

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

## **ДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ**

Кабардино-Балкарский государственный университет, г. Нальчик;  
Санкт-Петербургская государственная медицинская педиатрическая академия, Санкт-Петербург

**Цель работы – определение признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и оценка их тяжести у детей с врожденными пороками развития (ВПР) органов мочевой системы (ОМС). Обследованы 118 детей в возрасте 3–16 лет с ВПР ОМС, в том числе 39 с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) (1-я группа), 37 – с гидронефрозом (2-я группа) и 14 – с другими вариантами ВПР ОМС. 30 здоровых детей того же возраста обследованы в качестве контрольной группы. В целом у детей с ВПР ОМС признаки ДСТ определялись достоверно чаще, чем в контроле ( $p < 0,05$ ). Наиболее тяжелые варианты ДСТ встречались у детей с гидронефрозом и с ПМР, осложненным рефлюкс-нефропатией (РН). В группе детей с ПМР частота выявления тяжелых вариантов ДСТ коррелировала с**

### ***Контактная информация:***

***Мамбетова Анета*** – к.м.н., докторант каф. детских болезней, акушерства и гинекологии КБГУ

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

**Тел.:** (8662) 42-11-86, **E-mail:** amm-07@rambler.ru

Статья поступила 10.06.09, принята к печати 2.06.10.

тяжестью признаков сморщивания почки и была наивысшей при формировании РН с артериальной гипертензией.

*Ключевые слова:* дети, врожденные пороки развития органов мочевой системы, дисплазия соединительной ткани.

The goal of present study was to describe clinical presentations of connective tissue dysplasia (CTD) in children with congenital malformations (CM) of urinary tract (UT). Authors examined 118 children aged 3–16 years with different variants of UT CM, including 39 children with vesicoureteral reflux (VUR) (1<sup>st</sup> group), 37– with hydronephrosis (2<sup>nd</sup> group) and 14 with other variants of UT CM. 30 healthy children at the same age were examined as control group. CTD signs in patients with UT CM were significantly more frequent than in control ( $p < 0,05$ ). Most severe CTD variants occurred in patients with hydronephrosis and with VUR complicated by reflux-nephropathy (RN). CTD severity in children with VUR correlated with severity of renal scarring and was maximal in patients with RN and arterial hypertension.

*Key words:* children, congenital anomalies of urinary tract, connective tissue dysplasia.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – генетически детерминированная или врожденная аномалия структуры и функции соединительной ткани (СТ) различных органов и систем, характеризующаяся многообразием клинических проявлений – от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии с прогрессирующим течением [1].

В последние десятилетия наблюдается отчетливое увеличение числа больных, у которых выявляются клинические проявления ДСТ [2–4]. Давно известны моногенные формы наследственных расстройств СТ, такие как синдром Марфана, Элерса–Данло, несовершенный остеогенез, которые встречаются довольно редко [4, 5]. Наряду с дифференцированными синдромами ДСТ существуют часто встречающиеся, так называемые, недифференцированные ДСТ (НДСТ), при которых набор клинических признаков не укладывается ни в одно из моногенных наследственных синдромов [6, 7]. НДСТ – гетерогенная группа заболеваний мультифакториальной природы с наследственным предрасположением. В их основе лежат нарушения синтеза, распада и морфогенеза компонентов внеклеточного матрикса, возникающие в период раннего эмбриогенеза или постнатально под действием неблагоприятных факторов среды [7, 8]. Диагностика НДСТ затруднена в связи с отсутствием единых критериев.

В 2007 г. Э.В. Земцовским [1] предложена классификация, на основании которой выделено 10 вариантов недифференцированных диспластических фенотипов и критерии их диагностики. В перечень внешних фенотипов ДСТ включены как большие критерии, условно разделенные на 3 группы (костно-скелетные, суставные, кожно-мышечные), так и малые (малые аномалии развития), рассматриваемые как важное дополнение к алгоритму диагностики.

Т.И. Кадуриной и Л.Н. Аббакумовой предложен метод балльной оценки значимости отде-

льных фенотипических признаков ДСТ и выделены 3 степени тяжести [8, 9].

