

© З. В. Нестеренко, 2016
УДК [616.34-07:612.75-007.17]-053.2

З. В. Нестеренко

ДОКТ. МЕД. НАУК

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Современные аспекты диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей с проявлениями дисплазии соединительной ткани

В статье изложены современные взгляды на проблему заболеваний пищеварительного тракта у детей с проявлениями дисплазии соединительной ткани. Вездесущность и высокая значимость соединительной ткани в структурообразовании и функции органов и систем растущего организма у детей при соединительнотканной несостоятельности приводит к полиморфизму симптомов, торпидному течению, низкой эффективности лечения, ранней хронификации заболеваний, формированию осложнений, ухудшая прогноз болезни и качество жизни пациентов. Приведены литературные данные, где рассмотрены различные варианты объяснений этого феномена.

Ключевые слова: *хронический гастродуоденит, гастроэзофагеальный рефлюкс, цекоилеальный рефлюкс, дисплазия соединительной ткани*

Уровень распространенности болезней пищеварительного тракта за последнее время не только остается высоким, но и продолжает расти. По данным официальной статистики, частота гастроэнтерологической патологии в Российской Федерации за последнее время составляет 140 случаев на 1 000 детского населения и занимает 2-е место в структуре общей заболеваемости [1, 2].

Согласно работам многих специалистов, существенную роль в возникновении патологии желудочно-кишечного тракта играет дисплазия соединительной ткани — генетически и нутрициально детерминированное состояние, обусловленное нарушениями метаболизма соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах и характеризующееся аномалиями структуры компонентов внеклеточного матрикса, с прогрессивными морфофункциональными изменениями различных систем и органов [1–4]. Она не является заболеванием, это состояние, в основе которого лежит ответная реакция организма на воздействие различных неблагоприятных факторов.

Нарушенное в результате воздействия неблагоприятных факторов, генетических мутаций состояние соединительной ткани ведет к нару-

шению ее функций, что может способствовать развитию заболеваний, так как изменяются функции и других тканей из-за дистрофии (белковой, жировой), снижения иммунной реактивности с последующим развитием аллергических, аутоиммунных реакций. Извращение практически всех функций соединительной ткани на фоне изменения адаптивных возможностей организма ведет к формированию разнообразных клинических вариантов проявления соединительнотканной недостаточности.

Неадекватная регенерация микроциркуляторного русла на фоне общих и местных нарушений регуляторных систем синтеза и метаболизма коллагена способствует развитию склерозирования паренхимы органов, изменению регенеративной способности соединительной ткани, хронизации дистрофических, атрофических, деструктивных процессов. Соединительная ткань и микроциркуляторное русло представляют единую обменно-транспортную среду, в связи с чем нарушения крово- и лимфообращения сопровождаются огромным числом синдромов и симптомов с развитием интерстициального отека и постепенным формированием фиброза. Таким образом, создаются предпосылки для развития дисфункции органов и систем в целом с разнообразными клиническими проявлениями. Недооценка значимости дисплазии соединительной ткани ведет к несвоевременной диагностике прогностически важных состояний, неполноценности профилактических мер, существенному

Зоя Васильевна Нестеренко
e-mail: zovas@mail.ru

ущербу состояния здоровья значительной части популяции [1].

У детей с гастроэнтерологическими заболеваниями признаки дисплазии соединительной ткани отмечают в 30–72 %. С последней ассоциируются такие заболевания пищеварительной системы, как недостаточность кардии, гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы, гастроптоз, перегибы и деформация желчного пузыря, долихосигма, мегаколон и др. Существенную роль в формировании болезней гастроинтестинальной сферы играют генетические факторы, связанные с мутацией генов, вариабельной экспрессивностью одного из них, а также воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у матери, кишечный дисбиоз [1, 2].

Среди болезней органов пищеварения особое место занимает гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся определенными пищеводными и внепищеводными клиническими проявлениями и разнообразными морфологическими изменениями слизистой оболочки пищевода вследствие ретроградного заброса в него желудочного или желудочно-кишечного содержимого. ГЭРБ — многофакторное заболевание, непосредственной причиной которого является ГЭР [1, 2, 4–6].

Важным фактором для предотвращения рефлюкса является работа сфинктеров. Мышцы сфинктера нижней части пищевода находятся в активном состоянии большую часть времени. Но при несостоятельности соединительной ткани избыточная и длительная расслабленность мышц сфинктера приводит к забросу в пищевод желудочного содержимого.

