

Недифференцированный синдром соединительнотканной дисплазии в нефрологической практике

А. А. Калдыбекова

Кафедра детских болезней педиатрического факультета УГМА

Резюме

Проведено обследование 127 детей в возрасте от 2 до 16 лет с заболеваниями различного генеза: 71 ребенок — с хроническим вторичным пиелонефритом (обструктивным и диметаболическим), 12 детей с хроническим гломерулонефритом, 14 детей с тубулоинтерстициальным нефритом. Наряду с внешними малыми аномалиями развития (ВМАР) выявлена сочетанная дисплазия органов мочевой системы (ОМС), сердечно-сосудистой и пищеварительной. Пиелонефрит у половины детей с недифференцированным синдромом соединительной ткани (НДСТ) имел малосимптомное течение, проявлялся в основном мочевым синдромом. У 3 пациентов с НДСТ в дебюте заболевания регистрировался «неполный» нефротический синдром при гломерулонефрите, через 3–5 лет от начала заболевания сформировался полный нефротический синдром. Наиболее частыми признаками-фенами НДСТ явились: гипермобильный суставной синдром, положительный симптом «большого пальца», сколиоз, плоскостопие наряду с ВМАР > 5. НДСТ при заболеваниях почек у детей проявлялся: повышенным числом ВМАР > 5, дисплазией почек на органном и клеточном уровнях.

Ключевые слова: недифференцированный синдром соединительнотканной дисплазии, заболевания почек, дети.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — генетически обусловленная аномалия соединительнотканного матрикса организма, приводящая к дисфункции различных органов и систем. Для ДСТ характерны распространенность в популяции, прогрессивность течения, полиорганность поражения, клинический полиморфизм. Указанные особенности тесно связаны с многообразием функций и повсеместным распространением в организме соединительной ткани (СТ) [1, 3, 4].

Многообразие и сложность морфологии и функции соединительной ткани предполагает активное участие основных ее элементов в развитии многих заболеваний [5]. С позиций современных представлений о наследственной патологии СТ, выделяют дифференцированные и недифференцированные формы ДСТ [2]. К дифференцированным ДСТ относятся болезни монофакторного характера с установленным

генным дефектом и, как правило, выраженной и четко очерченной клинической симптоматикой. Классическими примерами дифференцированных ДСТ являются наследственные коллагенопатии; синдромы: Марфана, Элерса-Данло, несовершенный остеогenez и эластическая псевдоксантома, возникновение которых обусловлено мутациями в генах, контролирующих синтез определенных типов коллагена [1, 3, 8].

Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (НДСТ) распространены достаточно широко и диагностируются тогда, когда у пациента набор фенотипических признаков не укладывается в картину ни одной из дифференцированных коллагенопатий. Для обозначения этих заболеваний в литературе используются термины «недифференцированная», «первичная», «малые формы дисплазии», «легкая генерализованная патология» [1, 5, 6]. НДСТ может проявляться диспластическими изменениями как в одном, так и в нескольких органах и системах. Системность поражения во многом обусловлена широким распространением в организме самой соединительной ткани, составляющей строу всех органов. Характер поражения органов обуслов-

Калдыбекова Айнура Адилгалиевна — очный аспирант кафедры детских болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО УГМА, Уральская государственная медицинская академия, Областная детская клиническая больница № 1, г. Екатеринбург

Таблица 1. Структура признаков-фенов у пациентов исследуемых групп, выявленных по фенотипической карте M. J. Glesby (1989 г.)

№ пп.	Признаки	Пиелонефрит (дизметаболические и обструктивные) n = 71	Гломерулонефрит n = 12	ТИН n = 14
1.	Астенический тип конституции	16 (23,0%)	-	3 (21,4%)
2.	Потеря нормальной осанки	32 (45,0%)	5 (42,0%)	6 (43,0%)
3.	Сколиоз позвоночника	42 (60,0%)	4 (33,0%)	6 (43,0%)
4.	Прямая спина	12 (17,0%)	3 (25,0%)	4 (28,5%)
5.	Килевидная деформация грудной клетки	-	-	1 (7,0%)
6.	Воронкообразная деформация грудной клетки	1 (1,4%)	-	-
7.	Арахнодактилия	-	-	-
8.	Плоскостопие	38 (53,5%)	6 (50,0%)	4 (28,5%)
9.	Высокое арковидное небо	4 (5,6%)	-	2 (14,2%)
10.	Гипермобильный суставной синдром	44 (62,0%)	5 (42,0%)	5 (36,0%)
11.	Повышенная растяжимость кожи	36 (51,0%)	7 (58,0%)	8 (57,0%)
12.	Множественные пигментные пятна на коже	6 (8,4%)	-	2 (14,2%)
13.	Положительный симптом «запястья»	33 (46,0%)	7 (58,0%)	9 (64,0%)
14.	Положительный симптом «большого пальца»	43 (60,5%)	9 (75,0%)	8 (57,0%)
15.	Миопия	28 (40,0%)	5 (42,0%)	7 (50,0%)
16.	Эктопия хрусталика	-	-	-

