

На правах рукописи

Калдыбекова Айнур Адилгалиевна

**ОСОБЕННОСТИ ВТОРИЧНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА
У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ
ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

14.00.09 - Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Хрущева Нина Александровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Зеленцова Вера Леонидовна

доктор медицинских наук, профессор

Захарова Светлана Юрьевна

Ведущее научное учреждение:

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Оренбургская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «27» марта 2008 года в 10 часов на заседании Совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02 созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д.17, а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2008 года

Ученый секретарь Совета по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук

Гришина И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В течение последних десятилетий отмечен заметный рост хронического вторичного (обструктивного и дисметаболического) пиелонефрита у детей, что связано не только с внедрением в клиническую практику современных методов диагностики, но и ростом влияния неблагоприятных факторов окружающей среды (Вялкова А.А. и соавт., 1997; Игнатова М.С., 2001; Зеленцова В.Л., 2003; Коровина Н.А. и соавт., 2006; Хрущева Н.А. и соавт., 2006).

При проведении объективного обследования детей с различной соматической патологией и анализа их результатов инструментальных, морфологических исследований часто диагностируются проявления синдрома дисплазии соединительной ткани (Игнатова О.А. и соавт., 2003; Николаев К.Ю. и соавт., 2006; Глухова Л.В., 2006).

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – генетически обусловленная аномалия соединительнотканного матрикса организма, приводящая к дисфункции различных органов и систем. Наряду с недифференцированными формами выделяют и дифференцированные ДСТ (Glesby M.G., 1989; Goepel S., 2003; Перетолчина Т.Ф., 2000; Копылова Н.Б., 2006).

К дифференцированным ДСТ относятся: синдром Марфана, Элерса - Данлоса, несовершенный остеогенез, эластическая псевдоксантома, синдром Альпорта - болезни монофакторного характера с установленными генными дефектами, контролирующими синтез определенных типов коллагена (Paere A. et al., 1996; Burrows N.P., 1999; Jgondjio-Tchen S., 2003; Клемёнов А.В., 2005).

Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (НДСТ) диагностируются тогда, когда у пациента набор фенотипических признаков не укладывается в клиническую картину ни одной из установленных коллагенопатий (Byers P.H., 1989; Cole W.G., 1993; Верещагина Г.Н., 2000; Нечаева Г.Н. и др., 2005). Частота выявления НДСТ достаточно велика от 26

до 80% в зависимости от группы исследуемых пациентов (Земцовский Э.М., 2000; Кадурина Т.И., 2000; Бельгов А.Ю., 2005).

В литературе имеется достаточное число публикаций о распространенности НДСТ со стороны сердца, других систем и органов, сообщения о НДСТ почек и мочевыводящих путей единичные (Тимофеева Е.П., 1996; Хрущева Н.А. и соавт., 2007). Указанное определило цель данного исследования.

Цель работы: выявить особенности клинического течения, функционального состояния, ренальной гемодинамики у детей с вторичным пиелонефритом (обструктивным и дисметаболическим) на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Задачи исследования:

1. Определить факторы риска развития вторичного пиелонефрита на фоне НДСТ у обследованных детей с учётом акушерско-гинекологического анамнеза матери.
2. Проанализировать выраженность фенотипических проявлений и оценить степень тяжести НДСТ у наблюдаемых детей.
3. Определить особенности клинического течения вторичного пиелонефрита у детей в зависимости от степени тяжести НДСТ.
4. Оценить состояние функции канальцев почек у детей с вторичным пиелонефритом с учётом степени тяжести НДСТ.
5. Установить характер ренальной гемодинамики у наблюдаемых пациентов с вторичным пиелонефритом с учётом степени тяжести НДСТ.

Научная новизна исследования. Впервые у детей с вторичным пиелонефритом проведена оценка фенотипических признаков по международной шкале M.J. Glesby (1989). Среднее число признаков-фенов у детей с вторичным пиелонефритом составило 3,35- при дисметаболическом варианте и 5,75 - при обструктивном, в группе сравнения – 1,64, а в контрольной группе – 1,5. Выявлена полисистемность поражения соединительной ткани с вовлечением от двух до четырех систем организма у

наблюдаемых детей. Впервые у детей с вторичным пиелонефритом на фоне НДСТ установлена зависимость между степенью тяжести дисплазии и возрастом детей ($r=0,98$; $p<0,001$), что говорит о прогрессивном течении диспластического процесса.

Выявлено, что при тяжелой степени НДСТ заболевание носило часто рецидивирующее течение (4-6 обострений в год). Во время обострений активность воспалительного процесса при тяжелой степени НДСТ была достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения ($p<0,05$).

Диагностированы парциальные нарушения тубулярных функций почек у наблюдаемых детей с умеренной и тяжелой степенью НДСТ в виде: снижения концентрационной функции почек, дизритмии мочеотделения; снижения антикристаллообразующей способности мочи, наличия кристаллурии солей, двулучепреломляющих «кристаллов патологии», липидурии ($p<0,05$). По данным динамической реносцинтиграфии выявлено нарушение секреции и экскреции тубулотропного РФП – $^{99m}\text{TcMAG3}$ ($p<0,05$).

Впервые у детей с вторичным пиелонефритом на фоне тяжелой степени НДСТ при проведении ультразвуковой доплерографии сосудов почек зарегистрировано повышение скоростных показателей на уровне основной почечной артерии, сегментарных и междолевых почечных артерий без изменения индекса резистивности ($p<0,05$).

Практическая значимость работы. В результате проведенной работы выявлено влияние степени тяжести НДСТ на течение вторичного пиелонефрита: активность воспалительного процесса, частоту обострений, парциальные нарушения тубулярных функций почек, нестабильность мембран клеток проксимальных и дистальных канальцев почек, состояние внутрпочечной гемодинамики.

