

# Діагностика та пренатальна корекція інфравезикальної обструкції

## Перший український досвід

Світлана Жук, Вікторія Біла, Віктор Ошовський, Євген Парпалей, Іван Цехмістренко

Вроджена інфравезикальна обструкція (вроджена обструкція нижніх сечовивідних шляхів та обструкція сечового міхура) є групою гетерогенних станів. Дана патологія зустрічається з частотою 2,2 на 10000 новонароджених [1]. Висока летальність після пологів (45%) головним чином спричинена легеневою гіпоплазією та ранньою гострою нирковою недостатністю [2]. Антенатальне виявлення значно покращилося у зв'язку з досягненнями в сфері ультразвукових технологій. Рання діагностика та перспективність профілактичних заходів надихає на розробку адекватних антенатальних втручань.

### Ембріологія

Розвиток верхнього і нижнього сечовивідних трактів відбувається паралельно, і вже у 8–10 тижнів гестації дистальні відділи приймають сечу, яку продукує метанефротична нирка [3]. З 7 тижня вагітності клоака розділяється на урогенітальний синус та ректум. Наприкінці першого триместру вагітності верхній урогенітальний синус диференціюється у сечовий міхур, а нижній – у проксимальну частину уретри. Гладенькі м'язи сечівника також формуються в цей період і, перистальтуючи, доставляють сечу з ниркових мисок у сечовий міхур [4]. Наявність простати дещо ускладнює ембріональні процеси у хлопчиків. Потреба у додатковій диференціації тканин, скоріше за все, є причиною частішого ураження сечовивідної системи саме у плодів чоловічої статі.

Нефрони нирок плода формуються до 34 тижня вагітності, тому кількість сечі постійно збільшується до самого народження дитини. У другому триместрі сеча є важливою складовою навколоплідних вод, тому олігогідрамніон часто супроводжує вади розвитку сечовидільної системи [5].

### Найпоширеніші причини:

- задні уретральні клапани;
- атрезія уретри;
- синдром Prune Belly.
- уретероцеле;
- сирінгоцеле;

- гідрометрокольпос;
- мегацистис-мікроколон синдром.

Найчастіше у своїй практиці лікарям доводиться зустрічати задні клапани уретри (за даними різних авторів з частотою 1/1250 [6], 1/7000 новонароджених [7]). Це патологія плодів винятково чоловічої статі, яка пов'язана з наявністю додаткової мембрани-перетинки в уретрі. Згідно огляду *Krishnan et al.* [8], ембріологія ЗКУ залишається нез'ясованою. У плодів спостерігається двобічний/однобічний гідроуретеронефроз, збільшений сечовий міхур з потовщеними стінками, що не спорожнюється, ознака «замкової пройми» (розширена задня уретра), олігогідрамніон, нерідко – позаниркове скопчення рідини (асцит, уринома).

У той час, коли задні клапани уретри створюють переважно часткову анатомічну перешкоду, атрезія уретри призводить до її повної обструкції. Тому вкрай дилатований сечовий міхур (мегацистис) на ранніх термінах вагітності скоріше свідчить на користь атрезії уретри, ніж наявність задніх клапанів. Атрезія уретри також зустрічається винятково у плодів чоловічої статі [9].

Третьою найчастішою причиною вродженої інфравезикальної обструкції (ІВО) є синдром «prune belly», вперше описаний *Eagle та Barrett*. Він проявляється мегацистисом (часто з мегауретером та гідронефрозом), атонією чи відсутністю м'язів передньої черевної стінки, двобіч-

ним крипторхізмом. Частота його виявлення складає 1:29231 новонароджених.

Більш рідкісними причинами ІВО є уретероцеле з пролабуванням у сечовий міхур; сирінгоцеле (дилатація протоки Куперової залози, що прилягає до уретри); гідрометрокольпос (обструкція уретри збільшеною маткою) у плодів жіночої статі з аномаліями розвитку клоаки [10]. Рідкісний синдром мегацистис-мікроколон (неповний поворот кишківника, функціональна кишкова непрохідність, дистальний мікроколон, дилатований сечовий міхур) теж може маніфестувати як вроджена обструкція нижніх сечовивідних шляхів [11].

