

О. В. Калачик¹, Г. В. Жук¹, В. И. Дубров², А. Г. Кобяк²,
Т. К. Чеботарева², Н. И. Тур², С. В. Байко³

ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫЙ РЕФЛЮКС, КАК ФАКТОР РИСКА ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

РНПЦ трансплантации органов и тканей на базе УЗ «9-я ГКБ» г. Минска¹,
УЗ «2-я ГДКБ» г. Минска²,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»³

Инфекция мочевых путей (ИМП) является наиболее частым инфекционным осложнением трансплантации солидных органов. Наши данные показали, что заболеваемость ИМП составляет 37,7%. Это включает 33,3% заболеваемость активной ИМП и 4,4% – частоту бессимптомной бактериурии. Установлено, что единственным фактором риска, ассоциированным с развитием ИМП у реципиентов почки детского возраста является пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) в трансплантат почки. Разработан новый метод профилактики ПМР с помощью сосздания дополнительного слоя над дистальным отрезком мочеточника трансплантата, включающего ткани срединной пупочной связки. Эффективность метода для профилактики ПМР и ИМП доказана с помощью проспективного клинического исследования.

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

O. V. Kalachyk, G. V. Zhuk, V. I. Dubrou, A. G. Kobiak, T. K. Chebotareva, N. I. Tur, S. V. Baiko

VESICO-URETERAL REFLUX AS RISK FACTOR OF URINARY TRACT INFECTION IN PEDIATRIC RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

UTI is the most common infection complication after solid organ transplantation. Data shows the 37, 7% of UTI prevalence in pediatric recipients. That included 33,3% of active UTI and 4,4% of asymptomatic bacteriuria. We have found the only VUR is one risk factor associated with UTI in pediatric recipients. The new method of VUR prophylactice has been created by the additional layer of tissue around the distal ureter consist on the median umbilicus ligament and accompanying tissues. The prospective study showed the reduced rate of UTI and VUR in the study group.

Key words: Vesico-ureteral reflux.

Клиническая значимость пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) заключается в том, что он является одним из главных факторов риска развития инфекции мочевых путей (ИМП) [7]. Однако, роль ПМР в развитии ИМП чаще всего недооценивается, поскольку во многих исследованиях и в клинической практике выполнение микционной цистографии предусмотрено протоколами только в случае более чем двух рецидивов инфекции трансплантата [6].

Кроме риска острого пиелонефрита, ПМР оказывает ряд других негативных воздействий на трансплантат почки. В частности, его ранние эффекты связаны с тубулярной дисфункцией. Исследование ПМР у детей показали, что почки, страдающие от ПМР имеют дефект концентрирования мочи [9]. Это также подтверждается тем, что степень нарушения концентрационной способности коррелирует с тяжестью ПМР. Продолжительное повреждение почек и рубцевание приводит к дальнейшему снижению почечной функции и скорости клубочковой фильтрации и развитию хронической почечной недостаточности [5].

Hodson et al был одним из первых, кто указал на то, что ПМР вызывает рубцевание почек. Он продемонстрировал, что 97% пациентов детского возраста с нефросклерозом имели ПМР при микционной уретероцистографии [4].

Повреждение паренхимы почек, возникающее в результате ПМР, становится различимым с помощью экскреторной урографии уже спустя два года после манифестации первого эпизода инфекции мочевых путей [2]. Оно проявляется склерозом почечной паренхимы, который зависит от степени тяжести рефлюкса. Частота развития нефросклероза составляет 30–60% у пациентов с тяжелым ПМР [8].

Цель исследования

Целью исследования является изучение заболеваемости и факторов риска ИМП среди пациентов детского возраста после трансплантации почки, а также разработка метода эффективной профилактики ИМП у реципиентов почки.

Материалы и методы

Исследование факторов риска классифицируется как клиническое, ретроспективное с дизайном «случай-контроль».

В исследование включены 45 детей (21 мальчик и 24 девочки), получивших почечный трансплантат в период с апреля 2009 по сентябрь 2014 года.

Средний возраст пациентов детского возраста составил $12,6 \pm 4,2$ лет. В качестве предтрансплантационной диализотерапии 17/45(37,7%) пациентам проводили программный гемодиализ, а 24/45(53,3%) – лечение перитонеальным диализом. Средняя продолжительность диализотерапии составила 13 (5-34,5) лет. Причинами терминальной ХБП были в 22/45 (48,9%) случаях – ВАМП, в 7/45 (15,6%) – хронический гломерулонефрит, в 9/45(20%) – хронический тубуло-интерстициальный нефрит, в 2/45(4,4%) случаях – гемолитико-уремический синдром, и в 5/45 (11,1%) причина ХБП не установлена.

