

© Коллектив авторов, 2011

И.В. Сичинава, А.Я. Шишов, Н.А. Белоусова

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва

Изучены клинические проявления заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта (ВОПТ) у детей с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). На клиническом материале 122 детей с хроническими гастродуоденитами (ХГД) проведена сравнительная оценка клинических проявлений и результатов эндоскопического и гистологического изучения состояния слизистой оболочки (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки детей с ДСТ и без проявлений этой патологии. Выявлены более ранний дебют ХГД у детей с ДСТ, более высокая частота обострений, распространенный характер поражения СО желудка и двенадцатиперстной кишки и склонность к воспалительно-деструктивным процессам. Полученные результаты позволили предложить ряд практических рекомендаций обследования и лечения заболеваний ВОПТ у детей с признаками ДСТ.

Ключевые слова: дети, хронический гастродуоденит, дисплазия соединительной ткани, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта.

Authors studied clinical presentations of upper gastrointestinal tract (UGIT) pathology in children with connective tissue dysplasia (CTD). 122 children with chronic gastroduodenitis with and without CTD signs were examined. Comparative analysis of clinical signs, results of endoscopic examination and histological study of gastric and duodenal mucosa in children with and without CTD showed that more early manifestation of GI disease, more frequent relapses, diffused character of gastric and duodenal mucosa involvement, predisposition to inflammatory and destructive process were typical for patients with CTD. The results of study permitted to offer some practical recommendations about examination and treatment of UGIT diseases in children with CTD.

Key words: children, chronic gastroduodenitis, connective tissue dysplasia, upper gastrointestinal tract mucosa.

Понятие дисплазии соединительной ткани (ДСТ) объединяет гетерогенную по происхождению и полиморфную по клиническим проявлениям группу заболеваний, в основе которых лежит нарушение развития соединительной ткани (СТ) в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных дефектов висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением [1, 2]. В настоящее время ДСТ рассматривается

как фоновая основа, определяющая особенности течения ассоциированной патологии с тенденцией к частому рецидивированию и хронизации, меньшей эффективностью традиционных схем лечения. Недифференцированные формы ДСТ достаточно широко распространены в популяции с частотой, по данным разных авторов, от 26 до 80% [3, 4].

Исследования патологии органов пищеварения при ДСТ у детей немногочисленны и касаются главным образом описания частоты встречаемости отдельных фенотипических признаков ДСТ [5, 6]. Имеются единичные публикации, в кото-

Контактная информация:

Сичинава Ира Вениевна – к.м.н., доц. каф. детских болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

Адрес: 119991 г. Москва, ул. Б. Пироговская, 19

Тел.: (499) 248-40-21, E-mail: sichinava@mail.ru

Статья поступила 17.10.11, принята к печати 25.01.12.

рых сообщается, что лица, имеющие признаки ДСТ, склонны к воспалительным заболеваниям слизистой оболочки (СО) желудка и кишечника, однако практически отсутствуют работы, посвященные оценке особенностей течения заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта (ВОПТ) у детей с ДСТ.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), как наиболее богатый СТ, неизбежно вовлекается в патологический процесс в случае ее аномального развития. Правомерно предположить, что в случае мутации в 24 «коллагеновых» генах и 4 генах ферментов биосинтеза коллагенов ЖКТ будет представлять собой «locus minoris». В этой связи нами было сделано предположение, что ДСТ является одной из причин более тяжелого течения гастродуоденальных заболеваний у детей.

Целью работы было изучение клинических проявлений заболеваний ВОПТ у детей с ДСТ.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (руководитель – проф. Н.А. Геппе). В ходе обследования 122 детей с патологией гастродуоденальной зоны (хронический гастродуоденит – ХГД – 91, гастродуоденит с эрозиями – 31, дуоденогастральный рефлюкс – 34 ребенка) выявлено 26 пациентов с наличием признаков ДСТ (основная группа). Данные обследования 96 детей без признаков ДСТ использовали в качестве показателей группы сравнения.

