

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

Кокотова Е.П., Перетолчина Т.Ф.

**АНАЛИЗ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ КЛИНИКО-ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СИНДРОМА НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СО СТОРОНЫ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ***ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России, кафедра эстетической медицины*

Актуальность изучения клинико-фенотипических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и частоты их выявляемости обусловлена дискуссионностью вопроса о принадлежности того или иного признака к синдрому НДСТ. Несомненным акцентом актуальности в проводимых исследованиях [1, 2, 5, 8, 9, 16] служат выводы о принципиальных различиях в течении некоторых воспалительных заболеваний органов ЖКТ у пациентов с синдромом НДСТ по сравнению с таковыми без признаков неполноценности соединительной ткани [10, 14, 15]. Частота обнаружения эзофагитов, гастритов, дуоденитов, холециститов, моторных нарушений полых органов у пациентов с синдромом НДСТ значительно выше, чем в популяции [2, 10, 14]. При этом Яковлев В.М. отмечает дисплазию органов пищеварения более чем в 70% случаев с установленным диагнозом синдрома НДСТ [15]. В среднем на одного пациента приходится 3,2 диспластикозависимых гастроэнтерологических синдрома.

Желудочно-кишечный тракт является одной из самых «коллагенизированных» систем организма, что предопределяет распространенность и интенсивность диспластикозависимых состояний. Общеизвестно многообразие клинических проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани (ДСТ) – генетически детерминированной и/или врожденной аномалии структуры и функции соединительной ткани различных органов от доброкачественных субклинических форм до развития полиорганной и полисистемной патологии с прогрессивным течением [7]. Диспластикозависимые изменения органов пищеварения, как проявление синдрома НДСТ, изучаются многими авторами: Нечаевой Г.И., Яковлевым В.М., Наумовой Л.А.,

Ахмедовым В.А., Бугаевым И.В., Аббакумовой Л.Н. [1, 2, 4, 11, 12, 15], в то же время остается нерешенным вопрос о принадлежности каждого из изучаемых диспластикозависимых изменений к синдрому НДСТ. До настоящего времени нет однозначного мнения о том, какие отклонения со стороны ЖКТ следует считать проявлением синдрома НДСТ. Самое детальное изучение проведено Нечаевой Г.И. [12], согласно которому все проявления синдрома НДСТ со стороны органов ЖКТ делятся на следующие группы: диспластикозависимые изменения со стороны полости рта, диспластикозависимые изменения размеров и длины полых органов, диспластикозависимые нарушения фиксации органов, диспластикозависимые изменения стенки полых органов, моторно-тонические нарушения и изменения сфинктерного аппарата ЖКТ у пациентов с синдромом НДСТ.

По результатам анализа встречаемости диспластикозависимой патологии ЖКТ в доступной для нас научной литературе [4, 6, 16], чаще всего описываются моторно-тонические нарушения органов пищеварения, а также диспластикозависимые изменения размеров и длины полых органов. Моторно-тонические нарушения ЖКТ, слабость сфинктерного аппарата с нарушением экскреции пищеварительных соков и различными рефлюксами нередко определяют клиническую симптоматику со стороны органов пищеварения. Причинами рефлюксов у пациентов с синдромом НДСТ могут быть недостаточность клапанов или сфинктеров вследствие слабости их соединительнотканых структур и, соответственно, изменение градиента давления в полых органах [2], в том числе гастроэзофагальный, дуодено-гастральный, дуоденопанкреатический, дуоденобилиарный, билиарно-панкреатический, панкреато-холедохо-пузырный рефлюксы. Сочетанные фор-

мы функциональных нарушений отмечаются у 2/3 пациентов [3]. По данным Ахмедова В.А. [2], при синдроме НДСТ чаще встречаются гипомоторные расстройства. Степень дисфункциональных расстройств и их клинические проявления нарастают по мере увеличения выраженности признаков синдрома НДСТ.

Изменение размеров и длины полых органов является проявлением дефектов волокнистых компонентов соединительной ткани: удлинённый желчный пузырь, перегиб желчного пузыря, мегаколон, долихосигма. Соединительная ткань серозной оболочки продольного и кругового мышечных слоев, подслизистой основы и слизистой оболочки образует единый соединительнотканый остов полых органов, который обуславливает, в свою очередь, их функциональную и анатомическую вариабельность. Изменение размеров, длины, как правило, рано и в значительной степени отражается на функциональной способности всего органа [12]. Удлинение органов сопровождается снижением их сократительной способности, застойными явлениями содержимого, которые приводят к развитию дистрофических процессов в их стенке [6].

