

2002

**ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ И ВЕЗИКОУРЕТЕРАЛЬНЫЙ
(ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫЙ) РЕФЛЮКС.**

Dr. Joseph T. Flynn, Монтефиор Госпиталь, Нью Йорк
Dr. Ellin Lieberman, Университет Южной Калифорнии, Лос Анжелес, Калифорния

1. Инфекции мочевых путей (ИМП)

ИМП – заболевание часто встречающееся в педиатрической практике с возможными долговременными последствиями. Дети с рецидивирующими ИМП вероятнее всего страдают пузырно-мочеточниковым рефлюксом и находятся под риском развития почечного рубцевания, гипертонии и почечной недостаточности.

A. Эпидемиологические соображения.

Европейские исследования показали, что, по крайней мере, 3% девочек и 1% мальчиков имеют вероятность заболеть ИМП к 11 летнему возрасту. В одном из Шведских исследований, 7.8% девочек и 1.6% мальчиков заболеют ИМП задокументированными бактериальной культурой к семилетнему возрасту.

1. Возраст - заболеваемость и тип ИМП изменяются с возрастом:

| Возрастная группа | Мальчики | Девочки | Тип Инфекции |
|-------------------|----------|---------|-------------------------------|
| Новорожденные | 2.7% | 0.7% | Пиелонефрит |
| Школьники | 1% | 3% | Цистит |
| Школьники | 0.1-2% | | Асимптоматическая бактериурия |

Наблюдается определенная зависимость частоты заболеваний от возраста, наибольшие среди новорожденных и во взрослом состоянии.

2. Рецидивирующие инфекции.

Рецидивы инфекции у девочек наблюдаются значительно чаще, чем у мальчиков. 30% девочек имеют вероятность заболеть вторично в течении года после первичного заболевания и 50% заболеют вторично в течении 5 лет.

B. Патогенез.

1. В период новорожденности ИМП имеют гематогенное начало и восходящую природу у старших детей. Специфические факторы включают в себя:

Организмальные факторы (хозяин): присутствие или отсутствие абнормальной анатомии; Р группа крови и/или другие наследственные антигены; нарушение мочеиспускания и/или запоры; врожденные или приобретенные обструкции мочевых путей.

Бактериальные факторы (паразит): присутствие или отсутствие фимбрий или адгезий и др. вирулентных факторов (эндотоксин и т.д.)

2. |Анатомические малформации (пороки развития), которые могут предрасполагать к ИМП:

Наиболее часто встречающейся проблемой, предрасполагающей пациентов к ИМП является везикоуретеральный (пузырно- мочеточный) рефлюкс, который присутствует у 100% новорожденных с пиелонефритом. Обструкционные повреждения (задний уретеральный клапан, обструкция пузырно-мочеточникового соустья) возникают примерно у 2% девочек и 10% мальчиков, обследованных по поводу ИМП. Таким образом эти изменения обычно обнаруживаются в период новорожденности, хотя некоторые из них могут пройти незамеченными до более позднего детского возраста.

3. Микробиология ИМП.

| | |
|--|---|
| Клиническая ситуация | Патоген |
| Первая инфекция (любой возраст) | E. coli(наиболее часто встречающаяся); клебсиелла, протей, псевдомона, энтеробактер и энтерококк. |
| Новорожденные | В дополнение к вышеупомянутым, очень характерен стрептококк В. |
| Повторяющаяся инфекция | Устойчивые клебсиелла, протей или псевдомона более характерны чем E coli |
| Девочки в пубертатном периоде | В дополнение к вышеперечисленным характерен Staphylococcus saprophyticus |
| Пациенты с подавленным иммунитетом или аномалией мочеполовых путей | Молочно-кислая бактерия, коагулазо- негативный стафилококк и другие микро организмы,орбычно считающиеся непатогенными, могут также вызвать заболевания. |

В. Обследование и диагноз ИМП.

1. Анамнез и клиническое обследование.

Оценка плученных лабораторных данных зависит от возраста ребенка:

а. Новорожденные: Симптомы, говорящие о наличии ИМП у новорожденных могут включать в себя понос, беспокойство и отставание в развитии. Новорожденные требуют особого внимания, так как симптомы заболевания в этом возрасте не являются специфическими.

б. Старшие дети: Дизурия, ложные позывы, частые мочеиспускание и ночной диурез являются классическими жалобами у большинства детей и наличие таких жалоб облегчает диагностику.

Примечание: Очень важно получить тщательное описание истории мочеиспускания особенно у детей с рецидивирующими инфекциями., потому что нарушение мочеиспускания или запоры часто приводят к ИМП.