### Можливі генетичні причини

Існує багато повідомлень, що ЗКУ були виявлені у кровних братів. У одному з досліджень із вивчення вродженої обструкції сечовивідних шляхів, за допомогою цитогенетичного методу було виявлено хромосомні аномалії у 6 із 76 плодів; 2 – з трисомією 21, 1 – з трисомією 13, 1 – з інтерстиціальною делецією 13 хромосоми, 1 – з транслокацією [12]. У дослідженні *Liao et al.* з вивчення каріотипу плодів з аномально збільшеним сечовим міхуром у 10–14 тижнів вагітності, були знайдені хромосомні аномалії, переважно трисомії 13 та трисомії 18, у 30 з 145 каріотипованих плодів. Загальний рівень анеуплоїдії у плодів з вродженою обструкцією сечовивідних шляхів становить 5% [13].

Вроджена обструкція сечовивідних шляхів спостерігається при синдромі Гольденхара (окуло-аурикуло-вертебральна дисплазія) [14] та синдромі Таунса-Брокса (атрезія ануса та прямої кишки, вади розвитку верхніх кінцівок, вух) [15]. Атрезія уретри також входить до *VACTERL* асоціації – групи поєднаних аномалій розвитку (вади хребта, атрезія ануса, вади серця, трахео-стравохідна норича з атрезією стравоходу, вади розвитку нирок, дефекти променевих кісток) [16].

### Діагностика

Основним проявом вродженої обструкції є розширення сечовивідних шляхів. При коректному УЗД-дослідженні



збільшений сечовий міхур можна виявити з 11–14 тижнів вагітності, а у терміні 18–22 тижнів – повноцінно оцінити структуру нирок на наявність гідронефрозу [17].

*Liao et al.* вважають сечовий міхур збільшеним при перевищенні ним поздовжнього розміру 7 мм в 11–14 тижнів вагітності. У групі з нормальним каріотипом та незначним (до 15 мм) розширенням сечового міхура, у 90% відбувалося самостійне зникнення мегацистису. При розширенні понад 15 мм спонтанний регрес не відмічався [13].

При виявленні вродженої обструкції сечовивідних шляхів у 12–17 тижнів гістологічний аналіз вказує на переважання атрезії уретри над ЗКУ [18]. Виявлення ІВО у більш пізні терміни вагітності та наявність «замкової пройма» свідчить на користь задніх клапанів.

Вроджена ІВО може проявлятися і розширенням верхніх сечовивідних шляхів. У західній літературі майже не застосовується термін «пієлоектазія», натомість перевага віддається терміну «гідронефроз». Діагноз «гідронефроз» правомірний при збільшенні передньо-заднього розміру ниркових мисок понад 4 мм до 24 тижнів вагітності та понад 10 мм у більш пізні терміни (табл. 1).

Пороговий рівень 15 мм є надійним критерієм обструкції з чутливістю 73% та специфічністю 82%.

### Можливості пренатальних втручань

На сьогоднішній день у світі існують дві групи антенатальних операцій, які мають на меті покращення постнатальних результатів для дітей з ІВО. Перша група включає операції із застосуванням фетального цистоскопу, під час яких відбувається безпосереднє усунення перешкод для пасажу сечі (наприклад – лазерна абляція за-

дніх клапанів уретри). На жаль, ця методика поки що недоступна в Україні у зв'язку з рядом технічних причин. Друга група – дренажні методики, які дозволяють забезпечити відтік сечі через механічні шунти. Останні – доступні українським пацієнткам – розглянемо детальніше.