лен их собственными паренхиматозно-стромальными взаимоотношениями. В литературе имеется достаточное число публикаций о распространенности ДСТ со стороны сердца и сосудов. При НДСТ клиницисты выделяют: внешние малые аномалии развития (ВМАР) > 5, соматические аномалии со стороны сердца: в виде дополнительных хорд (единичные в левом желудочке, косых, пролапсов клапанов), нарушений проводимости, возбудимости; со стороны желчного пузыря; со стороны органов мочевыделительной системы (ОМС); тромбоцитопатии; со стороны костной системы. Сообщения о НДСТ почек и мочевыводящих путей единичные [7].

Цель работы заключалась в выявлении частоты и проявлений НДСТ у детей с заболеваниями органов мочевой системы. При статистической обработке полученных результатов использовались методы параметрической статистики.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное обследование 127 детей в возрасте от 2 до 16 лет с заболеваниями ОМС различного генеза: 71 ребенок — с хроническим вторичным пиелонефритом (ПН) (средний возраст $8,28 \pm 0,45$ лет) — обструктивным и дисметаболическим, 12 детей — с хроническим гломерулонефритом (ХГН) — ($10,75 \pm 1,25$ лет) и 14 детей с тубулоинтерстициальным нефритом (ТИН) ($9,85 \pm 1,22$

лет). Диагноз указанных заболеваний ОМС у наблюдаемых детей выставлен на основании традиционных синдромов, принятых в нефроурологии, в соответствии с отечественными классификациями (Игнатова М. С., Вельтищев Ю. В., 1989). Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей (6,01 \pm 0,65 лет). Длительность заболевания у обследованных детей с патологией ОМС составила от 2 до 5 лет. По полу и возрасту наблюдаемые дети и контрольная группы не отличались между собой. Обследование и наблюдение за больными осуществлялось в нефрологическом отделении ОДКБ № 1.

Для диагностики был использован широкий спектр методов, принятых в современной нефроурологии. В этот комплекс обязательно входили анализ клинико-генеалогического анамнеза. Клинический осмотр проводился с применением методов физикального обследования, учитывалось количество и характер внешних малых аномалий развития. Оценивалась регистрация ритма спонтанных мочеиспусканий в течение 2–3 дней. Характер мочевого синдрома определялся на основании общего анализа мочи и количественного метода — пробы Нечипоренко, учета суточной экскреции белка. Всем детям проводился скрининг-тест на липидурию (по Методу Э. Ю. Юрьевой, 1979 г.) и поляризационно-оптическое исследование мочи (по методике Кононенко Е. В. и соавт. — патент РФ № 2196329, 2001) на микроскопе

Таблица 2. Частота встречаемости соматических аномалий у детей с патологией ОМС, (%)

Признаки	Хр. втор. пиелонефрит n = 71	ХГН n = 12	ТИН n = 14	Контрольная группа n = 30
1. Со стороны органов мочевой системы:				
- патологическая подвижность почек	53,5*	16,6	14,2	3,3
- удвоение ЧЛС	41,0*	-	-	-
- ротация почек	37,0*	17,0	-	3,3
- подковообразная, S-образная почка	31,0*	-	-	-
- симптом «верхнего рога»	27,0*	-	-	-
- нефроптоз	40,0*	-	-	-
- добавочная почечная артерия	18,0	25,0	-	-
2. Со стороны сердца и сосудов:				
- дополнительные хорды левого желудочка сердца	42,0*	50,0*	21,4	-
- пролапс митрального клапана	15,4	25,0	-	-
- неполная блокада правой ножки пучка Гисса	17,0	16,6	28,5	-
- синдром укороченного P-Q	2,8	-	-	-
3. Со стороны органов пищеварения:				
- аномалии желчного пузыря	21,0	50,0*	25,0	6,7
4. Со стороны органов зрения:				
- миопия	40,0*	42,0	50,0*	6,7
- астигматизм	4,2	-	-	-
5. Со стороны системы крови:				
- тромбоцитопатии	4,2	16,6	-	-

Примечание. * — $p < 0,005$ между группами больных детей и контрольной группой

ЛЮМАМ. Функциональное состояние почек оценивалось по результатам пробы Зимницкого; скорости клубочковой фильтрации, определяемой по пробе Реберга-Тареева, основанной на исследовании скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной на стандартную поверхность тела $1,73 \text{ м}^2$; уровню мочевины и креатинина в сыворотке крови и данным динамической реносцинтиграфии (ДРСГ) с тубулотропным радиофармпрепаратом (РФП) 99m-Tc-MAG-3 , на гамма-камере МБ-9100 фирмы «Гамма» ВНР (по лицензии фирмы PicKer). Всем детям проводилось УЗИ исследование почек и мочевого пузыря с определением площади лоханок и объема остаточной мочи после микции (аппарат Sonoline S.L450 фирмы Siemens). Рентгеноурологические исследования включали: экскреторную урографию, микционную цистоуретрографию. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов с помощью программ MS Excell-2002 и Statistica for Windows v. 6.0. Достоверными считались результаты, соответствовавшие уровню значимости (p) не более 0,05.

