

Маркеры мезенхимальной дисплазии при врожденном обструктивном мегауретере у детей

Е.И. Краснова, Л.А. Дерюгина

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, Саратов

Markers for mesenchymal dysplasia in children with congenital obstructive megaureter

E.I. Krasnova, L.A. Deryugina

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University; Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Saratov

Аntenatalно возникающие нарушения уродинамики и хронический воспалительный процесс у детей с врожденным обструктивным мегауретером провоцируют развитие системных и локальных нарушений метаболизма соединительной ткани, характерных для ее недифференцированной дисплазии. Это подтверждается наличием фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у 57,4% детей и высоким уровнем биохимических маркеров деградации соединительной ткани у 73,5% детей с врожденным обструктивным мегауретером. Выявленная взаимосвязь уровня метаболитов соединительной ткани и сократительной активности расширенного мочеточника предполагает формирование органической обструкции при сохранной сократительной активности мочеточника и высоких уровнях экскреции оксипролина. Диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с врожденным обструктивным мегауретером позволит расширить возможности целенаправленного патогенетического терапевтического воздействия, обосновать дифференцированный подход к выбору лечебной тактики и прогнозировать отдаленные результаты хирургической коррекции.

Ключевые слова: дети, врожденный обструктивный мегауретер, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, гликозаминогликаны, оксипролин.

Antenatal urodynamic disorders and chronic inflammation in children with congenital obstructive megaureter provoke systemic and local metabolic disorders of connective tissue, which are typical of its undifferentiated dysplasia. This is confirmed by the phenotypic manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia in 57,4% of children and by the high level of biochemical markers for connective tissue degradation in 73,5% of those with congenital obstructive megaureter. The found relationship between the level of connective tissue metabolites and the contractile activity of the dilated ureter presupposes the development of organic obstruction of the ureter with its intact contractile activity and high urinary hydroxyproline excretion. The diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia in children with congenital obstructive megaureter will be able to extend the capabilities of targeted pathogenetic therapy, to substantiate a differentiated approach to choosing a treatment strategy, and to predict the long-term results of surgical correction.

Key words: children, congenital obstructive megaureter, undifferentiated connective tissue dysplasia, glycosaminoglycans, hydroxyproline.

Врожденный обструктивный мегауретер — порок развития мочеточника, характеризующийся хроническим нарушением уродинамики на почве органической или функциональной обструкции уретеровезикального сегмента, что провоцирует развитие воспалительного процесса в мочевых путях и приводит к тубуло-интерстициальному повреждению почки. Динамическое наблюдение показывает, что при-

знаки обструкции дистального отдела мочеточника сохраняются или нарастают лишь у 10–20% первично обследованных детей, а частота спонтанного разрешения антенатально выявленного мегауретера у детей первых 48 мес жизни достигает 80% [1–3].

Пренатальное выявление патологии мочевыделительной системы, обследование детей на доклиническом этапе, внедрение малоинвазивных эндоскопических методик, совершенствование хирургических методов коррекции порока позволяют достичь раннего и своевременного купирования уродинамических проблем у детей с врожденным обструктивным мегауретером [4, 5]. Однако, несмотря на восстановление проходимости дистального отдела мочеточника и повышение эффективности консервативной терапии, у 8–26% детей сохраняется пиелонефрит, а у 5–12% пациентов развивается хроническая почечная недостаточность [6].

Патогистологические изменения в стенке пороч-

© Е.И. Краснова, Л.А. Дерюгина, 2012

Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 3:90–95

Адрес для корреспонденции: Краснова Елена Ивановна — детский уролог-андролог детского урологического отделения Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева, асс. каф. хирургии детского возраста, н.с. отдела детской урологии и андрологии НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

Дерюгина Людмила Александровна — д.м.н., проф. каф. хирургии детского возраста, старший научный сотрудник отдела детской урологии и андрологии того же института