Изучено влияние на развитие ИМП ряда донор и реципиент-зависимых факторов риска. В частности, учтены возраст доноров, тип донора (живой или умерший), причина смерти мозга донора (ЧМТ или ОНМК).

Среди дотрансплантационных факторов реципиента, проанализирована ассоциация ИМП и пола, возраста, типа диализотерапии (гемодиализ и перитонеальный диализ), времени нахождения на диализотерапии и диагноза.

Изучена также ассоциация ИМП с перитрансплантационными факторами – степень гистосовместимости в паре донор – реципиент, начальной функции трансплантата, ранних и отдаленных показателей функции аллографта почки на основании

сывороточного креатинина, установка мочевого стента, длительности операции по трансплантации почки, времени холодной консервации аллографта, наличия ПМР в трансплантат почки.

Для сравнительного анализа эффективности нового метода профилактики ПМР в трансплантат почки проведено проспективное, экспериментальное, клиническое, историческое, когортное (в двух группах) исследование.

В это исследование включено 26 реципиентов трансплантата почки детского возраста, получивших почечный трансплантат в период с апреля 2009 года по июнь 2014 года. Всем пациентам, включенным в исследование, трансплантация почки выполнялась интраперитонеально.

В первую группу (основная группа) включены 12 детей, которым при наложении УНЦА выполнена его дополнительная герметизация и антирефлюксная защита с помощью лоскута тканей, включающего срединную пупочную связку на питающем основании (Способ герметизации уретеронеоцистоанастомоза при проведении интраперитонеальной трансплантации почки. Калачик О. В., Дубров В. И., Кобяк А. Г. Патент № 19206. Зарегистрирован в государственном реестре 18.02.2015).

В контрольную группу включено 14 детей (исторический контроль), которым был выполнен классический УНЦА по методу Лича-Грегуара [3].

Пациенты в группах исследования не отличались по полу, возрасту, клиническому диагнозу, типу и длительности диализотерапии (таблица 1).

В послеоперационном периоде всем реципиентам обеих групп выполнялась микционная цистоуретрография по стандартной методике [1].

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов в группах сравнения

Параметр		Группа 1 (основная группа) (n = 12)	Группа 2 (контрольная группа) (n = 14)	p-level*
Пол	жен	4	6	0,755
	муж	8	8	0,68
Возраст, лет (Me(LQ-UQ))		10 (4–13)	10,5 (9–13)	0,3**
Клинический диагноз:				
ВАМП		4 (33,3%)	5 (35,7%)	0,94
Нейрогенный мочевой пузырь		1 (8,3%)	2 (14,3%)	0,8
Нефротический синдром		3 (25%)	1 (7,1%)	0,74
Нефронофтиз Фанкони		2 (16,7%)	4 (28,6%)	0,75
Гемолитико-уремический синдром		1 (8,3%)	1 (7,1%)	0,95
ХБП, неуточненная		1 (8,3%)	1 (7,1%)	0,95
Тип диализа	гемодиализ	4 (33,3%)	2 (14,3%)	0,62
	перитонеальный диализ	8 (66,7%)	12 (85,7%)	0,31
Длительность диализотерапии до трансплантации, мес; Me(LQ-UQ)		13 (4–34)	23 (6–36)	0,4**

* – двусторонний вариант точного критерия Фишера, ** – U тест Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Распространённость аИМП составила 33,3% (15/45). Еще в 4,4% (2/45) случаях у реципиентов почки детского возраста диагностирована бессимптомная бактериурия (ББ).

Для поиска ассоциации с факторами риска реципиенты, вошедшие в исследование, были разделены на две группы в соответствии с дизайном «случай-контроль». В первую группу (группа исследования) включены реципиенты трансплантата почки с активной инфекцией мочевых путей (аИМП) по данным клинических и лабораторных

(микроскопия осадка мочи, бактериологическое исследование) методов обследования (n = 15) и реципиенты с бессимптомной бактериурией (по данным бактериологического исследования мочи) (n = 2).

Контрольная группа включала 28 детей без признаков воспаления и микробного обсеменения мочи по данным лабораторных и бактериологических методов обследования.

Проведен поиск факторов риска ИМП, ассоциированных с клинико-демографическими данными реципиентов почек в группах сравнения (таблица 2).

