

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 616.617/.62-02:616-018.2-007.17]-036.1

И. И. Иванова, С. Ф. Гнусаев, Н. Ю. Коваль

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

ГБОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4

Представлены данные литературы, посвященные особенностям клинического течения болезней органов мочевыделительной системы у детей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Установлена значимость дисплазии соединительной ткани как фактора, осложняющего течение почек и других органов мочевыделительной системы у детей.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, дети, болезни органов мочевыделительной системы, патология почек

I. I. Ivanova, S. F. Gnusaev, N. Yu. Koval

THE FEATURES OF THE COURSE OF URINARY TRACT DISEASE IN CHILDREN WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Federal State budgetary Institution of Higher professional education "Tver State Medical Academy" of the Ministry of Health Care and Social Development, 4, Sovetskaya str., Tver 170100

The data of the literature devoted to the peculiarities of the clinical course of diseases of the urinary system in children at the background of undifferentiated connective tissue dysplasia are reported. the importance of connective tissue dysplasia as a factor that complicates the course of disease of the kidneys and other organs of the urinary tract in children has been established.

Key words: connective tissue dysplasia, children, diseases of organs of the urinary system, renal pathology

Социальная значимость болезней органов мочевыделительной системы (МВС) в детском возрасте обусловлена их широкой распространенностью, нередко инвалидизирующим характером течения, трудностями диагностики, лечения и реабилитации больных. В настоящее время распространенность этих форм патологии увеличилась в более чем 6 раз и достигает 187 на 1000 детского населения в экологически неблагоприятных районах России [3].

В последнее время все чаще обращают на себя внимание исследователей состояние соединительной ткани у детей. Слово «дисплазия» в переводе с греческого языка обозначает «отклонение в формировании». Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – это генетически обусловленная аномалия развития мезенхимального матрикса организма, сопровождающаяся многообразными нарушениями ее свойств. ДСТ подразделяется на дифференцированные и недифференцированные варианты. Дифференцированная ДСТ представлена рядом синдромов, в основе которых лежит первичный генный дефект синтеза коллагена и определенный тип наследования (синдромы Марфана, Элерса–Данло, Стиклера и др.).

Чаще встречаются недифференцированные полигенные формы ДСТ, которые диагностируются у 20–70% детей в популяции и проявляются фенотипическими маркерами, гипермобильностью суставов, гиперрастяжимостью кожи, деформацией позвоночника, а также изменениями со стороны внутренних органов [5, 11, 15].

Синдром ДСТ нередко сочетается с патологией МВС. Частое выявление признаков ДСТ у детей с заболеваниями почек (от 23 до 80%) и распространенность патологии МВС на фоне данного синдрома (68–80%) доказывают их взаимосвязь [1, 5, 12].

Среди детей, имеющих признаки ДСТ, выявляется широкий спектр заболеваний МВС: острые и хронический пиелонефриты, интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, нефроптоз, различные виды аномалий развития почек и мочевыводящих путей. Примерно у каждого третьего ребенка с ДСТ наблюдаются какие-то симптомы, характерные для поражения МВС: частое мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, никтурия, энурез, симптомы дисметаболической нефропатии, при углубленном обследовании выявляются поликистоз, дивертикулез мочевого пузыря, нефроптоз, атония чашечно-лоханочной системы, удвоение почки и/или мочевыводящих путей [1, 5, 11].

Для корреспонденции: Иванова Ирина Игоревна, канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии педиатрического фак. Тверской ГМА, e-mail: drabador@yandex.ru

При проведении полного нефрологического обследования детей, имеющих 5 фенотипических признаков ДСТ и более, заболевания почек выявляются у 39%; сочетание высокой стигматизации с патологией органов мочевой системы в семейном анамнезе свидетельствует о заболевании почек у детей в 90% случаев [3]. При осмотре ребенка в первую очередь следует обращать внимание на наличие таких фенотипических признаков, как высокое (готическое) небо, расширенная переносица, аномалии строения ушных раковин, эпикантус, костные аномалии, варусная деформация мизинца. Показано, что именно они чаще всего сопутствуют патологии МВС у детей.