Практическая значимость полученных результатов определяется возможностью оценивать клиничко-функциональные данные с учетом степени выраженности НДСТ и полисистемности поражения соединительной ткани.

На основании этого можно прогнозировать дальнейшее развитие вторичного пиелонефрита. Полученные результаты могут быть использованы в практической работе врачей-педиатров, нефрологов в лечебно-профилактических учреждениях амбулаторного и стационарного типов.

Положения, выносимые на защиту:

1. На фоне НДСТ вторичный пиелонефрит (обструктивный и дисметаболический) в периоде клинико-лабораторной ремиссии при отсутствии хронической почечной недостаточности характеризовался высоким процентом уродинамических и функциональных нарушений при исследовании. При дисметаболическом варианте пиелонефрита на фоне НДСТ регистрировалась умеренная частота соматических аномалий со стороны ОМС (ротация, дистопия, пиелоектазия), не влияющая на пассаж мочи.

2. По фенотипической шкале M.G. Glesby (1989 г.) вероятностный портрет ребенка с вторичным пиелонефритом у наблюдаемых детей представлен: гипермобильным суставным синдромом, сколиозом позвоночника, положительными симптомами «запястья» и «большого пальца», плоскостопием. Диагностирована полисистемность поражения НДСТ. Отмечались признаки незрелости соединительной ткани как минимум двух систем, у 2/3 пациентов - со стороны трех систем, у 13% больных – четырех систем организма.

3. У детей с вторичным пиелонефритом на фоне НДСТ заболевание носило рецидивирующее течение с нарушением функции почек по тубулярному типу.

4. Диагностировано при проведении ультразвуковой доплерографии почечных сосудов у наблюдаемых детей с вторичным пиелонефритом на фоне тяжелой степени НДСТ повышение скоростных показателей (МСС, КДС) в основной почечной и интратенальных артериях при нормальном резистивном индексе периферического сопротивления.

Внедрение результатов исследования. Результаты работы используются в учебном процессе студентов 4-6 курсов педиатрического факультета УГМА, семинарских занятиях для врачей – интернов и клинических ординаторов УГМА.

Апробация работы. Основные положения работы доложены и обсуждены на научно-практической конференции молодых учёных и студентов УГМА (Екатеринбург, 2006, 2007 – призовое место на конкурсе молодых учёных), на научно-практической конференции «Семья и здоровое поколение» (Екатеринбург, 2006), на V Российском конгрессе по детской нефрологии (Воронеж, 2006), на рабочем совещании «О состоянии нефрологической помощи детям Свердловской области по итогам работы в 2006 году» (Екатеринбург, 2007), на заседании кафедры детских болезней педиатрического факультета (Екатеринбург, 2007). В качестве тезисов на Российском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2006), на I съезде специалистов ультразвуковой диагностики Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2006), на XI конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2007). По материалам диссертации опубликовано 13 работ, которые отражают основные положения диссертации, в том числе 3 в ВАК реферируемых изданиях.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 217 отечественных и 80 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 18 рисунками. Приведены 2 выписки из истории болезни.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В основу работы легли материалы комплексного клинико-генеалогического и лабораторно-инструментального методов исследования 100 детей с вторичным пиелонефритом на фоне НДСТ (60 детей с обструктивным пиелонефритом и 40 с дисметаболическим пиелонефритом). В группу сравнения вошли 14 пациентов с дисметаболическим пиелонефритом без НДСТ. Контрольную группу составили 30 детей, имевших, согласно медицинской документации I группу здоровья.

Критерии включения: дети с обструктивным или дисметаболическим пиелонефритом на фоне НДСТ в период клинико-лабораторной ремиссии основного заболевания почек и сопутствующей патологии при отсутствии хронической почечной недостаточности. Критериями исключения явились: диабетическая нефропатия, амилоидоз почек, мочекаменная болезнь, клинико-лабораторная активность основного заболевания и сопутствующей патологии.

Наблюдение и обследование больных проводилось на базе нефрологического отделения областной детской клинической больницы № 1 (главный врач – к.м.н. Боярский С.Н.) с 2005 по 2007 гг.

Всем детям, находившимся под наблюдением, проведено традиционное нефроурологическое обследование. Для определения возможных факторов риска развития патологического процесса изучался генеалогический, медико-биологический и социальный анамнез, анализ состояния здоровья детей в периоде новорожденности и раннем детском возрасте.

Особое внимание обращалось на особенности развития заболевания: начальные симптомы болезни, сроки их выявления, течение патологического процесса, эффективность лечебных мероприятий. При изучении анамнестических данных проводилась оценка регистрируемой документации: выписных документов из родильных домов и отделений патологии новорожденных, истории развития ребенка (форма 112-у) и истории болезни (форма 3-у). Физическое развитие пациентов оценивалось центильным методом с использованием региональных центильных таблиц.

При физикальном обследовании больных, учитывались количество и характер внешних малых аномалий развития. Всем пациентам с целью подтверждения наличия синдрома НДСТ использовалась международная фенотипическая шкала M.G. Glesby (1989 г) (табл. 1).

Таблица 1

Структура признаков-фенов по фенотипической карте M.J.Glesby (1989 г.)

