

И. Н. Хворостов*, С. Н. Зоркин, И. Е. Смирнов

Волгоградский государственный медицинский университет*, НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, Москва

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ

УДК 616.6-089-053.2

Представлены результаты комплексного изучения факторов, вызывающих развитие и прогрессирование структурно-функциональных нарушений почек у больных пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР). На основании проведенных собственных исследований разработан алгоритм выбора тактики лечения ПМР у детей, проведен анализ ближайших и отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дети.

I. N. Khvorostov, S. N. Zorkin, I. E. Smirnov

TREATMENT OF VESICO-URETERIC REFLUX IN CHILDREN

Results of a complex study of the factors causing development and progressing of structural - functional lesion of kidneys in patients with vesicoureteric reflux (VUR) are presented. On the basis of our own researche the algorithm of choasing the tactics of treatment VUR in children is developed; an analysis of the immediate and remote results of treatment is carried.

Key words: vesicoureteral reflux, children.

В последние десятилетия в связи с расширением знаний о патогенезе повреждения почек появилась возможность консервативного лечения ПМР [1, 2]. В то же время влияние на функцию почки даже «стерильного» рефлюкса далеко неоднозначно [3]. Регрессия ПМР при проведении консервативной терапии возможна, по данным разных авторов, у 10—82 % больных, но сопровождается риском развития фокального нефросклероза и почечной недостаточности (ПН) у 10—40 % больных.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проведение комплексной оценки результатов лечения с применением методов оценки структурного состояния почечной паренхимы, внутривисочечной гемодинамики, активности воспалительного процесса и фиброзирования почек.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

ТАБЛИЦА 1

Общая характеристика больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (n = 93)

Группа	Пол, (%)		Возраст, лет (%)			Сторона поражения (%)	
	М	Д	до 3	от 3—5	старше 5	ОС ПМР	ДС ПМР
1А группа (n = 29)	13 (43,4)	17 (58,6)	10 (34,4)	11 (37,9)	8 (27,5)	14 (48,2)	15 (51,7)
1Б группа (n = 45)	22 (48,9)	23 (51,1)	10 (22,2)	17 (37,8)	18 (40)	25 (55,5)	20 (44,5)
1В группа (n = 19)	13 (68,4)	6 (31,6)	10 (52,6)	9 (47,4)	-	11 (57,8)	8 (42,1)

Примечание. М — мальчики; Д — девочки; ОС — односторонний ПМР; ДС — двухсторонний ПМР.

Обследовано 93 ребенка с ПМР (табл. 1). Концентрация ФНО- α (пг/мл) и ТФР- β_1 (нг/мл) в сыворотке крови и моче измерялась методом твердофазного энзим-связанного иммуносорбентного анализа ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) на анализаторе «ELISAMat 3000» (DRG, США) с использованием коммерческих наборов: «CYTELISA-TNF- α » (CYTIMMUNE, США), «TGF- β_1 , BMS» (Bender Medsystems, Австрия). Определение концентрации NO (мкМ/л) в сыворотке крови и моче проводили аналитическим методом с помощью индикаторного набора реагентов и спектрофотометра «DU-50» (США) при длине волны 520 нм. Ультразвуковые исследования почек проводились на аппарате «LOGIQ-9» (GE, Medical Systems (США) с применением конвексного (6,0—8,0 МГц) и линейного датчика (9—14 МГц). Для более точной оценки выраженности нефросклероза применяли способ, включающий ультразвуковое доплерографическое исследование почек в режиме цветного дуплексного картирования с вычислением индекса резистентности на сегментарных и дуговых артериях почек дважды: до и через 2 часа после перорального приема специфического блокатора ангиотензина II (АТ1-рецепторов) — Лозартана в дозе 0,8 мг/кг. При сохраняющихся значениях индекса резистентности от 0,73 до 1,00 в соответствующем сегменте почки на уровне дуговых и сегментарных сосудов диагностировали нефросклероз (патент на изобретение № 2270608 от 02.07.2004 г.). Для определения объема «функционирующей» почечной ткани нами использована статическая реносцинтигра-