Клиническое обследование: Повышение температуры тела обычно говорит о воспалении в верхних отделах мочевыделительной системы, включая почки, хотя иногда простые циститы могут вызвать повышение температуры у новорожденных или детей со сниженным иммунитетом. Одностороннее напряжение косто-verteбральной области также имеют диагностическое значение для старших детей.

2. Лабораторная диагностика

Очень важен анализ мочи с микроскопией осадка. Лейкоцитарные эстеразы и нитраты могут дать дополнительную информацию. Наибольшее значение имеют повышенное количество лейкоцитов в мочевом осадке и наблюдение бактерий (особенно с окраской по Граму). Отсутствие лейкоцитов в мочевом осадке не исключает диагноз ИМП: больной

может иметь пиелонефрит в присутствии небольшого количества или при полном отсутствии лейкоцитов. Только отсутствие бактериальной культуры исключает наличие инфекции.

Бактериальная культура является “золотым стандартом” (наилучший имеющийся тест) с которыми сравниваются остальные диагностические приемы.

Очень важны методы получения проб бактериальной культуры:

- надлобковая аспирация: предпочтительный метод для новорожденных.
- катетер: всегда приемлемый метод, обычно низкий уровень загрязнений.
- Сбор мочи в целофановый мешочек: наилучшее применение для анализа мочи, хотя они подвержены фекальным загрязнениям (несколько менее вероятно у мальчиков).
- Сбор мочи в баночку, непосредственно после подмывания: обычно приемлемы для старших детей, хотя пробы могут быть загрязнены.

Обычно возникает вопрос: “Является ли данное количество бактериального роста свидетельством реальной инфекции?”.

Рекомендации приведены в следующей таблице:

| Метод | Колонии/мл | Количество организмов | Трактовка анализа |
|--|----------------|-----------------------|---|
| Надлобковая аспирация | Любое | Один | Положительная |
| Катетеризация | 1,000-10,000 | Один | Положительная если больной сумптоматический или при разведенных пробах мочи |
| | 1,000-10,000 | Два и более | Загрязнен |
| | 10,000 | Один | Положительная |
| Моча, собранная в баночку после подмывания | 10,000-100,000 | Один | Положительная если больной симптоматический или при разведенных пробах мочи |
| | 10,000-100,000 | Два и более | Загрязнен |
| | 100,000 | Один | Положительная |

Общий анализ крови и посев крови должны быть получены для того чтобы исключить урогенный сепсис у новорожденных с ИМП, или у детей с фибральной ИМП, которые выглядят больными.

3. Радиологические исследования.

Обычно радиологические исследования не дают большого вклада в диагностику больного с острым ИМП за исключением следующего:

-Ультразвуковое обследование может быть полезным для определения наличия диффузного или локализованного абсцесса почки у больных с пиелонефритом и стойким повышением температуры..

- DMSA почечное сканирование помогает в постановке диагноза пиелонефрита у больных с нелокализованными болями в животе и повышенной температурой. Этот тест является очень чувствительным и специфическим для определения вовлечения почечной паренхимы. Эта методика значительно более передовая для данной ситуации, чем ультразвук.
- Везикоуретерограмма иногда применяется в острый период для демонстрации везикулоуретерального рефлюкса. Тем не менее – это не правило, а исключение.

Г. Лечение ИМТ (Смотри также таблицу из Хиллерштейна 1995 обзора)

1. Новорожденные – большинство новорожденных, с подозрением на инфекцию мочевых путей должны лечиться в условиях стационара. Должно проводиться лечение с парентеральным введением антибиотиков, обычно пеницилинового ряда и аминогликозидов. Как только ребенок стал афебрильным и клинически стабильным, он может быть выписан домой, где курс лечения должен быть продолжен. Результат бактериологического посева и чувствительности к антибиотикам должен быть получен перед выпиской, чтобы быть уверенным в эффективности проводимого лечения. Лечение должно продолжаться до получения результатов радиологического обследования (см. ниже).

2. Старшие дети.

Пиелонефриты. Не все дети с пиелонефритами должны быть госпитализированы. Если ребенок не выглядит токсичным, но может принимать лекарство через рот, то лечение антибиотиками широкого спектра действия может быть проведено на дому. Лечение может быть начато с внутримышечного введения цефтриаксона (цефалоспорин) или ампициллина + гентамицина и затем продолжено оральным приемом сульфаниламида триметоприма сульфаметаксазола (септра, бактрим).