У наблюдаемых детей анализировали жалобы, анамнез заболевания и жизни, данные объективного осмотра и результаты лабораторно-инструментальных исследований. Проведены анкетирование родителей и детей, выяснение жалоб, сбор данных анамнеза, клинический осмотр, лабораторные исследования, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Обсемененность СО желудка хеликобактериями определяли по методу Л.И. Аруина и В.А. Исакова (1995). ПЦР-диагностику кала на наличие *Helicobacter pylori* выполняли в лаборатории ЛИТЕХ.

ЭГДС осуществляли аппаратом «Olympus» GIF-Q40, проводили прицельную биопсию СО тела и антрального отдела желудка (по 2 биоптата из каждого отдела). По общепринятой методике биоптаты СО фиксировали в 10% растворе формалина и в 70% этаноле и заливали парафином. Для гистологического и морфометрического исследования серийные срезы СО толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. При оценке хронического гастрита учитывали степень воспаления, топографию процесса, активность гастрита, наличие кишечной метаплазии, состояние лимфоидных фолликулов в СО желудка, наличие участков склероза в собственной пластинке, степень обсемененности СО желудка *H. pylori*.

Верификация ДСТ основывалась на выявлении ее внешних (при клиническом осмотре) и внутренних (по данным инструментальных методов исследования)

фенотипических признаков. Результаты интерпретировали в соответствии с критериями Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева (1985), согласно которым главными фенотипическими признаками ДСТ считают плоскостопие, варикозное расширение вен, высокое нёбо, гипермобильность суставов, нарушения зрения, деформации грудной клетки и позвоночника, повышенную растяжимость кожи, арахнодактилию; второстепенными – аномалии ушных раковин, зубов, прикуса, преходящие суставные боли, вывихи и подвывихи суставов, птеригодактилию и др. [1].

Результаты

Полученные результаты показали, что у детей основной группы с заболеваниями ВОПТ наиболее часто встречались кожные и костно-мышечные признаки ДСТ: астеническая форма грудной клетки (53,8%); тонкая просвечивающая кожа (42,3%); гипермобильность суставов (34,6%); долихостеномелия (34,6%); кифосколиоз (30,8%).

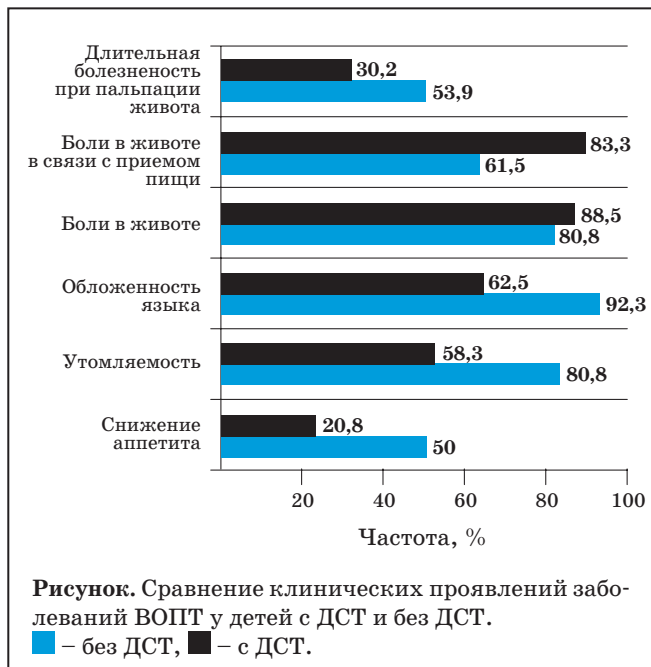
Во всех случаях «косметический синдром» у детей с ДСТ усугублялся наличием малых аномалий развития, число которых у большинства обследованных (92,3%) составило $6,3 \pm 1,2$ и было достоверно ($p < 0,05$) бóльшим, чем у детей группы сравнения – $1,6 \pm 0,5$. Наиболее часто регистрировались сандалевидная щель на стопе, готическое нёбо, деформированные ушные раковины, II палец на стопе больше I, клинодактилия, приросшая мочка уха, нарушение прикуса, диастема.