фия с радиофармпрепаратом «Технеций-99м-технемак» (димеркаптоянтарная кислота, DMSA) активностью 80—600 мегабеккерель (МБк), определенной с помощью дозкалибратора. Для количественного определения вклада каждой почки в суммарное накопление рассчитывали индекс интегрального захвата (ИИЗ). Значения ИИЗ в интервале 45—70 свидетельствуют о нормальной жизнеспособности почечной паренхимы. При значении ИИЗ менее 45 диагностировали снижение

объема «функционирующей» паренхимы. Проведенные ранее исследования позволили нам разработать алгоритм выбора тактики лечения больных ПМР (рис.), в основу которого были положены данные доплерографии, реносцинтиграфии $Tc^{99m}DMSA$, иммунологические показатели активности воспаления и фиброзирования, что дает возможность оценить выраженность структурно-функциональных нарушений и характер ремоделирования ткани почек у детей с ПМР.

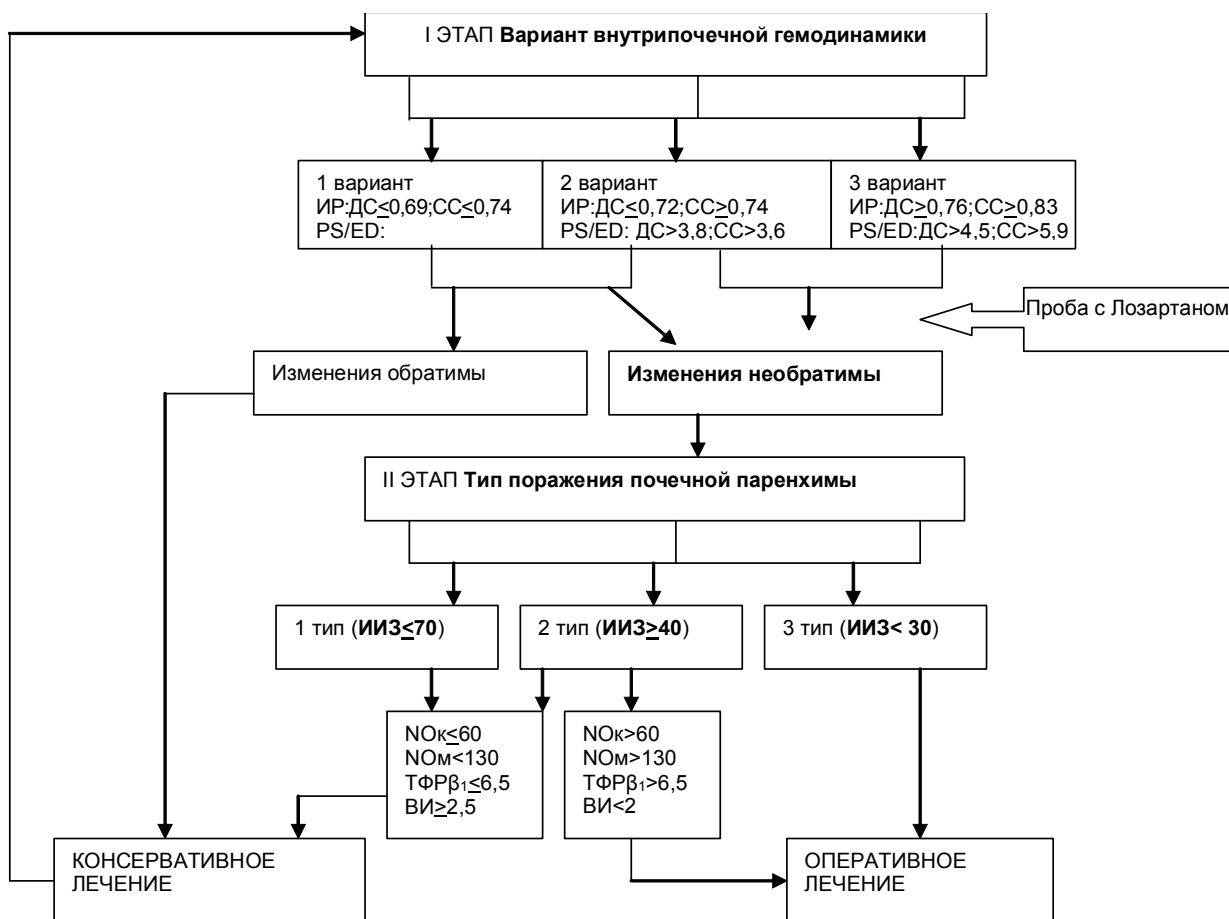


Рис. Алгоритм оценки структурно-функционального состояния почек и выбора метода лечения детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определено 3 группы значимых факторов, оказывающих существенное влияние на результаты лечения ПМР у детей ($r > 0,8$; $p < 0,05$):

Первая группа (структурно функциональное состояние почки) — типы поражения почечной паренхимы ($\chi^2 = 94,2$; $p < 0,001$) и величина ИИЗ ($\chi^2 = 91,2$; $p < 0,001$), тип внутривнепочечной гемодинамики ($\chi^2 = 94,1$; $p < 0,001$).

Вторая группа (активность процессов фиброгенеза) — концентрация $TGF-\beta_1$ и величина воспалительного индекса (ВИ) ($df = 8$; $p < 0,05$).

Третья группа (активность воспалительного процесса) — концентрация метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче ($df = 6$; $p < 0,05$).

Представленные группы отражают патогенетические значимые этапы формирования обструктивной уродипатии (ОУ) у детей, позволяющих нам создать прогностическую модель оценки состояния почек при различных формах ОУ.

В соответствии с предложенным алгоритмом 12 пациентов (41,3 %) с ПМР 1—2-й степени получали консервативную терапию, направленную на предотвращение рецидивов пиелонефрита, согласно общепринятому протоколу. При катamnестическом обследовании у всех пациентов отмечена положительная динамика: исчезновение рефлюксции у 9 больных и стойкая ремиссия хронического пиелонефрита. Степень рефлюкса осталась прежней у 3, что на фоне стабильной функции почек позволило продолжить консервативное лечение. У