Существует мнение (Нечаева Г.И.) [12], что перегиб желчного пузыря, S-образный желчный пузырь или его дубликатура являются аномалиями, которые не относятся непосредственно к проявлениям дисплазии, но нередки у пациентов с недифференцированными ее формами. Другие авторы – Вахрушев Я.М., Якубовская О.Г., Перетолчина Т.Ф. [6, 13, 16] считают перечисленные деформации желчного пузыря (деформации ЖП) диспластикозависимыми состояниями органов ЖКТ, формирующимися вследствие нарушенного метаболизма в соединительной ткани [12]. Нарушенный метаболизм соединительной ткани, по мнению многих авторов, является также причиной развития атрофического гастрита. В исследовании Наумовой Л.А. [11] слизистая оболочка желудка у пациентов с НДСТ отличается высокой частотой мукоидизации и кистозной трансформации желёз тела желудка, неравномерным уменьшением их плотности при высокой плотности сосудов, создающей феномен «перфорированности» собственной пластинки, что подтверждали данные морфометрии. Однако принадлежность атрофического гастрита к диспластикозависимым состояниям со стороны органов ЖКТ является спорной. Не опубликовано

также данных о клинической динамике течения диспластикозависимых состояний.

В связи с дисскутабельностью вопроса о принадлежности диспластикозависимых изменений органов пищеварения к синдрому НДСТ и неясности критериев диагностики проявлений синдрома НДСТ со стороны ЖКТ, была сформулирована цель настоящего исследования.

**Цель исследования** – установить частоту встречаемости диспластикозависимых изменений со стороны органов ЖКТ у пациентов с синдромом НДСТ в сопоставлении с данными других исследований и динамику их многолетнего прогрессирования.

### Материалы и методы

На I этапе проанализирована медицинская документация 512 (1-я группа изучения, средний возраст 30,5 лет, мужчин 240, женщин 272) пациентов с ранее установленным синдромом НДСТ в 2000 г. и выполненными ранее ФГДС и УЗИ брюшной полости.

Всей группе пациентов было проведено комплексное обследование (в 2000 г.):

- клинко-фенотипическое исследование (512 человек).
- ФГДС с биопсией (158 человек).
- УЗИ брюшной полости (354 человек).

Первичный диагноз синдрома НДСТ у 512 человек (сред. возраст 30,5 лет) был установлен с использованием скрининг шкалы Соловьевой Л.В. 1999, в модификации Перетолчиной Т.Ф. Шкала включала 6 признаков: сколиоз позвоночника, миопия, плоскостопие, зубочелюстные аномалии, узкая грудная клетка, гипермобильный синдром суставов. Для подтверждения диагноза синдрома НДСТ было проведено фенотипирование по 16 признакам с использованием шкалы M.J.Glesby (1989 г.), которая включала наиболее часто встречающиеся признаки-фены (астенический тип конституции, потеря нормальной осанки, сколиоз, прямая спина, килевидная деформация гр. клетки, воронкообразная деформация гр. клетки, арахнодактилия, плоскостопие, высокое арковидное небо, гипермобильный суставной синдром, повышенная растяжимость кожи, множественные пигментные пятна, положительный симптом запястья, положительный симптом большого пальца, миопия, эктопия хрусталика).

ФГС с биопсией было проведено 158 пациентам по стандартной методике на аппарате

OLIMPUS с гистологическим исследованием. Гистологический материал брался в количестве 4-5 кусков: 2 из антрального отдела желудка, 1 – из средней и 1 – из верхней трети желудка. Фиксация материала проводилась в 10%-ом формалине. После фиксации материал заливался в парафин. В качестве морфологической стандартизации для выявления хеликобактерной инфекции использовалась окраска азур-эозином по Романовскому-Гимзе, для обзорной окраски и определения степени воспалительного процесса и его активности использовалась окраска гематоксилин-эозин, окраска пикрофуксином по Ван-Гизону использовалась для выявления соединительной ткани.

Ультразвуковое обследование органов брюшной полости проводилось 354 пациентам по стандартной методике для диагностики деформаций ЖП, выполнялось на аппарате ALOC A 630.

На II этапе возможность консультирования реализована у 87 человек (в 2010 г.) из 1-ой группы изучения, которые были вызваны на консультативный приём. Данные пациенты составили 2-ю группу изучения (средний возраст 41,9 лет, мужчин 41 женщин 46). Целью второго этапа было подтверждение диагноза, установленного в 2000 г., и анализ динамики прогрессирования синдрома НДСТ. Клинико-фенотипическое обследование, ФГДС и УЗИ брюшной полости были проведены повторно. Диагноз синдрома НДСТ окончательно был подтвержден с использованием всероссийских рекомендаций научного общества кардиологов (ВНОК, 2008 г.) [7].