№	Признаки	№	Признаки
1	Астенический тип конституции	9	Высокое арковидное небо
2	Потеря нормальной осанки	10	Гипермобильный суставной синдром
3	Сколиоз позвоночника	11	Повышенная растяжимость кожи
4	Прямая спина	12	Множественные пигментные пятна на коже
5	Килевидная деформация грудной клетки	13	Положительный симптом «запястья»
6	Воронкообразная деформация грудной клетки	14	Положительный симптом «большого пальца»
7	Арахнодактилия	15	Миопия
8	Плоскостопие	16	Эктопия хрусталика

Степень тяжести дисплазии соединительной ткани оценивалась по оценочным таблицам Л. Н. Фоминой (2000 г.) (табл. 2).

Таблица 2

Значимость фенотипических признаков, характерных для недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) в баллах

Признаки	Балл	Признаки	Балл
Эпикант	2	«Ямка» на груди	2,5
Гипертелоризм глаз	1	Кифоз	6
Патология зрения	4	Сколиоз	4
Голубые склеры	1	Килевидная грудная клетка	7
Широкое переносье	1	Плоская грудная клетка	2
Седловидный нос	2	Астеническое телосложение	1
Оттопыренные уши	1	Грыжи	3
Приросшие мочки	1	Слабость мышц живота	3
Искривление носовой перегородки	2	Поперечная исчерченность	3
Высокое небо	3	Плоскостопие	3,5
Бледность кожи	2	Натоптыши	1
Повышенная растяжимость кожи	3,5	Неполная синдактилия 1-го, 2-го пальцев стопы	3
Кожа, как замша	2	Изогнутые ресницы	1
Нежная кожа	2	Сандалевидная щель	2
Выраженная венозность кожи	3	Halus valgus	2
Морщинистость кожи	2	Большая вытопка стопы	3
Пигментные пятна	1	Наличие рубчиков на коже	2
Выраженная гипермобильность суставов	4	Расширенные капилляры	2
Воронкообразная грудная клетка	6	Легкое возникновение синяков	3

1-я степень (вариант нормы) - сумма баллов меньше 12;

2-я степень (умеренная) - от 12 до 23 баллов;

3-я степень (тяжелая) - более 23 баллов.

Характер дисметаболических нарушений уточнялся по типу кристаллурии, суточной экскреции оксалатов кальция, уратов. Всем детям наряду с традиционными исследованиями (ОАМ, бакпосев мочи) проводились: скрининг-тест на липидурию (по методу Э.А. Юрьевой, 1979г.) и поляризационно-оптическое исследование мочи (по методике Кононенко Е.В. и соавт. – патент РФ № 2196329, 2001). Анализ структур мочи выполнялся на микроскопе ЛЮМАМ при увеличении $\times 150$ (при световой и поляризационно-оптической микроскопии), что позволяет оценить характер кристаллурии, антикристаллообразующую способность мочи, наличие двулучепреломляющих кристаллов патологии, липидурии.

Функциональное состояние почек оценивалось по результатам пробы Зимницкого; скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определяемой по пробе Реберга-Тареева, основанной на исследовании клиренса эндогенного креатинина, рассчитанного на стандартную поверхность тела $1,73\text{м}^2$; уровню мочевины и креатинина в сыворотке крови и данным динамической реносцинтиграфии (ДРСГ) с тубулотропным препаратом – $^{99\text{m}}\text{TcMAG3}$. Реносцинтиграфия проводилась на гамма-камере МБ-9100 фирмы «Гамма» ВНР (по лицензии фирмы Picker) с компьютерной обработкой данных.

В план обследования входило ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря в фазе тугого наполнения и после микции с определением объёма остаточной мочи (аппарат Sonoline S.L/450 фирмы Siemens). Диагностика аномалий строения и расположения почек и мочевого пузыря, а также нарушений уродинамики проводилась с помощью экскреторной урографии и микционной цистоуретрографии по общепринятым методикам. Для оценки состояния, а также выявления аномалий развития нижних отделов мочевыделительного тракта по показаниям использовалась цистоскопия.

Состояние внутривисочечной гемодинамики исследовалось на аппарате компьютерной сонографии «ACUSON 128 XP10» (США) с использованием конвексного датчика частотой 3,5–5,0 МГц методом дуплексного

доплеровского сканирования ренального кровотока в режимах цветового и энергетического доплеровского картирования и доплерографии почечных сосудов. Проводилась последовательная локация магистральной почечной артерии и интравенальных артерий (сегментарных, междолевых, дуговых) с измерением следующих параметров – максимальной систолической и минимальной диастолической скоростей кровотока, пульсационного и резистивного индексов. В качестве нормативов использовались возрастные нормы ренального кровотока у детей, разработанные Е.Б. Ольховой, 2001 г.

Для данной работы была разработана статистическая карта с оценкой данных анамнеза, объективного обследования, диагностических и инструментальных методов исследования.

Результаты лабораторных исследований в работе представлены в единицах международной системы (СИ). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов. Обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики с вычислением средних величин (M), ошибки средней (m), среднего квадратичного отклонения (s). Для оценки достоверности различий между сравниваемыми величинами использовали компьютерную программу статистического анализа данных Statistica 6,0 для Windows XP. Обработка полученных результатов проведена на компьютере Pentium IV. Проверка гипотезы о равенстве двух средних величин произведена с помощью t -критерия Стьюдента и непараметрических методов. При проведении корреляционного анализа учитывались только результаты с достоверным уровнем различия ($p < 0,05$ и менее).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз формулировался согласно Международной классификации болезней X пересмотра (Женева, 1995) и интранозологической классификации инфекции мочевой системы, согласно протокола (Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Э.Б. Мумладзе, Л.П. Гаврюшова, 2006 г).