Цель работы – определение признаков ДСТ у детей с врожденными пороками развития (ВПР) органов мочевой системы (ОМС) и оценка степени тяжести диспластического синдрома при различных вариантах ВПР.

#### Материалы и методы исследования

Для выявления признаков ДСТ нами обследованы 118 детей с ВПР ОМС в возрасте от 3 до 16 лет. Выделены 3 группы больных: 1-я – 39 детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР); 2-я – 37 детей с гидронефрозом; 3-я – 42 ребенка с другими формами дизэмбриогенеза мочевой системы (14 – с гипоплазией почки, 7 – с поликистозом почек, 10 – с гипоплазией почки в сочетании с ПМР, 8 – с агенезией, 3 – с удвоением мочевой системы). Контрольную группу составили 30 клинически здоровых детей соответствующего возраста.

На основании рентгенологических, эхографических и радиологических данных в зависимости от наличия структурных изменений в почечной ткани при ПМР выделены 3 подгруппы больных: а – 13 детей с ПМР без структурных изменений почечной паренхимы; б – 11 детей с рефлюкс-нефропатией (РН) без синдрома артериальной гипертензии (АГ); в – 15 больных с РН и АГ.

Для выявления диспластического синдрома у всех детей изучены фенотипические признаки ДСТ согласно классификации Э.В. Земцовского [1] и проекта Российских рекомендаций по алгоритмам диагностики нарушения структуры и функций СТ [10]. Дети обследованы на наличие 36 внешних фенотипических признаков ДСТ со стороны костно-скелетной, суставной, кожно-мышечной систем, а также 5 внутренних фенотипов со стороны зрительной, сердечно-сосудистой и мочевой систем и так называемых микроаномалий развития (МАР).

Для определения степени тяжести ДСТ использована балльная система [8, 9]. При легкой степе-

ни тяжести ДСТ сумма баллов не превышала 12, при средней степени тяжести ДСТ – не более 23 баллов, при тяжелой степени тяжести ДСТ – от 24 баллов и более.

Для выявления факторов риска развития ВПР ОМС проанализировано состояние здоровья матерей до беременности, а также течение данной беременности.

Клиническое обследование больных проводилось на базе детского нефрологического отделения ГКБ № 1 г. Нальчика. Для верификации характера патологии ОМС наряду с общеклиническими методами исследования проводили следующие инструментальные исследования: УЗИ ОМС, ЭХОКГ, исследование глазного дна, суточное мониторирование артериального давления (АД), экскреторная урография и микционная цистография, радионуклидные исследования с DMSA.

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

Клиническая характеристика групп показала, что в зависимости от характера ВПР ОМС соотношение между мальчиками и девочками было различным. Установлено, что соотношение полов (муж./жен. в %) при ПМР составляет 15/85; при гидронефрозе – 69/31, при различных формах дизэмбриогенеза почек – 42/58. Среди здоровых детей преобладали мальчики (73/27).

Установлено, что время постановки диагноза имело свои особенности в каждой группе. У 60% больных гидронефроз выявлен до 3-летнего возраста. У большинства больных с ПМР (55%) диагноз установлен в 3–7 лет. Различные формы дизэмбриогенеза ОМС выявлены в возрастные периоды: с 3 до 7 лет у 41%, с 7 до 11 лет у 43% больных. После установления клинического диагноза хирургическое лечение получили все больные с гидронефрозом и ПМР.

При клиническом осмотре больных установлено, что больше 5 внешних фенотипических признаков ДСТ при ВПР ОМС имели 80–90% детей, у здоровых детей определялось не более 2–3 фенотипических признаков.

При анализе степени выраженности ДСТ в зависимости от характера ВПР ОМС установлено, что у большинства детей определялись от 6 до 10 внешних фенотипических признаков (см. рисунок).