### Результаты исследований

По результатам анализа медицинской документации, у 512 пациентов с синдромом НДСТ, которые были обследованы в 2000 г., выявлено 308 диспластикозависимых фенотипических

признаков органов пищеварения. У каждого пациента был выявлен один признак, и удельный вес диспластикозависимых проявлений со стороны органов ЖКТ составил 60% в общей группе пациентов с синдромом НДСТ.

Как видно из таблицы 1, самый частый признак в 1-ой группе изучения – деформация ЖП, отмеченный у 45% пациентов, которым было выполнено УЗИ брюшной полости. Через десять лет также были выявлены деформации ЖП уже у 63,2% пациентов – 2-я группа изучения.

Из 158 пациентов, которым было выполнено ФГДС, в 21,5% диагностирована рефлюксная болезнь в виде ДГР (34 случая) и в 20,5% СГПОД (24 случая). Таким образом, группа с моторно-тоническими нарушениями и изменениями сфинктерного аппарата ЖКТ, с синдромом НДСТ (1 гр. изучения) включала 218 случаев – 42,5% и составила большую часть случаев в общей группе с синдромом НДСТ. Моторно-тонические нарушения через 10 лет диагностировались значительно чаще, практически в 2 раза, особенно ДГР.

Атрофический гастрит, как проявление метаболических нарушений соединительно-тканного матрикса, диагностирован у 57% 1-я гр. изучения.

На 2-м этапе исследования было проконсультировано 87 человек (2-я гр. изучения), результаты обследования которых сравнили с аналогичными 10-летней давности. При индивидуальном анализе ни у одного из этих пациентов не было обратной регрессии клинических симптомов, более того, прослеживается динамика к увеличению диспластикозависимых изменений органов ЖКТ в сочетанном варианте. Деформации ЖП выросли в динамике от 45% до 63,2%. ДГР увеличился в 2 раза от 21,5% до 39%. Атрофический гастрит с 57% до 59,7%. СГПОД увеличилась от 15,1% до 23%.

Таблица 1

Результаты диагностики клинико-фенотипических проявлений синдрома НДСТ со стороны органов пищеварения в изучаемых группах № 1 и № 2

Фенотипические признаки	1 гр. изучения N=354 2000 г.	1 гр. изучения N=158 2000 г.	2 гр. Изучения N=87 2010 г.
1. Деформации желчного пузыря	160(45%)		55 (63,2%)
2. Дуодено-гастральный рефлюкс (ДГР)	-	34(21,5%)	34 (39%)
3. Скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (СГПОД)	-	24(15,1%)	20 (23%)
4. Атрофический гастрит	-	90(57%)	52 (59,7%)

Таблица 2

Результаты метаанализа исследований диспластикозависимых изменений со стороны органов пищеварения в сопоставлении с динамическим исследованием 1 и 2 групп изучения

Наименование исследования	РЭ	ДГР	СГПОД	АГ	Деформации ЖП
№ 1. НДСТ, атрофический гастрит. n=101 (ср. возраст 28,7 ± 1,7 лет) Наумова Л.А. 2011 г.	44 %	19%	-	36,4%	-
№ 2. НДСТ, рефлюксная болезнь. n=102 ребёнка (ср. возраст 10,5 ± 0,9 лет) Кривцова М.А. 2011 г.	89%	89%	-	-	-
№ 3. НДСТ, язвенная болезнь ДПК. n=134 подростки (ср. возраст 15,7 ± 0,9 лет) Бутолин Е.Г. 2011 г.	18,8%	60%			
№ 4. НДСТ, хр.гастродуоденит n=202 ребёнка (средний возраст от 10 до 15 лет) Якубовская О.Г. 2008 г.	16,3%	16,3%			61,9%
№ 5 НДСТ, ВЗК n=107(средний возраст 45,5 лет) Коновалова Н.О. 2012 г.	28,8%	23,3%	16,4%		
Перетолчина Т.Ф. n=354 (средний возраст 30,5 лет) 2000 г.					160 (45%)
Перетолчина Т.Ф. n=158 (средний возраст 30,5 лет) 2000 г.		34 (21,5%)	24 (15,1%)	90 (57%)	
Кокотова Е.П. n=87 (средний возраст 41,9 лет) 2010 г.		34(39%)	20 (23%)	52 (59,7%)	55 (63,2%)

РЭ – Рефлюкс-эзофагит

ДГР – Дуоденогастральный рефлюкс

СГПОД – Скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

АГ – Атрофический гастрит

Деформации ЖП – деформации желчного пузыря

Проведенные нами исследования были сопоставлены с исследованиями в количестве пяти, которые касались изучения фенотипических проявлений синдрома НДСТ со стороны органов ЖКТ с литературными данными, которые представлены в таблице 2.