У всех детей с заболеваниями ВОПТ и ДСТ были выявлены ее высокоспецифичные признаки: арахнодактилия, гипермобильность суставов, микрогения, раздвоенный язычок, деформация грудной клетки, плоская спина, сросшиеся брови, продольное плоскостопие, макростомия.

Проведенное обследование показало, что в этиопатогенезе гастродуоденальных заболеваний, ассоциированных с нарушением развития СТ, имеют значение наследственные и перинатальные факторы. Частота выявления аномалий и их сочетаний у родственников пробандов (83,3% случаев у детей с ДСТ против 63,5% без ДСТ) указывает на сопряженность процессов накопления аномалий СТ и заболеваний ЖКТ в семьях наблюдаемых детей на протяжении поколений.

Перинатальные факторы выявлены у 92,3% детей с ДСТ и у 68,8% без ДСТ. Чаще других отмечены следующие факторы: возраст матери на момент рождения ребенка старше 25 лет, выкидыши в акушерском анамнезе, обострения хронических воспалительных заболеваний и прием лекарств матерью во время беременности, внутриутробная гипоксия. По-видимому, перинатальная патология является предпосылкой для формирования нарушений в системе СТ плода.

В возрастном аспекте для пациентов с ДСТ характерно более раннее начало заболеваний ВОПТ: у этих детей первые симптомы со стороны



ВОПТ проявлялись в возрасте $5,2 \pm 1,2$ года, тогда как у детей группы сравнения – в $7,6 \pm 1,8$ лет, хотя достоверно эти значения не различались. У 34,6% детей с ДСТ нарушения со стороны ЖКТ отмечались с рождения.

В клинической картине ХГД у пациентов с ДСТ отмечалась значительная вариабельность симптоматики. Следует отметить высокую частоту жалоб астенического характера у детей с ДСТ (быстрая утомляемость, снижение школьной успеваемости, раздражительность). У детей с ДСТ превалировал диспепсический синдром, ведущими проявлениями которого были отрыжка воздухом, тошнота, рвота, чувство тяжести в верхних отделах живота после приема пищи. Как представлено на рисунке, у больных основной группы достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем в группе сравнения отмечались болезненность при пальпации (53,9% против 30,2%), обложенность языка (92,3% против 62,5%). Утомляемость и снижение аппетита выявлялись соответственно у 80,8 и 50% детей с

ДСТ, значения этих показателей были достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у больных группы сравнения (соответственно 58,3 и 20,8%). У пациентов с ДСТ реже отмечалась связь болевого абдоминального синдрома с приемом пищи, хотя достоверных отличий частоты этого показателя не отмечено. Кроме того, у детей с ДСТ дольше сохранялась болезненность при пальпации живота в области эпигастрия на фоне проводимого лечения. Стертая клиническая картина, когда отсутствовал болевой синдром, отмечалась у 19,2% детей этой группы.

Установлено, что у детей с ДСТ достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем в группе сравнения, было обнаружено сочетание поражения СО тела и антрального отдела желудка, часто выявлялся фолликулярный рельеф СО желудка (табл. 1). Дуоденогастральный рефлюкс был выявлен у 69,2% обследуемых детей с ДСТ, тогда как у больных без ДСТ значение этого показателя было существенно ниже – 16,7%. У большинства обследованных детей с ДСТ (73,1%) были выявлены эрозии, которые чаще локализовались в антральном отделе желудка, в некоторых случаях – в теле и антральном отделе. У детей группы сравнения частота обнаружения эрозий была достоверно ($p < 0,05$) ниже, составив лишь 12,5%, при этом все эрозии обнаруживались в антральном отделе желудка (табл. 1).

Сравнение эндоскопических данных обследования 12-перстной кишки показало, что для состояния СО детей с ДСТ было характерно преобладание диффузной гиперемии, в то время как в группе сравнения у детей чаще выявлялась очаговая гиперемия (табл. 2). При этом достоверно чаще в основной группе по сравнению с группой сравнения были выявлены нодулярный рельеф СО 12-перстной кишки и эрозии луковицы. Выявляются такие признаки воспаления, как пастозность СО (у всех пациентов), утолщение складок, неравномерность окраски, мелкие белесоватые высыпания типа «манной крупы».