У детей с различными формами патологии почек были выявлены фенотипические различия проявлений ДСТ. Так, при пиелонефрите (ПН) и тубулоинтерстициальном нефрите чаще встречались астеническое телосложение, долихостеномелия, гипермобильность суставов, тонкая растяжимая кожа. В отличие от них для детей с гломерулонефритом больше были характерны нормостеническое и гиперстеническое телосложение, гипотелоризм глаз, низкий рост волос на лбу, ямка на подбородке. При ПН чаще встречались изменения со стороны костной системы: деформация позвоночника, арахнодактилия, плоскостопие. Общими симптомами для всех заболеваний являлись высокое небо, сандалиевидная щель, гипертелоризм сосков, деформация ушных раковин [15].

На фоне синдрома ДСТ выявлены особенности хронического ПН. Так, дебют заболевания возникал позднее у детей с ДСТ ($11,9 \pm 0,96$ года), что объясняется постепенным нарастанием мезенхимальной недостаточности в пре- и пубертатном периодах. Нередко первое проявление ПН было спровоцировано физическими нагрузками [13]. В то же время было отмечено раннее начало ПН у детей с тяжелой степенью ДСТ по сравнению с детьми без диспластического фона [14].

Отмечается часто рецидивирующее течение хронического ПН у детей с ДСТ [2, 6, 11]. При тяжелой степени дисплазии обострения могут наблюдаться до 4–6 раз в год [6]. Хроническое рецидивирующее течение было выявлено у большинства детей с обструктивным ПН (81%), и лишь у части (29%) – латентное [11]. Формирование неполной клинико-лабораторной ремиссии у лиц молодого возраста при хроническом ПН связывают со сниженным иммунным ответом на инфекционное воздействие у пациентов с ДСТ [2]. Вторичный ПН (обструктивный и дисметаболический) на фоне ДСТ в периоде клинико-лабораторной ремиссии при отсутствии хронической почечной недостаточности характеризуется высокой долей уродинамических и функциональных нарушений [6]. По мнению исследователей, у детей с ДСТ в более ранние сроки формируется хронический ПН, чаще возникает камнеобразование в мочевых путях [2, 14].

Клинически ПН у детей с ДСТ чаще протекает малосимптомно, латентно, проявляется, как правило, лишь мочевым синдромом, характеризуется двусторонним поражением [12]. При этом лабораторные признаки воспаления у лиц молодого возраста были слабо выражены [2, 13]. Однако в ряде случаев у

детей с ДСТ активность воспалительного процесса во время обострений ПН была выше, чем у больных группы сравнения [6, 11, 14].

У больных ПН на фоне ДСТ лабораторные изменения обычно носят умеренный характер. У них чаще выявляются лейкоцитурия и микроальбуминурия, что расценивается как маркеры повреждения почек [2, 13]. При ПН без ДСТ чаще наблюдается микрогематурия: 73 и 20% соответственно [11, 12].

Ультразвуковые исследования позволяют при наличии диспластического синдрома обнаружить более выраженные морфологические изменения в виде уменьшения объема почки и увеличения объема лоханки [2]. В 65–75% случаев ПН у детей с ДСТ протекает на фоне аномалий структуры и расположения почек, нередко сопровождается мембранодеструктивным процессом. У 68% выявляются скрытые дисфункции клубочков и канальцев [1, 2, 12, 13]. По мере утяжеления ДСТ снижается концентрационная функция почек, чаще встречается никтурия, а также снижаются скорость клубочковой фильтрации и почечный функциональный резерв. Большинство авторов сходится во мнении о парциальном нарушении тубулярной функции почек у детей с ПН и ДСТ. Выявлена прямая корреляционная связь между тяжестью ДСТ и степенью нарушений тубулярных функций [2, 13, 14].

В 2/3 случаев у детей с ДСТ ПН протекает на фоне дисметаболической нефропатии, при которой были отмечены нестабильность мембран клеток проксимальных и дистальных канальцев почек в виде снижения антикристаллообразующей способности мочи, увеличение экскреции кристаллов мочевой кислоты и уратов, появление двулучепреломляющих «кристаллов патологии», липидурия [6, 13, 14].