В исследовании № 1: Наумовой Л.А. (2011 г.) в группе пациентов из 101 человека (средний возраст  $28,7 \pm 1,7$  лет) с атрофическим гастритом, который, по мнению автора, является проявлением синдрома НДСТ, отмечены недостаточность кардии и рефлюкс-эзофагит (РЭ) (соответственно 47 и 44%), ДГР (19%) [11]. Автор не анализировала СГПОД, деформации ЖП. Данные этого исследования соотносимы с данными нашего исследования.

В исследовании № 2: Кривцовой М.А. (2011 г.) у 102 детей (ср. возраст  $10,5 \pm 0,9$  лет) с установленным диагнозом НДСТ были обнаружены случаи рефлюксной болезни верхнего отдела ЖКТ (РЭ и ДГР) – 89% случаев [9]. Автор не анализировала СГПОД и деформации

ЖП. Частота рефлюксных проявлений гораздо выше, чем в нашем исследовании.

В исследовании № 3: Бутолина Е.Г. (2011 г.) участвовало 134 подростка (средний возраст  $15,7 \pm 0,9$  лет) с установленным диагнозом НДСТ, состоящих на диспансерном учёте с диагнозом: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, верифицированным ФГДС. Наиболее частыми вариантами гастродуоденальной патологии были ДГР – 102 подростка (60%), РЭ – 32 подростка (18,8%) [5]. Таким образом, выявляемость рефлюксной болезни достаточно высока, и чаще, чем в нашем исследовании.

В исследовании № 4: Якубовской О.Г. (2008 г.) обследовано 202 ребёнка (средний возраст от 10 до 15 лет) с хроническим гастродуоденитом и установленным диагнозом синдрома НДСТ. РЭ и ДГР были обнаружены только при наличии синдрома НДСТ у обследованных детей в равных количествах (16,3%). Деформации ЖП в 61,9% сочетались с моторными нарушениями гепато-билиарной системы [16].

В сопоставлении с нашими данными выявляемость деформаций ЖП выше.

В исследовании № 5: Коноваловой Н.О. (2012 г.) наблюдались 107 больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) (средний возраст 45,5 лет), которые находились на стационарном лечении и амбулаторном обследовании в клинике. По результатам эндоскопического исследования, у больных ВЗК, имеющих внешние признаки ДСТ, достоверно чаще были диагностированы функциональные нарушения верхних отделов органов пищеварения. Так, РЭ – 28,8%, СГПОД – 16,4%, ДГР – 23,3% [8]. Деформации ЖП автор не исследовала. Выявляемость рефлюксной болезни меньше, что можно объяснить низкой рандомизацией группы.

Во всех представленных исследованиях были пациенты с установленным диагнозом синдрома НДСТ, различная степень выраженности которого возможно объясняет существенные различия выявляемости тех или иных диспластикозависимых изменений со стороны органов ЖКТ.

Таким образом, по данным вышеустановленных исследований, выявляемость моторно-тонических нарушений и изменения сфинктерного аппарата ЖКТ у пациентов с синдромом НДСТ составляет: РЭ (16,3 – 89%), ДГР (15,9 – 89%), СГПОД (15,1 – 23%), АГ (20,5 – 57%), деформации ЖП (45 – 68%). Несмотря на однородность групп изучения, выявляемость синдрома НДСТ различна, что ещё раз подтверждает его «мозаичность».

Двигательная функция ЖКТ – важный компонент пищеварительного процесса. Длительно текущие моторно-тонические расстройства нередко действуют как ведущие патогенетические факторы воспалительных заболеваний органов ЖКТ, являются основой формирования и прогрессирования органической патологии (эзофагиты, холециститы, желчнокаменная болезнь и др.).

#### Выводы:

1. Выявляемость диспластикозависимых изменений со стороны ЖКТ у пациентов в общей группе с синдромом НДСТ составляет 60%.

