

На правах рукописи

МОСКОВИЧ

Галина Исааковна

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА
РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ
С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ
ДИСПЛАЗИЕЙ**

14.00.09 – Педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию на базе Муниципального учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница №1» г. Челябинска.

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор **Дулькин Леонид Александрович**

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Сабитов Алебай Усманович
Захарова Светлана Юрьевна

Ведущая организация

Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится 18 марта 2009 г. В 10⁰⁰ часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru

Автореферат разослан 16 февраля 2009 года.

Ученый секретарь совета

по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

Гришина И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Синдром раздраженного кишечника (СРК) – частое функциональное заболевание ЖКТ, в мире его распространенность составляет 10-20% (Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al., 2006). По данным ведущих специалистов России, больные с СРК составляют 30-70% среди пациентов с функциональными заболеваниями органов пищеварения (Баранов А.А., 2002). Согласно W.El-Matary, C. Spray, B. Sandhu (2004), у 36% детей, страдающими болями в животе, диагностируется синдром раздраженного кишечника. Важно, что 40-75% больных с СРК предъявляют множество жалоб, которые можно отнести к проявлениям дисплазии соединительной ткани: симптомы вегетососудистой дистонии, функциональной кардиопатии, дискинезии желудка, двенадцатиперстной кишки, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря; невротические реакции, тревожно-фобические и астенические проявления (Коровина Н.А.; 2003, Жуков Н.А.; 2004, Маев И.В.; 2004).

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – генетически обусловленная аномалия соединительнотканного матрикса организма, приводящая к дисфункции различных органов и систем. Наряду с дифференцированными формами выделяют и недифференцированные дисплазии соединительной ткани (НСТД) (Glesby M.G., 1989; Goepel S., 2003; Земцовский Э.В., 1998; Кандурина Т.И., 2003).

Известно, что в формировании ДСТ важная роль отводится врожденным онтогенетическим нарушениям метаболизма компонентов соединительной ткани – коллагена, фибронектина и др. Дефектный синтез отдельных компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани обуславливает снижение ее стабильности, устойчивости и прочности (Шехонин Б.В. с соавт., 1988; Глотов А.В., 2003; Child A.H., 1989; Dalglich R., 1989). Эти данные позволяют предполагать, что нарушения метаболизма коллагена, фибронектина в слизистой оболочке толстой

кишки не могут не сказаться при заболеваниях кишечника, который является наиболее «коллагенизированным» органом.

К настоящему времени выделено большое количество фенотипических признаков и клинических симптомов ДСТ внутренних органов и нервной системы. Известны фенотипические признаки ДСТ органов пищеварения: висцероптоз, гастроптоз, долихосигма, аномалии желчного пузыря, дивертикулы пищевода, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (Кандурина Т.Г., 2003; Яковлев В.М., 1994, 2004). Однако вопросы течения СРК у детей на фоне ДСТ практически не освещены. Нет и работ, посвященных особенностям морфологической картины и особенностям аномального синтеза отдельных компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани при СРК у детей с НСТД. Учитывая распространенность соединительной ткани, многообразие и сложность ее функций, можно предположить, что изменения ее структуры играют важную роль в возникновении часто встречающихся у детей нарушений функции органов ЖКТ, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования. Выявить клинико-морфологические особенности течения синдрома раздраженного кишечника у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Задачи исследования:

1. Определить факторы риска развития синдрома раздраженного кишечника на фоне недифференцированной соединительнотканной дисплазии у обследованных детей.
2. Изучить особенности клинического течения синдрома раздраженного кишечника у детей, развившегося на фоне недифференцированной соединительнотканной дисплазии.

3. Проанализировать частоту встречаемости и значимость отдельных внешних и внутренних фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани при синдроме раздраженного кишечника у детей.

4. Изучить морфологические и иммуногистохимические особенности слизистой оболочки сигмовидной кишки у детей с синдромом раздраженного кишечника, развившегося на фоне недифференцированной соединительнотканной дисплазии.

5. Исследовать распределение тканевого фибронектина, коллагеновых волокон I, III, V типов в слизистой оболочке сигмовидной кишки у детей с синдромом раздраженного кишечника, развившегося на фоне недифференцированной соединительнотканной дисплазии.

Научная новизна исследования. В результате проведенной работы выявлены клинические особенности синдрома раздраженного кишечника, формирующегося на фоне системных дефектов соединительной ткани, в частности ее дисплазии. Выявлены наиболее типичные маркеры дисплазии соединительной ткани при СРК. Показано, что при недифференцированной соединительнотканной дисплазии для детей дошкольного возраста более типично развитие варианта СРК с преобладанием запоров, а для детей подросткового возраста варианта СРК с преобладанием болей и метеоризма. Впервые выявлен аномальный синтез отдельных компонентов соединительной ткани (коллагеновых волокон I, III, V типов и фибронектина) в слизистой оболочке сигмовидной кишки у детей с СРК, развившимся на фоне НСТД. Впервые дана клинικο-морфологическая оценка и определены клинические особенности течения синдрома раздраженного кишечника у детей с недифференцированной соединительнотканной дисплазией, в зависимости от распределения тех или иных типов коллагена и тканевого фибронектина в слизистой оболочке сигмовидной кишки у детей.

Практическая значимость работы. Определена значимость НСТД в формировании синдрома раздраженного кишечника у детей. Полученные данные позволяют при наличии у ребенка внешних и внутренних признаков дисплазии соединительной ткани прогнозировать развитие определенных гастроинтестинальных нарушений, и, следовательно, осуществлять их профилактику.