В целом исследование показало, что у детей с ДСТ частота распространенных форм заболеваний

Таблица 1

Эндоскопическая характеристика СО желудка детей с ХГД

Эндоскопические признаки	Основная группа (n=26)		Группа сравнения (n=96)	
	абс.	%	абс.	%
Поражение антрального отдела желудка	11	42,3*	68	70,8
Поражение тела и антрального отдела	15	55,7*	28	29,2
Фолликулярный рельеф СО	12	46,2*	20	20,8
Дуоденогастральный рефлюкс	18	69,2*	16	16,7
Наличие эрозий	19	72,1*	12	12,5
Локализация эрозий в антральном отделе	15	57,7*	12	12,5
Локализация эрозий в теле и антральном отделе	4	15,4	–	–

Здесь и в табл. 2: * $p < 0,05$.

Таблица 2

Эндоскопическая характеристика СО 12-перстной кишки детей с ХГД

Эндоскопические признаки	Основная группа (n=26)		Группа сравнения (n=96)	
	абс.	%	абс.	%
Очаговая гиперемия	10	38,5*	68	70,8
Диффузная гиперемия	15	57,7*	28	29,2
Нодулярный рельеф	16	61,5*	32	33,3
Эрозии	8	30,8*	10	10,4

ВОПТ была выше, чем в группе сравнения, что, очевидно, указывает на большее разнообразие у них этиологических факторов, принимающих участие в формировании ХГД.

Гистологическое исследование показало у значительной части детей (76,9%) основной группы выраженную инфильтрацию эпителиального пласта нейтрофильными лейкоцитами. Установлено, что на фоне ДСТ чаще регистрируются умеренная и выраженная степень воспаления и повышенная колонизации *H. pylori*.

Обсуждение

Внимание заболеваниям ЖКТ обусловлено высоким уровнем распространенности этой патологии, существенным влиянием на рост и развитие детей. Наиболее частой зоной поражения ЖКТ у детей является гастродуоденальная зона, составляющая 60–65% основных диагнозов врача-гастроэнтеролога [7, 8]. За последнее время отмечается ряд особенностей клинических проявлений ХГД у детей: более ранний дебют, упорный характер течения болезни при отсутствии яркой клиники заболевания; у другой части детей отмечается более манифестный характер гастродуоденальной патологии [6].

Очевидно, что существует недопонимание модифицирующего влияния дисморфогенеза СТ на течение ассоциированной и сопутствующей патологии. Не учитывается и сочетание ДСТ с пороками и/или малыми аномалиями развития. ДСТ служит фоном для ассоциированных заболеваний с тенденцией к хронизации, неэффективности традиционного лечения. Недооценка значимости ДСТ ведет к несвоевременной диагностике прогностически важных состояний, неполноценности профилактических мероприятий, существенному ущербу состояния здоровья значительной части популяции.

Ряд исследователей связывает увеличение распространенности заболеваний гастродуоденальной зоны, появление особенностей течения гастродуоденитов, дискинезии желчевыделительной системы с наличием высокой частоты ДСТ в детской популяции [5, 9].

Выявленные особенности ассоциированных с ДСТ заболеваний желудка и 12-перстной кишки у детей свидетельствуют о возрастании у них роли

эндогенных факторов в формировании склонного к прогрессированию хронического воспалительного процесса гастродуоденальной зоны мультифакториальной этиологии. По-нашему мнению, вклад ДСТ в формирование гастродуоденальных заболеваний может реализоваться за счет влияния на различные звенья их патогенеза. Известно, что малейшие дефекты, даже точковые мутации с заменой всего одной аминокислоты, могут вызывать нарушение образования СТ с изменением ее термической стабильности, развитием гиперчувствительности к колебаниям pH и механическим нагрузкам [10].