По данным динамической реносцинтиграфии, у детей с ДСТ была выявлена прямая корреляция между снижением антикристаллообразующей способности мочи и удлинением времени экскреции радиофармпрепарата, что, возможно, обусловлено внутриканальной обструкцией кристаллами солей и их агрегатами [6, 14]. Урофлоуметрия у 63% больных зарегистрировала прерывистые кривые с количеством пиков более 2, что свидетельствует о нарушении опорожнения мочевого пузыря, дезадаптации детрузора, нарушении кинетики сфинктера. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря выявлена у 44% детей с ДСТ и ПН [11].

При хроническом вторичном ПН на фоне ДСТ были установлены разнонаправленные нарушения почечной гемодинамики с вовлечением в процесс не только почечных сосудов на уровне сегментов, но и сосудов более крупного калибра, в частности стволочных почечных артерий [13]. Так, на фоне выраженной ДСТ было диагностировано повышение скоростных показателей в почечной и интрааренальных артериях при нормальном индексе периферического сопротивления, что связывают с хроническим воспалительным процессом, потерей эластичности сосудов интерстиция, тяжестью ДСТ [6, 14]. У больных молодого возраста с ДСТ в период обострения ПН было отмечено длительное повышение скоростных

показателей в почечной и интратенальных артериях с формированием венозной гипертензии [2].

По другим данным, изменения гемодинамики, напротив, характеризовались снижением скоростных показателей и индексов периферического сопротивления на уровне стволочных почечных артерий и сосудов среднего калибра. На уровне артерий мелкого калибра у детей с ДСТ выявлено снижение максимальной систолической скорости кровотока. Эти изменения прямо соотносятся со степенью тяжести ДСТ [13]. Установлена корреляция выраженности ДСТ с показателями доплерографии сосудов почек, а также с возрастом обследуемых детей [1].

При ангиографическом исследовании почек у больных с ДСТ нередко наблюдается поражение артерий среднего и мелкого калибра – множественные крупные аневризмы почечных сосудов с высоким риском развития вазоренальной гипертензии. Почти у половины детей с ДСТ и тубулоинтерстициальным нефритом в сравнении с больными без ДСТ выявляется синдром Фрейли – врожденная аномалия сосудов почек, при которой передние и задние ветви верхней сегментарной почечной артерии перекрещиваются и сдавливают верхнюю часть лоханки [5, 7].

Определена значимость изменений продукции трансформирующего фактора роста β_1 (ТФР β_1) в возникновении почечной патологии [9, 16, 18]. Этот цитокин вызывает гипертрофию и гиперплазию клеток гладкой мускулатуры сосудов почек, что усугубляет нарушения внутриорганной почечной гемодинамики [18]. Доказано, что ТФР β_1 ингибирует дифференцировку миоцитов, стимулирует синтез и ингибирует деградацию внеклеточного матрикса, стимулирует апоптоз. В результате усиление его экспрессии приводит к нарушению нефрогенеза [9].

Однако не установлена связь между количеством ТФР β_1 в моче и степенью повреждения почечной паренхимы: его уровень повышается при обострении хронического обструктивного ПН и мегауретере. По данным других авторов, этот цитокин быстро разрушается в присутствии мочевины [16, 18].

Установлено влияние ДСТ на течение не только ПН, но и других форм патологии почек, таких как гломерулонефрит (ГН) и тубулоинтерстициальный нефрит. Отмечается, что ГН, развившийся у детей с дисплазией почек, нередко является резистентным к терапии, а неблагоприятный прогноз течения заболевания является следствием поражения не только почек, но и сердца [3]. По данным аутопсии, признаки дисплазии почечной ткани отмечались у половины детей с хроническим первичным ГН. Они проявлялись стертой границей между корковым и мозговым слоем, наличием незрелых клубочков, а также кистозным расширением канальцев. Мукоидное набухание стромы стенки мелких артерий отмечалось у 20% больных с первичным ГН [15].

У большинства больных с интерстициальным нефритом имеются многочисленные признаки дисэмбриогенеза соединительной ткани, которые характеризуются в том числе и аномалиями развития мочевой системы. У 69% детей с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом выявлены признаки

дисэмбриогенеза почек (глубокое расщепление лоханок – 58%, пиелоктазия – 37%, изменение чашечек – 45%, повышенная подвижность почек – 35%, неполное их удвоение – 31%) [7]. Синдром ДСТ при тубулоинтерстициальном нефрите отличается множественностью поражения (сердце, почки, желчный пузырь, органы дыхания, тромбоцитопатия) на фоне эндокринных нарушений и является фактором риска развития и прогрессирования почечных функций.