остальных 58,6 % больных при выявлении необратимых нарушений внутриспочечной гемодинамики и признаков очагового поражения почек, сопровождающихся высокой активностью процессов воспаления и фиброгенеза, проводилась эндоскопическая коррекция ПМР. При катamnестическом обследовании через 3—6 месяцев регрессия ПМР отмечена у 11 пациентов. ПМР сохранялся у 6 больных, что потребовало повторной эндоскопической коррекции, а у 4 детей в последующем выполнения антирефлюксных операций.

Результаты лечения расценены как хорошие у 62,1 %, удовлетворительные — у 37,9 %. Хорошие результаты лечения наблюдались преимущественно у детей с первым типом поражения почечной паренхимы, выявленным при радиоизотопном сканировании и обратимыми нарушениями внутриспочечного кровообращения 1—2-го вариантов. Удовлетворительный результат можно прогнозировать в случае обнаружения незначительного снижения функции почки (ИИЗ ≥ 40), сопровождающегося невысокой активностью процессов воспаления и фиброгенеза ткани почек.

У больных с ПМР 3-й степени обнаружение 2-го и 3-го вариантов внутриспочечной гемодинамики явилось показанием к проведению DMSA-сцинтиграфии. Установлено, что накопительная функция почек не изменялась у 24,4 % детей (ИИЗ ≤ 70), что позволило провести во всех случаях консервативное лечение (11 больных). При катamnестическом обследовании у 4 детей, которым проводилось консервативное лечение, ПМР не выявлен. Функция почки оставалась стабильной, нарушения гемодинамики соответствовали выявленным до лечения. У 7 детей положительной динамики не наблюдалось, что послужило основанием для изменения тактики лечения и проведения эндоскопической коррекции ПМР. В 46,6 % случаев (21 ребенок) течение заболевания сопровождалось высокой активностью иммунного воспаления и фиброгенеза, снижением величин ИИЗ в 1,5 раза, что явилось показанием к эндоскопической коррекции ПМР. При контрольном обследовании у 8 детей после проведения эндоскопической коррекции ПМР не обнаружен, а у 7 детей степень ПМР снизилась, что позволило провести повторную эндоскопическую коррекцию рефлюкса с хорошим результатом. У оставшихся 6 пациентов после проведения эндоскопической эндоимплантации коллагена отмечено рецидивирующее течение пиелонефрита, что при сниженной накопительной функции почек позволило отказаться от повторной эндокоррекции.

