

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.61/.62-091-018.2-07

Шарков С.М.¹, Васильева И.Г.², Стрельников А.И.², Полозов В.В.²

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ФЕНОТИПИЧЕСКИХ МАРКЁРОВ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ УРОАНДРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ, 119049, г. Москва;²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия», 153000, г. Иваново

Возрастание числа уроандрологических заболеваний, ассоциированных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, диктует необходимость изучения этой проблемы в детском возрасте. Цель настоящего исследования заключалась в анализе фенотипических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а также тяжести морфологических изменений в её структурах при различной уроандрологической патологии у детей, составивших основную группу наблюдения. В качестве контрольной группы были обследованы дети с подобной патологией мочеполовой системы без признаков мезенхимальной несостоятельности. Сравнительный анализ выявления количества фенотипических маркёров как одного из показателей соединительнотканной дисплазии у детей уроандрологического отделения с различными нозологическими формами позволил определить преобладание числа фенотипов у пациентов с гипоспадией, варикоцеле и врождённой водянкой оболочек яичка, причем в наибольшем проценте случаев у больных гипоспадией. Наиболее часто при этом диагностировались краниоцефальные аномалии и малые аномалии полости рта. В меньшем проценте случаев выявлялись стигмы ушных раковин и костно-суставной системы. Фенотипические проявления дисплазии в виде глазных аномалий, патологии кожи и её придатков отмечались ещё реже. Морфологическим подтверждением недифференцированной дисплазии соединительной ткани у обследуемых пациентов являлось выявление дистрофии коллагеновых и эластических волокон, обнаруженной с помощью микроскопии. При этом характерным признаком дисплазии являлось хаотическое расположение коллагеновых волокон, их утолщение и прерывистость. Окраска на эластин позволяла увидеть неравномерное расположение, искривление или фрагментацию эластических волокон. В работе проводилось изучение особенностей морфологических изменений соединительнотканной структуры в зависимости от нозологической формы. С этой целью мы разделили различные гистологические признаки мезенхимальной несостоятельности, выявляемые в ходе микроскопии, по трём степеням тяжести. Гистологические исследования соединительнотканной структуры подтвердили преобладание более выраженных морфологических проявлений дисплазии у пациентов с гипоспадией. У них тяжёлые дистрофические изменения имели место в 70% наблюдений, в то время как у детей, оперированных по поводу варикоцеле, подобные нарушения отмечались в каждом четвертом биоптате, а у больных водянкой – лишь в 15% случаев. Изучение коллагеновых и эластических волокон препаратов дермы, резецированных во время оперативных вмешательств у детей с фимозом на фоне синдрома дисплазии, не выявило выраженных патологических изменений. В биоптатах этой группы пациентов наблюдались лишь минимальные проявления мезенхимальной несостоятельности. У детей с уроандрологической патологией без признаков недифференцированной дисплазии отмечались морфологические нарушения в структурных компонентах соединительной ткани, соответствующие лёгкой степени тяжести. Таким образом, проведённый анализ проявлений дисплазии соединительной ткани у пациентов детского возраста с различной уроандрологической патологией показал преобладание количества фенотипических маркёров и выраженности морфологических изменений у детей с гипоспадией. Менее тяжёлые проявления дисплазии отмечены у больных варикоцеле и водянкой оболочек яичка. Изучение признаков соединительнотканной несостоятельности в группе пациентов с фимозом продемонстрировало их минимальные проявления.

Ключевые слова: дети; дисплазия; соединительная ткань; фенотипические признаки; морфологические изменения; уроандрологические заболевания.

