР И НЕФРОСКЛЕРОЗ

Классификация нефросклероза (см. рис. 6): а — умеренный — с одним или двумя полями склероза; б — тяжелый — повреждение более чем двух чашечек с участками нормальной паренхимы; в — генерализованная деформация чашечек с вариабельным уменьшением паренхимы; г — сморщенная почка.

Неопределенность и противоречия в отношении ведения пациентов с рефлюксом явились катализатором многих исследований в педиатрии. Расхождения в классификациях затрудняли решение проблемы клинической значимости степени необструктивного рефлюкса у пациентов различных возрастов. Оставался без ответа вопрос о целесообразности попыток хирургической коррекции изолированного рефлюкса в детском возрасте или он является проявлением недоразвития мочевыделительной системы, которое может разрешаться со временем. Международное изучение рефлюкса у детей (International Reflux Study in Children — IRSC), начатое в 1981 г. [16], обеспечило подходы к определению основных направлений тактики ведения детей с ПМР [11]. IRSC — мультицентровое, проспективное рандомизированное исследование для сравнения терапевтического и хирургического методов лечения начального ПМР, степеней III и IV (см. рис. 2) у детей от 0 до 10 лет. В 1992 г. были опубликованы результаты первых пяти лет наблюдений [17]. В изучаемую группу вошли 434 ребенка с тяжелыми степенями рефлюкса. У 80 детей после начала исследования рефлюкс стал незначительным и они были исключены. В течение пяти лет наблюдения 50% пациентов оставались не инфицированными на фоне профилактической терапии уроантисептиками. В сформированных затем двух группах сравнения не было различий в числе обострений и их выраженности, а также в количестве случаев и тяжести нефросклероза. Критические комментарии и рекомендации доклада сводились к следующему [10]: 1) низкие степени рефлюкса (I и II) обычно исчезают со временем, если не сочетаются с хронической инфекцией и/или аномалиями развития мочевыводя-

щей системы; 2) хирургическая реимплантация необходима в тех случаях, когда: а) рефлюкс и инфекционный процесс рецидивируют; б) есть сочетание со значительными анатомическими пороками; в) имеется высокая степень рефлюкса (V, см. рис.2); г) очевидны рефлюкс и значительное склерозирование.

**РЕФЛЮКС И БЕРЕМЕННОСТЬ**

Вопрос о влиянии рефлюкса на исход беременности дебатируется. В 1996 г. P. Jungers и соавт. [18] опубликовали результаты ретроспективного исследования, выполненного во Франции. У всех пациенток (158 женщин с 375 беременностями суммарно в анамнезе) имелся нефросклероз, расцененный как следствие РН. Из этих 158 женщин 21 перенесла хирургическое вмешательство до беременности, у 64 — рефлюкс разрешился, а у 49 — персистировал. В исследование были включены данные с 1965 по 1994 г. Из-за изменений в тактике ведения за это время для оценки были выделены два периода: 1965—1984 гг. (162 беременности) и 1985—1994 гг. (213 беременностей). Исходы беременностей представлены в таблице.

**Родоразрешение среди женщин с рефлюксом**

| Число пациенток | Всего 158 | 1965—1984 67 | 1985—1994 91 |
|---|---|---|---|
| Беременности | 375 | 162 | 213 |
| Выкидыши | 22 | 10 | 12 |
| Мертворожденные | 14 | 9 | 5 |
| Живой ребенок | 318 | 132 | 186 |

Авторы пришли к заключению, что улучшение результатов связано с повышением качества ухода и наблюдения за беременными, а также благодаря появлению «мягких» терапевтических агентов и совершенствованию оказания акушерской помощи. РН у беременных обычно не оказывают негативных влияний на мать или ребенка в тех случаях, когда не наблюдается стойкого увеличения концентрации сывороточного креатинина во время беременности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Anderson N.G., Abbort G.D., Mogridge N. et al. Vesicoureteral reflux in the newborn: Relationship to fetal renal pelvic diameter // Pediatr Nephrol.—1997.—Vol. 11.—P. 610—616.

2. Bailey P.R. Reflux Nephropathy / Ed. C.H. Hodson, P.Kincaid-Smith.—New York: Masson.—1979.

3. Bernstein J., Arant B.S.jr. Morphological characteristics of segmental renal scarring in vesicoureteral reflux // J. Urol.—1992.—Vol. 148, № 2.—P. 1712.