Положения, выносимые на защиту:

1. СРК у детей с НСТД имеет характерные фенотипические признаки как со стороны локомоторных, висцеральных, кожных диспластических проявлений, так и со стороны малых аномалий развития.

2. Для детей с СРК на фоне НСТД в дошкольном возрасте более типично развитие клинического варианта СРК с преобладанием запоров, а для детей подросткового возраста характерен вариант СРК с преобладанием болей и метеоризма.

3. При комплексном морфологическом исследовании биоптатов сигмовидной кишки у детей с СРК на фоне НСТД выявлены 2 варианта изменений слизистой оболочки: гипосекреторный и гиперсекреторный с различными вариантами аномального синтеза отдельных компонентов экстрацеллюлярного матрикса (коллагеновых волокон I, III, V типов и фибронектина).

Внедрение результатов исследования. Результаты, полученные при проведении комплексного исследования у детей с синдромом раздраженного кишечника, развившимся на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани, внедрены в работу гастроэнтерологического отделения МУЗ «Детской городской клинической больницы № 1» г. Челябинска.

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе с врачами - курсантами, а также клиническими ординаторами и интернами на кафедре педиатрии ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы представлены на Первом Конгрессе педиатров Урала «Актуальные проблемы педиатрии» (Екатеринбург, 2008). По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, которые отражают основные положения диссертации, в том числе 1 в ВАК реферируемом издании.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 158 отечественных и 68 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 26 таблицами и 7 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Клинические наблюдения и инструментальные исследования проводились на базе кафедры педиатрии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования Росздрава.

Под нашим наблюдением находилось 110 детей (из них 56 девочек и 54 мальчика), предъявлявших жалобы, свойственные синдрому раздраженного кишечника. Исследование проводилось в условиях гастроэнтерологического отделения муниципального учреждения здравоохранения детской городской клинической больницы № 1 города Челябинска (главный врач Тютюков Ф.Е.) в 2002-2006 гг. Больные отбирались по принципу случайной выборки по мере обращения за медицинской помощью.

Диагностику СРК проводили в соответствии с квалификационными критериями, выработанными Международной рабочей группой по изучению функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (Рим, 1999 и Рим, 2005).

Наличие синдрома НСТД определяли на основании диагностических критериев, предложенных Яковлевым В.М и Нечаевой Г.И. (1994).

В результате всестороннего обследования были выделены основная группа, 85 пациентов с СРК и наличием НСТД, и контрольная группа, 25 пациентов с СРК, но без признаков НСТД.

Критерии включения в основную группу: возраст от 4 до 18 лет; клинические симптомы заболевания, полностью соответствующие Римским критериям III СРК; наличие клинико-инструментальных признаков НСТД.

Критерии включения в контрольную группу: возраст от 4 до 18 лет; клинические симптомы заболевания, полностью соответствующие Римским критериям III СРК; отсутствие клинико-инструментальных признаков НСТД.

Критерии исключения из исследования: возраст младше 4 лет и старше 18 лет; эндокринные нарушения (гипотиреоз, сахарный диабет и др.); наличие болезни Крона, язвенного колита, болезни Гиршпрунга, целиакии, лактазной недостаточности; наличие глистно-паразитарной инвазии на момент включения в исследование.

Всем детям, находившимся под наблюдением, проведено тщательное клиническое обследование по общепринятой программе. Для определения возможных факторов риска развития патологического процесса изучался акушерско-гинекологический анамнез матери, анамнез жизни ребенка с анализом состояния здоровья его в периоде новорожденности и раннем детском возрасте.

У всех детей проводились лабораторные исследования, включавшие клиническое и биохимическое исследование крови, а также иммуноферментный анализ на наличие антител к лямблиям (Jg M, Jg G), копрологическое исследование, микробиологическое исследование кала.

Выявление сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта осуществлялось с помощью ультразвукового исследования органов на аппаратах «SHIMADZU SDU-1200», «Aloka-1100» (Япония), по общепринятой методике и фиброэзофагогастродуоденоскопия аппаратами фирмы «Olympus» (Япония): GIF-XP 20, GIF-PQ 20, с прицельной биопсией слизистой оболочки антрального отдела желудка.

Функциональное состояние ЖКТ оценивалось с помощью следующих методик: рН-метрии, функционального дуоденального зондирования, ультразвукового метода оценки функции желчного пузыря по Ротанову. рН-метрия проводилась с использованием диагностического компьютерного комплекса «Гастроскан – 5» (НПП «Исток-Система», г. Фрязино).

Для диагностики структурных изменений, изучения рельефа кишки, исключения аномалий и пороков развития толстой кишки применялась ирригография. Исследования проводилось на аппарате «EMERIX-RAD» методами контрастной клизмы и Финера – Вебера.

В исследуемых группах было проведено эндоскопическое исследование толстой кишки с биопсией слизистой оболочки: у всех детей ректосигмоскопия (РРС) аппаратом «Оптмед» Ре-ВС-3-1 (Санкт-Петербург) и тотальная фиброколоноскопия у 22 пациентов (по четким клиническим показаниям) аппаратом «Olimpus CF 20». В ходе РРС выполнялась прицельная биопсия слизистой оболочки прямой и сигмовидной кишки.

Морфологическое изучение выполнялось в соответствии с инструкцией по унификации гистологических и гистохимических методов исследования биопсийного материала (Саркисов Д.С., Перов Ю.Л., 1996).

Гистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое (определение коллагеновых волокон I, III, V типов и тканевого фибронектина) исследование биоптатов проводилось на базе Челябинского

государственного института лазерной хирургии ЮУНЦ РАМН (зав.отд. профессор, д.м.н. Гениатулин Р.У.)