Використання подвійного катетера, який розміщується одним кінцем у сечовому міхурі, а іншим у амніотичній порожнині, при обструкції сечовивідних шляхів, від початку було прийняте медичною спільнотою неоднозначно. Однак відмовитися від ідеї врятувати легеневу та ниркову тканини у досить простий спосіб не наважувало ніхто. Пізніше було запропоновано алгоритм відбору пацієнтів для пренатального втручання з метою виявлення кандидатів, для яких терапія не поліпшить клінічного результату. Компоненти алгоритму: детальна сонографічна оцінка для виключення супутніх аномалій, визначення кількості оплодневої рідини, стану нирок; каріотипування; аналіз сечі плода.

Щоб стати кандидатом на пренатальне лікування, плід повинен ма-

ти нормальний (чоловічий) каріотип, оліго/ангідрамніон, відсутність інших аномалій розвитку, рівні електролітів та протеїнів в сечі плода у межах сприятливого прогнозу (табл. 2).

Проведення амніоцентезу для визначення каріотипу плода не завжди можливе через оліго/ангідрамніон. Тому для каріотипування проводиться переважно біопсія ворсин хоріону.

Детальне УЗД необхідне для виключення інших аномалій, таких як дефекти нервової трубки та вади серця, які зустрічаються при вродженій обструкції сечовивідних шляхів частіше, ніж у популяції. Провести адекватну ехоскопію в умовах оліго/ангідрамніону буває дуже складно. Амніоінфузія може поліпшити візуалізацію та ефективність УЗД-дослідження.

Сечовивідні шляхи повинні бути детально оцінені по всій довжині. Виявлення гіперехогенної чи малої для гестаційного віку нирки, як правило, свідчить про зниження ниркової функції через її фіброз. Паренхіма нирок оцінюється на ехогенність, компресію паренхіми, наявність/від-

Таблиця 1. Ступінь важкості гідронефрозу

Ступінь важкості гідронефрозу	II триместр вагітності	III триместр вагітності
Легка	4–<7 мм	7– <9 мм
Середня	7–10 мм	9–15 мм
Важка	10 мм	15 мм

Таблиця 2. Прогностичні показники сечі плода для пренатального втручання

Показник	Сприятливий прогноз	Несприятливий прогноз
Натрій	<90 mmol/L	100 mmol/L
Хлор	<80 mmol/L	90 mmol/L
Осмолярність	<180 mOsm/L	200 mOsm/L
Кальцій	<7 mg/dL	8 mg/L
Загальний білок	<20 mg/dL	40 mg/L
B2 – $\mu^3\kappa\lambda\xi\gamma\lambda\xi\alpha\sigma\lambda^3\nu$	<6 mg/L	10 mg/L

сутність кортикальних кіст. Сечівники мають бути обстежені на наявність мегауретера та встановлення ділянки максимального розширення.

Сечовий міхур повинен оцінюватися до та після везикоцентезу. Його форма може дати ключ до встановлення джерела обструкції. При виявленні неправильної форми сечового міхура та аномалії урахуна можна запідозрити порушення диференціації клоаки. У плодів з атрезією уретри чи задніми уретральними клапанами візуалізується симетрично збільшений сечовий міхур з товстими стінками. Елонгований сечовий міхур може спостерігатися у плодів з частковою уретральною обструкцією, наприклад, при неповних задніх клапанах чи стриктурі уретри. У плодів з гіпоплазією уретри визначається сечовий міхур у формі «сніговика» – видовжений та сегментований. Візуалізується типове потовщення у нижньому сегменті, спричинене гіпертрофічними та гіперпластичними змінами у ділянці шийки, у той час як ділянка дна потовщена мінімально.

Не менш важливим є серійний аналіз сечі плода. Він повинен виконуватися у встановлені інтервали часу, щоб не втратити прогностичної цінності. Повний дренаж сечового міхура рекомендується проводити з інтервалом 24–48 годин з визначенням у сечі плода натрію, хлору, осмолярності, кальцію,  $\beta$ 2-мікроглобуліну, загального білка. Рекомендовано не менше трьох проколів для отримання сечі, яка б вірогідно свідчила про актуальний стан нирок. Прогресуюче падіння зазначених критеріїв нижче норми може свідчити про ризик серйозного ураження ниркової тканини і відсутність користі від антенатального втручання [19].

