ISSN 2221-2582

УДК 616-01/09+616.61-036.12-071-008-06-02-053.7+611.3+612.46+612.017.1+616.8
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.42.33.013

КОМОРБИДНОСТЬ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И КОММЕНТАРИЙ)

© Наталья Николаевна Смирнова, Елена Ивановна Жестянникова, Валентина Николаевна Белозерцева

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактная информация:
Наталья Николаевна Смирнова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-0581-7285

Для цитирования: Смирнова Н.Н., Жестянникова Е.И., Белозерцева В.Н. Коморбидность как проявление дисплазии соединительной ткани (описание клинического случая и комментарий) // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 2. С. 116–119. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.42.33.013

Поступила: 06.03.2023 **Одобрена: 11.04.2023** **Принята к печати: 28.04.2023**

Резюме. Приведена выписка из истории болезни 17-летнего подростка с коморбидностью — патологией 4 систем, включая пищеварительную, выделительную, иммунную и нервную системы. Сделана попытка найти общее звено патогенеза — несостоятельность мезенхимальной ткани. Предложен план дополнительного обследования для подтверждения этой гипотезы. Обоснована необходимость совместного обследования детей с коморбидной патологией группой специалистов соответствующих профилей.

Ключевые слова*: коморбидность; мезенхимальная ткань; органы пищеварения; мочевыделительная система; иммунитет; нервная система.*

COMORBIDITY AS A MANIFESTATION OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA (CLINICAL CASE DESCRIPTION AND COMMENT)

© Natalia N. Smirnova, Elena I. Zhestyannikova, Valentina N. Belozertseva

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Ul. L'va Tolstogo, 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Contact information:
Natalia N. Smirnova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-0581-7285

For citation: Smirnova NN, Zhestyannikova EI, Belozertseva VN. Comorbidity as a manifestation of connective tissue dysplasia (clinical case description and comment). Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(2):116–119. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.42.33.013

Received: 06.03.2023 **Revised: 11.04.2023** **Accepted: 28.04.2023**

Abstract. An extract from the medical history of a 17-year-old teenager with comorbidity is given — pathology of 4 systems, including the digestive, excretory, immune and nervous systems. An attempt was made to find a common link in pathogenesis — the failure of mesenchymal tissue. An additional survey plan has been proposed to confirm this hypothesis. The need for a joint examination of children with comorbid pathology by a group of specialists of the relevant profiles is justified.

Key words*: comorbidity; mesenchymal tissue; digestive organs; urinary system; immunity; nervous system.*

Термин «коморбидность» предложен в 1970 г. американским врачом A.R. Feinstein. Общепризнанной международной классификации сочетанных заболеваний не существует.

Предложено несколько определений этого клинического понятия. Коморбидность — сочетание двух или нескольких самостоятельных заболеваний или синдромов, ни один из которых не является осложнением другого, если частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения. Коморбидность — это острые и хронические болезни, не связанные с диагнозом основного заболева-

ния, послужившим поводом для госпитализации [1]. В опубликованной в 2018 г. статье Л.Б. Лазебника и Ю.В. Конева предлагается использовать следующие классификационные критерии: генетическая предрасположенность, локализация, тип и время возникновения, гендерные характеристики, профиль заболеваний, социальные причины, коморбидный статус, локализация, этиология и патогенез [2].

В педиатрической практике наиболее часто встречаются сочетания патологии сердца и почек (кардиоренальный синдром), сочетание заболеваний органов мочевой и пищеварительной систем. Патология органов дыхания занимает первое место по частоте у детей младшего возраста. Узкая специализация, принятая в современной медицине, в том числе и в педиатрии, с одной стороны, и недостаточная эрудиция семейных врачей (врачей общей практики), с другой — не позволяют выявить главное патогенетическое звено сочетанной патологии, а следовательно, воздействовать на него, предотвращая прогрессирование заболеваний. Одним из таких звеньев, часто не учитываемых на практике, является неполноценность мезенхимальной ткани, или дисплазия соединительной ткани.

Приведенная выписка из истории болезни, на наш взгляд, служит иллюстрацией этого тезиса.

Подросток, 17 лет.

Диагноз основной: (МКБ 10: N13.7) рефлюкс-нефропатия. Пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс (ПМЛР) 2 степени двусторонний в анамнезе. Эндоскопическая коррекция (ЭК) уретеровезикального соустья (УВС) повторно (2 г 9 мес и 3 г 11 мес); хроническая болезнь почек (ХБП) с1а1. Вторичный хронический пиелонефрит, ремиссия.

Диагнозы сопутствующие: первичное экзогенно-конституциональное ожирение; аллергический ринит, персистирующее течение; поллиноз; грыжа пищеводного отверстия диафрагмы 2 степени; рефлюкс-эзофагит.

Семейный анамнез: у матери — сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, ожирение, мочекаменная болезнь (МКБ), аллергия, рак поджелудочной железы.