Иммуногистохимическое исследование произведено у 34 детей (всего 54 биоптата слизистой оболочки сигмовидной кишки), в том числе у 5 пациентов контрольной группы.

Для оценки структурных изменений в сигмовидной кишке использовали рабочую классификацию хронического неязвенного колита (Автандилов Г.Г.;1984) и визуально-аналоговую шкалу морфологической оценки колонобиоптатов (Шархун О.О.;1998).

Для верификации фенотипических признаков ДСТ применялись различные антропометрические методы: оценка физического развития центильным методом с использованием региональных таблиц; оценка роста-весовых соотношений (расчет индекса Кетле); соматоскопия с оценкой конституциональной принадлежности и наличия стигм дисэмбриогенеза; «тесты большого пальца»; «тест запястья». Мобильность суставов оценивалась по критериям С. Carter – J. Wilkinson, в модификации Р. Beighton (1973).

Малые аномалии развития внутренних органов выявлялись при УЗИ органов брюшной полости, почек на аппаратах «SHIMADZU SDU-1200», «Аloka-1100» (Япония) по общепринятой методике

Для выявления соединительнотканых дисплазий сердца проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на базе городского кардиологического кабинета муниципальной детской больницы №6 города Челябинска с применением двумерной доплер эхокардиографии на аппаратах «Sim-7000-plus» (Н. Новгород).

Для изучения состояния нервной системы всем детям проводилась электрокардиография, оценка исходного вегетативного статуса по таблице А.М. Вейна (1974), исследование variability сердечного ритма с помощью сертифицированного прибора МАРГ 10-01 «Микролюкс»

(Баевский Р.М., 1998). По показаниям дети осматривались неврологом, после чего проводилось нейрофизиологическое обследование по стандартным методикам (электроэнцефалография, реоэнцефалография, эхоэнцефалография).

Все дети осмотрены психотерапевтом с целью оценки уровня интеллекта с помощью тестов Векслера, Венгера и уровня тревожности с помощью тестов Спилберга – Ханина, а также выявления особенностей психоэмоциональной сферы.

Кроме того, для подтверждения наличия ДСТ у детей с СРК с целью оценки состояния шейного и поясничного отделов позвоночника проводилось ультразвуковое исследование шейного и поясничного отделов позвоночника по стандартной методике с использованием ультразвукового сканера «SHIMADZU SDU-1200».

Дети консультировались по показаниям кардиологом, неврологом, окулистом, эндокринологом, нефрологом, ортопедом, генетиком.

Статистическая обработка данных включала общепринятые методы вариационной статистики. Вычислялись среднее арифметическое значение (M), среднеквадратичное отклонение (σ), средняя квадратичная ошибка среднего значения (m). При оценке достоверности различий (p) между признаками с нормальным распределением применялся коэффициент Стьюдента (t). Значимость различий между относительными величинами оценивалась путем расчета критерия χ^2 (хи-квадрат), при небольшом количестве наблюдений использовался точный критерий Фишера. Для установления корреляционных взаимосвязей ряда показателей использовался линейный коэффициент корреляции Пирсона (r). Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ и менее (С.Гланц, 1999). Математическая обработка осуществлялась с помощью прикладных программ статистического

анализа «Биостатистика», версия 3.03, (McCraw–Hill, Inc., 1993; перевод из-во «Практика», 1998).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате всестороннего обследования 110 детей с синдромом раздраженного кишечника были выделены основная группа (85 детей с СРК и наличием тех или иных признаков НСТД) и контрольная группа (25 детей с СРК, но без признаков НСТД).

При анализе клинико-генеалогического анамнеза детей с НСТД было отмечено, что среди матерей детей с НСТД имеется большая степень предрасположенности и отягощенности по заболеваниям и синдромам, характерных для дисплазии соединительной ткани (ПМК - 10,5%, миопия - 25,8%, варикозная болезнь - 8,2%, нефроптоз - 4,5%). При анализе пре- и интранатальных периодов у детей с СРК на фоне НСТД были выявлены следующие особенности: матери имели высокий процент различной хронической соматической патологии (54,1%, $p < 0,05$), острых респираторных и урогенитальных инфекций (47,1%), профессиональных вредностей (10,5%). Осложненное и патологическое течение родов встречались более часто у матерей детей с синдромом НСТД (64,7%), чем в контрольной группе (52%). Среди осложнений и патологического течения родов значительное место занимали затяжные роды, обусловленные вторичной слабостью родовой деятельности (28,5%), стремительные роды (14,1%), преждевременные роды (7%), операция кесарева сечения (11,8%).

На первом году жизни у детей с СРК на фоне НСТД наблюдались следующие особенности: раннее искусственное вскармливание у 42,4%, анемия - 18,5%, рахит – 55,2% ($p < 0,02$), респираторные заболевания на 1 году - 72,9% ($p < 0,02$), дисплазия тазобедренных суставов (20%), кривошея

(1,2%), косолапость (1,2%), пилоростеноз (2,4%), расщелина твердого и мягкого неба (1,2%).

Обследуемые нами дети с СРК на фоне НСТД имели разнообразную хроническую соматическую патологию, среди которой наиболее часто отмечалась дисфункция вегетативной нервной системы (78,8%), несколько реже встречались различные заболевания почек (18,8%) и патология эндокринной системы (12,9%). Также отмечалась следующая диспластикозависимая патология: пролапсы митрального клапана с регургитацией 52,9% ($p < 0,05$), нарушения рефракции 28,2%, аллопеция 4,7%, дискинезия трахеи 1,2%, тромбоцитопатия 1,2%.