**Техніка виконання**

Під контролем УЗД визначається місце оптимального доступу для встановлення шунта. Після місцевої анестезії шкіри проводиться пункція амніотичної порожнини поблизу нижнього відділу живота плода. Ангідрамніон під-

вищу складність коректного позиціонування, оскільки дистальний кінець шунта повинен розміщуватися у амніотичній кишені. Тому, як правило, перед встановленням шунта виконують амніоінфузію (рис. 1–3).

Можливі ускладнення везикоамніотичного шунтування включають хоріамніоніт, передчасний розрив плідних оболонок, передчасні пологи, передчасне відшарування плаценти, травму плода троанкаром. Найбільш частим ускладненням є зміщення шунта, яке трапляється у 35–40% випадків.

Через 24–48 годин після везикоамніотичного шунтування проводиться УЗД для визначення правильного розташування дренажного пристрою та його належного функціонування. Подальше УЗ-дослідження проводиться 1 раз на тиждень. Вибір методу розродження залежить лише від акушерських показань і не залежить від наявності шунта.

**Віддалені результати**

Одне із найскладніших питань, яке стоїть перед медичною спільнотою, чи є антенатальне втручання корисним для покращення функції нирок плода після народження. На даний час дослідження ще тривають. Вони спрямовані на порівняння ефективності везикоамніотичного шунтування над очікуваною тактикою у зменшенні рівня перинатальної/постнатальної смертності та функціонування нирок [20].

Проте, нещодавні результати ретроспективного аналізу віддалених результатів для плодів, що перенесли везикоамніотичне шунтування при вродженій обструкції сечовивідних шляхів, показали, що виживання дітей до 1 року склало 91% (лише 2 новонароджені померли від легеневої гіпоплазії). У 39% постнатально встановлений діагноз ЗКУ та синдром *Prune Belly*. У групі спостереження дітей до 5,8 років: 44% мали нормальну функцію нирок (кліренс креатиніну  $>70$  мл/хв.); 22% дітей демонстрували помірну ниркову недостатність (кліренс креатиніну  $<70$ мл/хв., але не

потребували пересадки нирки); 34% потребували пересадки нирки. Спонтанне сечовипускання спостерігалось у 61% випадків. Стійкі дихальні проблеми спостерігалися у 44% дітей (астма та рецидивуючі легеневі інфекції), затримка росту (маса тіла та зріст  $<25$  перцентиля) – у 66,5% та часті інфекції сечовивідних шляхів – у 50% випадків [21].

**Досвід першого в Україні везикоамніотичного шунтування**

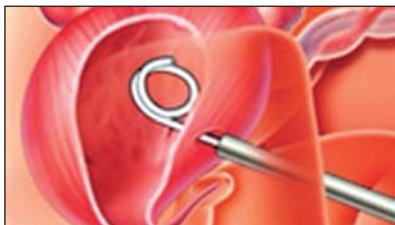
Пацієнтка Н. кафедрою акушерства, гінекології та медицини плода НМАПО імені П. Л. Шупика була скерована до Перинатального центру м. Києва. У 20–21 тижні вагітності за УЗД констатовано відсутність амніотичної рідини у порожнині матки. Візуалізується збільшений сечовий міхур (розмірами 63\*42 мм), що займає більшу частину черевної порожнини, двобічний мегалоуретер, симптом «замкової пройми»; розширення ниркових мисок з обох боків. Голівка плода доліхоцефалічної форми. Плід чоловічої статі. Плацента – по задній та лівій боковій стінці. Шийка матки 36 мм. Доплерографія кровоплину в артерії пуповини – без змін. Ознаки централізації кровообігу відсутні (рис. 4).