410054 Саратов, ул. Большая Садовая, д. 137

но развитого мочеточника в настоящее время изучены достаточно хорошо [7—11]. Антенатально сформированный мегауретер характеризуется дисгармоничным развитием всех слоев стенки органа, патологическим строением уретерovesикального соустья. Морфологически это проявляется гиперплазией соединительной ткани вплоть до тотального замещения всех слоев стенки мочеточника, синхронной гиперплазией коллагеновых и эластических волокон с резким утолщением стенки, сегментарной мышечной гипоплазией, фиброэпителиальной дизэмбриоплазией. Описанные изменения в стенке мочеточника с уверенностью можно отнести к истинным дисплазиям. Современная концепция мезенхимальной дисплазии рассматривает формирование врожденного порока развития как результат патологического гистогенеза соединительной ткани в организме или в отдельно взятом органе полигенной природы либо на фоне неблагоприятного воздействия в антенатальном периоде [12].

Проблеме дисплазии соединительной ткани внутренних органов посвящено значительное число работ [13—16]. Выявлены и обоснованы особенности течения острого и хронического пиелонефрита на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани [17]. Однако особенностям течения врожденной патологии мочевыделительной системы у детей в аспекте дисплазии соединительной ткани посвящены единичные работы. Антенатально сформированные нарушения уродинамики и хроническое воспаление, характерные для большинства врожденных пороков мочевыделительной системы, в том числе и мегауретера, провоцируют активацию фиброзирующих процессов. Это однозначно предполагает наличие системных и локальных нарушений метаболизма соединительной ткани в постнатальном периоде и позволяет рассматривать врожденный обструктивный мегауретер в качестве висцерального маркера мезенхимальной дисплазии. Изучение особенностей метаболизма соединительной ткани у детей с врожденным обструктивным мегауретером позволит обосновать дифференцированный подход к лечению данных пациентов, прогнозировать его результаты.

Целью работы явился анализ клинико-биохимических проявлений недифференцированной соединительнотканной дисплазии у детей с врожденным обструктивным мегауретером.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 57 детей в возрасте от 1 мес до 14 лет с врожденным обструктивным мегауретером (см. рисунок), госпитализированных в клинику хирургии детского возраста для определения лечебной тактики. Преобладали (72%) дети в возрасте до 2 лет. Большинство составили мальчи-



Рисунок. Урограмма больного 3 лет с двусторонним обструктивным мегауретером.

ки (47 детей). Односторонний (преимущественно левосторонний) изолированный мегауретер диагностирован у 38 (67%¹) детей, двусторонний мегауретер — у 11 (18%), мегауретер единственной почки — у 3 (5%), мегауретер в составе симптомокомплекса клапанов задней уретры — у 5 (9%).

Большинство (67%) детей были госпитализированы в клинику после консультации детского уролога, поводом для которой послужили пренатальные ультразвуковые маркеры врожденного порока развития мочевыделительной системы. У 15 детей в анамнезе отмечались эпизоды лейкоцитурии, а у 3 — макрогематурии. Семь детей с тяжелым двусторонним поражением были направлены в клинику детской хирургии с подозрением на наличие инфравезикальной обструкции.

Стандартный комплекс урологического обследования включал: общеклиническое обследование (сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, лабораторные пробы), оценку состояния верхних мочевых путей (ультразвуковое исследование с доплерографией, экскреторная урография или компьютерная томография забрюшинного пространства с контрастным уси-

¹ Здесь и далее % вычислен условно, так как количество детей <100.

лением, динамическая нефросцинтиграфия у детей старше 3 лет), оценку функционального состояния мочевого пузыря (регистрация ритма спонтанных мочеиспусканий, урофлоуметрия у детей старше 3 лет, оценка количества остаточной мочи). Сократительную активность расширенных мочеточников оценивали с помощью ультразвуковой уретеропельвиометрии [18].

Специальные методы исследования включали: выявление фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани; оценку метаболизма соединительной ткани путем биохимического исследования суточной мочи на оксипролин и гликозаминогликаны. Фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, выявленные при клиническом осмотре, фиксировались в карты, разработанные для детей разных возрастных категорий: от младенчества до подросткового периода.

