

© Коллектив авторов, 2010

А.М. Мамбетова, Р.А. Жетишев, Н.Н. Шабалова

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ: СВЯЗЬ С ХАРАКТЕРОМ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ И ТЕЧЕНИЕМ ВТОРИЧНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Кабардино-Балкарский Государственный университет, г. Нальчик;
Санкт-Петербургская Государственная педиатрическая медицинская академия

Проведена оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) у детей при различных вариантах аномалий органов мочевой системы и установлено наличие у большинства детей диспластического синдрома средней и тяжелой степени. Выявлено, что средняя/тяжелая степени тяжести НДСТ чаще ассоциируются с осложнениями перинатального периода, частыми рецидивами вторичного хронического нефрита.

***Ключевые слова:* дети, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, перинатальная патология, вторичный пиелонефрит.**

Контактная информация:

Мамбетова Анета Мухамедовна – к.м.н., докторант кафедры детских болезней, акушерства и гинекологии КБГУ, зав. детским нефрологическим отделением ГКБ № 1

Адрес: 360000 г. Нальчик, ул. Головки, 7

Тел.: (8662) 42-11-86, **Е-mail:** amm-0007@rambler.ru

Статья поступила 22.10.10, принята к печати 26.01.11.

Estimation of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) severity in children with different variants of urinary tract malformations showed moderate UCTD in majority of cases. Examination showed that moderate/severe UCTD was frequently associated with complicated perinatal period and with frequent relapses of secondary chronic pyelonephritis.

Key words: children, undifferentiated connective tissue dysplasia, perinatal pathology, secondary pyelonephritis.

Ранее нами было установлено [1, 2], что все дети с пороками развития органов мочевой системы (ОМС) имеют недифференцированный вариант дисплазии соединительной ткани (НДСТ) с неклассифицируемым фенотипом, которая является основой их формирования.

Оценка степени тяжести НДСТ, по нашему мнению, имеет принципиальное значение, так как именно она определяет своеобразие реакции соединительной ткани на повреждение любой этиологии. Это в свою очередь может оказать влияние на характер течения хронических воспалительных заболеваний и в частности пиелонефрита у детей с пороками развития ОМС.

Вопрос оценки степени тяжести НДСТ практически не разработан. Мы разделяем точку зрения Т.И. Кадуриной и В.Н. Горбуновой [3] о том, что она должна носить комплексный характер и включать тщательное клиническое обследование больного и членов семьи с учетом «органа-мишени». Степень тяжести НДСТ определяется следующими параметрами: 1) степенью выраженности внешних проявлений соединительнотканной дисплазии; 2) характером аномалий развития внутренних органов и систем; 3) характером течения ассоциированных с НДСТ хронических соматических и инфекционных заболеваний. В литературе отсутствуют сведения о частоте диспластического синдрома при болезнях почек у детей и степени его тяжести.

Цель исследования – оценка степени тяжести НДСТ при различных вариантах пороков ОМС и выявление возможного ее влияния на течение перинатального периода и вторичного хронического пиелонефрита у детей.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинико-лабораторное и полное нефроурологическое обследование с использованием рентгенологических, эхографических и радиологических методов. Обследованы 118 больных с врожденными пороками ОМС в возрасте от 3 до 17 лет и 30 клинически здоровых детей, составивших контрольную группу.

Выделены 4 группы больных: 1-я – 39 детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР); 2-я – 37 детей с врожденной гидронефротической трансформацией почек; 3-я – 14 детей с гипоплазией почки; 4-я – 28 детей с другими формами дизэмбриогенеза мочевой системы (7 – с поликистозом почек, 10 – с гипоплазией почки в сочетании с ПМР, 8 – с агенезией, 3 – с удвоением ОМС).

В зависимости от наличия структурных изменений в почечной ткани в группе ПМР выделены 3 подгруппы: 1А – 13 детей с ПМР без структурно-функциональных изменений почечной паренхимы; подгруппа 1Б – 11 детей с рефлюкс-нефропатией (РН) без синдрома артериальной гипертензии (АГ); подгруппа 1В – 15 больных с РН и АГ (табл. 1).