Выявление 3-го варианта внутриспочечной гемодинамики и снижение ИИЗ в 2 раза у 13 детей явилось абсолютным показанием к проведению антирефлюксных операций.

Результат лечения расценен как хороший у 33,3 % пациентов, удовлетворительный — у 37,9 %, неудовлетворительный — у 28,8 %.

При обследовании больных с односторонним ПМР 4—5-й степени признаки склерозирования почечной паренхимы выявлены у 100 % детей. При проведении доплерографии обнаруживали преимущественно 2-й (54,4 %) и 3-й (45,5 %) варианты гемодинамики. Установлено, что выявленные нарушения внутриспочечной гемодинамики были обратимы только у 2 пациентов. Индивидуальная накопительная функция пораженной почки снижалась в 1,5 раза (ИИЗ > 40), что явилось показанием для эндоскопической коррекции ПМР. Течение заболевания сопровождалось невысокой активностью процессов фиброгенеза и воспаления. При катamnестическом обследовании тенденции к регрессии рефлюкса и значимого снижения изучаемых показателей гуморального воспаления не выявлено, что в совокупности послужило основанием для изменения тактики лечения и выполнения антирефлюксных операций. Результат лечения расценен как хороший у 46,1 %, удовлетворительный — у 53,9 % детей.

Больным двухсторонним ПМР 4—5-й степени (8 детей) проведена уретероцистостомия по Козну или Политано-Лиадбеттеру. Во всех случаях выявляли тяжелые нарушения внутриспочечного кровотока 2-го и 3-го вариантов. Улучшение доплерографических параметров после проведения фармакодопплерографии отмечено только у 2 детей. У 6 детей на DMSA-сканограммах обнаруживали двустороннее симметричное поражение 3-го типа, сопровождающееся снижением суммарного ИИЗ ($68,6 \pm 12,5$). Первичные операции выполнены в сроки от ($9,0 \pm 2,4$) месяцев. У всех больных в анализах мочи определялась стойкая протеинурия (> 200 мг/сут), свидетельствующая о развитии рефлюкс-нефропатии. У 67 % больных при проведении цистометрии обнаружена дисфункция МП с дезадаптацией детрузора и повышением тонуса. Емкость МП незначительно снижалась (< 10 %) у всех детей. У всех больных выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), соответствующее 2-й стадии.

Результат лечения расценен как удовлетворительный у 2, неудовлетворительный — у 6 детей. Зависимости результатов лечения от возраста пациентов, длительности заболевания и сроков выполнения оперативного лечения нами не обнаружено, что позволяет считать, что в основе неудовлетворительных результатов лежат тяжелые диспластические изменения почечной паренхимы врожденного характера.

Таким образом, динамика изучаемых показателей у детей с ПМР отличается существенной вариабельностью и зависит от многих факторов, которые в своей совокупности оказывают значи-

мое влияние как на выбор метода лечения ПМР, так и на его результат. Наиболее трудной стороной вопроса являются определение показаний и продолжительность консервативного лечения ПМР. В то же время, подводя итог этой работе, считаем возможным представить в виде таблицы усредненные показатели, позволяющие ориентировочно выбрать способ лечения детей с ПМР (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2

Ориентировочные показатели выбора метода лечения ПМР

Способ лечения	ИИЗ _с	ИИЗ _п	NO _к (мкM/l)	NO _м (мкM/l)	TGF-β ₁ (нг/лмл)	СКФ (мл/мин /1,73м ²)	Креатинин (мк-моль/л)	1/Cr
Консервативное лечение	109,2 ± 5,1	55,0 ± 7,8	50,0 ± 10,3	62,80 ± 8,8	6,0 ± 0,8	81,8 ± 20,1	51,2 ± 6,5	1,6 ± 0,2
Оперативное лечение	83,6 ± 7,9*	30,5 ± 3,9*	61,8 ± 8,8	159,3 ± 24,3*	8,0 ± 1,1	69,3 ± 5,8	67,8 ± 7,3	1,3 ± 0,1*