Для цитирования: Шарков С.М., Васильева И.Г., Стрельников А.И., Полозов В.В. Сравнительная характеристика морфологических изменений и фенотипических маркеров дисплазии соединительной ткани у детей с различной уроандрологической патологией. *Детская хирургия*. 2018; 22 (3): 120-123. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-3-120-123>

Для корреспонденции: Шарков Сергей Михайлович, доктор мед. наук, заместитель руководителя хирургической службы Морозовской ДГКБ ДЗМ, 119049, Москва. E-mail: sharkdoc@mail.ru

Sharkov S.M.¹, Vasileva I.G.², Strelnikov A.I.², Polozov V.V.²

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF MORPHOLOGICAL CHANGES AND PHENOTYPIC MARKERS OF DISPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE IN CHILDREN WITH VARIOUS UROLOGICAL AND ANDROLOGICAL PATHOLOGY

¹Morozov Children Municipal Clinical Hospital, Moscow, 119049, Russian Federation;²Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, 153000, Russian Federation

The increase in the number of urological and andrological diseases associated with undifferentiated connective tissue dysplasia dictates the need to study this problem in childhood. The present study was aimed at analyzing the phenotypic manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia, as well as the severity of the morphological changes in its structures in children with various urological and andrological pathology, that constituted the main observation group. As a control group, children with a similar pathology of the genitourinary system without signs of mesenchymal insufficiency were examined. Comparative analysis of the detection of the number of phenotypic markers as one of the indicators of connective tissue dysplasia in children with various nosological forms from the urological department made it possible to determine the prevalence rate of the number of phenotypes in patients with hypospadias, varicocele and congenital edema of the testicle, and in the highest percentage of cases - in patients with hypospadias. Craniocephalic anomalies and small anomalies of the oral cavity were diagnosed most frequently. In a smaller percentage of cases, stigmata of the

auricles and the osteoarticular system were identified. Phenotypic manifestations of dysplasia in the form of eye anomalies, pathology of the skin and its appendages - were noted even less often. The morphological confirmation of undifferentiated connective tissue dysplasia in the examined patients was the detection of dystrophy of collagen and elastic fibers, detected by means of microscopy. At the same time, a characteristic sign of dysplasia was the chaotic arrangement of collagen fibers, their thickening and discontinuity. Staining for elastin allowed detecting the uneven arrangement, curvature or fragmentation of elastic fibers. In the work, there was made a study of the features of morphological changes in connective tissue structures, depending on the nosological form. With this aim, we divided various histological signs of mesenchymal insufficiency, revealed during microscopy, in three degrees of the severity. Histological studies of connective tissue structures confirmed the predominance of more pronounced morphological manifestations of dysplasia in patients with hypospadias. They had severe dystrophic changes in 70% of cases, while such abnormalities in children operated for varicocele, were noted in every fourth biopsy, and in hydrophs patients - only in 15% of cases. The study of collagen and elastic fibers of dermal preparations resected during surgical interventions in children with phimosis against the background of dysplasia syndrome showed no significant pathological changes. In biopsies of this group of patients, there were only minimal manifestations of mesenchymal insufficiency. In children with urological and andrological pathology without signs of undifferentiated dysplasia, morphological disturbances in structural components of connective tissue corresponding to mild severity were noted. Thus, the performed analysis of manifestations of connective tissue dysplasia in children with various urological and andrological pathology showed the prevalence of the number of phenotypic markers and the severity of morphological changes in children with hypospadias. Less severe manifestations of dysplasia were noted in patients with varicocele and hydrocele. The study of signs of connective tissue insufficiency in the group of patients with phimosis showed their minimal manifestations.

Key words: children; dysplasia; connective tissue; phenotypic features; morphological changes; urological and andrological diseases.

For citation: Sharkov S.M., Vasileva I.G., Strelnikov A.I., Polozov V.V. Comparative characteristic of morphological changes and phenotypic markers of dysplasia of connective tissue in children with various urological and andrological pathology. *Detskaya Khirurgiya (Russian Journal of Pediatric Surgery)* 2018; 22(3): 120-123. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-3-120-123>

For correspondence: Sergey M. Sharkov, MD, PhD, DSci., Deputy Head of the Surgical Service of the Morozov Children Municipal Clinical Hospital, Moscow, 119049, Russian Federation. E-mail: sharkdoc@mail.ru

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment: The study had no sponsorship.