Фенотипическая степень тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани устанавливалась с использованием шкалы Т. Милковской-Димитровой (1987) в модификации Л. Н. Фоминой (2001). Легкая степень дисплазии диагностировалась при наличии всего 2 главных признаков, средняя степень — при наличии 3–4 главных и 2 второстепенных, выраженная степень — при наличии 5 и более главных признаков и 3–4 второстепенных [19, 20].

Экскреция оксипролина и суммарной фракции гликозаминогликанов определялась с использованием методов J. Bergman в модификации К. Д. Краснопольской (для оксипролина) и Д. П. Косягина в модификации К. Д. Краснопольской (для гликозаминогликанов) [21, 22]. В качестве нормативных показателей для детей старше 1 года по рекомендации Т. И. Кадуриной [12] использованы данные биохимической лаборатории Городского консультативно-диагностического медико-генетического центра Санкт-Петербурга. Поскольку в доступной литературе нам не встретились нормативные показатели оксипролина и гликозаминогликанов для детей до 1 года, была сформирована контрольная группа, которую составили 20 условно здоровых детей первых месяцев жизни без фенотипических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

При проведении статистического анализа полученных данных использовали методы описательной статистики и корреляционный анализ с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Критическое значение уровня значимости принимали равным 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке фенотипической степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной

ткани у детей с врожденным обструктивным мегауретером установлено, что 21 (37%) ребенок имел единичные стигмы дизэмбриогенеза, что было недостаточно для констатации даже легкой степени дисплазии. Легкую и среднюю степень тяжести имели соответственно 18 (31,5%) и 12 (21%) детей. Тяжелая фенотипическая степень недифференцированной дисплазии соединительной ткани установлена лишь у 6 (10%) детей. Обращало на себя внимание, что трое из них имели тяжелый двусторонний мегауретер в составе симптомокомплекса клапанов задней уретры, двое — множественные пороки развития (атрезия пищевода, врожденный порок сердца, долихосигма, гипоспадия, агенезия контралатеральной почки). Следует отметить, что один ребенок с двусторонним мегауретером в сочетании с артрогрипозом был исключен из исследования, учитывая наследственный системный характер поражения соединительной ткани, свойственный основному заболеванию.

В различных возрастных группах отмечено следующее распределение фенотипической степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Среди детей до 1 года жизни половина не имели достаточного количества стигм для констатации легкой степени, одинаково были представлены легкая и средняя степень дисплазии. Среди детей старшего возраста все три степени распределились равномерно.

Биохимическое исследование суточной мочи на оксипролин и гликозаминогликаны проведено у 53 детей (табл. 1, 2). Лишь у одного пациента данные показатели не превышали нормативных значений. Для удобства оценки результатов исследования у детей разного возраста и пола мы ввели биохимическую степень тяжести нарушения метаболизма соединительной ткани. Легкую степень диагностировали, если ни один из показателей не превышал +50% от нормы. Тяжелая степень устанавливалась, если хотя бы один из показателей превышал +100% от нормы, в противном случае диагностировали среднюю степень тяжести.

По результатам биохимического исследования выявлено преобладание средней степени тяжести нарушения метаболизма — у 22 (41,5%) детей, тяжелую степень имели 17 (32%) детей, легкую степень — 13 (24,5%). Среди пациентов до 1 года жизни отмечено следующее соотношение: 12 (54%) детей со средней биохимической степенью, 7 (32%) — с легкой и только 3 (13%) — с тяжелой степенью. С возрастом наблюдалось увеличение количества детей с выраженными биохимическими отклонениями. Так, среди детей от 1 года до 3 лет 6 (40%) имели биохимические показатели, соответствующие тяжелой степени, в то время как в возрастной группе от 3 до 14 лет таких детей было 7 (50%).