У детей с СРК на фоне НСТД психические заболевания встречались в 32,9% в основной группе и у 8% в контрольной группы, что достоверно чаще ($p < 0,05$). При этом фобическое тревожное расстройство отмечено у 7 (8,3%) детей, а неврастения диагностирована у 3 (3,5%) пациентов, в контрольной группе данные заболевания не встречались ($p > 0,05$).

При обследовании детей с СРК у всех имели место в различном сочетании признаки диспластикозависимых изменений органов и систем. Наиболее часто у пациентов с СРК при НСТД встречались следующие диспластикозависимые изменения: плоскостопие (81,2%, $p < 0,05$), гипермобильность суставов (72,9%, $p < 0,05$), гиперрастяжимость кожи (61,2%, $p < 0,05$), астенический тип конституции (72,9%, $p < 0,05$), пролапсы сердечных клапанов (84,7%, $p < 0,02$), соматоформная вегетативная дисфункция (80%, $p < 0,02$). Для детей с СРК на фоне НСТД достоверно характерны следующие малые аномалии развития: «готическое» небо - 72,9%, третий тип мочки уха - 61,2%, клиндактилия - 70,6%, нарушение соотношения длины 2-го и на 4-го пальцев кисти - 72,9%, «сандалевидная» щель - 70,6%, множественные пигментные пятна на коже - 65,8% ($p < 0,05$).

Важно отметить, что малые аномалии развития встречаются как среди пациентов с ДСТ, так и среди практически здоровых лиц. При этом у

наблюдаемых детей с СРК при НСТД количество малых аномалий развития колебалось в среднем от 7 до 15, а у лиц с СРК без НСТД среднее количество малых аномалий развития составляло от 1 до 4 ($p < 0,05$).

В процессе исследования выявлено, что у пациентов с СРК на фоне НСТД с высокой частотой обнаруживался ряд синдромов, происхождение которых можно объяснить гипермобильностью суставов и слабостью соединительной ткани. Дисфиксационные нарушения в шейном отделе позвоночника у детей с НСТД зарегистрированы в 50,5% ($p < 0,05$). Нестабильность позвонков, определенная при выполнении функциональных проб, чаще наблюдалась на уровне С2-С3 (33,9%), С3-С4 (43,3%).

Дети с СРК на фоне НСТД лишь в 64,7% наблюдений имели гармоничное физическое развитие. Дисгармоничное физическое развитие у детей с НСТД (34,1%) в значительном большинстве случаев было обусловлено дефицитом массы тела III степени ($p < 0,05$).

Очевиден тот факт, что такое распространенное заболевание, как СРК, может сосуществовать с органическими желудочно-кишечными заболеваниями (Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al., 2006; Пиманов С.И., Силивончик Н.Н., 2006). Нами выявлено, что среди сопутствующей патологии ЖКТ у детей с СРК на фоне НСТД преобладает патология верхних отделов ЖКТ (хронический гастродуоденит - 65,9%; ГЭРБ - 31,5%) и функциональные расстройства желчного пузыря (92,9%). Однако в группе детей с синдромом НСТД достоверно чаще встречается гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ($p < 0,05$).

Ирригография проведена у 12 (14,1%) детей основной группы и у 3 (12%) пациентов группы контроля по четким клиническим показаниям (ригидные к терапии запоры, подозрение на врожденную патологию кишечника). Данные ирригографии выявили долихосигму у 5 (5,9%) детей с НСТД и у 1 (4%) ребенка контрольной группы, колоноптоз II-III степени

у 5 (5,9%) детей с НСТД, признаки гипотонии толстой кишки 2 (2,4%), толсто-тонкокишечный рефлюкс 1 (1,2%), в контрольной группе данных изменений не выявлено. Малое число проведенных исследований не дало возможность сделать достоверные заключения, но позволило нам получить анатомо-функциональные данные о состоянии толстого кишечника у конкретного больного.

У всех обследованных детей болевой синдром ассоциировался с дефекацией. У детей основной группы боли в животе возникали чаще перед дефекацией и при задержке стула более 2 суток ($p < 0,05$). В контрольной группе боли чаще возникали у детей во время дефекации ($p < 0,05$). Боли обычно носили распирающий ($p < 0,05$) и ноюще-давящий характер, появлялись в различное время дня, чаще в вечернее время ($p < 0,05$), однако в ночное время болевого синдрома не отмечалось. В контрольной группе боли были приступообразными ($p < 0,05$), не связанные со временем суток ($p < 0,05$), локализовались в одной или двух областях. У пациентов с НСТД достоверно чаще отмечалась разлитая болезненность по ходу толстого кишечника ($p < 0,05$), с наличием нескольких зон пальпаторной болезненности одновременно, что может свидетельствовать о более выраженной висцеральной гипералгезии у детей с НСТД.