Для выявления диспластического синдрома у всех детей изучены фенотипические признаки дисплазий соединительной ткани (ДСТ) в соответствии с рекомендациями, изложенными в Российских рекомендациях по алгоритмам диагностики нарушения структуры и функций соединительной ткани [4]. Все дети обследованы на наличие 36 внешних признаков ДСТ со стороны костно-сkeletalной, суставной, кожно-мышечной систем, 11 внутренних фенов со стороны зрительной, сердечно-сосудистой и мочевой систем, а также так называемых микроаномалий развития (МАР). Далее была проведена оценка значимости отдельных внешних клинических признаков в баллах, предложенная Т.И. Кадуриной и Л.Н. Аббакумовой [5]. Сумма баллов равная 12 соответствует легкой степени тяжести НДСТ, 13–23 балла – средней степени, тяжелая степень соответствует 24 баллам и более. Клиническое обследование больных проводилось на базе детского нефрологического отделения ГКБ № 1 г. Нальчика.

Статистическая обработка выполнена с использованием стандартного пакета программ Statistica for Windows v.5.77. Для сравнения двух независимых выборок применяли критерий Манна–Уитни, для сравнения связанных выборок – критерий Вилкоксона.

Результаты и их обсуждение

Частота выявления НДСТ различной степени тяжести по группам больных представлена в табл. 2. Результаты свидетельствуют о том, что

Таблица 1

Группы обследованных детей

| Показатели | 1-я группа | | | 2-я группа | 3-я группа | 4-я группа | Контрольная группа |
|------------------|------------|----|----|------------|------------|------------|--------------------|
| | 1а | 1б | 1в | | | | |
| Количество детей | 13 | 11 | 15 | 37 | 14 | 28 | 30 |
| Итого | 148 | | | | | | |

Таблица 2

Частота НДСТ различной степени тяжести в группах обследованных больных

| Степень тяжести ДСТ | 1-я группа | | | 2-я группа (n=37) | 3-я группа (n=14) | 4-я группа (n=28) |
|---------------------|------------|-----------|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 1а (n=13) | 1б (n=11) | 1в (n=15) | | | |
| Легкая | 61,5 | 27,3 | 6,7 | 24,3 | 42,9 | 21,4 |
| Средняя | 38,5 | 72,7 | 80 | 62,2 | 50 | 75 |
| Тяжелая | 0 | 0 | 13,3 | 13,5 | 7,1 | 3,6 |

Здесь и в табл. 3–5: данные представлены в %.

у большинства детей (подгруппы 1Б, 1В и 2-я, 3-я, 4-я группы) преобладала средняя/тяжелая степень диспластического синдрома (от 57% при гипоплазии почки до 93% при РН, осложненной АГ). Легкая степень НДСТ была выявлена преимущественно у детей с ПМР (1А подгруппа), у которых отсутствовали структурно-функциональные изменения в почечной паренхиме.

Преобладание НДСТ средней тяжести при РН (подгруппы 1Б, 1В), а также тот факт, что тяжелая степень НДСТ при ПМР отмечена только у детей с АГ (подгруппа 1В), позволили нам сделать заключение, что средняя/тяжелая степени тяжести НДСТ способствуют развитию структурных изменений и появлению синдрома АГ. Гидронефротическая трансформация почек и другие формы дизэмбриогенеза ОМС также ассоциировались с более тяжелой степенью НДСТ.

Анализ данных табл. 3 свидетельствует, что характер стигматизации и выраженность отдельных фенотипов отражает степень тяжести НДСТ.

При легкой степени диспластического синдрома отсутствуют многие значимые внешние фенотипы: сколиоз (при всех вариантах пороков ОМС), деформация грудной клетки (в 1-й группе), расхождение прямых мышц живота (в 1-й, 3-й и 4-й группах) нейромышечная дисплазия мочеточников.

При средней/тяжелой степенях НДСТ выявлялись фенотипы, характерные для марфаноидного и элерсopodobного фенотипов. Достоверно ($p < 0,05$) возрастает частота 12 из 16 внешних признаков в 1-й группе больных, 11 – у больных 2-й группы, 10 – у больных 3-й группы, 13 – у больных 4-й группы. При этом выраженность отдельного признака (степени растяжимости кожи, выраженности венозной сети) была, как правило, выше.

