

# Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с патологией органов мочевой системы

Д. М. Андреева

Кафедра детских болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «УГМА» Росздрава, г. Екатеринбург

## Syndrome of non-differential dysplasia of connective tissue in children with urinary system pathology

D. M. Andreyeva

The Chair of Children's Diseases of the Pediatrics Faculty, The Urals State Medical Academy

### Резюме

Проведено обследование 106 детей с патологией органов мочевой системы различного генеза: 79 детей с хроническим вторичным пиелонефритом, 27 больных хроническим гломерулонефритом. Наряду с внешними малыми аномалиями развития (ВМАР) выявлен высокий процент дисплазии почек на органном и клеточном уровнях, а также сочетанная дисплазия органов мочевой, сердечно-сосудистой и других систем.

**Ключевые слова:** синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани, заболевания органов мочевой системы, дети.

### Summary

106 children with a pathology of the urinary system of various genesis have been examined: 79 children with chronic secondary pyelonephritis, 27 patients with chronic glomerulonephritis. Along with external small developmental anomalies (ESDA) a high percentage of kidneys dysplasia has been determined in the organs and cells. Besides, there was an associative dysplasia of the organs of the urinary, cardiovascular and other systems.

**Key words:** syndrome of non-differential dysplasia of connective tissue, urinary system diseases, children.

### Введение

В педиатрических исследованиях последних лет обращено внимание на учащение хронических заболеваний органов мочевой системы (ОМС). Распространенность патологии ОМС среди детей в различных регионах страны варьирует в широких пределах — от 12 до 210 на 1000 детей, в Свердловской области — 60 на 1000 детей [1].

Привлечение внимания педиатров к проблеме патологии почек и мочевыводящих путей в детском возрасте связано не только с высоким уровнем распространения заболеваний ОМС, но и с тем, что указанная патология, в связи с отсутствием манифестных клинических симптомов, своевременно не диагностируется, а это приводит к её хронизации и инвалидизации детей [2].

Выделение понятия соединительнотканной дисплазии произошло сравнительно недавно и эта проблема в настоящее время активно

изучается. Синдром дисплазии соединительной ткани (ДСТ) определяется как нозологически самостоятельный синдром полигенно — мультифакториальной природы, проявляющийся внешними фенотипическими признаками в сочетании с диспластическими изменениями и клинически значимой дисфункцией одного или нескольких внутренних органов [3, 4]. Увеличение в настоящее время числа случаев этого заболевания связывают с неблагоприятными воздействиями в период онтогенеза: ухудшением экологической обстановки, плохим питанием и стрессами [3, 4, 5]. Для синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) характерны распространенность в популяции, прогрессивность течения, полиорганность поражения, клинический полиморфизм [4, 6]. Синдром НДСТ распространен достаточно широко и диагностируются тогда, когда у человека набор фенотипических признаков не укладывается в картину ни одной из дифференцированных коллагенопатий [4, 7]. В литературе имеется достаточное число публикаций о распростра-

Андреева Д. М. — аспирант кафедры детских болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО УГМА Росздрава.

ненности ДСТ со стороны сердца и сосудов, сообщения о НДСТ почек и мочевыводящих путей единичные.

**Цель работы** заключалась в выявлении частоты и проявлений синдрома НДСТ у детей с заболеваниями органов мочевой системы, выделение «управляемых» факторов риска для предупреждения развития хронической почечной патологии.

### Материалы и методы исследования

Проведено комплексное обследование 106 больных с хронической нефрологической патологией в возрасте от 6 до 16 лет (средний возраст  $11,2 \pm 0,25$  лет): 79 детей с хроническим вторичным обструктивным пиелонефритом (ПН), 27 больных хроническим гломерулонефритом (нефротическая форма — у 14 детей, гематурическая форма — у 12, смешанная — у 2 больных). Диагноз указанных заболеваний ОМС у наблюдаемых детей выставлен на основании традиционных синдромов, принятых в нефроурологии, в соответствии с отечественными классификациями.

Среди больных хроническим пиелонефритом преобладали девочки (86,5%), у детей с

хроническим гломерулонефритом мальчики составляли большинство (55,4%). Длительность заболевания у обследованных детей с патологией ОМС составила от 2 до 10 лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей (средний возраст  $6,01 \pm 0,65$  лет).