Таблица 2. Факторы риска ИМП, ассоциированные с клинико-демографическими данными реципиентов детского возраста

Переменная	Группа ИМП (n = 17)	Группа без ИМП (n = 28)	p-level*
Пол реципиента (м/ж)	7/10	21/7	0,38
Возраст реципиента (mean ± SD), лет	12,0±4,6	12,9±3,98	0,47**
Тип диализотерапии (ГМД/ПД)	4/13	13/15	0,37
Длительность диализотерапии (Ме(LQ-UQ), месяцы)	17,5 (5-55)	13,5 (6-34)	0,62**
Клинический диагноз:			
ВАМП	10	13	0,42
ХГН	3	4	1,0
ХТИН	3	7	0,73
ГУС	1	1	1,0
Неизвестный	1	3	1,0
Пол донора(м/ж)	7/10	22/6	0,19
Возраст донора (mean ± SD), лет	32,2±11,4	36,4±10,1	0,396**
Тип доноров (умерший/живой)	14/3	22/6	0,51
Число несовпадений по HLA, (Ме (LQ-UQ))	2 (1-2)	2 (1-3)	0,7
Удовлетворительная начальная функция трансплантата, Да/Нет	14/3	23/5	0,658*
Креатинин 1/12, мкмоль/л (Ме (LQ-UQ))	64,8 (56,1-74,7)	71,4 (59,5-88,6)	0,79
Креатинин 3/12, мкмоль/л (Ме (LQ-UQ))	60,8 (53-83,6)	75,8 (63,5-109,5)	0,085
Креатинин 12/12, мкмоль/л (Ме (LQ-UQ))	66,8 (56,8-88)	74,9 (62,3-125,4)	0,25
Креатинин 24/24, мкмоль/л (Ме (LQ-UQ))	79,7 (63,3-88)	84,6 (51,4-127,1)	0,84
Креатинин 36/36, мкмоль/л (Ме (LQ-UQ))	75,6 (66,9-101,9)	90,5 (79,4-126,3)	0,25
Креатинин 48/48, мкмоль/л (Ме (LQ-UQ))	73,2 (66,6-109,0)	91,5 (75,8-109)	0,47
Длительность госпитализации, дни	31 (21-40,5)	35,5 (23-55,5)	0,24
Наличие мочевого стента, Да/Нет	14/3	26/2	0,35*
Длительность операции по трансплантации (Ме (LQ-UQ), часы)	3,5 (3-4)	4 (3-5)	0,43
Длительность холодовой консервации (Ме (LQ-UQ), часы)	10 (8-13)	10,5 (8-11)	0,44
Наличие ПМР в трансплантат, Да/Нет	13/4	7/21	0,0016

* – двусторонний вариант точного критерия Фишера, ** – U тест Манна-Уитни

Таким образом, проведенный сравнительный анализ не смог выявить ассоциации клинико-демографических данных донора и реципиента с риском развития ИМП у реципиентов трансплантата почки, за исключением ПМР в трансплантат почки.

Единственным статистически и клинически значимым фактором риска развития ИМП у реципиентов трансплантата почки детского возраста является ПМР в аллографт почки (p = 0,0016). Показатель отношения шансов (ОШ) составил

9,75 (95% ДИ 2,4-39,9), стандартная ошибка отношения шансов (S) – 0,719.

Разработан метод профилактики ПМР в трансплантат почки, который основан на создании дублирующего слоя тканей над детрузором и дистальным отделом мочеточника трансплантата с помощью срединной пупочной связки.

Суть этого метода заключается в следующем. Во время выполнения срединной лапаротомии при интраперитонеальном доступе для трансплантации почки детям идентифицируют срединную пупочную связку (заращенный урахус). Связку отсекают от пупка, затем по направлению к верхушке мочевого пузыря выкраивают треугольный лоскут тканей (собственно срединная пупочная связка, брюшина и жировая ткань) на питающем основании. На этом этапе полученный лоскут временно отводят в сторону и используют уже только на завершающем этапе операции для экстраперитонизации мочевого пузыря, герметизации и создания антирефлюксной защиты УНЦА. В частности, после реваскуляризации трансплантата почки выполняется УНЦА по экстравезикальной методике Лич-Грегуара (Lich-Gregoir). Для этого формируется доступ к слизистой оболочке мочевого пузыря. По направлению продольной оси почечного трансплантата рассекается мышечный слой на передне-латеральной поверхности верхушки мочевого пузыря на протяжении до 4–5 см. После выделения слизистой оболочки она вскрывается, начиная с дистального угла разреза детрузора. Длина разреза не должна превышать 10–15 мм. Нитью полидиоксанон (5-0 на двух иглах 17,4 мм), находящейся на дистальном конце мочеточника трансплантата, прошивают дистальный угол разреза слизистой по направлению «изнутри-наружу». Затем сшивают аналогичной нитью проксимальный угол разре-