При СРК на фоне НСТД обращает внимание ранняя манифестация и большая продолжительность заболевания. Так начало болезни в возрасте 3-6 лет отмечено у 45 (37,6%), 7-10 лет у 23 (27,1%), 11-14 лет у 13 (15,2%), 15-18 лет у 4 (4,7%) пациентов. В контрольной группе манифестация заболевания отмечена у 20 (80%) детей в возрасте 3-6 лет, у 1 (4%) в возрасте 7-10 лет и у 2 (8%) детей в возрасте 11-14 лет. Средний возраст дебюта болезни $7,68 \pm 4,09$ лет в основной группе, $4,96 \pm 4,48$ лет в контрольной. Минимальная длительность заболевания (6 месяцев) зарегистрирована только у 4 (4,7%) пациентов основной группы и у 1 (4%) пациента контрольной. Стаж заболевания к моменту обращения к врачу

составлял 2-3 года у 31 (36,4%) детей, 4-5 лет у 21 (24,7%) детей, 6-10 лет у 21 (24,7%) ребенка основной группы. Средний стаж гастроэнтерологического заболевания составил 4 года 2 месяца в группе детей с синдромом НСТД и 3 года 1 месяц в контрольной группе. Обострения СРК 3-4 раза за год встречались при НСТД достоверно чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Различий в частоте нарушений пассажа по кишечнику между группами детей не выявлено. Практически половина больных в обеих группах отмечали менее 3 дефекаций в неделю. Задержка стула варьировала от 2-3 суток до 7-10 дней. Ежедневная дефекация отмечена у 21 (30%) пациентов основной группы и у 2 (8%) в контрольной группе. Эпизоды энкопреза отмечались у 7 пациентов основной и 5 пациентов контрольной группы (8,2% и 20% соответственно).

При сравнении ведущих синдромов в клинике СРК отмечена достоверно более высокая частота варианта СРК с преобладающими болями в животе и метеоризмом у детей с НСТД в сравнении с детьми контрольной группы (соответственно 50,5% и 16%, $p \leq 0,05$). Вариант СРК с запорами достоверно чаще отмечался в контрольной группе (80%), в то время как у детей с НСТД данный вариант встречался в 43,5% ($p < 0,05$).

При анализе распределения детей с СРК на фоне НСТД в зависимости от возраста и ведущего клинического варианта СРК (рис.1) выявлено, что клинический вариант СРК с преобладающими запорами отмечается у 75% детей дошкольного возраста (4-6 лет), а вариант СРК с преобладающими болями в животе и метеоризмом встречается у 81,8% детей подросткового возраста (16-18 лет).

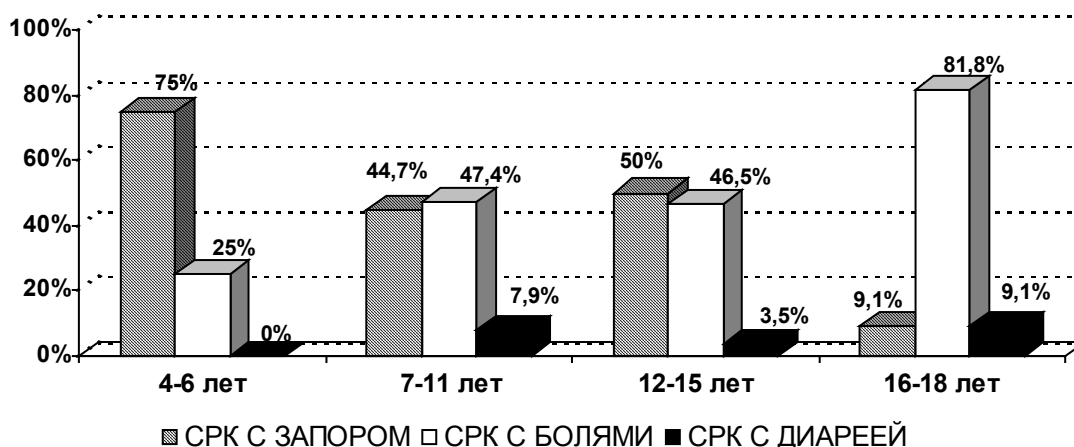


Рис.1 Распространенность СРК у детей с НСТД в зависимости от возраста

Проводя корреляционный анализ, нами выявлена сильная корреляционная связь между возрастом ребенка с НСТД и вариантом СРК: чем младше ребенок, тем чаще отмечается вариант СРК с преобладающими запорами ($r=-0,76$; $p<0,02$), и чем старше ребенок, тем чаще встречается вариант СРК с преобладающими болями и метеоризмом ($r=0,74$; $p<0,03$).

Таким образом, СРК у детей с НСТД клинически отличается частыми обострениями, длительным течением, своеобразием характера абдоминальных болей, преобладанием в дошкольном возрасте варианта СРК с преобладанием запоров, а в подростковом - варианта СРК с преобладанием болей и метеоризма.

У детей с СРК при проведении РРС отсутствовали изменения слизистой оболочки дистальных отделов толстой кишки у 17,6% пациентов с НСТД и у 20% детей контрольной группы. В то же время у 82,4% пациентов с НСТД и у 80% детей контрольной группы выявлены визуальные признаки поверхностных изменений слизистой оболочки дистальных отделов толстой кишки, представленных очаговой или диффузной гиперемией. А у 7,1% пациентов основной группы и у 4% детей контрольной группы были выявлены эндоскопические признаки

атрофических изменений слизистой оболочки дистальных отделов толстой кишки. Причем морфометрическое изучение биоптатов у детей с визуальной эндоскопической картиной воспаления в дистальных отделах толстого кишечника признаков воспаления не выявило.

Идентичность эндоскопической картины в группах сравнения объясняется тем, что СРК не имеет достоверных макроскопических диагностических признаков, а наличие или отсутствие визуальных изменений слизистой оболочки, относящихся к разряду поверхностных, не исключают диагноз СРК.

По данным эндоскопического исследования дистальных отделов толстой кишки достоверно чаще у детей с СРК на фоне НСТД отмечены признаки гипотонии кишки ($p < 0,02$). В контрольной же группе достоверно чаще преобладали признаки гипертонической дискинезии ($p < 0,01$).