Возраст детей при обследовании составил от 1,5 до 15 лет. Средний возраст пациентов с обструктивным пиелонефритом на фоне НДСТ составил $8,89 \pm 0,43$ лет, при дисметаболическом пиелонефрите на фоне НДСТ - $7,3 \pm 0,59$ лет, в группе сравнения - $8,92 \pm 0,96$ и в контрольной группе - $6,01 \pm 0,65$ лет. Во всех группах детей с вторичным (обструктивным и дисметаболическим) пиелонефритом преобладали девочки.

При анализе анамнестических данных всех обследуемых детей с НДСТ выявлено, что наследственность в первом поколении достоверно отягощена по нефроурологическим заболеваниям (60%, 46,6% - соответственно) по сравнению с семьями группы сравнения и контрольной группы (21% и 20% соответственно, $p < 0,05$). Отягощенная наследственность по болезням ОМС в 1,7 раза чаще наблюдалась по линии матери, чем по линии отца. Патология ОМС у родственников детей с НДСТ была представлена главным образом хроническим пиелонефритом (38% и 35% соответственно) и мочекаменной болезнью (11,6% и 17,5% соответственно), тогда как в группе сравнения и контроля пиелонефрит у родственников встречался гораздо реже (14% и 15%) ($p < 0,05$). Проведенный анализ выявил у родственников наблюдаемых детей с НДСТ наличие аномалий развития почек (поликистоз, гипопластическая дисплазия, удвоение, дистопия, подковообразная почка) в 25% и 20% случаев по сравнению с контрольной группой и группой сравнения ($p < 0,05$). В ряде случаев у наблюдаемых детей урологические аномалии были однотипными с родителями, что, по-видимому, не исключает наличие генетической детерминированности наблюдаемой врожденной патологии.

Среди факторов риска возникновения пиелонефрита (обструктивного и дисметаболического) у обследованных детей наиболее часто встречались следующие: заболевания органов мочевой системы (52%) и аномалии развития почек в семье (23%), эндокринная патология и аллергические заболевания у родственников пробанда (12%); репродуктивные потери у матери (8%), хронические воспалительные заболевания половых органов и

урогенитальные инфекции у матери (45%; 15% соответственно), болезни органов дыхания (13%) и кроветворения у матери (21%), ранний токсикоз беременных (46%), ОРВИ во время настоящей беременности у матери (27%). Неблагополучие неонатального периода наблюдалось у 77%, отклонения в состоянии здоровья в раннем возрасте у 78,3% обследованных детей.

Сопутствующая патология у наблюдаемых больных была представлена патологией органов желудочно-кишечного тракта (63%), очаговой хронической инфекцией со стороны носоглотки и кариесом (84%), аллергическими заболеваниями (16,6%).

Оценка физического развития пациентов показала, что средние антропометрические показатели имели лишь треть наблюдаемых детей. У части больных физическое развитие было ниже среднего (в первой группе наблюдения – у 43,3% детей, во второй группе – у 45%, в группе сравнения у 28%). Почти у половины больных физическое развитие было расценено как дисгармоничное за счёт дефицита массы тела.

Согласно анамнестических данных возникновение микробно - воспалительного процесса развивалось на фоне врожденной урологической и (или) функциональной обструкции органов мочевой системы (ПМР I-II степени, НДМП), метаболических нарушений (гипероксалурии или оксалатно-кальциевой кристаллурии, уратурии, фосфатурии).

Длительность течения пиелонефрита (от момента установления диагноза до момента обследования) составила от 2 до 7 лет у всех наблюдаемых детей. Частота рецидивов у пациентов с вторичным пиелонефритом (обструктивным и дисметаболическим) на фоне НДСТ составляла от 1 до 6 раз в год (медиана 3 раза в год), тогда как у детей группы сравнения от 1 до 3 раз в год.

Анализ течения заболеваний обследуемых больных показал, что наиболее рано первые симптомы инфекции мочевых путей (ИМС) появились в группе детей с обструктивным пиелонефритом на фоне НДСТ (46,6%) по сравнению с пациентами двух других групп наблюдения ($p < 0,05$) (табл. 3).

Распределение наблюдаемых больных в зависимости от сроков
установления диагноза

Возраст установления диагноза	Обструктивный пиелонефрит с НДСТ (n=60)		Дисметаболический пиелонефрит с НДСТ (n=40)		Дисметаболический пиелонефрит без НДСТ (n=14)	
	абс	%	абс	%	абс	%
До 3 лет	28	46,6*	11	27,5*	1	7*
4-7 лет	7	11,6	6	15	3	21,4
8-14 лет	9	15	12	30	5	35,7
всего	44	73,3	29	72,5	9	64,2

*Примечание: * $p < 0,05$ достоверность различий между группами детей*

Согласно анализируемой документации, бессимптомное начало пиелонефрита отмечалось у 14% детей с обструктивным и у 9,6% пациентов с дисметаболическим пиелонефритом на фоне НДСТ, а в группе сравнения у 4% детей. 19 пациентов с вторичным пиелонефритом на фоне НДСТ уже к 7-летнему возрасту имели непрерывно-рецидивирующее течение (обострения 1 раз в 2-3 месяца). Хронический буллезный цистит диагностирован при цистоскопии у 18 (30%) детей с обструктивным и у 14 (35%) пациентов с дисметаболическим пиелонефритом, тогда как в группе сравнения пациентов с буллезным циститом не встречалось ($p < 0,05$).