**Після всебічного обстеження встановлено діагноз:**

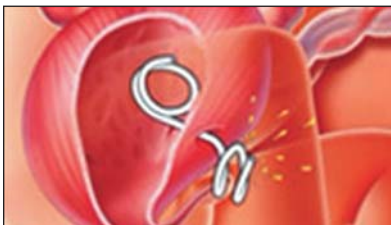
Вагітність 1, 20–21 тижні. Вроджена вада розвитку сечовивідної системи (інфравезикальна обструкція, синдром задніх клапанів уретри). Ангідрамніон.

Беручи до уваги інфравезикальну обструкцію, ангідрамніон, мегалоуретер, початкові зміни у структурі нирок, чоловічу стать плода, прийняте рішення про доцільність проведення везикоамніального шунтування задля профілактики ниркової недостатності та сприяння дозріванню легеневої тканини.

В умовах операційної після обробки операційного поля спиртом визначено місце оптимальної пункції (відсутність плаценти, доступ до нижнього полюсу сечового міхура). Голкою діаметром 16G виконано амніо-



**Рис. 1.** Введення одного кінця шунта до сечового міхура



**Рис. 2.** Вивільнення другого кінця шунта в амніотичну порожнину



**Рис. 3.** Правильне розміщення та функціонування шунта



центез, введено 250 мл розчину NaCl 0,9%. Везикоцентез. Введено систему Харрисона (шунт типу *pig-tail* з провідником). Контроль постановки шунта. Додатково введено 250 мл розчину NaCl 0,9%. Амніотичний індекс – 85. С/б плода ритмічне – 133 уд. за 1 хвилину.

Через 24 години виконане контрольне УЗД. Амніотичний індекс – 112. Ліва нирка – чашково-мисковий комплекс розширений до 5 мм. Права нирка – чашково-мисковий комплекс розширений до 8 мм. Сечовий міхур 8\*15 мм.

Рекомендовано контрольні УЗД 1 раз на тиждень для визначення правильного розташування та належного функціонування шунта.

Вагітна на 5 добу виписана з Перинатального центру м. Києва у задовільному стані під спостереження жіночої консультації. На момент написання статті: вагітність 28–29 тижнів, прогресуюча. Кількість амніотичної рідини – норма. Шунт функціонує належним чином.

### Висновки

Пренатальне везикоамніотичне шунтування покращує перинатальне виживання порівняно з новонародженими, яким лікування не проводилося (OR 3,86, 95% CI 2,00–7,45). Цей ефект підвищується у групі, яка відібрана за правильними критеріями (OR 12,85, 95%, CI 1,25–153,3). Ризик довгострокових наслідків щодо дисфункції нирок залишається невизначеним (OR 0,50, 95%, CI 0,13–1,90) [22].

І наостанок, виходячи за межі офіціозу та науковості, чи настільки позбавлені шансів на нормальне життя усі діти з інфравезикальною обструкцією? Мабуть до тих пір, поки переривання вагітності залишатиметься у нашій країні найпоширенішим методом лікування патології плода.

### Література

1. Anumba DO, Scott JE, Plant ND, Robson SC. Diagnosis and outcome of fetal lower urinary tract obstruction in the northern region of England. *PrenatDiagn* 2005;25:7–13.
2. Freedman AL, Johnson MP, Gonzalez R. Fetal therapy for obstructive uropathy: past, present, future? *PediatrNephrol* 2000;14:167–76.
3. Woolf AS, Pitera JE. Embryology. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. (eds) *Pediatric Nephrology*. 6th Edition. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. 2009: 3–30.
4. Tacciuoli M, Lotti T, de Matteis A,

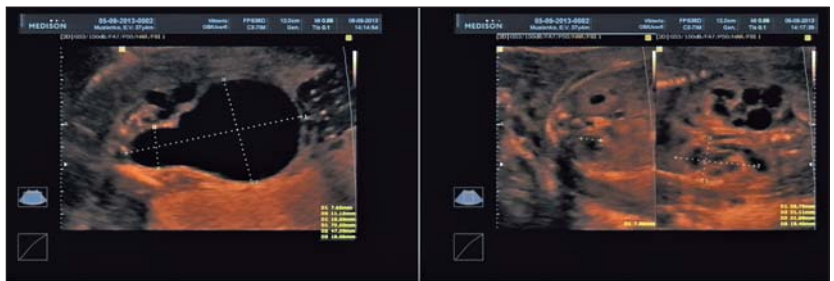


Рис. 4.