2. По результатам метаанализа исследований, касающихся выявляемости диспластикозависимых изменений со стороны органов ЖКТ, следует считать: атрофический гастрит, СГПОД, рефлюксную болезнь в виде РЭ и ДГР,

деформации ЖП в виде перегиба желчного пузыря, S-образный желчный пузырь или его дупликатуры.

3. Моторно-тонические нарушения и изменения сфинктерного аппарата ЖКТ встречаются по данным нашего исследования у каждого второго пациента с синдромом НДСТ, а в сопоставлении с данными других исследователей от 16,3% до 89%.

4. По мнению большинства авторов, атрофический гастрит следует считать одним из проявлений синдрома НДСТ, его выявляемость составляет от 36,4% до 59,7%, в нашем исследовании – 59,7%. Принадлежность атрофического гастрита к синдрому НДСТ подтверждена структурно-функциональными изменениями в слизистой оболочке желудка.

5. При повторном осмотре пациентов с интервалом 10 лет все выявляемые первичные признаки повторяются. У 1-ой группы изучения подтвердились все диспластикозависимые проявления со стороны органов ЖКТ в 100% случаев.

6. В динамике 10-летнего наблюдения выявляемость отдельных признаков увеличилась: рефлюксная болезнь (от 21,5% до 39%) и СГПОД (от 15,1% до 23%). Сочетание признаков диагностировано у 64%, чего не отмечено при первом осмотре. Следовательно, имеет место прогрессирующее течение диспластикозависимых изменений со стороны органов ЖКТ.

#### Литература

1. Аббакумова Л.Н. Определение выраженности дисплазии соединительной ткани у детей // Казанский медицинский журнал, 2007, том 88, № 5, приложение. С. 110–112.
2. Ахмедов В.А. Рефлюксная болезнь и органы мишени. – М., 2007
3. Ахмедов В.А. Сочетанные рефлюксные нарушения верхних отделов желудочно-кишечного тракта: механизмы развития, принципы диагностики и лечения: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Омск, 2004.
4. Бугаева И.В., Антюфьев В.Ф., Будгарь Л.Н. // Урал. кардиол. журн. – 2001. - № 2.
5. Бутолин Е.Г., Иванов Л.А., Савельева Т.В., Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у подростков с соединительнотканной дисплазией. // Омск. Сборник тезисов IV Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренней патологии».

Дисплазия соединительной ткани». – 2011г. – С 81 – 82.

6. Вахрушев Я.М., Петрова Л.И. // Гепатология. – 2005. - №3. – С. 26 – 30.

7. Всероссийские рекомендаций научного общества кардиологов (ВНОК, 2008г.).

8. Коновалова Н.О. Совершенствование методических подходов к оценке прогноза течения и эффективности лечения воспалительных заболеваний кишечника: Автореф. Дисс. ... канд.мед. наук.- Санкт-Петербург 2012г.

9. Кривцова Л.А., Наболина А.Н., Марьяна А.Н.. Особенности вегетативного статуса у детей с цеко-илеальной рефлюксной болезнью на фоне дисплазии соединительной ткани // Омск. Сборник тезисов IV Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани». – 2011г. – С 128 – 129.

10. Лебеденко Т.Н. Клинико-морфологическая характеристика хеликобактер-ассоциированного гастрита у больных с дисплазией соединительной ткани: Автореф. Дисс. ...канд. мед. наук.- Омск, 1999.

11. Наумова Л.А., Саблина О.Ф. Клинико-морфологические особенности «атрофического поражения» слизистой оболочки желудка при дисплазии соединительной ткани» // Омск.

Сборник тезисов IV Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани». – 2011г. – С 38 – 39

12. Нечаева Г.И., Лялюкова Е.А., Мекина Н.Н., Патология органов пищеварения у пациентов с дисплазией соединительной ткани. // Казанский медицинский журнал, 2007, том 88. №5, приложение. С. 76 – 81.

13. Перетолчина Т.Ф. Клинико-функциональное значение изолированных и сочетанных вариантов синдрома дисплазии соединительной ткани сердца различной степени тяжести и их влияние на течение ИБС и АГ: Автореф. Дисс. ...доктора мед. наук.- Екатеринбург 2000г.

14. Солодовник А.Г., Мозес К.Б. // Омск. науч. вестн. Приложение. – 2005. - № 5. – С. 71-72

15. Яковлев В.М., Глотов А.В., Ягода А.В., Иммунологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. – Ставрополь, 2005.

16. Якубовская О.Г. Клинико-морфологическая характеристика хронического гастрита у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца: Автореф. Дисс. ...канд.мед. наук.- Ставрополь, 2008 г.