Результаты и обсуждение

Анализ родословных обследованных больных в 2-4 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% со-

ответственно. Спектр патологии ОМС у родственников главным образом был представлен микробно-воспалительными заболеваниями ОМС и мочекаменной болезнью. У 25,6% детей заболевание манифестировало в раннем возрасте (от 0 до 3 лет), у 32% от 3 до 7 лет, у 36,5% — старше 7 лет. Клинические, лабораторные результаты исследований у обследованных детей соответствовали нозологической форме патологии. Однако, у 35 детей пиелонефрит имел малосимптомное течение, проявлялся в основном мочевым синдромом. У 3 пациентов регистрировался «неполный» нефротический синдром гломерулонефрита, отеки появились через 3-5 лет наблюдения.

Недифференцированный синдром соединительнотканной дисплазии оценивался по скрининг-шкале Соловьевой А. В. в модификации Перетолчиной Т. Ф. и международной фенотипической карте Glesby (табл. 1)

По данным, представленным в табл. 1 наиболее частыми признаками-фенами явились: гипермобильный суставной синдром, положительный симптом большого пальца, сколиоз, плоскостопие.

При внешнем осмотре больных с наибольшей частотой встречались следующие ВМАР во всех исследуемых группах: голубые склеры (79%), атопические складки нижних век (72%), сандалевидная щель (71%), гипертелоризм глаз и сосков (68%), широкий наружный завиток ушной раковины (58%), искривление

мизинца (31%), варусная девиация IV–V пальцев стоп (28%). Внешние фенотипические признаки неспецифичны для патологии ОМС, но они являются проявлением эмбрионального дисморфогенеза, что не исключает наличие морфофункциональных нарушений со стороны внутренних органов. У наблюдаемых пациентов в отличие от контрольной группы достоверно чаще обнаруживались аномалии со стороны органов мочевой, сердечно-сосудистой, пищеварительной систем (табл. 2) ($p < 0,005$).

У всех детей обнаружены в разной степени выраженности признаки нестабильности цитомембран клеток проксимальных канальцев почек в виде нарушения антикристаллообразующей способности мочи, кристаллурии солей (оксалатов, фосфатов, уратов) двулучепреломляющих «кристаллов патологии», липидурия при проведении поляризационно-оптического исследования мочи. При исследовании функции почек у обследованных детей зарегистрировано снижение концентрационной функции у 32% больных, никтурия у 34%. Динамическая реносцинтиграфия с тубулотропным РФП у наблюдаемых детей выявляла нарушения: асимметричные кривые, у 1/2 больных была замедлена секреция РФП, у 42% экскреция. Асимметрия накопления РФП отдельно в почках выявлена у 12% детей.

Таким образом, заболевания почек у большинства детей развивались на фоне органических дисплазий соединительной ткани ОМС, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Органическая патология со стороны ОМС сочеталась с нестабильностью клеточных мембран канальцев почек.

Выводы

1. Наряду с внешними малыми аномалиями развития у обследованных детей с заболеваниями почек выявлена сочетанная дисплазия соединительной ткани 2,3 систем: органов мочевыделительной системы, сердечно-сосудистой, костной системы наряду с внешними малыми аномалиями развития.

2. Приобретенная патология ОМС на фоне дисплазии соединительной ткани (пиелонефрит, гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит) имела торпидное течение при традиционно проводимой терапии с частыми рецидивами. Пиелонефрит у 35 наблюдаемых детей протекал малосимптомно, проявлялся лишь мочевым синдромом. У отдельных больных с гломерулонефритом нефротическим синдромом в дебюте заболевания отсутствовали отеки.

3. НДСТ у пациентов с патологией ОМС при заинтересованности нескольких систем организма проявлялась изменениями со стороны мочевыделительной системы на органном и клеточном уровнях, что способствовало вовлечению их в патологический процесс.

Литература

1. Земцовский Э. В. «Соединительнотканые дисплазии сердца» СПб.: «Политекс», 1998; 96.
2. Вельтищев Ю. Е., Бочкова Н. П., Наследственная патология человека. Москва, 1992; 2.
3. Клеменов А. В. «Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: клинические проявления, возможности диагностики и патогенетического лечения» М.: Военно-медицинский Институт федеральной службы безопасности России, 2005; 120.
4. 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.
5. Кадурина Т. Н. Поражение сердечно-сосудистой системы у детей с различными вариантами наследственных болезней соединительной ткани // Вести аритмологии. 2000; 18: 87.
6. Гавалов С. М., Зеленская В. В. Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани // Педиатрия. 1999; 1: 49–52.
7. Инзель Т. Н., Гаглоева Л. М., Ковальский 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.