Особенностью средней/тяжелой степеней НДСТ у детей с органом-мишенью почкой является повышенная частота двусторонних поражений (1-я и 2-я группы). Обращает внимание наличие сочетанных аномалий ОМС. ПМР у 15% детей сочетался с нейромышечной дисплазией мочеточников и удвоением почки, у 7% – с нефроптозом. Гидронефроз у 22% детей сочетался с подковообразной почкой, а гипоплазия (3-я группа) у 67% – с дистопией почки. Нейромышечная дисплазия мочеточников в качестве сочетанного порока встречается только при средней/тяжелой степе-

нях НДСТ. Однако сочетанные пороки ОМС не всегда ассоциируются с более тяжелой НДСТ.

Ряд признаков (арковидное небо, пролапс митрального клапана, дисметаболическая нефропатия) встречаются одинаково часто, независимо от степени тяжести НДСТ, то есть они являются маркерами НДСТ, но не степени ее тяжести. Частота МАР не отражает степень тяжести НДСТ и не определяет вариант врожденного порока ОМС. Таким образом, выявлены различия в характере и выраженности внешних и внутренних фенотипов, отражающие степень тяжести НДСТ.

Так как НДСТ формируется антенатально на фоне полигенного предрасположения и воздействия неблагоприятных антенатальных эндогенных и экзогенных факторов, представляла интерес оценка возможного их вклада в степень тяжести НДСТ.

При анализе связи между неблагоприятными факторами антенатального развития и тяжестью НДСТ следует учитывать сложный характер влияния отдельных факторов. Некоторые из них имеют генетическую природу, не оказывая воздействия на степень тяжести НДСТ; другие – отражают своеобразие иммуннонейроэндокринного статуса матери и могут косвенно влиять на характер внутриутробного развития и степень тяжести НДСТ; третьи – могут оказывать прямое воздействие, приводя к эмбриопатии или способствовать реализации наследственного предрасположения.

На высокую значимость генетических факторов в развитии НДСТ указывает наличие врожденных пороков у членов семьи. Их частота достигала 30–33% в 1-й, 3-й и 4-й группах. На это же указывает высокая частота заболеваний почек у матерей, достигающая 64–65% при ПМР и гидронефрозе.

Установлено, что ранний токсикоз, угроза прерывания беременности, острая респираторно-вирусная инфекция в I триместре чаще ассоциируются с более тяжелой НДСТ. Это позволяет считать данные факторы не только реализующими наследственное предрасположение к формированию синдрома НДСТ, но и влияющими на степень выраженности дефектов соединительной ткани и соответственно ее реактивность.

С целью оценки возможного влияния степени тяжести НДСТ на течение перинатального перио-

Таблица 3

**Частота выявления отдельных внешних и внутренних фенов (маркеров) НДСТ у детей
с врожденными пороками ОМС в соответствии со степенью тяжести НДСТ**