4. Blachar A., Blachar Y., Livne P.M. et al. Clinical outcome and followup of prenatal hydronephrosis // Pediatr. Nephrol.—1994.—Vol. 8.—P. 30—35.

5. Connolly L.P., Treves S.T., Zurakowski D. et al. Natural history of vesicoureteral reflux in siblings // J. Urol.—1996.—Vol. 156.—P. 1805—1807.

6. Cotran R.S. Glomerulosclerosis in reflux nephropathy // Kidney Int.—1982.—Vol. 21.—P. 528—543.

7. Coret A., Morag B., Katz M. et al. The impact of fetal screening on indications for cystourethrography in infants // Pediatr.Radiol.—1994.—Vol. 24.—P. 516—518.

8. De Vargas A., Evans K., Ransley P.G. et al. Vesicoureteric reflux: A family study // Medical Genetics.—1978.—Vol. 15.—P. 85—96.

9. Edwards D., Normand I.C.S., Prescod N. et al. Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children // British Medical J.—1977.—Vol. 2.—P. 285—288.

10. Elder J.S. Commentary: Importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux // J. Urol.—1992.—Vol. 148.—P. 1750—1754.

11. Elder J.S., Peters C.A., Arant B.S. et al. Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children // J. Urol.—1997.—Vol. 157.—P. 1846—1851.

12. Gioor J.M. Management of prenatally detected hydronephrosis // Mayo Clinic Proceedings.—1995.—Vol. 70.—P. 145—152.

13. Grignon A., Filion R., Filiatrault D. et al. Urinary tract dilation in utero: Classification and clinical applications // Radiology.—1986.—Vol. 160.—P. 645—647.

14. Hodson C.H., Maling T.M.G., McManamon P.H. et al. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis) // British J. Radiol.—1975.—Vol. 48.—Suppl. 13.—P. 1—25.

15. International Reflux Study in Children: International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux // Pediatr. Radiol.—1986.—Vol. 105.—P. 15.

16. International Reflux Study Committee Report: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: a prospective international reflux study in children // J. Urol.—1981.—Vol. 125.—P. 277.

17. International Reflux Study in Children. Five year study of medical or surgical treatment in children with severe reflux: radiological findings // Pediatr. Nephrol.—1992.—Vol. 6.—P. 223—230.

18. Jungers P., Houillier P., Chauveau D. et al. Pregnancy in women with reflux nephropaty // Kidney Int.—1996.—Vol. 50.—P. 593—599.

19. King L.R. Fetal hydronephrosis // Mayo Clinic Proceedings.—1995.—Vol. 70.—P. 601—602.

20. Mansfild J.T., Snow B.W., Cartwright P.C. et al. Complications of pregnancy in women after childhood reimplantation for vesicoureteral reflux: An update with 25 years of followup // J.Urol.—1995.—Vol. 154.—P. 787—790.

21. Noe H.N. The long-term results of prospective sibling reflux screening // J. Urol.—1992.—Vol. 148, Pt.2.—P. 1739.

22. Ransley P.G., Risdon R.A., Godley M.L. High pressure sterile vesicoureteral reflux and renal scarring: An experimental study in the pig minipig // Contrib. Nephrol.—1984.—Vol. 39.—P. 320—343.

23. Smellie J.M., Edwards D., Hunter N. et al.Vesicoureteral reflux and renal scarring // Kidney Int.—1975.—Vol. 8.—P. S65.

24. Smellie J.M., Prescod N.P., Shaw P.J. et al. Childhood reflux and urinary infection: A follow-up of 10—41 years in 226 adults // Pediatr. Nephrol.—1998.—Vol. 12.—P. 727—736.

25. Walsh G., Dubbins P.A. Antenatal renal pelvis dilation: A predictor of vesicoureteral reflux? // Amer J. Radiol.—1996.—Vol. 167.—P. 897—900.

26. Winberg J. Clinical aspects of urinary tract infection // Pediatr. Nephrology, 2-d / Eds. M.A.Holliday, T.M. Barratt, R.L.Vernier.—Baltimore: Williams and Wilkins.—1987.—P. 626—646.

Поступила в редакцию 10.03.99 г.

*Перевод с английского П.В.Гавриленкова*