У детей с дисметаболической нефропатией диспластические изменения встречались чаще, чем у условно здоровых сверстников. В то же время проявления ДСТ были более выраженными у детей с хроническим ПН по сравнению с детьми с дисметаболической нефропатией [4].

Диспластические изменения встречаются и при патологии мочеточников. При врожденном мегауретере гиперплазия соединительной ткани выражена вплоть до тотального замещения всех слоев стенки мочеточника. При этом характерна гиперплазия коллагеновых и эластических волокон, сочетающаяся с сегментарной гипоплазией мышечного слоя, что приводит к функциональной обструкции дистального сегмента мочеточника, а также фрагментация и дискоординация мышечных волокон [9, 14].

Биохимическое исследование суточной мочи на оксипролин и гликозаминогликаны выявило превышение возрастной нормы практически у всех детей с врожденным мегауретером. При этом нарушения метаболизма легкой степени отмечались у 23% детей, нарушения средней тяжести – у 43%, тяжелые нарушения метаболизма – у 31% пациентов [8]. При этом повышение содержания этих соединений в суточной моче коррелировало с тяжестью ДСТ.

Хронический цистит у детей с ДСТ имеет ранний дебют заболевания, более длительное малосимптомное течение с частыми обострениями, встречаются более тяжелые формы (гранулярная и буллезная). Цистит нередко протекает на фоне нейрогенной дисфункции мочевого пузыря преимущественно по гипорефлекторному типу, имеет осложненное течение, высокий процент выявления пузырно-мочеточникового рефлюкса, хронического ПН, рефлюкс-нефропатии и врожденных аномалий развития почек [10].

У детей с ДСТ и заболеваниями МВС отмечается полисистемность поражений. Признаки незрелости соединительной ткани как минимум двух систем организма встречались у большинства детей, со стороны трех систем – у 2/3 пациентов, четырех систем – у 13% больных [6]. У детей с хроническим ПН и ДСТ в 75–91% случаев выявлялись малые аномалии развития сердца, в 93% – дискинезия желчевыводящих путей, в 69% – аномалии строения желчного пузыря [6, 11, 14]. В других работах приведены результаты с более низкой частотой. На фоне хронического ПН и ДСТ диспластические изменения со стороны сердца встречались у 35% детей, аномалии желчного пузыря у 33 и 18%, дуоденогастральный и гастроэзофагеальный рефлюксы у 8% [13, 14]. Со стороны сердца чаще всего выявлялись пролапс митрального клапана (28,2%), аномально расположенные хорды левого желудочка (25,3%), сочетанные проявления (21,2%) [4, 12].

У детей с хроническим ПН и ДСТ отмечаются разнонаправленные нарушения в работе вегетативной нервной системы с преобладанием гиперсимпатикотонии и избыточным вегетативным обеспечением деятельности [11].

У детей с различными нефропатиями было выявлено преобладание антигенов HLA B₁₂, B₁₈, B₃₅. Торпидное прогрессивное течение нефропатий было свойственно тем пациентам, у которых выявлялись антигены HLA B₁₈, B₃₅. Отмечена более редкая, чем в популяции, встречаемость антигенов HLA B₅ и HLA B₇, так как эти антигены ассоциированы с генами-протекторами в отношении заболеваний почек. Обнаружена положительная связь между антигенами HLA B₁₃, B₃₅, B₂₂ и хроническим ПН с уролитиазом, между антигенами HLA B₈, B₃₅, B₄₀ и гломерулонефритом. Этот ассоциативный маркер следует учитывать как фактор риска возникновения патологии почек у ребенка, особенно если в его семейном анамнезе есть заболевания почек у ближайших родственников [3].

В последние годы активно изучаются матриксные металлопротеиназы (ММП) – внеклеточные эндопептидазы, способные разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Подтверждена роль ММП 2-го и 9-го типов и ингибиторов ММП 1-го и 2-го типов в патогенезе нарушений при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей. При этом наблюдалось изменение соотношения уровней ММП и ингибиторов ММП в сторону последних, что указывало на активность фиброзирующих процессов. Проводились исследования активности ММП и ингибиторов ММП при гломерулонефрите у молодых лиц. Изменения, характерные для ДСТ, – это нарушение созревания клеточных элементов, стимуляция цитокинами гиперпродукции компонентов экстрацеллюлярного матрикса, снижение активности ММП, разрушающих коллаген [17, 19].