| Фены ДСТ | | 1-я группа | | 2-я группа | | 3-я группа | | 4-я группа | | Конт- рольная группа n=30 |
|------------------|---|----------------------|-------------|------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|------------------------------------|
| | | Степень тяжести НДСТ | | | | | | | | |
| | | 1 n=12 | 2-3 n=27 | 1 n=9 | 2-3 n=28 | 1 n=6 | 2-3 n=8 | 1 n=6 | 2-3 n=22 | |
| Костно-скелетные | Арковидное небо | 66,7 | 63 | 55,6 | 64,3 | 50 | 50 | 16,7 | 50 | 23,3 |
| | Большие размеры/ аномалия прорезывания зубов | 0,0 | 18,5 | 0,0 | 25,0 | 16,7 | 12,5 | 0,0 | 22,7 | 0,0 |
| | Отношение размаха рук к росту >1,03 | 8,3 | 22,2 | 55,6 | 25,0 | 0,0 | 50,0 | 0,0 | 9,1 | 6,6 |
| | Отношение длины стопы к росту >15% | 58,3 | 63,0 | 22,2 | 75,0 | 33,3 | 37,5 | 33,3 | 54,5 | 16,7 |
| | Деформация грудной клетки I степени | 0,0 | 29,6 | 11,1 | 35,7 | 16,7 | 50,0 | 16,7 | 31,8 | 0,0 |
| | Сколиоз II степени | 0,0 | 7,4 | 0,0 | 21,4 | 0,0 | 25,0 | 0,0 | 4,5 | 0,0 |
| Суставные | Плоскостопие | 8,3 | 29,6 | 22,2 | 25,0 | 0,0 | 12,5 | 16,7 | 31,8 | 0,0 |
| | Гипермобильность суставов умеренная | 8,3 | 25,9 | 0,0 | 29,0 | 0,0 | 12,5 | 0,0 | 22,7 | 0,0 |
| Кожно-мышечные | Повышенная растяжимость кожи | 8,3 * | 40,7** | 22,0* | 53,6** | 50,0* | 37,5** | 16,7* | 54,5** | 0,0 |
| | Расхождение прямых мышц живота | 0,0 | 22,2 | 22,2 | 10,7 | 0,0 | 12,5 | 0,0 | 9,1 | 0,0 |
| | Усиленный венозный рисунок кожи | 41,7* | 40,7** | 0,0 | 39,3** | 16,7* | 25,0** | 16,7* | 63,6** | 10,0* |
| МАР | Приросшая мочка | 41,7 | 25,9 | 22,2 | 35,7 | 33,3 | 25,0 | 16,7 | 13,6 | 16,7 |
| | Оттопыренные уши | 16,7 | 22,2 | 22,2 | 39,3 | 33,3 | 62,5 | 16,7 | 27,3 | 23,3 |
| | Гипертелоризм глаз | 25,0 | 37,0 | 22,2 | 32,1 | 0,0 | 62,5 | 33,3 | 18,2 | 13,3 |
| | Сандалевидная щель | 83,3 | 74,0 | 66,7 | 60,7 | 66,6 | 87,5 | 100,0 | 63,6 | 56,7 |
| | Синдактилия II и III пальца стопы | 25,0 | 44,4 | 33,3 | 53,6 | 66,6 | 37,5 | 33,3 | 40,9 | 13,3 |
| Внутренние | Пролапс митрального клапана I степени | 36,4 | 28,0 | 57,1 | 44,0 | 16,7 | 42,9 | 40,0 | 38,9 | 16,6 |
| | Пролапс двух клапанов I степени | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 4,0 | 16,7 | 14,3 | 20,0 | 5,6 | 0,0 |
| | Дополнительная хорда/трабекула левого желудочка | 54,5 | 32,0 | 14,3 | 44,0 | 16,7 | 14,3 | 20,0 | 11,1 | 10,0 |
| | Миопия легкой степени | 8,3 | 26 | 11,1 | 17,8 | 0,0 | 12,5 | 0,0 | 9,1 | 0,0 |
| | Нейромышечная дисплазия мочеточников | 0,0 | 14,8 | 0,0 | 3,6 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 9,1 | 0,0 |
| | Нефроптоз | 0,0 | 7,4 | 11,1 | 7,1 | 0,0 | 0,0 | 33,3 | 0,0 | 0,0 |
| | Дисметаболическая нефропатия | 75,0 | 74,0 | 66,6 | 78,5 | 33,3 | 62,5 | 83,5 | 68,2 | 0,0 |
| | Дистопия почки | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 66,7 | 42,9 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| | Подковообразная почка | 0,0 | 0,0 | 22,2 | 0,0 | 0,0 | 14,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| | Двусторонний порок ОМС | 25,0 | 66,7 | 0,0 | 21,4 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |

Повышенная растяжимость кожи, усиленный венозный рисунок кожи: *легкой степени, **умеренной степени.

Таблица 4

Особенности течения перинатального периода у детей в зависимости от степени тяжести НДСТ

| Патология родов у матерей, интра-, перинатальная патология у детей | 1-я группа | | 2-я группа | | 3-я группа | | 4-я группа | | Контрольная группа n=30 |
|--|----------------------|-------------|------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------------------|
| | Степень тяжести НДСТ | | | | | | | | |
| | 1 n=12 | 2-3 n=27 | 1 n=9 | 2-3 n=28 | 1 n=6 | 2-3 n=8 | 1 n=6 | 2-3 n=22 | |
| Слабость родовой деятельности | 16,7 | 29,6 | 11,1 | 17,9 | 33,3 | 25,0 | 16,7 | 31,8 | 10,0 |
| Преждевременное излитие вод | 0,0 | 11,1 | 0,0 | 3,6 | 16,7 | 0,0 | 0,0 | 4,5 | 0,0 |
| Длительный безводный период | 0,0 | 11,1 | 0,0 | 3,6 | 16,7 | 0,0 | 0,0 | 4,5 | 0,0 |
| Кесарево сечение | 8,3 | 11,1 | 0,0 | 10,7 | 0,0 | 25,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Рождение из двойни | 8,3 | 0,0 | 0,0 | 3,6 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Острая асфиксия | 25,0 | 33,3 | 11,1 | 0,0 | 0,0 | 25,0 | 16,7 | 4,5 | 0,0 |
| Пневмония и гнойно-воспалительные заболевания | 0,0 | 7,4 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 12,5 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Перевод в отделение реанимации | 8,3 | 14,8 | 0,0 | 17,9 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Выписка из роддома | 91,7 | 85,2 | 100,0 | 82,1 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