Анализ количества фенотипических признаков ДСТ у больных с ПМР позволил обнаружить достоверные различия в зависимости от характера течения ПМР (см. рисунок). Только у 43,9% больных с ПМР без признаков структурных изменений почечной ткани определялось от 6 до 10 внешних фенотипических признаков. У больных с РН без АГ 6–10 внешних фенотипических признаков выявлено у 80% детей ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что 66,7% больных с РН и АГ также имели 6–10 внешних фенотипических признаков ДСТ ( $p < 0,05$ ). Наряду

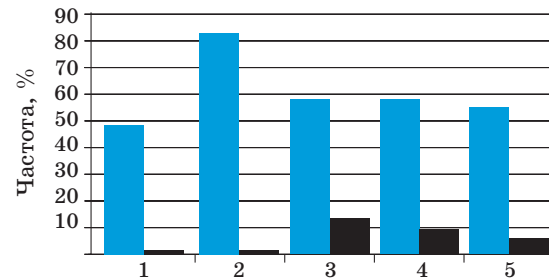


Рисунок. Частота внешних фенотипических признаков ДСТ у детей с различными ВПР ОМС.

■ – внешние фены ДСТ > 10, ■ – внешние фены ДСТ от 6 до 8; 1 – 1а группа, 2 – 1б группа, 3 – 1в группа, 4 – 2-я группа, 5 – 3-я группа.

с этим у 20% больных выявлено более 10 фенотипических признаков. Полученные данные позволяют думать об увеличении тяжести течения ПМР с развитием РН и АГ в зависимости от количества фенотипических признаков, свидетельствующих о степени ДСТ.

Важно отметить, что более 10 фенотипических признаков ДСТ обнаружено также у 16,2% больных с гидронефрозом и у 7,1% больных с другими формами дизэмбриогенеза.

По частоте и характеру стигматизации контрольная группа принципиально отличается от детей с ВПР ОМС (табл. 1). Она характеризуется отсутствием 11 из 21 признаков, представленных в таблице. Среди них такие значимые маркеры ДСТ, как деформация грудной клетки, сколиоз, расхождение прямых мышц живота, гипермобильность суставов. В контрольной группе отсутствуют признаки ДСТ со стороны органов зрения, нефроптоз, нейромышечная дисплазия мочеточников. 5 фенотипических признаков являются МАР, расцениваемыми, как менее значимые. Обращает на себя внимание, что и у клинически здоровых детей выявлены МАС сердца в виде пролапса митрального клапана (ПМК) I степени и дополнительных хорд, однако их частота в 2–3 раза ниже, чем у больных детей.

У всех больных с ВПР ОМС частота выявления внешних фенотипических признаков ДСТ достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в контрольной группе. Ряд внешних и внутренних признаков одинаково часто отмечается при любом варианте ВПР ОМС, при этом наблюдаются как марфаноидные, так и элерсоподобные. Однако отдельные фенотипические признаки более характерны для определенного варианта ВПР ОМС. Так, у больных с ПМР (особенно с РН) часто наблюдаются плоскостопие, гипермобильность суставов, дополнительные хорды и трабекулы в левом желудочке, нейромышечная дисплазия мочеточников, а также миопия, свойственные синдрому Элерса–Данло. Отсутствие структурных изменений при ПМР ассоциируется с отсутствием или низкой частотой ряда значимых фенотипических признаков ДСТ, что, по-видимому, отражает различную степень тяжести дис-