Режим приема антибиотиков для госпитализированных больных с инфекциями мочевых путей должен включать антибиотик пенициллинового ряда и аминогликозид. Если же ребенок недавно принимал пенициллины по какому либо поводу (отит, фарингит и т.д.) предпочтение должно быть отдано цефалоспорином первого поколения. Антибиотик должен быть выбран в соответствии с результатом бактериального посева.

Циститы. Почти всех детей с циститами можно вести амбулаторно с приемом антибиотиков через рот. Обычно применяется амоксициллин или триметоприм-сульфаметоксазол (септра, бактрим). В промежутках между приёмом лекарственных средств рекомендуется питьё клюквенного сока или морса. Чувствительность к антибиотикам должна быть определена перед началом лечения. В конце лечения должны быть проведены повторный анализ мочи и повторный посев мочевой культуры.

Асимптоматическая бактериурия – особая ситуация, которая будет обсуждаться в деталях ниже.

3. Продолжение терапии варьирует в зависимости от возраста больного и сложности инфекции:

| Возраст | Инфекция | Продолжительность лечения |
|--------------------------|--|--|
| Новорожденный < 3 мес | Фебрильный ИМП | 10-14 (госпитальное+амбулаторное) |
| Ребенок 3 мес- Подросток | Цистит | 5-7 дней |
| | Пиелонефрит, простой (амбулаторное) | 10-14 дней |
| | Пиелонефрит, с осложнениями (госпитальное) | 10-14 дней. Возможно более продолжительная ультравакционная терапия при наличии уросепсиса |
| | Цистит | 2-3 дня |
| | Фебрильный ИМП | Возможна длительная терапия от 14 до |

21 дня

Для госпитализированных детей внутривенное введение антибиотиков может быть заменено на оральное после достижения 24-часового периода с нормальной температурой. Курс лечения продолжается дальше по схеме для амбулаторного больного, описанной выше, но для этой ситуации она (схема) одинакова для новорожденных и старших детей. Дети с уросепсисом должны получать парентеральное лечение не меньше чем 5-7 дней.

Если в результате обследования подтверждено, что ребенок имеет везикуретеральный рефлюкс или обследование на наличие рефлюкса запланировано, т.к. есть подозрение на последний; такие дети должны быть переведены на профилактический прием антибиотика после окончания основного лечения.

Д. Осложнения после инфекций мочевых путей (ИМП).

Наиболее серьезным осложнением ИМП является рубцевание почечной паренхимы, которое может привести к рефлюкс нефропатии, потенциально предотвратимой причины Терминальной Стадии Почечного Заболевания (ТСПЗ).

Рефлюкс нефропатия является причиной около 5% почечных трансплантатов у детей. Другими проявлениями рефлюкс нефропатии у детей являются: гипертония. Протеинурия и почечная недостаточность.

Факторы, оказывающие влияние на развитие поражения паренхимы:

- Наличие обструкций мочевых путей
- Наличие и выраженность рефлюкса
- Детский возраст, особенно <1-го года
- Не начатое вовремя эффективное лечение
- Повторяющиеся эпизоды пиелонефритов

Наиболее чувствительным тестом для определения рефлюкс-нефропатии является DMSA (2,3DIMERCAPTOSUCCINIC ACID DISODIUM MONOMETHANARSONATE) – радиофармацевтическое вещество, поглощаемое почечной корой.

Рубцы видны на сканограмме как области сниженного или отсутствующего поглощения (так называемый “швейцарский сыр”).

11. ВЕЗИКУЛОУРЕТЕРАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС (ВУР).

ВУР определяется как абнормальный, ретроградный ток мочи из мочевого пузыря вверх к мочеточнику. Это вызывается неправильным развитием пузырно-мочеточникового соединения, которое предотвращает нормальную функцию этого “клапана”.

А. Частота возникновения везикулоуретерального рефлюкса (ВУР).

ВУР является наиболее частой патологией мочевого тракта у детей, обследованных по поводу инфекций мочевых путей. Это часто сопровождается другими мочеполовыми дефектами развития, такими как задний уретральный клапан и односторонняя поликистозная дисплазия.

30% детей с рефлюксом могут быть асимптоматическими.

Разными авторами исследована частота везикуретерального рефлюкса, как причина ИМП, для разных возрастных групп:

| Исследование | | |
|--------------------------|--------------------|-----|
| Возрастная группа | | |
| % с ВУР | | |
| Уинберг | <1мес. | 100 |
| Роллестон | <1 года | 42 |
| Уинберг | Новорожденные | 36 |
| Кунин | Девочки школьницы | 19 |
| Оксфорд-Кардифф | Девочки школьницы | 34 |
| Баскер | Женщины | 6 |
| Хендрик | Беременные женщины | 3 |

Б. Радиологический диагноз и наблюдение.