При проведении корреляционного анализа

Таблица 1. Экскреция оксипролина (в мг на 1 г креатинина в сутки) у детей с врожденным обструктивным мегауретером

Возраст	Врожденный обструктивный мегауретер*		Норма (популяционное среднее), мальчики/девочки
	Me	95% доверительный интервал	
<1 года (n=22)	181,87	162,55—201,19	117,61
1—3 года (n=15)	179,85	155,74—203,96	118,70/123,00
4—7 лет (n=8)	178,73	135,66—221,80	80,80/126,40
8—11 лет (n=7)	170,25	160,40—261,05	93,40/160,00

Примечание. Здесь и в табл. 2: Me — медиана. * Значения вычислены независимо от пола ввиду небольшого количества девочек в группе.

Таблица 2. Экскреция суммарной фракции гликозаминогликанов (в мг на 1 г креатинина в сутки) у детей с врожденным обструктивным мегауретером

Возраст	Врожденный обструктивный мегауретер*		Норма (популяционное среднее), мальчики/девочки
	Me	95% доверительный интервал	
<1 года (n=22)	14,66	12,80—16,52	9,57
1—3 года (n=15)	14,20	12,07—16,33	8,70/11,30
4—7 лет (n=8)	16,80	8,59—25,01	7,60/12,20
8—11 лет (n=7)	16,50	8,38—23,58	7,90/12,50

(табл. 3) обнаружены следующие взаимосвязи. Фенотипические и биохимические показатели метаболизма соединительной ткани прямо коррелировали с возрастом ребенка: тяжелая фенотипическая степень дисплазии и высокий уровень оксипролина и гликозаминогликанов чаще наблюдались у детей старшего возраста. Обращало на себя внимание наличие положительной связи степени фенотипических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани с уровнем экскреции гликозаминогликанов ($N=47$; $\gamma=0,3680$; $p<0,003$), а также показателем процента превышения норматива гликозаминогликанов ($N=47$; $\gamma=0,2659$; $p<0,03$). Такой связи с параметрами оксипролина не обнаружено.

У детей с тяжелой фенотипической степенью недифференцированной дисплазии чаще отмечалась сочетанная (на уровне нескольких уродинамиче-

ских узлов — двусторонний мегауретер, сочетание инфравезикальной обструкции с мегауретером), трудно корригируемая уродинамическая обструкция и, как следствие, непрерывно-рецидивирующий пиелонефрит, приводящий к снижению почечной функции. Тяжесть течения воспалительного процесса и исход заболевания для удобства проведения корреляционного анализа были нами представлены в виде шкалы степеней 1—4 (от более легких до более тяжелых состояний). Максимальные степени, например, представлены непрерывно-рецидивирующим, устойчивым к терапии пиелонефритом в сочетании с нефропатией и результатом лечения, заключающимся в неликвидированной уродинамической обструкции.

Исследование сократительной активности расширенного мочеточника (ультразвуковая уретеропельви-

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа у детей с врожденным обструктивным мегауретером

Параметр	Фенотипическая степень ДСТ			Процент превышения нормы ОП			Процент превышения нормы ГАГ			Биохимическая степень ДСТ		
	N	γ	p	N	γ	p	N	γ	p	N	γ	p
Возраст, годы	47	0,3518	<0,005	53	0,2724	<0,006	53	0,2031	<0,004	53	0,3712	<0,002
Фенотипическая степень ДСТ				47	0,0376	>0,7	47	0,2659	<0,03	47	0,2229	>0,1
Уродинамическая обструкция	46	0,3367	<0,04	52	-0,0317	>0,8	52	0,2946	<0,03	52	0,1178	>0,4
Пиелонефрит	47	0,5308	<0,0009	53	0,0062	>0,9	53	0,1641	>0,2	53	0,0636	>0,7
Исход заболевания	35	0,4439	<0,005	52	-0,0344	>0,03	52	0,0553	>0,6	52	0,0302	>0,8

Примечание* Здесь и в табл. 4: ДСТ — дисплазия соединительной ткани; ОП — оксипролин; ГАГ — гликозаминогликаны; N — количество анализируемых пар признаков, γ — коэффициент корреляции.