Received: 27 November, 2017

Accepted: 22 January 2018

Введение

Научные исследования последних лет свидетельствуют о повышении частоты патологии органов и систем ребенка, ассоциированной с соединительнотканной дисплазией [1–6]. Имеются публикации о клинических проявлениях синдрома соединительнотканной несостоятельности у детей [7, 8], в том числе с патологией почек и мочевыводящих путей [9–11]. Однако до настоящего времени вопрос о степени тяжести морфологических изменений в соединительной ткани на фоне дисплазии при различных урологических заболеваниях у детей остаётся актуальным.

Материал и методы

Целью исследования был сравнительный анализ фенотипических проявлений и морфологических изменений в соединительной ткани у детей с уроандрологической патологией на фоне синдрома недифференцированной соединительнотканной дисплазии (НСТД).

Исследование проводилось в уроандрологическом отделении для детей Областной клинической больницы г. Иванова.

Под наблюдением находилось 135 детей с различной уроандрологической патологией. Основную группу наблюдения составили 110 пациентов, у которых имели место также клинические проявления НСТД, в то время как у 25 детей контрольной группы признаки дисплазии соединительной ткани отсутствовали или были минимальными. Характер уроандрологической патологии у детей групп наблюдения представлен в табл. 1.

Диагностика дисплазии соединительной ткани проводилась в ходе клинико-anamnestического обследования. При этом учитывались главные и второстепенные признаки дисплазии, а также их сумма в баллах [3]. После оперативного вмешательства по поводу уроандрологической патологии выполнялось гистологическое исследование тканей (участок яичковой вены при варикоцеле, влагалищный отросток брюшины при водянке яичка, кожа крайней плоти при фимозе и участок резецированных тканей при гипоспадии) с использованием световой микроскопии.

Результаты и обсуждение

Проводя сравнительный анализ частоты встречаемости фенотипических проявлений соединительнотканной дисплазии у обследуемых детей в зависимости от нозологической формы, можно сделать вывод о наибольшем проценте признаков дисплазии у больных гипоспадией, варикоцеле и водянкой оболочек яичка (табл. 2).

Как видим, у детей основной группы наблюдения были выявлены различные фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Почти у всех больных диагностировались краниоцефальные аномалии и аномалии полости рта. Несколько меньше выявлено аномалий ушных раковин и костно-суставной системы. Менее половины обследованных имели глазные аномалии и стигмы со стороны кожи и её придатков, и лишь 10% – патологию мышечной системы. Частота встречаемости фенотипических признаков различалась в зависимости от их урологической патологии. Так, наибольший процент стигм дизэмбриогенеза отмечен у больных гипоспадией.

Таблица 1

Врождённая уроандрологическая патология у детей основной и контрольной групп

Нозологическая форма	Количество больных			
	основная группа		контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Варикоцеле	30	27,2	9	36
Водянка яичка	20	18,1	–	–
Фимоз	42	38,2	8	32
Гипоспадия	18	16,4	–	–
Пиелозктазия	–	–	8	32
Всего...	110	100	25	100

Таблица 2

Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани у детей основной группы с различной уроандрологической патологией

Фенотипические признаки дисплазии	Количество детей с фенотипическими признаками НСТД		Количество детей основной группы с уроандрологической патологией							
	абс.	%	гипоспадия		варикоцеле		водянка яичка		фимоз	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Краниоцефальные	97	88,1	18	100	30	100	20	100	29	69,1
Глазные аномалии	47	42,7	12	66,1	11	36,6	10	50	14	33,2
Аномалии полости рта	98	89	18	100	30	100	20	100	30	71,4
Аномалии ушных раковин	76	69	16	88,7	26	86,6	10	50	24	57,1
Аномалии костно-суставной системы	72	65,4	12	66,1	15	50	15	75	30	71,4
Аномалии кожи и её придатков	48	43	9	50	16	50,3	13	65	10	23,7
Аномалии мышечной системы	11	10	10	55,5	1	3,3	–	–	–	–

У всех детей этой группы диагностировались краниоцефальные аномалии и аномалии полости рта, а у половины – паховые, пахово-мошоночные грыжи, спланхноптоз либо диастаз прямых мышц живота. У пациентов с варикоцеле в подавляющем большинстве случаев наблюдались краниоцефальные аномалии и аномалии полости рта (что мы также наблюдали в группе пациентов с патологией влагалищного отростка брюшины) и в половине наблюдений – аномалии костно-суставной системы и кожи. Первое место по частоте выявления костно-суставных стигм среди всей уроандрологической патологии занимали пациенты с сообщающейся водянкой оболочек яичка. У больных фимозом одинаково часто отмечались аномалии полости рта, костно-суставной системы и краниоцефальные. Наличие мышечных диастазов и грыжевых выпячиваний нами не было выявлено у пациентов с водянкой и фимозом.