Для диагноза и степени выраженности везикуретерального рефлюкса используется экскреторная урография. Первое обследование должно быть рентгенологическим, т.е. сделано с использованием флюороскопии для того чтобы определить анатомию уретры (у мальчиков) и выявить самые низкие стадии рефлюкса (у мальчиков и девочек). Последующие пиелоцистограммы обычно радиологические т.к. дозы радиации при этом значительно ниже.

В. Определение степени и ведение больных с рефлюксом..

1. Везикуретеральный рефлюкс классифицируется по стадиям I – V в соответствии с интернациональной системой:
 - 1 – Рефлюкс, вовлекающий только уретер.
 - 11 - Рефлюкс вовлекает почечную лоханку, нет расширения мочеточников, нет вовлечения почечных чашечек.
 - 111 – Мягкое расширение и искривлённость мочеточника, небольшое расширение почечной лоханки, минимальные изменения в почечных чашечках.

IV. Умеренное расширение мочеточника и/или искривлённость, умеренное расширение почечных лоханок и чашечек, большинство сосочков – нормальные.

V. Грубое расширение и/или извитость мочеточника, грубое расширение почечной лоханки и чашечек, вовлечено большинство сосочков.

2. Ведение больного в зависимости от стадии рефлюкса:

Больным с V стадией рефлюкса должно быть произведено мочевого отведение или немедленная реимплантация так же как и больным с билатеральным процессом IV степени. Больные с I – III ст. и некоторые с IV ст. Должны вестись терапевтически, лечением антибиотиками с ежегодным урографическим обследованием до исчезновения рефлюкса.

Дети, у которых рефлюкс не проходит до 5–6 летнего или до подросткового возраста должны быть направлены для хирургической реимплантации.

Г. Отдалённые последствия и прогноз для детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом.

Даже односторонний рефлюкс может вызвать такие отдалённые последствия как протеинурия и гипертония, а также прогрессирование к терминальной стадии ХПН. Таким образом рефлюкс-нефропатия считается потенциально-предотвращаемой формой ХПН.

1. История пузырно-мочеточникового рефлюкса

Это очевидно, что низкие степени рефлюкса наиболее вероятно исчезнут спонтанно со временем при врачебном наблюдении, чем высокие. Тем не менее существует множество противоречий по поводу ведения детей с III – IV степенями рефлюкса (терапевтические против хирургических методов). Проведено много исследований, включая следующие:

- Юго – Западная группа педиатрических нефрологических исследований (1992): Результаты 5-летнего наблюдения группы больных с I – III ст. Рефлюкса: I ст – 82% излечения; II ст. – 80%; III ст.- 46%. Более высокие стадии рефлюкса не были включены в это исследование.
- Бирмингхам исследования (1987): Сравнение терапевтических против хирургических методов лечения «расширяющих» рефлюксов. Выявлено отсутствие очевидных преимуществ одного лечения против другого. Новые рубцы появляются у 10% детей независимо от вида проведенного лечения. У 20-30% больных из обеих групп равномерно, наблюдались рецидивы ИМП.
- Интернациональное Исследование Рефлюкса У Детей (1992). В этом исследовании рассматривалась группа больных с III – IV стадией рефлюкса. Заболевание лечилось хирургическим путём у 97% детей, у нескольких из них развились постоперационные обструкции и рецидив рефлюкса. Рефлюкс исчез только у 24% мальчиков и 25% девочек лечённых терапевтическими методами. Тем не менее, не выявлено

никакой разницы между двумя группами в плане образования рубцов, развития гипертонии или изменения скорости клубочковой фильтрации. Случаи возникновения циститов у больных, леченных хирургическим путём, выше, а случаи пиелонефритов выше у больных, лечённых терапевтическим путём.

- Американское Собирающее Исследование Пузырно – Мочеточникового Рефлюкса(1992):
Исследование привело к результатам уже описанным выше. Т.е. только 25% детей , лечённых терапевтическим путём пришли к спонтанному исчезновению пузырно-мочеточникового рефлюкса. Хирургические методы излечили рефлюкс у 97% детей без возникновения постоперационных обструкций. Образование новых рубцов было отмечено у 22% детей ,лечённых терапевтически и 31%, лечённых хирургически. Не отмечено никаких различий между двумя группами в плане почечного роста, гипертонии или нарушений почечной функции. Опять же наблюдалось больше эпизодов пиелонефритов у терапевтически лечённых больных и больше эпизодов циститов у больных, лечённых хирургически.
3. Возникает вопрос: Является ли рефлюкс необходимым условием для возникновения рубцов/рефлюкс нефропатии?