Таким образом, имеются определенные доказательства, что ДСТ является фактором, способствующим формированию патологии МВС у детей и отягощающим ее течение. Однако различные подходы к диагностике синдрома ДСТ у детей и использование разных критериев для оценки степени тяжести дисплазии пока не позволяют сформулировать классификацию синдрома ДСТ у детей, что требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Верецагина Г. Н., Махмудян Д. А.* Почки при системной дисплазии соединительной ткани // Мед. вестн. Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 87–89.
2. *Вьюшкова Н. В.* Хронический пиелонефрит у лиц молодого возраста с ДСТ: клинико-морфологические особенности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2010.
3. *Игнатова М. С.* Детская нефрология. – М.: МИА, 2011.
4. *Игнатова О. А., Макарова В. И., Меньшикова Л. И.* Клинические проявления ДСТ у детей с оксалатными нефропатиями // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. – М. и др.: РГ «ПРЕ100», 2010. – С. 263–266.
5. *Кадурина Т. И., Горбунова В. Н.* Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. – СПб.: Элби-СПб, 2009.
6. *Калдыбекова А. А.* Особенности вторичного пиелонефрита у детей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2008.
7. *Копылева О. Д., Блохин Б. М., Макрушин И. М.* Варианты и течение дизэмбриогенеза почек и мочевых путей у детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. – М. и др.: РГ «ПРЕ100», 2011. – С. 352–358.
8. *Краснова Е. И., Дерюгина Л. А., Нестерова Е. М.* Клинико-биохимическая характеристика состояния соединительной ткани у детей с врожденным обструктивным мегауретером // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. – М. и др.: РГ «ПРЕ100», 2011. – С. 358–363.
9. *Леонова Л. В.* Патологическая анатомия врожденных обструктивных уропатий у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009.
10. *Митрофанов К. В.* Клинические особенности хронического цистита у детей с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005.
11. *Сидорович О. В., Горемыкин В. И., Королева И. В.* и др. ДСТ и заболевания почек у детей и подростков // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. – М. и др.: РГ «ПРЕ100», 2011.
12. *Тимофеева Е. П.* Дисплазия соединительной ткани у детей с врожденными аномалиями развития органов мочевой системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1996.
13. *Узюнова А. Н., Глухова Л. В.* Особенности клинического течения и гемодинамики почек у детей с хроническим пиелонефритом, развившимся на фоне ДСТ // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. – М. и др.: РГ «ПРЕ100», 2010. – С. 288–294.
14. *Хрущева Н. А., Сафронова Л. Е., Андреева Д. М.* и др. Особенности течения патологии органов мочевой системы на фоне НДСТ // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. – М. и др.: РГ «ПРЕ100», 2010. – С. 295–302.
15. *Шальнова С. Н.* Клинические сопоставления синдрома дисплазии соединительной ткани и формирования патологии почек у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 2004.
16. *Яцык С. П., Сенцова Т. Б., Фомин Д. К., Карков С. М.* Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков. – М.: МИА, 2007.
17. *Mallemd C. J.* Matrix metalloproteinases in health and disease: an overview // Front. Biosci. – 2006. – Vol. 11. – P. 1696–1701.
18. *Saltis J., Agrotis A., Bobil A.* Regulation and interaction of transforming growth factor – beta 1 with cardiovascular cells: Implications of development and disease // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1996. – Vol. 23. – P. 193–200.
19. *Taranta-Janusz K., Zoch-Zwierz W., Wasilewska A.* et al. Serum and urinary concentration of selected metalloproteinases and their tissue inhibitors in children with vesicoureteral reflux // Pol. Merkuriusz Lek. – 2020. – Vol. 29, N 170. – P. 88–92.

Поступила 18.04.12

Сведения об авторах:

Гнусаев Сергей Федорович, доктор мед. наук, зав. каф. педиатрии педиатрического фак. Тверской ГМА; **Коваль Наталья Юрьевна**, аспирант каф. педиатрии педиатрического фак. Тверской ГМА