Для диагностики заболевания почек был использован широкий спектр методов, принятых в современной нефроурологии. Обязательным считали сбор клинико-генеалогического анамнеза. При осмотре больных учитывали число и характер внешних малых аномалий развития. Оценивали ритм спонтанных мочеиспусканий в течение 2-3 дней. Характер мочевого синдрома определяли на основании общего анализа мочи и количественного метода — пробы Нечипоренко, учета суточной экскреции белка. Проводили поляризационно-оптическое исследование мочи (по методике Кононенко Е. В. и соавт. — патент РФ № 2196329, 2001) на микроскопе ЛЮМАМ. Функциональное состояние почек оценивали по результатам пробы Зимницкого; скорости клубочковой фильтрации, определяемой по пробе Реберга — Тареева, рассчитанной на

Таблица 1. Особенности течения беременности и родов у женщин в обследуемых группах больных

Акушерский анамнез	Наблюдаемые дети, n=106				Дети контрольной группы, n=30	
	ПН, n= 79		ХГН, n=27		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Прерывание беременности (мед.аборты, выкидыши)	37	46,8*	11	40,7	7	23,3
Ранний токсикоз беременных	41	51,9	20	74,1*	5	16,6
Угроза прерывания беременности, в том числе в ранних сроках	30	37,9	11	40,7*	1	3,3
Гестозы беременных						
– артериальная гипертензия	8	10,1	5	18,5*	2	6,6
– водянка беременных	33	41,8*	9	33,3	2	6,6
– нефропатия	15	18,9	7	25,9*	1	3,3
Анемия во время беременности	26	32,9	10	37,1	---	---
ОРВИ во время беременности	22	27,8*	5	18,5	3	10,0
Кольпиты во время беременности	21	26,6*	4	14,8	3	10,0
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	27	34,2*	6	22,2	3	10,0
Задержка внутриутробного развития плода	11	13,9	4	14,8*	1	3,3
Недоношенность	7	8,9	2	7,4	---	---
Оперативные роды (кесарево сечение)	8	10,1	4	14,8	3	10,0

Примечание. \* —  $p < 0,05$  достоверные различия по сравнению с детьми контрольной группы;

\*\* — общее число наблюдений превышает 100% из-за выявления нескольких признаков у одного больного

Таблица 2. Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани различных органов и систем у детей с нефрологической патологией (%)

Признаки	ПН, n=79	ХГН, n=27	Дети контрольной группы, n=30
Со стороны сердечно-сосудистой системы:			
- дополнительные хорды левого желудочка;	96,8	100*	13,3
- пролапсы клапанов (митрального, трикуспидального, аортального);	22,6	13,0	---
- функционирующее овальное окно	6,4	---	---
Со стороны органов пищеварения:			
- аномалия желчного пузыря	23	46*	6,7
Со стороны органов зрения:			
- миопия, астигматизм	28,4*	25,9	6,7

Примечание. \* —  $p < 0,05$  достоверные различия по сравнению с детьми контрольной группы.

стандартную поверхность тела 1,73 м<sup>2</sup>; по уровню мочевины и креатинина в сыворотке крови и данным динамической реносцинтиграфии (ДРСГ) с тубулотропным радиофармпрепаратом (РФП) 99m — Tc — МАG-3 и/или с использованием РФП Tc-99 m ДТПА на гамма — камере МБ-9100 фирмы «Гамма» ВНР (по лицензии фирмы PicKer). Всем детям назначали ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря с определением площади лоханок и объема остаточной мочи после микции (аппарат Sonoline S. L. 450 фирмы Siemens). Рентгеноурологические исследования включали: экскреторную урографию, микционную цистоуретерографию.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием параметрических и непараметрических методов с помощью программ MS Excell-2002 и Statistica for Windows v.6.0. Достоверными считали результаты, соответствовавшие уровню значимости ( $p$ ) не более 0,05.

## Результаты и обсуждение

Анализ родословных обследованных больных в двух — четырех поколениях показал, что патология со стороны ОМС достоверно чаще встречалась у родственников больных детей, по сравнению с детьми контрольной группы: 18,4 и 1,6% соответственно ( $p < 0,05$ ). С равной частотой в наблюдаемых группах детей прослеживалась отягощенная наследственность по заболеваниям ОМС (у детей с хроническим пиелонефритом — 40,5% и 40,7% у больных хроническим гломерулонефритом соответственно). Спектр патологии ОМС у родственников главным образом был представлен микробно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей и мочекаменной болезнью. Большинство детей родились от матерей с отягощенным акушерским анамнезом (табл. 1).

Из представленных в табл. 1 данных следует, что наиболее значимыми перинатальными

факторами риска у детей с хроническими заболеваниями ОМС являлись ранний токсикоз беременных, угроза прерывания беременности, ОПГ-гестозы, анемия, кольпиты у матерей, хроническая фетоплацентарная недостаточность, что достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) встречалось по сравнению с детьми контрольной группы.

У большинства наблюдаемых больных заболевание манифестировало в возрасте от 0 до 3 лет (у 53,2% детей с хроническим пиелонефритом, у 48,1% больных хроническим гломерулонефритом соответственно). У 46,2% детей с хроническими заболеваниями ОМС возраст начала заболевания был от 3 до 7 лет, у 49,8% — старше 7 лет. Клинико-лабораторные результаты исследований соответствовали нозологической форме патологии.

Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани оценивали по скрининг-шкале Соловьевой А. В. в модификации Перетолчиной Т. Ф. и международной фенотипической карте Glesby (1989 г.) [8, 9]. У большинства осмотренных больных (78,6%) было выявлено более 5 внешних малых аномалий развития (ВМАР) против 45,3% у детей контрольной группы ( $p < 0,05$ ). С наибольшей частотой встречались следующие ВМАР: сандалевидная щель (79,3%), варусная девиация V пальцев рук и ног (70,2%), голубые склеры (68,7%), аномалии строения внешнего уха (65,4%), готическое небо (60,3%). С высокой частотой встречались такие признаки-фены, как гипермобильный суставной синдром, положительный синдром «большого пальца», сколиоз, плоскостопие. Внешние фенотипические признаки неспецифичны для патологии ОМС, как и для других заболеваний. Однако они являются проявлением эмбрионального дисморфогенеза, что свидетельствует о наличии морфофункциональных нарушений со стороны внутренних органов [5]. ВМАР в сочетании с отягощенной наследственностью и другими

факторами риска развития хронической патологии являются показанием для проведения лабораторно-инструментальных исследований с целью выявления синдрома дисплазии соединительной ткани. Структура дисплазии соединительной ткани почек у детей с хроническими заболеваниями ОМС характеризовалась: пиелоктазией (85,1%), дистопией, повышенной подвижностью почек (44,3%), расщеплением, удвоением чашечно-лоханочной системы (26,6%). Не исключались морфологические изменения в паренхиме почек у детей с гипоплазией почки (10,1%), гидронефрозом (6,3%), доминантным типом кистозной дисплазии (3,7%). По результатам нефробиопсии (15 больных), проведенной при часто рецидивирующем хроническом гломерулонефрите (гормончувствительный вариант), почти у всех (14 детей) был диагностирован мезангиопролиферативный гломерулонефрит, у одного больного — липоидный нефроз. К признакам НДСТ на клеточном уровне были отнесены проявления нестабильности цитомембран клеток проксимальных канальцев почек в виде кристаллурии солей (оксалатов, фосфатов, уратов), липидурии, наличия двулучепреломляющих «кристаллов патологии» (данные поляризационно — оптического исследования мочи).

В описываемых наблюдениях у большинства больных имели место не только внешние малые аномалии развития и синдром дисплазии соединительной ткани почек, но и фенотипические признаки дисплазии других органов (табл. 2).

Из табл. 2 следует, что хронические заболевания ОМС, развивающиеся на фоне НДСТ почек на органном и клеточном уровне, сопровождаются симптомами соединительнотканной дисплазии других органов и систем. Наиболее частыми являются дополнительные хорды левого желудочка, пролапсы клапанов, в редких случаях — функционирующее овальное окно. Несколько реже выявляется аномалия развития желчного пузыря, миопия и астигматизм.

## Заключение

У больных с хроническими заболеваниями органов мочевой системы, по данным клинико-генеалогических исследований, нередко отмечаласьотягощенная наследственность по заболеваниям органов мочевой системы и неблагоприятный перинатальный анамнез.

Синдром НДСТ у этих больных имел многокомпонентный характер и включал 5 и более внешних малых аномалий развития, структурные диспластические изменения в почках на органном и клеточном уровнях. Наличие структурного дисморфогенеза почек способствует хроническому течению заболевания, делает их резистентными к проводимой терапии.

Выявлена высокая частота встречаемости сопутствующей дисплазии соединительной ткани со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, органов зрения. Полиорганный характер диспластических изменений с вовлечением многих систем организма требует проведения терапии и реабилитации больных с учетом комплекса поражения соединительнотканых структур с использованием ренопротективных препаратов, препаратов магния, метаболической терапии.

## Литература

1. Татарева С. В., Ковалев В. В., Николаева Е. Б., Курова Э. Г., Штоль А. В. Итоги работы службы охраны здоровья матери и ребенка Свердловской области. Екатеринбург. 2007; 59.
2. Игнатова М. С. Особенности патологии почек у детей. Нефрология. Руководство для врачей под ред. И. Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000; 484-509.
3. Демин В. Ф., Ключников С. О., Ключникова М. А. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста. Вопросы современной педиатрии, 2005; 1: 50-56.
4. Земцовский Э. В. «Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце». Аналитический обзор. СПб.: «Ольга». 2007; 80.
5. Шидяев Р. Р., Шальнова С. Н. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых. Вопросы современной педиатрии. 2003; 5 (2): 67.
6. Клеменов А. В. «Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: клинические проявления, возможности диагностики и патогенетического лечения». М.: Военно-Медицинский Институт федеральной службы безопасности России. 2005; 120.
7. Инзель Т. Н., Гаглоева Л. М., Ковалевский С. В. Диагностическое значение специфических фенотипических маркеров аномалий развития почек, ассоциированных с синдромом дисплазии соединительной ткани. Урология. 2000; 3: 8-9.
8. Glesby M. J., Pyentz R. E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. J. AM. Med. Ass. 1989; 262: 523-528.
9. Перетолчина Т. Ф. Клинико-функциональное значение изолированных и сочетанных вариантов синдрома дисплазии соединительной ткани сердца различной степени тяжести и их влияние на течение ИБС и АГ. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук Т. Ф. Перетолчина. Уральская государственная медицинская академия. Екатеринбург, 2000; 53.