По международной фенотипической шкале Glesby M.J. (1989 г), проанализирована частота выявления внешних признаков НДСТ у пациентов наблюдаемых групп - разной степени выраженности в сравнении с группой сравнения и контрольной группой. Всего у пациентов с обструктивным пиелонефритом на фоне НДСТ выявлено 345 признаков-фенов, что составляет 5,75 признака у каждого пациента. При дисметаболическом пиелонефрите зарегистрировано 134 признака - фена (в среднем - 3,35 на одного пациента), тогда как в группе детей без НДСТ выявлено 23 признака (средн. 1,64) и у практически здоровых – 46 (средн. 1,5) ($p < 0,05$). При анализе 10 признаков из стандартной карты M.J. Glesby, по данным О.Б.Степуры, у пациентов с НДСТ определяется от 2,8 до 5,3 признаков у лиц не старше 25 лет, что в целом совпадает с полученными результатами. Важнейшие из

качественных признаков – гипермобильный суставной синдром, сколиоз позвоночника, положительный симптом «запястья», положительный симптом «большого пальца», плоскостопие отмечены более чем у половины в каждой из исследуемых групп. Дополнительный сосок выявлен у 2 детей с обструктивным пиелонефритом.

Обнаружена высокая степень корреляции между возрастом детей и количеством фенотипических признаков, как правило, чем старше дети, тем больше фенотипических признаков у них встречалось ($r=0,98$; $p<0,001$), то есть можно говорить о проградцентном течении диспластического процесса.

При оценке степени тяжести НДСТ по шкале Л.Н. Фоминой (1989) выявлено, что 48,4% детей с обструктивным пиелонефритом имели тяжелую степень, тогда как при дисметаболическом варианте лишь у 15% пациентов диагностирована тяжелая степень НДСТ ($p<0,05$) (табл. 4).

Таблица 4

Оценка степени тяжести НДСТ согласно шкале Л. Н. Фоминой (2000 г.) у пациентов исследуемых групп

Степень тяжести НДСТ		Обструктивный пиелонефрит на фоне НДСТ (n=60)	Дисметаболический пиелонефрит на фоне НДСТ (n=40)
Умеренная - от 12 до 23 баллов	абс.	31	34
	%	51,6*	85*
Тяжелая - более 23 баллов	абс.	29	6
	%	48,4*	15*

*Примечание: * $p<0,05$ между исследуемыми группами*

Умеренная степень НДСТ зарегистрирована у 51,6% детей с обструктивным и 85% с дисметаболическим пиелонефритом. При анализе степени выраженности гипермобильности суставов по критериям Р. Veighton (1983 г) более чем у половины детей с обструктивным и дисметаболическим пиелонефритом отмечалась выраженная гипермобильность (65% и 58%).

В структуре соматических признаков со стороны ОМС у детей с вторичным пиелонефритом на фоне НДСТ наиболее часто встречались: ПМР I-II степени (36%), НДМП по гипокинетическому и гиперкинетическому типам (32%), ротация почек (31,6%), нефроптоз (26,6%), с одинаковой

частотой (23,3%) диагностирована патологическая подвижность почек, пиелозктазия и добавочная почечная артерия. Наряду с выявленными соматическими аномалиями со стороны ОМС, отмечались и другие висцеральные проявления НДСТ (табл. 5). Дополнительные хорды, имеющие косое расположение были диагностированы с высокой частотой во всех исследуемых группах по сравнению с группой сравнения и контрольной ($p < 0,05$). Пропалс митрального клапана диагностирован у 13,3% детей с обструктивным пиелонефритом, при дисметаболическом у 10% пациентов.

При обструктивном и дисметаболическом пиелонефрите выявлены аномалии желчного пузыря (26,6%; 20%), тогда как в группе здоровых детей они не отмечались, а в группе сравнения зарегистрирован единичный случай. Синдром раздражения толстого кишечника диагностирован у 23,3% пациентов с обструктивным пиелонефритом и у 25% детей - с дисметаболическим пиелонефритом ($p < 0,05$).

Среди патологии органов зрения с достоверным различием во всех группах диагностирована миопия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Частота тромбоцитопатий у обследованных детей с НДСТ составила – 8,3%, что соответствует литературным данным (Э.М. Земцовский, 2000; Т.И. Кадурина, 2000).

Анализ клинико-лабораторных, функциональных, гемодинамических показателей в зависимости от степени тяжести НДСТ. Первую группу составили пациенты с умеренной степенью НДСТ, где преобладали дети с дисметаболическим пиелонефритом (85%). Во вторую группу вошли пациенты с тяжелой степенью НДСТ, основное количество которой составили дети с обструктивным пиелонефритом (48,4%). Группа сравнения – 14 пациентов с дисметаболическим пиелонефритом без НДСТ. При изучении дебюта пиелонефрита в зависимости от тяжести НДСТ выявлено преимущественно раннее начало заболевания у 43% детей с тяжелой степенью НДСТ, что достоверно выше по сравнению с группой сравнения, где пик заболевания в раннем возрасте зарегистрирован лишь у 1 (7%) ребенка ($p < 0,05$) (рис. 1).

Таблица 5

Частота встречаемости соматических аномалий у наблюдаемых детей (%)