Таблица 1

**Частота выявления отдельных внешних и внутренних фенотипов (маркеров)  
ДСТ у детей с различными ВПР ОМС**

Фены ДСТ		Группы					
		1-я группа			2-я группа (n=37)	3-я группа (n=42)	Контрольная группа (n=30)
		а (n=13)	б (n=11)	в (n=15)			
Костно- скелетные	Арковидное нёбо	69,2*	72,7	53,3	49,3	45,2	23,3
	Дисплазия зубов	7,7	0,0	26,7	18,9	14,3	0,0
	Отношение размаха рук к росту >1,03	15,4	18,2	20,0	32,4	14,3	6,6
	Отношение длины стопы к росту >15%	72,7	45,5	73,3	62,2	42,8	16,7
	Деформация грудной клетки	0,0	27,3	33,3	29,7	31,0	0,0
	Сколиоз (до 20°)	0,0	9,1	6,7	16,2	4,8	0,0
Сустав- ные	Плоскостопие	7,7	9,1	46,7	24,3	19,0	0,0
	Гипермобильность суставов 4 балла (по Бейтону)	7,7	18,2	33,3	21,6	11,9	0,0
Кожно- мышечные	Повышенная растяжимость кожи	23,0	18,2	46,7	45,9	45,2	0,0
	Расхождение прямых мышц живота	0,0	27,3	20,0	13,5	7,1	0,0
	Выраженная венозная сеть	53,8	36,4	33,3	29,7	42,8	10,0
МАР	Приросшая мочка	30,8	27,3	33,3	32,4	19,0	16,7
	Оттопыренные уши	23,1	18,2	20,0	35,1	28,5	23,3
	Гипертелоризм глаз	23,1	36,4	40,0	29,7	26,2	13,3
	Сандалевидная щель	72,7	81,8	73,3	62,2	73,8	56,7
	Синдактилия 2-го и 3-го пальца стопы	15,4	45,5	53,3	48,6	42,8	13,3
Внутренние	Пролапс митрального клапана I степени без регургитации/ с регургитацией I степени	41,7	30	21,4	46,9	36,1	16,6
	Дополнительная хорда/ трабекула левого желудочка	41,7	30	42,9	40,6	22,2	10,0
	Миопия	7,7	18,2	26,7	16,2	7,1	0,0
	Нейромышечная дисплазия мочеточников	7,7	0,0	33,3	2,7	4,8	0,0
	Нефроптоз	0,0	18,2	0,0	5,4	4,8	0,0

Здесь и в табл. 2 и 3: \*данные представлены в %.

пластического синдрома. Больные с гидронефрозом наряду с высокой частотой общих для всех ВПР ОМС признаков ДСТ ассоциируются с более частым сколиозом и ПМК.

Таким образом, анализ частоты и характера стигматизации у обследованных больных с ВПР ОМС выявил принципиальные отличия от клинически здоровых детей ( группа контроля). Вместе с тем, фенотипические признаки не позволяют охарактеризовать отдельные варианты ВПР ОМС с точки зрения НДСТ как элерсо- или марфано-подобные. Мы отнесли их к неклассифицируемому фенотипу НДСТ (согласно классификации Э.В. Земцовского, 2007).

Проведена оценка выраженности диспластического синдрома в зависимости от степени его тяжести (табл. 2).

Как видно из табл. 2, у больных с гидронефрозом, РН и другими формами дизэмбриогенеза преобладает средняя степень тяжести НДСТ. Тяжелая степень НДСТ отмечена при РН, сочетавшейся с АГ, при гидронефрозе и других формах дизэмбриогенеза мочевой системы. Таким образом, при ПМР тяжесть диспластического синдрома увеличивается среди больных со структурными изменениями почечной ткани.

Известно, что внутриутробное развитие плода определяется здоровьем матери. Так как

Таблица 2

## Степень тяжести диспластического синдрома у наблюдаемых детей

Группы больных		Степень тяжести ДСТ		
		легкая	средняя	тяжелая
1-я	а (n=13)	61,5*	38,5	0
	б (n=11)	27,3	72,7	0
	в (n=15)	6,7	80	13,3
2-я	(n=37)	24,3	62,2	13,5
3-я	(n=42)	28,6	64,3	7,1