Рис. 1. Поэтапное формирование антирефлюксной защиты с использованием тканей срединной пупочной связки: подготовлены срединная пупочная связка (на держалке) и наложены серозно-мышечные швы на разрез детрузора, укрывающие УНЦА

за слизистой мочевого пузыря с мочеточником трансплантата. Дальнейшее ушивание проводится непрерывным швом от проксимального к дистальному углу разреза стенки мочевого пузыря. После ушивания латеральной губы анастомоза устанавливается внутренний мочеточниковый JJ стент (8F (2,67 мм), 12 см) сроком на 4–5 недель.

Затем аналогично сшивается медиальная «губа» УНЦА. Для создания антирефлюксной защиты производится ушивание серозно-мышечного слоя стенки мочевого пузыря над зоной анастомоза и дистальной частью мочеточника узловыми отдельными швами (рис.1).

Дополнительная герметизация и антирефлюксная защита УНЦА в разработанном методе выполняется с помощью лоскута тканей, включающего срединную пупочную связку, который укладывают над зоной анастомоза, фиксируя к стенке мочевого пузыря отдельными узловыми швами (полидиок-



Рис 2. Герметизация дистального отдела мочеточника (слева) и окончательный вид дубликатуры тканей над детрузором и дистальным мочеточником с помощью срединной пупочной связки (справа)

санон 3-0), создавая дополнительный слой поверх анастомоза, который надежно отделяет эту зону от брюшной полости реципиента (рис. 2).

С помощью микционной цистографии установлено, что в основной группе метод профилактики ПМР в трансплантат почки оказался эффективным (рефлюкс не определялся) у 8/12 пациентов (в 66,7 % случаев). В контрольной группе медицинская профилактика ПМР, выполненная по методике Лича-Грегугра, оказалась эффективной только у 4/14 (28,6 %) реципиентов ($p = 0,1131$). Отношение шансов (OR) развития ПМР составило 5,0 (95%ДИ 0,942-26,531).

В качестве дополнительной конечной точки исследования изучено влияние метода профилактики ПМР на развитие ИМП после трансплантации почки. Проведена сравнительная оценка частоты ИМП в обеих группах в течение первых шести месяцев после трансплантации почки. ИМП была выявлена у 2/12 (16,7%) реципиентов основной группы, и у 8/14 (57,1 %) пациентов в контрольной группе ($p = 0,0511$). Отношение шансов (OR) развития ИМП составило 6,667 [95%ДИ 1,047-42,432]

Таким образом, нами получено статистически достоверное снижение частоты ИМП с помощью разработанного метода антирефлюксной защиты при интраперитонеальной трансплантации почки детям.

Литература

1. Darge, K., Reidmiller H. Current status of vesicoureteral reflux diagnosis. *World J Urol* 2004;22:88-95.
2. Filly, R., Friedland, G. W., Govan, D. E. et al.: Development and progression of clubbing and scarring in children with recurrent urinary tract infections. *Radiology*, 113: 145, 1974.
3. Gregoir, W the Surgical Treatment of Congenital Vesico-Ureteral Reflux Le Traitement Chirurgical Du Reflux Vesico-Ureteral Congenital. *Acta Chir Belg* (1964);63: 431-439
4. Hodson, CJ (1959) The radiologic diagnosis of pyelonephritis. *Proc R Soc Med* 52: 669-672.
5. Kincaid-Smith, P. (1975) Glomerular and vascular lesions in chronic atrophic pyelonephritis and reflux nephropathy. *Adv Nephrol Necker Hosp* 5: 3-17.
6. Magali, Giral, Giovanni Pascuariello, Georges Karam, Maryvonne Hourmant, Diego Cantarovich, Jacques Dantal, Gilles Blancho, Stephanie Coupel, and others. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney International*, 2002, Vol. 61, Issue 5, p1880-1886.
7. Saemann, M, Horl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. *Eur J Clin Invest [Review]* 2008; 38(Suppl 2): 58-65.
8. Shaikh, N, Craig JC, Rovers MM, et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr* 2014; 168:893.
9. Uehling, DT (1971) Effect of vesicoureteral reflux on concentrating ability. *J Urol* 106: 947-950.