Признаки	Обструктивный пиелонефрит с НДСТ (n=60)	Дисметаб. пиелонефрит с НДСТ (n=40)	Дисметаб. пиелонефрит без НДСТ (n=14)	Контроль (n=30)
Со стороны органов мочевыделительной системы				
Патологическая подвижность почек	23,3*	-	-	3,3
Удвоение ЧЛС	20*	-	-	-
Ротация почек	31,6*	2,5	-	3,3
Подковообразная, S- образная почка	18,3*	-	-	-
Симптом «верхнего рога»	28,3*	7,5	-	-
Нефроптоз	26,6*	-	-	-
Добавочная почечная артерия	23,3*	-	-	-
Дистопия почки	15*	7,5	-	-
Дистопия мочеточников	8,3*	-	-	-
Болезнь Ормонда	1,6	-	-	-
ПМР I-II степени	36*	-	-	-
НДМП	32*	15	-	-
Со стороны сердца и сосудов				
Дополнительные хорды левого желудочка	51,6*	37,5*	14	13,3
Пролапс митрального клапана	13,3*	10*	-	-
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	23,3*	22,5*	-	-
Синдром укороченного PQ	6,6*	10*	-	-
Пониженное артериальное давление или склонность к гипотонии	8,3*	7,5	-	-
Со стороны органов пищеварения				
Аномалии желчного пузыря	26,6*	20*	7	-
Синдром раздражения толстой кишки	23,3*	25*	14	13,3
Дуоденогастральные, гастроэзофагальные рефлюксы	8,3*	7,5	-	-
Со стороны органов зрения				
Миопия	20*	17*	7	3,3
Астигматизм	8,3*	-	-	-
Со стороны системы крови				
Тромбоцитопатии	8,3*	7,5	-	-
Добавочная селезенка	1,6	-	-	-

Примечание: * $p < 0,05$ между группами больных детей, группой сравнения и контрольной группой.

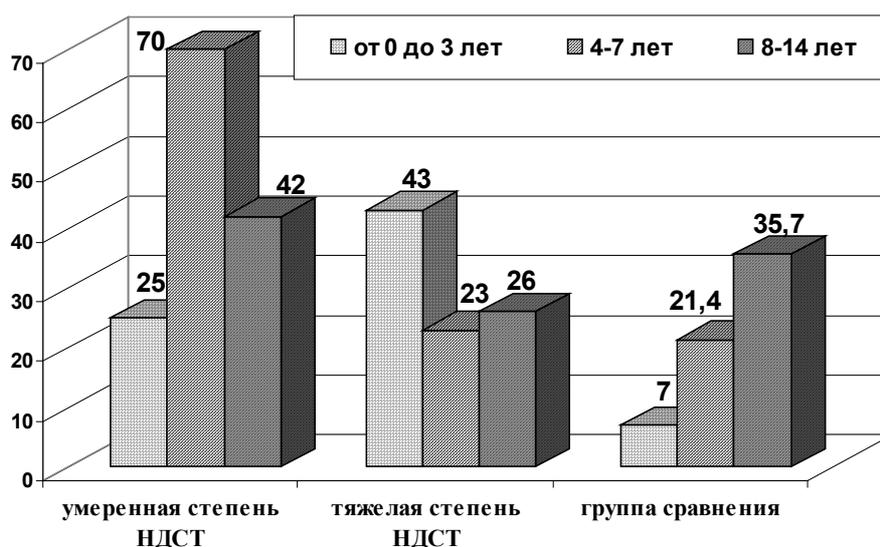


Рис. 1. Возраст дебюта пиелонефрита у наблюдаемых детей в зависимости от степени тяжести НДСТ, (%)

При умеренной степени НДСТ начало заболевания зарегистрировано в основном в возрасте от 4 до 7 лет, в раннем возрасте лишь у 25% детей. Анализ возраста дебюта заболевания у детей без признаков дисплазии показал, что в этой группе в основном начало пиелонефрита зарегистрировано в школьном возрасте (35,7%). Таким образом, при анализе дебюта пиелонефрита было отмечено раннее начало заболевания у детей с тяжелой степенью НДСТ (43%; $p < 0,05$).

При изучении анамнеза заболевания выявлено, что в группе сравнения пиелонефрит протекал с рецидивами не чаще 2-3 раз в год. При умеренной и тяжелой степени НДСТ заболевание носило часто рецидивирующее течение (4-6 обострений в год). Во время обострений пиелонефрита активность воспалительного процесса при тяжелой степени НДСТ достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). В мочевом осадке в активный период заболевания чаще встречалась протеинурия, лейкоцитурия до 60 в поле зрения, микрогематурия более пяти в поле зрения (по данным анамнеза) ($p < 0,05$).

Сравнение результатов поляризационно - оптической кристаллографии мочи у детей с различной степенью НДСТ показало, что при нарастании тяжести НДСТ наблюдается достоверное снижение антикристаллообра-

зующей способности мочи, возрастание количества кристаллов солей, наличие двулучепреломляющих «кристаллов патологии», липидурии ($p<0,05$), что может свидетельствовать о более глубоких нарушениях на клеточном уровне проксимальных и дистальных канальцев почек. Появление «атипичных форм» при патологии ОМС, по-видимому, указывает на увеличение концентрации поверхностно-активных веществ в моче и изменение агрегационных свойств указанной биожидкости. «Атипичные формы» чаще встречались при тяжелой степени НДСТ ($p<0,05$).

При оценке показателей функционального состояния почек у детей с тяжелой степенью НДСТ выявлены нарушения тубулярных функций в виде: снижения концентрационной, дизритмии мочеотделения по сравнению с группой сравнения ($p<0,05$) (таб. 6).

Таблица 6

Функциональное состояние почек у наблюдаемых детей в зависимости от степени тяжести НДСТ

Оценка функции почек	4				3		P1-3	P2-3	P4-3
	1		2		Группа сравнения (n=14)				
	НДСТ умеренной степени (n=65)		НДСТ тяжелой степени (n=35)						
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
По пробе Зимницкого									
Снижение концентрационной функции	22	33,8	16	45,7	2	14	-	<0,05	<0,05
Гиперстенурия	13	20	13	37	6	43	-	-	-
Дизритмия мочеотделения	7	10,7	8	23	-	-	<0,05	<0,05	<0,05
По данным динамической реносцинтиграфии									
T max>3 минут	52	80	29	83	5	36	<0,05	<0,05	<0,05
T 1/2>6 минут	23	35,3	22	63	2	14	-	<0,05	<0,05
Ассиметрия вклада почек >10%	11	17	8	23	1	7	-	-	-
Неравномерное выведение РФП	34	52,3	21	60	4	28	-	-	-

По данным ДРСГ с тубулотропным РФП – $^{99m}\text{TcMAG3}$ при умеренной и тяжелой степени НДСТ у обследованных детей чаще

регистрировалось удлинение времени секрции РФП по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$). У 63% пациентов с тяжелой степенью НДСТ отмечалось удлинение экскреции РФП, что было достоверно выше чем у детей группы сравнения (14%) ($p < 0,05$).