Результаты морфометрического исследования биоптатов слизистой оболочки сигмовидной кишки в соответствии с классификацией Г.Г. Автандилова (1984) и визуально-аналоговой шкалой морфологической оценки колонобиоптатов (Шархун О.О., 1998) у больных детей с НСТД показали наличие двух вариантов СРК: гиперсекреторного (89,7%) и гипосекреторного (10,3%).

Гиперсекреторный вариант СРК характеризовался увеличением содержания бокаловидных клеток в криптах. Собственная пластинка слизистой оболочки была инфильтрирована в основном лимфоцитами и единичными гранулоцитами. Здесь же отмечалось полнокровие сосудов, а при окраске тканевых срезов пикрофуксином по Ван-Гизону и по Вейгерту выявлялись коллагеновые и эластические волокна соответственно.

При гиперсекреторном варианте СРК на фоне НСТД объемная доля железистой ткани в колонобиоптатах составляла до 50,3%, бокаловидных клеток эпителия до 31%, лимфоидных клеток стромы собственной пластинки слизистой оболочки до 6,3%, что было достоверно выше

($p < 0,05$) по отношению к аналогичным показателям детей контрольной группы. При этом нами не выявлена достоверность различия между объемными долями гранулоцитов у больных гиперсекреторным вариантом СРК и детьми контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1.

Показатели слизистой оболочки сигмовидной кишки при гиперсекреторном варианте СРК у детей с НСТД (M±m)

| Показатель (объемные доли,%) | Группа контроля (n=5) | Гиперсекреторный вариант (n=26) | | |
|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|----------|----------|
| | | n=13 | n=7 | n=6 |
| Железистая ткань | 32,2±0,8 | 50,3±0,7* | | |
| Бокаловидные клетки эпителия | 14,9±0,4 | 31,0±0,9* | | |
| Лимфоциты | 3,4±0,2 | 6,3±0,2* | | |
| Нейтрофильные гранулоциты | 0,18±0,03 | 0,21±0,03 | | |
| Волокна, содержащие фибронектин | 15,6±0,7 | 14,2±0,3 | 2,4±0,2* | 1,6±0,1* |
| | | Коллагеновые волокна I типа | 19,6±1,1 | 2,4±0,1* |
| Коллагеновые волокна III типа | 17,4±0,5 | 1,9±0,7* | 16,5±0,4 | 2,6±0,2* |
| Коллагеновые волокна V типа | 11,8±0,8 | 13,3±0,3 | 11,7±0,4 | 2,5±0,2* |

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Иммуногистохимическое исследование колонобиоптатов у детей с гиперсекреторным вариантом СРК выявило полное или почти полное отсутствие волокон, содержащих коллаген I и III типа у 13 детей с НСТД, у 7 пациентов - снижение объемной доли волокон, содержащих фибронектин и коллаген I типа, у 6 - уменьшение объемной доли волокон, содержащих фибронектин и коллаген III, V типа в собственной пластинке слизистой оболочки сигмовидной кишки по отношению к аналогичным показателям детей контрольной группы (табл.1).

Гипосекреторный вариант СРК на фоне НСТД, проявлявшийся эндоскопическими признаками атрофии слизистой оболочки сигмовидной

кишки, характеризовался уплощением призматического эпителия, уменьшением числа крипт и бокаловидных клеток. Просветы крипт были расширены, заполнены слизью и десквамированными эпителиоцитами. В собственной пластинке слизистой оболочки отмечались слабовыраженная лимфоидноклеточная инфильтрация, единичные гранулоциты, разрастание соединительной ткани. В цитоплазме миоцитов мышечной пластинки слизистой оболочки определялись вакуоли, ядра клеток были уменьшены, пикнотичны. При этом объемная доля железистой ткани в колонобиоптатах составляла до 20,4%, бокаловидных клеток эпителия до 4,2%, лимфоидных клеток стромы собственной пластинки слизистой оболочки до 0,4%, что было значительно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с такими же показателями детей контрольной группы. Наряду с этим не отмечалось достоверных различий между объемной долей гранулоцитов у больных гипосекреторным вариантом СРК и детьми контрольной группы (табл. 2).

Таблица 2.

Показатели слизистой оболочки сигмовидной кишки
при гипосекреторном варианте СРК у детей с НСТД ($M \pm m$)

| Показатель (объемные доли, %) | Группа контроля (n=5) | Гипосекреторный вариант (n=3) |
|------------------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Железистая ткань | 32,2±0,8 | 20,4±0,5* |
| Бокаловидные клетки эпителия | 14,9±0,4 | 4,2±0,6* |
| Лимфоциты | 3,4±0,2 | 0,4±0,05* |
| Нейтрофильные гранулоциты | 0,18±0,03 | 0,13±0,04 |
| Волокна, содержащие фибронектин | 15,6±0,7 | 28,6±0,7* |
| Коллагеновые волокна I типа | 19,6±1,1 | 5,0±0,8* |
| Коллагеновые волокна III типа | 17,4±0,5 | 21,2±1,2* |
| Коллагеновые волокна V типа | 11,8±0,8 | 4,4±0,4* |

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

При иммуногистохимическом исследовании у всех детей с гипосекреторным вариантом СРК в собственной пластинке слизистой

оболочки сигмовидной кишки выявлялись многочисленные волокна, содержащие коллаген III типа и фибронектин. В то же время определялось лишь небольшое содержание коллагеновых волокон I и V типа по сравнению с аналогичными показателями детей контрольной группы (табл.2).