Таблица 4. Корреляции показателей метаболизма соединительной ткани с частотой сокращения мочеточника у детей разных возрастных групп

Возраст	Процент превышения нормы ОП			Процент превышения нормы ГАГ			Биохимическая степень ДСТ: 0 — норма, 1 — легкая, 2 — средняя, 3 — тяжелая		
	<i>N</i>	γ	<i>p</i>	<i>N</i>	γ	<i>p</i>	<i>N</i>	γ	<i>p</i>
0—1 год	13	0,4492	<0,05	13	0,2753	>0,2	13	0,6521	<0,02
1—3 года	9	0,125	>0,6	9	0,3125	>0,2	9	0,3333	>0,3
4—14 лет	5	0,5555	>0,1	5	0,5555	>0,1	5	0,7143	>0,1
0—14 лет	29	0,3314	<0,02	29	0,2918	<0,04	29	0,4103	<0,02

ометрия) выполнено 30 пациентам. Снижение частоты сокращений (менее 2 в минуту) отмечено лишь у 5 (16%) детей, у остальных пациентов наблюдалась нормальная сократительная активность (2—7 сокращений в минуту).

Учитывая данные литературы [18] и результаты собственных исследований, свидетельствующие о сохранной или умеренно сниженной сократительной активности мочеточника при обструктивном мегауретере, следовало ожидать наличие взаимосвязи биохимических показателей активности метаболизма соединительной ткани с функциональными характеристиками мочеточника. Как видно из табл. 4, нами была выявлена положительная корреляционная связь показателя процентного превышения нормы оксипролина с частотой сокращения мочеточника ($N=29$; $\gamma=0,3314$; $p<0,02$) в общей группе детей и в группе детей до 1 года жизни ($N=13$; $\gamma=0,4492$; $p<0,05$). Такие же взаимосвязи частоты сокращения мочеточника отмечались с показателем процентного превышения норматива гликозаминогликанов ($N=29$; $\gamma=0,2918$; $p<0,04$) и степенью биохимических нарушений метаболизма соединительной ткани ($N=29$; $\gamma=0,4103$; $p<0,02$), но только в общей группе детей, что может быть обусловлено недостаточным объемом выборки детей других возрастных категорий.

Таким образом, положительная корреляционная связь экскреции биохимических маркеров деградации соединительной ткани и частоты сокращения расширенного мочеточника отражает активность локальных фиброзирующих процессов и свидетельствует в пользу наличия органической обструкции мочеточника при высоких показателях экскреции ок-

сипролина и гликозаминогликанов, что может быть использовано для скрининг-диагностики вида обструкции, а также оценки динамики нарушений.

ВЫВОДЫ

1. Выявление фенотипических маркеров в 57,4% случаев, высокий уровень биохимических маркеров деградации соединительной ткани в 73,5% случаев у детей с врожденным обструктивным мегауретером свидетельствуют о системных нарушениях метаболизма соединительной ткани, характерных для ее недифференцированной дисплазии.

2. Тяжелая фенотипическая степень недифференцированной дисплазии соединительной ткани часто сопутствует сочетанной, трудно корригируемой уродинамической обструкции, непрерывно-рецидивирующему течению пиелонефрита, приводящему к снижению функции почек.

3. Наличие положительной корреляционной связи экскреции оксипролина и гликозаминогликанов и частоты сокращения расширенного мочеточника при обструктивном мегауретере отражает активность локальных фиброзирующих процессов в стенке мочеточника, что может быть использовано для скрининг-диагностики вида обструкции и степени ее тяжести.

4. Диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с врожденным обструктивным мегауретером позволит расширить возможности целенаправленного патогенетического терапевтического воздействия, обосновать дифференцированный подход к выбору лечебной тактики и прогнозировать отдаленные результаты хирургической коррекции порока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shukla A.R., Cooper J., Patel R.P. et al. Prenatally detected primary megaureter: a role for extended followup. J Urol 2005; 173: 4: 1353—1356.
2. Dawn L., McLellan J., Retik A.B. et al. Rate and predictors of spontaneous resolution of prenatally diagnosed primary nonrefluxing megaureter. J Urol 2002; 168: 2177—2180.
3. Oliveira E.A., Diniz J.S., Rabelo E.A. et al. Primary megaureter detected by prenatal ultrasonography: conservative management and prolonged follow-up. Int Urol Nephrol 2000; 32: 1: 13—18.
4. Левицкая М.В., Голоденко Н.В., Красовская Т.В. и др. Дифференциальный подход к лечению нерефлюксирующего мегауретера у новорожденных. Детская хирургия 2003; 6: 22—25.
5. Aksnes G., Imaji R., Dewan P.A. Primary megaureter: Results of surgical treatment. Austral New Zealand J Surg 2002; 72: 12: 877—880.

6. Сабирзянова З.Р., Казанская И.В., Бабанин И.Л. и др. Лечение обструктивного мегауретера у детей. *Здравоохранение ПФО* 2004; приложение: 129—130.
7. Пугачев А.Г. Детская урология. Руководство для врачей. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 294—325.
8. Адаменко О.Б., Поткина Э.А. Стеноз дистального отдела мочеточника как одна из форм обструктивного уретерогидронефроза у детей. *Детская хирургия* 2009; 1: 4—9.
9. Иванов Н.М., Юсупов И.А. Морфология стенки мочеточника и его интрамурального нервного аппарата при уретерогидронефрозе. *Успехи современного естествознания* 2008; 5: www.rae.ru
10. Debled G. L,anatomic pathologue de l,ureter dilate. *Acta Urol Belg* 1975; 43: 3: 301—329.
11. Debled G. La stenose congenitale de l,ureter terminale. *Acta Urol Belg* 1970; 38: 1: 9—16.
12. Кадурина Т.И. Диагностика и реабилитация наследственных болезней соединительной ткани. Ст-Петербург: Медико-генетическая служба Ст-Петербурга 1999; 122—128.
13. Морозов Д.А., Никитина А.С., Богомолова Н.В. Диагностика мезенхимальных нарушений при одностороннем крипторхизме. *Детская хирургия* 2007; 3: 27—30.
14. Котов И.И., Ершов Е.Г. Оперативное лечение паховой грыжи, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани. *Казанский медиц журнал* 2007; 5: приложение: 145—148.
15. Нечаева Г.И., Лялюкова Е.А., Мекина Н.Н. Патология органов пищеварения у лиц с дисплазией соединительной ткани. *Казанский мед журн* 2007; 5: приложение: 75—82.
16. Аббакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей. Учебное пособие. Ст-Петербург 2006; 36.
17. Вьюшкова Н.В. Показатели обмена коллагена при хроническом пиелонефрите у молодых лиц с дисплазией соединительной ткани. *Казанский мед журн* 2007; 5: приложение: 95—96.
18. Сабирзянова З.Р. Казанская И.В., Мудрая И.С. и др. Диуретическая сонография как метод оценки уродинамики при различных формах обструктивного мегауретера у детей раннего возраста. Конгресс педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», 9-й: Материалы. М 2004; 176—177.
19. Милковска-Димитрова Т., Каракашов А. Вродена съединителнотканна малостойност у децата. *София: Медицина и физкультура* 1987; 190.
20. Фомина Л.Н. Клинические формы соединительнотканной дисплазии у детей. Учебное пособие. Петрозаводск: ПетрГУ 2001; 60.
21. Косягин Д.В. Осаждение гликозаминогликанов мочи этанолом, их очистка и исследование. *Лабораторное дело* 1989; 8: 34—36.
22. Краснопольская К.Д. Достижения биохимической генетики в изучении наследственной патологии соединительной ткани. *Вестн АМН СССР* 1982; 6: 70—76.

Поступила 10.01.12