Таблица 5

Частота рецидивирующего течения вторичного хронического пиелонефрита у детей с пороками ОМС при различной тяжести НДСТ

| Признаки | 1-я группа | | 2-я группа | | 3-я группа | | 4-я группа | |
|---------------------------------|----------------------|-------------|------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|
| | Степень тяжести НДСТ | | | | | | | |
| | 1 n=12 | 2-3 n=27 | 1 n=9 | 2-3 n=28 | 1 n=6 | 2-3 n=8 | 1 n=6 | 2-3 n=22 |
| Частые рецидивы (более 3 в год) | 33,3 | 51,9* | 22,2 | 50* | 0 | 25 | 16,7 | 50* |
| Редкие рецидивы | 66,7* | 48,1 | 55,5** | 28,6 | 16,7 | 37,5 | 33,3 | 31,8 |

Достоверность различий между больными с легкой и средней/тяжелой степенями тяжести НДСТ: *p<0,05, **p<0,01.

да проанализирована частота различных осложнений перинатального периода (табл. 4).

Данные табл. 4 свидетельствуют о том, что слабость родовой деятельности, преждевременное излитие околоплодных вод, длительный безводный период, родоразрешение методом кесарева сечения чаще имели место у матерей детей со средней/тяжелой степенями тяжести НДСТ. У этих детей чаще отмечалась острая асфиксия. Гнойно-воспалительные заболевания кожи и пневмония отмечены лишь при средней/тяжелой тяжести НДСТ (у 7,4%). Перевод в отделение реанимации в связи с осложненным течением перинатального периода имел место у 14,8–17,9% детей (в зависимости от варианта порока ОМС) с более тяжелой степенью ДСТ.

Результаты оценки возможного влияния степени тяжести НДСТ на течение вторичного хронического пиелонефрита представлены в табл. 5.

Анализ результатов показал, что средняя/тяжелая степени тяжести НДСТ достоверно повышают частоту рецидивов пиелонефрита (при ПМР – в 1,6 раз, при гидронефрозе – в 2,3 раза, при других формах дизэмбриогенеза – в 3 раза). При гипоплазии почек часто рецидивирующее течение

пиелонефрита отмечено только при средней/тяжелой степенях тяжести НДСТ.

Заключение

У большинства детей с врожденными пороками ОМС преобладают средняя/тяжелая степени тяжести НДСТ, максимально часто при РН с АГ (у 93,3%) и гидронефротической трансформации почек (у 75,7%). Выявлены различия в частоте, характере стигматизации и степени выраженности признаков, связанные со степенью тяжести НДСТ. Выявлены внутренние фены в виде сочетанных пороков, двустороннего поражения ОМС и нейро-мышечной дисплазии мочеточников, характеризующие более тяжелую степень НДСТ.

Более тяжелая степень НДСТ чаще ассоциируется с осложнениями перинатального периода, вызвавшими перевод 14,8–17,9% детей в реанимационное отделение (в зависимости от варианта порока ОМС).

Средняя/тяжелая степени тяжести НДСТ способствуют развитию структурных изменений в почечной ткани и ренопаренхиматозной АГ, вторичный пиелонефрит протекает с частыми рецидивами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамбетова А.М., Жетишев Р.А. Варианты диспластических синдромов при врожденной патологии органов мочевой системы у детей. VIII Рос. конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2009: 381–382.

2. Мамбетова А.М., Жетишев Р.А. Оценка фенотипических признаков и тяжести дисплазии соединительной ткани у детей с пузырнмочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией. XVII Рос. Нац. Конгресс «Человек и лекарство». М., 2010: 431.

3. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби, 2009: 703 с.

4. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (6), Приложение 5.

5. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. Мед. вестн. Северного Кавказа. 2008; 2 (10): 15–20.