Анамнез жизни: от 1-й беременности с отеками и пиелонефритом; роды кесаревым сечением на 40-й неделе. При рождении масса тела 4450 г, длина 55 см, оценка по Апгар 8/8. На грудном вскармливании до 9 мес; избыточная прибавка массы тела с 12 лет. В 12 лет диагностирован аллергический бронхит; аллергический ринит; поллиноз; в 7 лет диагноз: «острый полирадикулоневрит; нижний парапарез».

Анамнез заболевания: «немотивированные» подъемы температуры с 9 мес. Впервые обследован урологически в 2 г 9 мес — двусторонний ПМЛР, вторично сморщенная левая почка; хронический пиелонефрит. Повторная ЭК УВС в 2 г 9 мес и в 3 г 11 мес.

Состояние органов мочевой системы: компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости (14 лет): левая почка (RS) — 3,1×4,8×7,8 см; 17 лет: 0,92×0,38 см, пиелоэктазия, дилатация мочеточника. Правая почка (RD) (14 лет) — 4,8×6,2×10 см; 17 лет: 1,28 ×0,52 см.

Динамическая нефросцинтиграфия (14 лет): нарушение секреторно-экскреторной функции RS выраженной степени; ренальный индекс 29,1%; RD — средней степени; ренальный индекс 70,1%; транспорт радиофармпрепарата замедлен с обеих сторон. Последнее обострение пиелонефрита — в 12 лет.

Подъемы АД — с 14 лет (max. 145/98).

Биохимия крови: креатинин крови 82 мкмоль/л; СКФ (по Шварцу) 135,2 мл/мин/1,73 м^2.

Моча: удельная плотность 1,007–1,020; альбумин 29,3 мг/л; суточная альбуминурия 61,17/24 ч.

Состояние органов пищеварения: УЗИ — признаки гепатомегалии с жировой инфильтрацией, дискинезия желчевыделительных путей, реактивные изменения печени и поджелудочной железы.

ФГДС: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы 2 степени; рефлюкс-эзофагит, А степени; гастрит HP+. Глюкоза натощак 5,16 ммоль/л; индекс HOMA = 2,97 (норма).

В патологический процесс вовлечены 4 системы — нервная система, органы мочевой системы, желудочно-кишечный тракт, иммунная система (аллергоз). Представление о больном диктует поиск единого звена патогенеза. Мы предположили, что в основе данной коморбидности, возможно, лежит дисплазия соединительной ткани. Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) — это генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющие прогредиентное течение, определяющие особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств [3].

У подростка 17 лет в патологию вовлечено 4 системы:

- синдром патологии мочевыделительной системы — ПМЛР, осложненный рефлюкс-нефропатией и пиелонефритом;
- синдром патологии пищеварительной системы — грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюкс-эзофагит;
- признаки ДСТ нервной системы — расстройства вегетативной нервной системы; диспла-

тическая полиневропатия — полирадикулоневрит, нижний парапарез;
- синдром иммунологических нарушений — аллергический бронхит, аллергический ринит, персистирующее течение.

Такая коморбидность позволяет предполагать наличие одной причины — несостоятельности мезенхимальной ткани, или недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

Для подтверждения этого предположения необходимо дополнить обследование следующими методиками: семейный анамнез и характерные жалобы; биохимические показатели; морфологическая диагностика; дерматоглифика.

В родословной часто выявляется коморбидность по патологии сердца, почек, патологии органов пищеварения, избыточная подвижность суставов. Наиболее типичные *жалобы* пациента — утомляемость, метеочувствительность, кардиалгии, головокружение.

Базовая лабораторная диагностика включает клинический анализ крови, анализ мочи, биохимические показатели острофазовых реакций, белкового, жирового, углеводного обмена, микро- и макроэлементы. Для биохимического подтверждения ДСТ наиболее перспективно исследовать *метаболиты соединительной ткани* крови, слюны и желудочного сока. Наиболее важные показатели при распаде коллагена в тканях — гидроксипролины (ГОП); уровень свободного ГОП — маркер деструкции коллагена; пептидосвязанный ГОП отражает как процессы распада, так и биосинтез коллагена. Маркерами процессов распада протеогликанов и состояния обмена как коллагена, так и гликопротеинов при ДСТ могут служить гликозаминогликаны, а также фракции сиаловых кислот, фукозы, маннозы.

Морфологическая диагностика в педиатрической практике предполагает неинвазивные методы. *Денситометрия* при ДСТ выявляет снижение минерализации в плоских и трубчатых костях. Одно из наиболее достоверных доказательств наличия ДСТ — выявление *изменений зубной эмали* с детского возраста. Эмалевые призмы — главные структурно-функциональные единицы эмали, проходящие пучками через всю ее толщину радиально и несколько изогнутые в виде буквы S. По результатам исследования ультраструктуры эмали зубов можно говорить о нарушении минерализации и организации эмалевых призм у лиц с признаками ДСТ. Это объясняется недостаточно плотной упаковкой эмалевых призм в единице объема, их хаотичным расположением, недостаточно организованным и минерализованным матриксом [4].