Выявлена прямая корреляционная связь между снижением антикристаллообразующей способности мочи и удлинением времени экскреции РФП, указанное по-видимому, подтверждает гипотезу о том, что удлинение времени экскреции РФП связано с внутриканальцевой обструкцией кристаллами солей и их агрегатами (Игнатова М.С., Коровина Н.А., 2007; Сафронова Л.Е., 2002) ($r=0,62$; $p < 0,05$).

Допплерографическое сканирование у пациентов с вторичным пиелонефритом (обструктивным и дисметаболическим) показало сохранность сосудистого рисунка в обеих почках, отсутствие гипо- и аваскулярных зон в паренхиме почек, хорошую визуализацию мелких ветвей внутрипочечных артерий. Числовые характеристики артериального ренального кровотока у здоровых детей соответствовали возрастным нормативам, разработанным Ольховой Е.Б. (табл. 7).

Таблица 7

Допплерометрические показатели в основной почечной артерии, сегментарных и паренхиматозных артериях почки у наблюдаемых детей

Показатели		Группа сравнения (n=14)	Умеренная степень НДСТ (n=65)	Тяжелая степень НДСТ (n=35)	Контроль (n=30)
Основная почечная артерия	МСС, м/с	0,97±0,06*	1,01±0,06*	1,23±0,15*	0,78±0,02
	КДС, м/с	0,30±0,01*	0,40±0,01*	0,51±0,09*	0,24±0,01
	ИР	0,70±0,01	0,67±0,09	0,63±0,02	0,68±0,08
Сегментарные почечные артерии	МСС, м/с	0,68±0,02	0,72±0,035*	0,93±0,04*	0,51±0,1
	КДС, м/с	0,2±0,01	0,20±0,015	0,34±0,02*	0,17±0,03
	ИР	0,66±0,01	0,67±0,01	0,63±0,02	0,68±0,08
Междольевые почечные артерии	МСС, м/с	0,40±0,02	0,41±0,028	0,73±0,09*	0,3±0,06
	КДС, м/с	0,14±0,07	0,18±0,009	0,26±0,03*	0,12±0,03
	ИР	0,61±0,009	0,63±0,01	0,63±0,02	0,60±0,08

*Примечание: *обозначены доплерометрические показатели с достоверным различием от показателей контрольной группы $p < 0,05$*

Согласно полученным данным в группе сравнения и у пациентов с умеренной степенью НДСТ имелась тенденция к повышению скоростных показателей кровотока (МСС, КДС) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Индекс резистивности в исследуемых группах детей характеризовался нормальными значениями. Полученные результаты, по-видимому, связаны с увеличением притока крови к почке по приносящим сосудам на фоне хронического пиелонефрита.

В группе детей с тяжелой степенью НДСТ изменения почечного кровотока носили более выраженный характер. Отмечалось повышение скоростных показателей (МСС, КДС) в основной почечной, сегментарных и междолевых артериях без изменения индекса резистивности. Представленное повышение перфузии кровотока в почке, видимо, связано с хроническим воспалительным процессом, тяжестью НДСТ и потерей эластичности стенок сосудов интерстиция.

ВЫВОДЫ

1. В развитии вторичных пиелонефритов на фоне НДСТ у наблюдаемых детей выделены наиболее значимые факторы возникновения патологии: отягощенный семейный анамнез по заболеваниям ОМС (52%), хронические воспалительные заболевания урогенитальной сферы у матерей (45%), ранний токсикоз беременных (46%), неблагополучие неонатального периода и отклонения в состоянии здоровья в раннем возрасте у наблюдаемых детей (77% и 78,3% соответственно).

2. Среднее число признаков-фенов у каждого пациента в группе детей с вторичным пиелонефритом на фоне НДСТ составило от 3,35 до 5,75, что превосходит общепринятый критический уровень, когда при наличии 3-4 признаков принято диагностировать наличие НДСТ ($p < 0,05$). Тяжелая степень НДСТ зарегистрирована у 35% пациентов с вторичным пиелонефритом.

3. При умеренной и тяжелой степени НДСТ заболевание носило часто рецидивирующее течение (4-6 обострений в год) с выраженной активностью воспалительного процесса ($p < 0,05$).

4. Выявлены нарушения тубулярных функций почек, нарастающие по мере утяжеления НДСТ у детей с вторичным пиелонефритом: дизритмия мочеотделения, снижение концентрационной функции и антикристаллообразующей способности мочи, обнаружение кристаллурии солей, двулучепреломляющих «кристаллов патологии», липидурии; по данным ДРСГ с тубулотропным радиофармпрепаратом – $^{99m}\text{TcMAG3}$ чаще регистрировались удлинение времени секреции и экскреции РФП ($p < 0,05$).