Таким образом, комплексное морфологическое исследование биоптатов сигмовидной кишки у детей с СРК на фоне НСТД выявляет два варианта изменений ее слизистой оболочки: более частый - гиперсекреторный вариант (89,7%) и более редкий - гипосекреторный вариант (10,3%). В основе обоих вариантов лежит дефектный синтез отдельных компонентов экстрацеллюлярного матрикса в слизистой оболочке сигмовидной кишки с дефицитом или диспропорцией содержания коллагеновых волокон различного типа (I, III, V типов) и тканевого фибронектина.

Сопоставляя данные морфологического и иммуногистохимического исследования с клинической картиной заболевания, выявлено, что у детей с гиперсекреторным вариантом СРК на фоне НСТД отмечались СРК с преобладанием метеоризма и болевого синдрома у 11 пациентов; СРК с запором у 13; СРК с диареей у 2 больных. При этом выявлена высокая корреляционная связь между возрастом детей с гиперсекреторным вариантом СРК на фоне НСТД и клиническим вариантом СРК. Так, чем старше ребенок, тем чаще у него отмечается вариант СРК с болями в животе и метеоризмом ($r=-0,97$; $p<0,001$), и чем младше ребенок, тем более характерен для него вариант СРК с запором ($r=0,97$; $p<0,001$).

В зависимости от варианта дефектного синтеза отдельных компонентов экстрацеллюлярного матрикса в слизистой оболочке сигмовидной кишки клиническая картина заболевания распределилась следующим образом: а) при дефиците коллагеновых волокон I и III типа - вариант СРК с запором отмечен у 9 детей, СРК с метеоризмом и болевым

синдромом у 4 пациентов, СРК с диарей не отмечалось; б) при дефиците коллагеновых волокон III, V типа и тканевого фибронектина - вариант СРК с запором отмечен у 1 ребенка, СРК с метеоризмом и болевым синдромом у 5 больных, СРК с диареей у 1 пациента; в) при дефиците коллагеновых волокон I типа и тканевого фибронектина - вариант СРК с запором отмечен у 3 детей, СРК с метеоризмом и болевым синдромом у 2 больных, СРК с диарей у 1 пациента.

Выявленные в нашем исследовании разнообразные варианты дефектного синтеза коллагеновых волокон I, III, V типов и тканевого фибронектина в слизистой оболочке сигмовидной кишки при гиперсекреторном варианте СРК на фоне НСТД можно объяснить мультифакториальными генетически детерминированными нарушениями в биосинтезе коллагена и многочисленных ферментов, принимающих участие в фибрилlogenезе, характерными для дисплазии соединительной ткани.

При сопоставлении данных морфологического и иммуногистохимического исследования с клинической картиной заболевания выявлено, что у всех троих детей с гипосекреторным типом СРК на фоне НСТД отмечался вариант СРК с преобладанием запоров.

При иммуногистохимическом исследовании у всех детей с гипосекреторным вариантом СРК выявлялись многочисленные волокна, содержащие коллаген III типа и фибронектин в собственной пластинке слизистой оболочки сигмовидной кишки. В то же время определялось лишь небольшое содержание коллагеновых волокон I и V типа. Результаты нашего исследования позволяют предположить, что повышенное содержание тканевого фибронектина в стенке сигмовидной кишки у детей с НСТД способствует избыточному росту коллагеновых волокон III типа с развитием гипосекреторного варианта СРК.

Для количественной оценки степени ДСТ было определено число внешних и внутренних стигм дисэмбриогенеза у каждого пациента с дефектным синтезом отдельных компонентов экстрацеллюлярного матрикса в слизистой оболочке сигмовидной кишки. При гиперсекреторном варианте СРК у детей с НСТД количество стигм дисплазии соединительной ткани, из рассматриваемых в данном исследовании, составило $11,92 \pm 4,12$, в контрольной группе $2,72 \pm 1,53$ ($p < 0,05$). При этом все три изучаемых типа различного синтеза коллагена и фибронектина в слизистой оболочке сигмовидной кишки при гиперсекреторном варианте СРК также имеют различия в распределении маркеров дисплазии соединительной ткани. При дефиците коллагеновых волокон I и III типа количество маркеров дисплазии соединительной ткани составило $9,08 \pm 3,75$; при дефиците коллагеновых волокон I типа и тканевого фибронектина - $14,14 \pm 2,74$; при дефиците коллагеновых волокон III, V типа и тканевого фибронектина - $13,8 \pm 2,27$. Проводя корреляционный анализ, нами выявлена корреляционная связь высокой силы между уровнем фибронектина и количеством малых аномалий развития ($r = 0,834$; $p < 0,001$), то есть при увеличении количества малых аномалий развития у пациента уменьшается количество фибронектина в слизистой оболочке сигмовидной кишки при гиперсекреторном варианте СРК. Таким образом, в целом группа детей с гиперсекреторным вариантом СРК на фоне НСТД характеризуется повышенным уровнем стигматизации, а он выше при дефиците фибронектина в слизистой сигмовидной кишки.

Количество стигм дисплазии соединительной ткани при гипосекреторном варианте СРК у детей с НСТД составило $13,6 \pm 1,6$, в группе контроля $2,72 \pm 1,53$ ($p < 0,05$).

Сочетание большого количества стигм дисплазии соединительной ткани с отклонениями в синтезе компонентов экстрацеллюлярного матрикса в слизистой оболочке сигмовидной кишки при НСТД с большей

степенью вероятности является предпосылкой для возникновения функциональных нарушений деятельности кишечника.

ВЫВОДЫ

1. У детей с синдромом раздраженного кишечника на фоне НСТД отмечается сочетание следующих фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани: астенический тип конституции, сколиоз, плоскостопие, гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, легкость образования кровоподтеков, «готическое» небо, неправильный прикус, аномалии строения мягкого неба, деформированные и низко расположенные ушные раковины, третий тип мочки уха, клиндактилия, сандалевидная щель, множественные пигментные пятна.