В диагностику ДСТ вносит свой вклад *дерматоглифика* — как метод генетического исследования человека. Разделы дерматоглифики: дактилоскопия — изучение узоров на подушечках пальцев, и плантоскопия — изучение дерматоглифики подошвенной поверхности стопы. При недифференцированной ДСТ возможно развитие пахидермодактилии (от греч. *pachus* — толстый, плотный, твердый). Морфологические изменения при пахидермодактилии характеризуются гиперкератозом, акантозом, увеличением толщины дермы, выраженной в разной степени пролиферацией фибробластов, иногда отложениями муцина. При иммуногистохимическом исследовании в дерме выявляют увеличение количества коллагенов III и V типов [5].

Показания для медико-генетического консультирования, подтверждающего/отвергающего ДСТ:
- установленная или подозреваемая наследственная болезнь в семье;
- рождение ребенка с врожденным пороком развития;
- задержка физического развития или умственная отсталость у ребенка;
- повторные спонтанные аборты, выкидыши, мертворождения;
- выявление патологии в ходе просеивающих программ;
- кровнородственные браки;
- воздействие известных или возможных тератогенов в первые 3 месяца беременности;
- неблагополучное протекание беременности.

Принципы лечения ДСТ подробно представлены в Национальных рекомендациях [3]. Подчеркивается особая значимость информированности пациента и его родителей (законных представителей) о понятии «ДСТ», а также о необходимости индивидуального подхода к каждому клиническому случаю. Общие рекомендации содержат советы по физическим нагрузкам и рациональному питанию. Необходимо правильно выбрать вид физической активности, адекватную нагрузку и темп тренировки. Помимо утренней гимнастики, необходимо выполнять физические упражнения аэробного типа 3 раза в неделю по 40–60 минут (плавание, ходьба или умеренный бег на беговой дорожке, езда на велосипеде/велотренажере, ходьба на лыжах в зимнее время, бадминтон, боулинг, настольный теннис). Не рекомендуются такие виды нагрузок, как хореография, игровые виды спорта с высокой вероятностью травм, тяжелая атлетика, а также шахматы и игра на фортепьяно из-за длительных статических нагрузок (сидячее положение). Рекомендуется пища, обогащенная белком, содержащая значительное количество хондроитин-сульфатов. Всем пациентам с ДСТ рекомендуется употребление продуктов, обогащенных веществами, участвующими в метаболизме соединительной ткани, — витаминами C, E, B_6, D, P и микроэлементами: магнием, медью, марганцем, цинком, кальцием, селеном, серой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коморбидность в педиатрии — недостаточно изученное явление. Пациент, у которого диагностировано два вида патологии или несколько, должен наблюдаться бригадой специалистов. При этом необходимо найти общее звено патогенеза. Помимо мезенхимальной недостаточности возможны такие состояния, как эндотелиальная дисфункция, недиагностированные полидефицитные состояния, генетические аномалии. Предстоит разработать достоверные маркеры для разных вариантов коморбидности у детей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Spady D.W., Schopflocher D., Svenson L. et al. Medical and Psychiatric Comorbidity and Health Care Use Among Children 6 to 17 Years Old. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2005; 159: 231–37.
2. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 154(6): 4–9.
3. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Первый пересмотр. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018; 13(1.2): 137–209.
4. Коршунов А.С., Конев В.П., Московский С.Н. и др. Взаимоотношение минерального и органического матрикса эмали ретинированных зубов при дисплазии соединительной ткани. Практическая медицина. 2017; 7 (108): 152–5.
5. Турбовская С.Н., Гребенюк В.Н., Маковецкая О.С. и др. Пахидермодактилия при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Клиническая дерматология и венерология. 2016; 4: 26–30.

REFERENCES

1. Spady D.W., Schopflocher D., Svenson L. et al. Medical and Psychiatric Comorbidity and Health Care Use Among Children 6 to 17 Years Old. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2005; 159: 231–37.
2. Lazebnik L.B., Konev Yu.V. Istoricheskiye osobennosti i semanticheskiye trudnosti ispol'zovaniya terminov, oboznachayushchikh mnozhestvennost' zabolevaniĭ u odnogo bol'nogo [Historical features and semantic difficulties in the use of terms denoting the plurality of diseases in one patient]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018; 154(6): 4–9. (in Russian).
3. Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov po diagnostike, lecheniyu i reabilitatsii patsiyentov s displaziyami soyedinitel'noy tkani [Clinical recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Physicians for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia]. Pervyy peresmotr. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2018; 13(1.2): 137–209. (in Russian).
4. Korshunov A.S., Konev V.P., Moskovskiy S.N. i dr. Vzaimootnosheniye mineral'nogo i organicheskogo matriksa emali retinirovannykh zubov pri displazii soyedinitel'noy tkani [Interrelation between the mineral and organic matrix of the enamel of impacted teeth in connective tissue dysplasia]. Prakticheskaya meditsina. 2017; 7 (108): 152–5. (in Russian).
5. Turbovskaya S.N., Grebenyuk V.N., Makovetskaya O.S. i dr. Pakhidermodaktiliya pri nedifferentsirovannoy displazii soyedinitel'noy tkani [Pachydermodactyly in undifferentiated connective tissue dysplasia]. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2016; 4: 26–30. (in Russian).