Механизм образования рубца до сих пор не достаточно изучен. Вышеописанные исследования говорят о том, что рубцы могут появляться и прогрессировать как в присутствии, так и в отсутствии рефлюкса. Это видимо результат какого-то, ещё не понятого до конца процесса, который начинается с первым эпизодом инфекции. Тем не менее является неоспоримым факт, что существующий настойчивый рефлюкс ускоряет процесс образования рубцов. Следовательно, ведение детей с высокими степенями рефлюкса должно быть индивидуальным. Выбор между консервативным ведением ребёнка или операцией должен делаться родителями совместно с консультантом. Многие семьи не хотят ждать 5 лет или больше, чтобы увидеть пройдёт ли рефлюкс III степени сам по себе; другие же хотят избежать операции любой ценой. Таким образом, лечащий врач должен разработать последовательную и гибкую тактику ведения таких больных, он должен быть готовым объяснить маленькому пациенту и его семье существующие варианты и проводить дискуссию в понятной для них форме.

Д.Рекомендованные инструкции* для оценки состояния больных с рецидивирующими ИМП;

1. Всем новорожденным и мальчикам до 2-х лет должно быть проведено ультразвуковое исследование почек во время первого эпизода ИМП с последующей экскреторной урографией через 4 – 6 недель. Те же обследования должны быть проведены у детей при первом эпизоде пиелонефрита.

Дети старше 2-х лет и девочки младшего и среднего школьного возраста должны быть подвергнуты вышеописанным обследованиям после 2-го

эпизода цистита. Девочки подростки с рецидивирующими неосложнёнными циститами не нуждаются в таком тщательном обследовании, если у них нет фебрилитета и признаков воспаления верхних мочевых путей.

2. Как отмечено выше, детям с задокументированным рефлюксом, экскреторная урография должна проводиться ежегодно до того времени когда рефлюкс разрешится, либо самопроизвольно, либо хирургической коррекцией.
3. Профилактические меры должны продолжаться 6 – 12 месяцев после острой инфекции у новорожденных и маленьких детей даже если рефлюкс не виден на первичной урограмме.
4. Считается, что обследовать нужно также братьев и сестёр детей, у которых обнаружен рефлюкс, но это очень спорный вопрос.

*См. также график из Хеллерштейн, 1995 обзорной статьи

III. Асимптоматическая бактериурия, также известная как скрытая бактериурия

A. Основные аспекты

1. Определение: Асимптоматическая бактериурия – это присутствие значительной бактериурии в мочевой культуре при отсутствии фебрилитета, дизурии и др. симптомов ИМП.

2. Эпидемиология. Асимптоматическая бактериурия встроена обычно у школьников и старших девочек, взрослых женщин. Для малышей эта патология совершенно не типична.

3. Асимптоматическая бактериурия имеет тенденцию к рецидивированию и является частой находкой в моче при рутинном медицинском осмотре.

4. Микробиология – Обычно микроорганизмы, которые вызывают ИМП также ответственны за возникновение асимптоматической бактериурии, но наиболее часто при этом встречаются наименее вирулентные из них такие как *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis* или энтерококки.

5. У 30 – 50% больных асимптоматической бактериурией наблюдается спонтанная ремиссия в течение 5-летнего периода. Это необходимо иметь в виду при планировании лечения.

B. Значение асимптоматической бактериурии.

Истинное значение этой патологии очень неопределённо. Если присутствует рефлюкс, то может развиваться восходящая инфекция, приводящая к образованию почечного рубцевания. На самом деле 25 – 33% исследованных больных имеют пузырно – мочеточниковый рефлюкс в дополнение к асимптоматической бактериурии. Тем не менее, исследование не показало никакой зависимости между асимптоматической бактериурией и образованием

рубцов или прогрессированием уже существующих. Также не удалось найти никаких преимуществ для профилактического использования антибиотиков.

В. Ведение больных с асимптоматической бактериурией

Т.к. частота спонтанной ремиссии достаточно высокая, а лечение антибиотиками не даёт видимого результата, рекомендации нефрологов – не лечить асимптоматическую бактериурию независимо от того, есть или нет пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Должен быть сделан анализ мочи, чтобы определить присутствие или отсутствие пиурии и посев бактериальной культуры может быть полезен на случай появления симптоматической инфекции, а также для документирования спонтанной ремиссии. Тем не менее, это не является обязательным и видимо разумно прекратить делать бактериологические посева при этой патологии и принять решение – не лечить.