Таблица 3

## Частота выявления осложнений беременности и патологии у матерей больных детей с различными ВПР ОМС

Осложнения беременности и патология у матерей	1-я группа			2-я группа (n=37)	3-я группа (n=42)	Контрольная группа (n=30)
	а (n=13)	б (n=11)	в (n=15)			
Ранний токсикоз	46,1*	36,4	40,0	37,8	40,5	20
Угроза прерывания	31,0	63,6	53,3	54,1	35,7	16,6
Железодефицитная анемия	23,1	27,3	33,3	24,3	26,2	20
Артериальная гипертензия	7,7	0	6,7	5,4	7,1	0,0
ОРВИ в I триместре беременности	23,1	18,2	33,3	37,8	23,8	0,0
Урогенитальные инфекции	0,0	0,0	13,3	2,7	0,0	0,0
Обострение хронического пиелонефрита	31,0	18,2	33,3	18,9	7,1	3,3
Заболевания почек у матери	53,8	63,6	66,7	56,8	38,1	13,3
Заболевания щитовидной железы	7,7	18,2	13,3	13,5	12,0	13,3
Заболевания желудочно-кишечного тракта	15,4	27,3	26,7	13,5	21,4	16,6
Аллергические заболевания	7,7	0,0	26,7	13,5	7,1	10
Хронические очаги инфекций	30,8	27,3	26,7	27,0	14,2	13,3
Выкидыши	7,7	0	40,0	10,8	14,2	6,6
Аборты	15,4	18,2	20,0	18,9	14,2	13,3
Внутриутробная гибель плода	7,7	9,1	20,0	2,7	7,1	0,0
Пороки развития ОМС в семье	7,7	54,4	20,0	5,4	21,4	0,0
Профессиональные вредности	0,0	0,0	6,7	0,0	2,4	0,0
Экологические вредности	0,0	0,0	6,7	2,7	4,8	0,0

причиной ВПР ОМС могут быть генетические мутации или воздействие вредных факторов во время беременности, нами проанализировано состояние здоровья матерей до беременности и течение антенатального периода развития плода (табл. 3).

Клиническая характеристика состояния здоровья у матерей детей с ВПР ОМС до беременности выявила высокую частоту заболеваний почек, что может свидетельствовать о едином механизме повреждения ОМС у матери и плода. Хронической инфекцией страдала в среднем каждая 3-я женщина (матери детей с гидронефрозом и ПМР). Во всех группах больных детей довольно высокий процент хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Достаточно часто встречаются эндокринопатии (в виде эндемического зоба), аборты, выкидыши, внутриутробная гибель плода (более значимые в группе больных с РН и АГ).

В антенатальном периоде наиболее частыми осложнениями беременности были угроза прерывания, острые инфекции (более значимые в группах детей с гидронефрозом, РН и АГ), ранний токсикоз (довольно высокая частота во всех группах больных).

## Заключение

В ходе исследования выявлено, что в обследуемой выборке больных с различной врожденной патологией ОМС у всех детей наблюдались признаки ДСТ. Следует отметить, что с нарастанием тяжести патологии ОМС (гидронефроз, РН с АГ) выявляется и более тяжелая степень выраженности ДСТ. У большинства больных с ВПР ОМС наблюдаются как марфаноидные, так и элерсopodobные фенотипические признаки ДСТ. Выявленные факты, безусловно, требуют дальнейшего изучения значения ДСТ в этиопатогенезе врожденной патологии ОМС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Земцовский Э.В.* Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце (аналитический обзор). СПб.: Из-во «Ольга», 2007: 80.
2. *Арсентьев В.Г., Арзуманова М.В., Асеев М.В.* Полиорганные нарушения при дисплазии соединительной ткани у детей и подростков. Педиатрия. 2009; 87 (1): 135–138.
3. Дисплазия соединительной ткани. Под ред. Г.И. Нечаевой. Омск: Изд-во ОГМА, 2005: 168.
4. *Кадурина Т.И.* Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация). СПб.: Невский диалект, 2000: 271.
5. *Прокоп Д., Кюваниеми Х., Тромп Дж.* Наследственные болезни соединительной ткани. В кн: Внутренние болезни. Под ред. Т.Р. Харрисона. М.: Практика, 2002: 2646–2660.
6. *Клеменов А.В.* Клиническое значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2005.
7. *Кадурина Т.И., Горбунова В.Н.* Современные представления о дисплазии соединительной ткани. Каз. мед. журнал. 2007; 88 (5) (Приложение): 2–5.
8. *Кадурина Т.И., Горбунова В.Н.* Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби, 2008: 650.
9. *Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н.* Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. Мед. вестн. Северного Кавказа. 2008; 2: 15–20.
10. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. Проект Российских рекомендаций. Под ред. Э.В. Земцовского. М.: Всероссийское научное общество кардиологов, 2008.