Гистологическое исследование соединительнотканых структур тканей, взятых во время оперативных вмешательств у обследуемых больных, выявило следующее. Морфологические изменения соединительной ткани в исследуемых препаратах соответствовали дистрофии коллагеновых и эластических волокон. Отмечено нарушение архитектоники волокон и клеточного каркаса дермы, разрыхление сетчатого слоя. Пучки коллагеновых волокон были хаотично расположены, извиты, утолщены, местами прерывисты. Изучение эластических волокон выявляло их неравномерное расположение, искривление либо фрагментацию. В зависимости от степени выраженности этих изменений мы условно выделили 3 категории гистологических изменений, отражающих дисплазию соединительной ткани. Категория 1 предусматривала минимальные признаки дисплазии, категория 2 соответствовала умеренным дистрофическим изменениям, категория 3 отражала выраженные нарушения соединительнотканых структур. Характеристика морфологических изменений у больных обследуемых групп представлена в табл. 3.

При изучении мезенхимальных структур у детей с гипоспадией, варикоцеле и водянкой оболочек яичка на фоне НСТД морфологические изменения в них были средней степени тяжести (категория 2) либо тяжёлыми (категория 3). Как видим, наиболее тяжелые проявления дисплазии отмечались у пациентов с гипоспадией. В этой группе тяжёлые дистрофические нарушения (категория 3) выявлялись более чем в 70% случаев, и более 1/4 изучаемых гистологических препаратов от детей с данной нозологической формой указывали на патологические изменения средней степени тяжести (категория 2). Биоптаты тканей детей, оперированных по поводу варикоцеле, демонстрировали тяжёлую дисплазию почти в 1/4 случаев и среднетяжёлые проявления мезенхимальной несостоятельности в остальных наблюдениях. Среди пациентов с сообщающейся водянкой оболочек яичка лишь в 15% наблюдений при гистологическом исследовании выявлялась тяжёлая дисплазия. У детей с фимозом на фоне НСТД выраженных дистрофических проявлений при морфологическом исследовании мы не обнаружили. В подавляющем большинстве случаев у них отмечались минимальные признаки дисплазии. В группе пациентов с варикоцеле и фимозом, не сопровождающимся НСТД, были выявлены лишь минимальные морфологические признаки соединительнотканной несостоятельности, причем в значительно меньшем проценте случаев у детей с фимозом.

Заключение

Сравнение фенотипов детей с различной уроандрологической патологией на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани показало преобладание фенотипических проявлений этого синдрома в группе пациентов с гипоспадией, в то время как минимальные признаки мезенхимальной несостоятельности отмечались у больных фимозом. Наибольшее количество фенотипических маркёров дисплазии коррелировало со степенью вы-

Таблица 3

Степень выраженности морфологических изменений соединительной ткани у обследованных больных (в %)

Категория дисплазии	Основная группа				Контрольная группа	
	гипоспадия	варикоцеле	сообщающаяся водянка оболочек яичка	фимоз	варикоцеле	фимоз
1	–	–	–	80	75	25
2	27,7	76,6	85	20	–	–
3	72,3	23,4	15	–	–	–
Всего при данной урологической патологии	100	100	100	100	75	25