2. Синдром раздраженного кишечника у детей на фоне НСТД имеет существенные особенности течения: частые обострения заболевания в течение года, появление спонтанных абдоминальных болей, возникающих чаще в вечернее время, перед дефекацией и при задержке стула более 2 суток, наличие нескольких зон пальпаторной абдоминальной боли одновременно.

3. При недифференцированной соединительнотканной дисплазии для детей дошкольного возраста характерен вариант СРК с преобладанием запоров, а для детей подросткового возраста вариант СРК с преобладанием болей и метеоризма.

4. Комплексное морфологическое исследование биоптатов сигмовидной кишки у детей с НСТД подтвердило наличие у детей с СРК на фоне НСТД двух вариантов изменений слизистой оболочки: гипосекреторного (10,3%) и гиперсекреторного (89,7%) с существенным преобладанием последнего.

5. При гиперсекреторной варианте СРК у детей с НСТД при иммуногистохимическом и морфологическом исследовании выявлено три

варианта дефектного синтеза отдельных компонентов экстрацеллюлярного матрикса в слизистой оболочке сигмовидной кишки:

- а) дефицит коллагеновых волокон I и III типа;
- б) дефицит коллагеновых волокон I типа и тканевого фибронектина;
- в) дефицит коллагеновых волокон III, V типа и тканевого фибронектина.

6. При гипосекреторном варианте СРК у детей с НСТД выявлен существенный дефицит коллагеновых волокон I и V типов, а также достоверное повышение содержания тканевого фибронектина и коллагеновых волокон III типа в слизистой оболочке сигмовидной кишки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении гастроэнтерологического обследования детей с СРК необходимо учитывать наличие фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани, как возможных факторов риска развития заболевания.

2. Больных с СРК при наличии НСТД необходимо выделять в отдельную группу диспансерного наблюдения. Характерная для этих пациентов полиорганность поражения требует привлечения к наблюдению невролога, кардиолога, ортопеда, психотерапевта и генетика.

3. Алгоритм обследования детей с НСТД при подозрении на СРК должен включать комплексное клинико-лабораторное и эндоскопическое исследование с обязательным морфометрическим исследованием слизистой оболочки кишечника.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Москович, Г.И. Клинико-инструментальные особенности хронических запоров у детей / **Г.И. Москович**, Л.А. Дулькин // Актуальные проблемы медицинской науки, технологий и

- профессионального образования: материалы V Уральской научно-практической конференции. – Вып.5. – Челябинск, 2003. - С.60-65.
2. Морфологические особенности слизистой оболочки сигмовидной кишки у детей с синдромом раздраженного кишечника на фоне дисплазии соединительной ткани / **Г.И. Москович**, Р.У. Гениатулин, Л.А. Дулькин Л.А. [и др.] // Ремедиум. Приволжье. Гастроэнтерология: Специальный выпуск для врачей. - 2006. - №4. – С. 132-134.
 3. Москович, Г.И. Клинические особенности функциональных заболеваний кишечника у детей на фоне синдрома соединительнотканной дисплазии / **Г.И. Москович** // Тезисы VII съезда Научного общества гастроэнтерологов России, посвященных 40-летию Всесоюзного научно-исследовательского института гастроэнтерологии - Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии, Москва 20-23 марта 2007г. – М.: Анахарсис, 2007. – С. 402-403.
 4. Клинико-морфологические особенности патологии желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом недифференцированной соединительнотканной дисплазии / **Г.И. Москович**, О.П. Рабина, Н.И. Вагнер [и др.] // Новые технологии в здравоохранении: сб. науч. тр. – Вып. VI. –Челябинск, 2007. –С.200-201.
 5. Патология желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани / **Г.И. Москович**, О.П. Рабина, О.И. Самарин [и др.] // Сборник материалов XII конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2008. –С.230.
 6. Москович, Г.И. Клинико-морфологические особенности кишечника у детей на фоне недифференцированной соединительнотканной дисплазии / **Г.И. Москович**, Л.А. Дулькин, Р.У. Гениатулин // Вопросы практической педиатрии. - 2008. – Т. 3, №1. – С.19-25.

7. Клинико-морфологические особенности патологии желудочно-кишечного тракта у детей с недифференцированной соединительнотканной дисплазией / **Г.И. Москович**, О.П. Рабина, Н.И. Вагнер [и др.] // Новые технологии в здравоохранении: сб. науч. тр. – Вып. VII. – Челябинск, 2008. – С.166.
8. Москович, Г.И. Клинические проявления недифференцированной соединительнотканной дисплазии при функциональных заболеваниях кишечника у детей / **Г.И. Москович**, О.П. Рабина, Е.И. Саблина [и др.] // Актуальные проблемы охраны здоровья населения Челябинской области: материалы VI съезда врачей Челябинской области, посвященного 75-летию Челябинской области: сб. науч. тр. – Челябинск: Изд-во ЧГМА, 2008. - С. 212-213.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|--------|---|
| ГЭРБ | гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь |
| ДСТ | дисплазия соединительной ткани |
| ЖКТ | желудочно-кишечный тракт |
| НСТД | недифференцированная соединительнотканная дисплазия |
| ПМК | пролапс митрального клапана |
| РРС | ректосигмоскопия |
| СРК | синдром раздраженного кишечника |
| УЗИ | ультразвуковое исследование |
| ЭХО-КГ | эхокардиографическое исследование |