Примечание. ИИЗ_с — суммарный индекс интегрального захвата; ИИЗ_п — индекс интегрального захвата пораженной почкой; NO_к — концентрация NO в сыворотке крови, NO_м — суточная экскреция NO, TGF-β₁ — трансформирующий фактор роста бета1. *Уровень значимости между группами (p < 0,05)

Результаты исследований позволили определить последовательность диагностических мероприятий в виде алгоритма, в основу которого положены варианты внутривисочечной гемодинамики, типы поражения почечной паренхимы, что в комплексе с анализом продукции NO и TGF-β₁ дает возможность индивидуальной оценки структурно-функционального состояния и характера ремоделирования ткани почек у больных с обструктивными уропатиями.

Проведение доплерографии сосудов почек и определения варианта гемодинамики считаем обязательным тестом на I этапе обследования больных с обструктивными уропатиями. Выявление 2-го и 3-го вариантов внутривисочечного кровообращения является показанием для выполнения фармакодоплерографии с Лозартаном для определения возможности обратимости выявленных гемодинамических нарушений и/или последующего проведения статической сцинтиграфии и оценки объема функционирующей почечной паренхимы на II этапе. Для оценки активности процессов воспаления и фиброобразования ткани почек на III этапе проводится иммунологическое обследование. По совокупности результатов комплексного обследования определяются показания к проведению консервативного или хирургического лечения.

Наиболее спорной стороной вопроса являются показания и длительность проводимой консервативной терапии. Считается, что пациенты с клиническими проявлениями хронического пиелонефрита, высокими степенями ПМР, характерной цистоскопи-

ческой картиной (аномалии расположения пузырно-мочеточникового сегмента, нарушения его функциональной способности, картина цистита) на фоне констатации потери функции почки должны подвергаться оперативному лечению. При оценке результатов лечения основное внимание уделяется исчезновению рефлюксации, купированию пиелонефрита и восстановлению нарушенной функции мочевого пузыря и моторной активности мочеточников.

В своей работе мы придерживались подобных рекомендаций, однако основное внимание уделялось оценке структурно-функционального состояния почки и внутривисочечной гемодинамики на диагностическом этапе до принятия решения о способе лечения. Проведенные исследования позволили установить, что неудовлетворительные результаты лечения ПМР обусловлены прежде всего тяжелыми нарушениями структурно-функционального состояния почек и выраженными необратимыми расстройствами внутривисочечной гемодинамики, которые не всегда являются следствием активного течения пиелонефрита. При оценке сцинтиграмм установлено, что с увеличением степени ПМР нарастает частота встречаемости очаговых поражений почек. Поэтому, учитывая возможное дальнейшее прогрессирование нефросклероза у детей с выраженными структурно-функциональными нарушениями почек, преимущественно с ПМР III—V степеней с рецидивирующим течением пиелонефрита и значительным снижением объема «функционирующей» паренхимы, мы считаем длительное проведение консервативной терапии не вполне неоправданным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплексный подход к оценке структурно-функционального состояния почек с позиций патогенеза заболевания позволяет оценить выраженность повреждения почечной ткани и состояние внутривисочечной гемодинамики, что в комплексе с анализом эндогенной продукции NO и цитокинов способствует оптимизации тактики лечения больных с обструктивными уропатиями. Использование статической реносцинтиграфии и доплерографии с посегментарным изучением сосудистого русла почек, дополненной фармакодоплерографией с Лозартаном, является малоинвазивным и высокоточным методом оценки структурно-функционального почек, что позволяет рекомендовать его применение в педиатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Klahr S., Morrissey J. J. // Semin. Nephrol. — 1998. — Vol. 18, № 6. — P. 622—632.
2. Olbing H., Hirche H., Koskimies O., et al. // Radiology. — 2000. — Vol. 216, № 3. — P. 731—737.
3. Naseer S. R., Steinhardt G. F. // J. Urol. — 1997. — Vol. 158, № 2. — P. 566—568.