Laurenti C. Development of the smooth muscle of the ureter and vesicaltrigone: histological investigation in human fetus. *Eur-Urol*1975; 1: 282–86.

5. Lee SM, Park SK, Shim SS, Jun JK, Park JS, Syn HC. Measurement of fetal urine production by three-dimensional ultrasonography in normal pregnancy. *Ultrasound Obstet-Gynecol*2007; 30: 281–86.
6. Gunn TR, Mora JD, Pease P. Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks' gestation: incidence and outcome. *Am J ObstetGynecol*1995; 172: 479–86.
7. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C; EUROSCAN Study Group. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet* 2005; 48: 131–44.
8. Krishnan A, de Souza A, Konijeti R, Baskin LS. The anatomy and embryology of posterior urethral valves. *J Urol* 2006; 175: 1214–220.
9. Gonzalez R, De Filippo R, Jednak R, Barthold JS. Urethral atresia: long-term outcome in 6 children who survived the neonatal period. *J Urol* 2001; 165: 2241–244.
10. Yiee J, Wilcox D. Abnormalities of the fetal bladder. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 164–70.
11. Lashley DB, Masliah E, Kaplan GW, McAleer IM. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome: bladder distension and pyelectasis in the fetus without anatomic outflow obstruction. *Urology*2000; 55: 774.
12. Donnenfeld AE, Lockwood D, Custer T, Lamb AN. Prenatal diagnosis from fetal urine in bladder outlet obstruction: success rates for traditional cytogenetic evaluation and interphase fluorescence in situ hybridization. *Genet Med* 2002; 4: 444–47.
13. Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound ObstetGynecol*2003; 21: 338–41.
14. Palacios A, PedroCarvalhoA, deCastro R, Reis A. Goldenhar syndrome associated to posterior urethral valves. *Arch Esp Urol* 2007; 60: 69–71.
15. Salerno A, Kohlhase J, Kaplan BS. Townes-Brockes syndrome and renal dysplasia: a novel mutation in the SALL1 gene. *Pediatr Nephrol*2000; 14: 25–28.
16. Krapp M, Geipel A, Germer U, Krokowski M, Gembruch U. First-trimester sonographic diagnosis of distal urethral atresia with megalourethra in VACTERL association. *PrenatDiagn*2002; 22: 422–24.
17. Pathak S, Lees C. Ultrasound structural fetal anomaly screening: an update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F384–F390.
18. Robyr R, Benachi A, Daikha-Dahmane F, Martinovich J, Dumez Y, Ville Y. Correlation between ultrasound and anatomical findings in fetuses with lower urinary tract obstruction in the first half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 478–82.
19. Mann et al. Fetal thoracic and bladder shunts. *Senimars in Fetal & Neonatal Medicine* 2010; 15: 28–33.
20. PLUTO Collaborative Study Group, Kilby M, Khan K, Morris K, et al. PLUTO trial protocol: percutaneous shunting for lower urinary tract obstruction randomized controlled trial. *Br J ObstetGynaecol* 2007;114:904–5. e1–4.
21. Biard J, Johnson MP, Carr MC, et al. Long-term outcomes in children treated by prenatal shunting for lower urinary tract obstruction. *Obstet Gynecol*2005;106:503–8.
22. Morris R, Malin G, Khan K, Kilby M. Systematic review of the effectiveness of antenatal intervention for the treatment of congenital lower urinary tract obstruction. *BJOG* 2010;117:382–390.