раженности морфологических изменений, которые были выявлены у детей с гипоспадией на фоне НСТД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананенко А.А., Вельтишев Ю.Е. и др. *Диагностика наследственных заболеваний соединительной ткани у детей: Методические рекомендации*. М.: 1983.
2. Выхристюк О.Ф., Рахматуллина З.А. Роль дисплазии соединительной ткани в развитии полиорганной патологии у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2009; 7(2): 62-4.
3. Суменко В.В. Недифференцированный синдром соединительнотканной дисплазии в популяции детей и подростков. Автореф. дис. канд. мед.наук. Оренбург, 2000, 43 с.
4. Чемоданов В.В., Горнаков И.С., Буланкина Е.В. *Дисплазии соединительной ткани у детей*. Иваново: 2004.
5. Cole W.G. Collagen genes: mutations affecting collagen structure and expression. *Prog. Nucleic Acid. Res. Mol. Biol.* 1994; 47: 29-80.
6. Pyeritz R.E. The Marfan syndrome. *Annu Rev Med.* 2000; 51.
7. Кадурина Т.И. *Наследственные коллагенопатии*. СПб.: 2000.
8. Калдыбекова А.А., Особенности вторичного пиелонефрита у детей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Автореф. дис. канд. мед.наук. Екатеринбург: 2008.
9. Кудурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Проект российских рекомендаций. *Педиатрия*. 2014; 5.
10. Тимофеева Е.П. Дисплазия соединительной ткани у детей с врожденными аномалиями развития органов мочевой системы. Автореф. Дис. канд. мед.наук. Новосибирск, 1996, 23 с.
11. Шарков С.М., Васильева И.Г., Чемоданов В.В., Стрельников А.И., Алексеев П.В., Шапов Б.К. Фенотипические маркеры и морфологические изменения соединительной ткани у детей с врожденной уроандрологической патологией. *Детская хирургия*. 2011; 2: 32-24.

REFERENCES

1. Ananenko A.A., Veltishev Y.E et al. *Diagnosis of hereditary diseases of connective tissue in children: Method recommendations*. [Diagnostika nasledstvennykh zabolevanij soedinitelnoj tkani u detey. Metodicheskie rekomendacii]. Moscow: 1983. (in Russian)
2. Vichristuk O.F. Rachmatullina Z.A. The role of connective tissue dysplasia in the development of polyorgan pathology in children. *Voprosy detskoy dietologii*. 2009; 7(2): 62-4. (in Russian)
3. Sumenko V.V. Nedifferencirovanniy syndrome soedinitelnotkannoy displazii v populacii detej i podroctkov. Diss. Orenburg, 2000. (in Russian)
4. Chemodanov V.V., Gornakov I.S., Bulankina E.V. *Connective tissue dysplasia in children [Displaziya Soedinitelnoj tkani u detey]*. Ivanovo: 2004. (in Russian)
5. Cole W.G. Collagen genes: mutations affecting collagen structure and expression. *Prog. Nucleic Acid. Res. Mol. Biol.* 1994; 47: 29-80.
6. Pyeritz R.E. The Marfan syndrome. *Annu Rev Med.* 2000; 51.
7. Kudrina T.I. *Hereditary kollagenopatiya [Nasledstvennye kollagenopatii]*. St. Petersburg: 2000. (in Russian)
8. Kaldybekova A.A. Osobennosti vtorichnogo pielonefrita u detej na fone nedifferencirovannij displazii soedinitelnoy tkani. Diss.. Ekaterinburg, 2008. (in Russian)
9. Kudrina T.I. Gnusaev S.F., Abbakumova L.N. et al. Nasledstvennye I mnogofaktornye narusheniya soedinitelnoj tkani u detey. Proekt Rossiyskich rekomendacij. *Pediatriya*. 2014; 5. (in Russian)
10. Timofeeva E.P. Displazii soedinitelnoj tkani u detej s vrozhdennymi anomalijmy razvitiya organov mochevoy sistemy. Diss... Novosibirsk: 1996. (in Russian)
11. Sharkov S.M., Vasileva I.G., Chemodanov V.V., Strelnikov B.B., Alekseev P.V., Shamov B.K. Fenotipicheskie I morfologicheskie izmeneniya soedinitelnoj tkany u detej s vroжденnoy yroandrologicheskoy patalogiej. *Detckaya Khirurgiya*. 2011; 2: 32-24. (in Russian)

Поступила 27 ноября 2017
Принята в печать 22 января 2018