5. Анализ гемодинамических показателей у детей с вторичным пиелонефритом без НДСТ и с умеренной степенью тяжести НДСТ показал, что имеется тенденция к повышению скоростных показателей в основной почечной и интратрениальных артериях без изменения показателей периферического сопротивления. В группе детей с тяжелой степенью дисплазии отмечалось более выраженное повышение скоростных показателей (МСС, КДС) без изменения индекса резистивности ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дети с наследственной и врожденной отягощенностью по патологии ОМС, неблагоприятным перинатальным периодом, сопровождающимся высоким риском возникновения органной и структурной патологии и наличием НДСТ, нуждаются в проведении скрининговых программ исследования: ОАМ, УЗИ почек и мочевого пузыря, органов брюшной полости для выявления пороков развития и заболеваний.

2. При объективном осмотре больного с вторичным пиелонефритом необходимо проводить оценку фенотипических признаков по шкале Glesby с последующей оценкой степени тяжести НДСТ по таблице Л.Н.Фоминой.

3. Алгоритм наблюдения за детьми с НДСТ должен включать обязательное определение функционального состояния почек, в том числе с

использованием ДРСГ, гемодинамическое исследование сосудов почек, поляризационно - оптическое исследование мочи с целью ранней диагностики заболеваний ОМС, характеристики функции почек наряду с традиционными исследованиями. При наличии полисистемности поражения соединительной ткани по показаниям проводить консультации: уролога, невролога, ортопеда, окулиста, кардиолога.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Вероятностный портрет ребенка с патологией органов мочевой системы на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Н.А. Хрущева, Л.Е. Сафронова, **А.А. Калдыбекова**, Н.С. Журавлева, Н.В. Котрехова, Ю.В. Макарова // Практическая медицина.- 2006.- № 5. - С.21-22.
2. Выраженность синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани при хроническом пиелонефрите у детей / Н.А. Хрущева, Л.Е.Сафронова, **А.А. Калдыбекова**, Н.С.Журавлева // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Материалы V Российского конгресса. – Москва 24-25 октября, 2006 г.- М., 2006 г. – С. 267-268.
3. Результаты ультразвукового исследования органов мочевой системы у детей с вторичным пиелонефритом на фоне недифференцированного синдрома соединительнотканной дисплазии / Н.А. Хрущева, **А.А. Калдыбекова**, Т.Ф. Перетолчина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. - № 3. – С. 124 – 125.
4. Недифференцированный синдром соединительнотканной дисплазии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом / **А.А. Калдыбекова** // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы 61 межвузовской научно- практической конференции молодых ученых и студентов УГМА. - Екатеринбург, 26-27 апреля 2006 г. – Екатеринбург, 2006 г. – С. 100-102.
5. Синдром дисплазии соединительной ткани у детей с патологией органов мочевой системы / **А.А. Калдыбекова** // Сборник научно-практических статей « Наше призвание – педиатрия». – Челябинск, 2006.- С. 158-164.
6. Патология органов мочевой системы на фоне синдрома дисплазии соединительной ткани / Н.А. Хрущева, Л.Е.Сафронова, Н.В. Котрехова, Н.С. Журавлева, Ю.В. Макарова, **А.А. Калдыбекова**, Е.А. Козлова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. - № 1. – С.622-623.
7. Инфекции мочевой системы у детей, современные особенности течения / Н.А. Хрущева, Л.Е Сафронова, Н.С. Журавлева, Н.В. Котрехова, Ю.В.

- Макарова, **А.А. Калдыбекова** // V Российский Конгресс по детской нефрологии: Тезисы докладов. – Воронеж, 2006. – С. 244-245.
8. Недифференцированный синдром соединительнотканной дисплазии в нефрологической практике / **А.А. Калдыбекова** // Уральский медицинский журнал. – 2006. - № 8. – С. 5-8.
 9. Дисплазия соединительной ткани у детей с заболеваниями органов мочевой системы / Н.А. Хрущева, **А.А. Калдыбекова** // Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии. – 2007. - № 1. – С. 16-20.
 10. Применение левокарнитина у детей раннего возраста при заболеваниях энергетического обмена / В.С. Александрова, **А.А. Калдыбекова**, М.А. Шварц, Е.Н. Яковлева // Актуальные проблемы педиатрии: Материалы XI Конгресса педиатров России. – Москва 5-8 февраля 2007 г. – М., 2007 – С. 23.
 11. Синдром соединительнотканной дисплазии / Н.В.Никитина, **А.А. Калдыбекова**, Л.Е.Сафронова // Фармакотерапия в педиатрии: Учебное пособие для студентов старших курсов, интернов, ординаторов, врачей под общей ред. Н.А. Хрущевой.- Екатеринбург.-2007.- С.118-122.
 12. Конституциональные особенности ребенка с патологией органов мочевой системы на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Н.А. Хрущева, Л.Е. Сафронова, Ю.В. Макарова, **А.А. Калдыбекова** // Сборник научно-практических работ, посвященных 50-летию ОДКБ №1 «Новые медицинские технологии в оказании помощи детям Свердловской области».- Екатеринбург, 2007.- С.203-207.
 13. Особенности течения вторичного пиелонефрита на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Н.А. Хрущева, Л.Е. Сафронова, Ю.В. Макарова, **А.А. Калдыбекова** // Уральский медицинский журнал. – 2007. - № 9 (37). – С. 67-71.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДРСГ	динамическая реносцинтиграфия
ДСТ	дисплазия соединительной ткани
ИМС	инфекция мочевой системы
ИР	индекс резистентности
КДС	конечная диастолическая скорость
МСС	максимальная систолическая скорость
НДМП	нейрогенная дисфункция мочевого пузыря
НДСТ	недифференцированная дисплазия соединительной ткани
ОАМ	общий анализ мочи
ОМС	органы мочевой системы
ПМР	пузырно-мочеточниковый рефлюкс
РФП	радиофармпрепарат
СТД	соединительнотканная дисплазия
ЧЛС	чашечно-лоханочная система