Нарушение центральных механизмов нейрогуморальной регуляции системы пищеварения может осуществляться за счет изначальной неполноценности лимбико-ретикулярного комплекса и расстройств вегетативного гомеостаза, свойственных детям с ДСТ [11, 12].

На местном уровне роль ДСТ в развитии гастродуоденальных заболеваний, очевидно, реализуется через нарушение равновесия между факторами агрессии и защиты, по-видимому, за счет снижения последних. Влияние ДСТ на тканевую резистентность СО ЖКТ может осуществляться посредством аномального синтеза различных компонентов СТ (гликопротеинов слизи, протеогликанов межклеточного вещества, коллагена, эластина, фибронектина), за счет нарушения процессов их деградации, ферментопатий и дефицита кофакторов ферментов (магний, цинк, медь) [9].

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что особенностями ассоциированных с ДСТ гастродуоденальных заболеваний являются их более ранний дебют, более высокая частота обострений, преобладание жалоб диспепсической и астенической направленности, распространенный характер поражения СО гастродуоденальной зоны и склонность к воспалительно-деструктивным процессам. Сроки манифестации, частота обострений и тяжесть течения гастродуоденальных заболеваний взаимосвязаны с выраженностью соединительнотканых нарушений.

Полученные результаты позволили нам предложить ряд практических рекомендаций: детям с патологией ВОПТ необходимо проводить общедоступную оценку фенотипических признаков ДСТ, а при выявлении жалоб диспепсического

характера у детей с фенотипическими признаками ДСТ необходимо углубленное обследование с желательным проведением ЭГДС с биопсией СО. Лечение заболеваний ВОПТ у детей с ДСТ должно проводиться с учетом исходного состояния СО пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и динамики клинических проявлений.

Результаты исследования подтверждают необходимость комплексного подхода к оценке здоровья ребенка, а, следовательно, дальнейшего взаимодействия между специалистами различных областей в совершенствовании лечебно-организационных мероприятий при заболеваниях гастродуоденальной зоны у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дисплазия соединительной ткани. Под ред. Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой. СПб.: ЭЛБИ, 2009: 1121 с.
2. Земцовский Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. СПб.: «ОЛЬГА», 2007: 80 с.
3. Чемоданов В.В., Горнаков И.С., Буланкина Е.В. Дисплазии соединительной ткани у детей. Иваново: ИвГМА МЗРФ, 2004.
4. Яковлев М.В., Глотов А.В., Нечаева Г.И. и др. Клинико-иммунологический анализ клинических вариантов дисплазий соединительной ткани. Тер. архив. 1994; 66 (5): 9–13.
5. Коржов И.С., Кривоцова Л.А., Березняк Г.Н., Дочилова Г.И. Характеристика клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с дисплазией соединительной ткани. Вопр. совр. педиатрии. 2006; 5 (4): 53–58.
6. Нестеренко З.В., Семененко Л.А., Медведева Л.В., Ткаченко Л.В. Современные аспекты диагностики заболеваний гастродуоденальной зоны у детей. Український медичний альманах. 2009; 12 (6): 133–134.
7. Гастроэнтерология детского возраста. Под ред. С.В. Бельмера, А.И. Хавкина. М.: Медпрактика-М, 2003: 97–150.
8. Майданник В.Г., Корнейчук В.В., Хайтович Н.В., Салтыкова Г.В. Заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. Киев: ВВ «Аванпост Прим», 2008: 432 с.
9. Jevremovic D, Torbenson M, Murray JA, et al. Atrophic autoimmune pangastritis: A distinctive form of antral and fundic gastritis associated with systemic autoimmune disease. Am. J. Surg. Pathol. 2006; 30 (11): 1412–1419.
10. Серов В.В., Шехер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). 2-е изд. М.: Медицина, 1981.
11. Николаев К.Ю., Отева Э.А., Николаева А.А. Дисплазия соединительной ткани и полиорганный патология детей школьного возраста. Педиатрия. 2006; 2: 89–93.
12. Grahame R. Heritable disorders of connective tissue. Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2000; 42: 345–361.