Впервые этот феномен был описан Н. Quinke в 1879 г., но только в последнее время ГЭРБ уделяется большое внимание, что связано как с высокой распространенностью этого патологического состояния, так и с затруднениями в диагностике, отсутствием лечения, формированием осложнений [1].

Различают две формы рефлюкса:

1) физиологический (понятие, имеющее, в основном, теоретическое значение): а) встречается у абсолютно здоровых людей любого возраста; б) отмечается чаще после приема пищи; в) характеризуется невысокой частотой (не более 20–30 эпизодов в день) и незначительной длительностью (не более 20 с); г) не имеет клинических эквивалентов; д) не приводит к формированию рефлюкс-эзофагита;

2) патологический (основа формирования ГЭРБ): а) встречается в любое время суток; б) часто не зависит от приема пищи; в) характеризуется высокой частотой (более 50 эпизодов в день); г) ведет к повреждению слизистой оболочки пищевода разной степени выраженности с возможным формированием пищеводных и внепищеводных проявлений; выделяют:

- кислотный рефлюкс — снижение pH в пищеводе до 4 и менее вследствие попадания в него, преимущественно, кислого желудочного содержимого (с экспозицией рефлюктата более 5 мин); главные повреждающие агенты — пепсин и соляная кислота желудка;

- щелочной рефлюкс — повышение pH в пищеводе до уровня $>7,5$ при попадании в его полость, преимущественно, дуоденального содержимого (но также и желудочного); главные повреждающие агенты — компоненты желчи (желчные кислоты, лизолецитин) и панкреатического сока (панкреатические ферменты).

ГЭРБ и заболевания пищевода диагностируют все чаще. Актуальность проблемы, связана, прежде всего, с ухудшением качества жизни при ГЭРБ. Вовлечение гастроинтестинального тракта при заболеваниях соединительной ткани выявляется намного чаще, чем клиническая симптоматика.

Частота выявления рефлюкс-эзофагита у детей с заболеваниями пищеварительной системы составляет, по данным разных авторов, 8,7–17 % [1, 2].

Пищеводные (эзофагеальные) симптомы:

- изжога;
- регургитация;
- симптом «мокрого пятна»;
- отрыжка воздухом, кислым, горьким;
- одинофагия;
- дисфагия.

Внепищеводные (экстраэзофагеальные) симптомы представлены жалобами, свидетельствующими о вовлечении в процесс бронхолегочной системы, ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы, зубной эмали. Следствием ГЭРБ может быть также нарушение сна.

К оториноларингологическим симптомам относят: постоянное покашливание, «застревание» пищи в глотке или чувство «комка» в горле, развивающиеся вследствие повышения давления в верхних отделах пищевода, чувство першения и охриплости голоса, боли в ухе.

К ГЭР-ассоциированным кардиоваскулярным проявлениям принято относить аритмии вследствие эзофагокардиального рефлекса.

ГЭР-ассоциированные респираторные нарушения подразделяют на две группы: «верхние» (апноэ, стридор, ларингит) и «нижние» (синдром бронхиальной обструкции, бронхиальная астма). Симптоматику, присущую этим состояниям, в англоязычной литературе характеризует специальный термин — RARS (reflux-associated respiratory syndrome).

Диагностику проводят с учетом:

- клинико-anamnestической картины;
- данных суточной *pH*-метрии;
- внутрипищеводной импедансометрии;
- эзофагогастродуоденоскопии;
- УЗИ органов брюшной полости;
- желудочно-пищеводной сцинтиграфии.

Гистологическая картина рефлюкс-эзофagита характеризуется гиперплазией эпителия в виде утолщения слоя базальных клеток и удлинения сосочков. Также выявляют инфильтрацию лимфоцитами и плазматическими клетками, полнокровие сосудов подслизистого слоя [1, 2].

Наиболее частой зоной поражения пищеварительного тракта у детей является гастродуоденальная зона, патология в которой выявляется врачами-гастроэнтерологами в 60–65 % случаев. В структуре этой патологии у пациентов среднего и младшего школьного возраста преобладает хронический гастродуоденит. За последнее время отмечается появление особенностей клинического проявления хронического гастродуоденита у детей: более ранний дебют, упорный характер течения болезни при отсутствии яркой клинической картины; у другой части детей отмечается более манифестный характер гастродуоденальной патологии.

По данным ряда авторов, гастроэнтерологическая патология у детей с соединительнотканной дисплазией встречается в 69,7 % случаев [2]. Считается, что дети с дисплазией в большей степени подвержены развитию воспалительных заболеваний гастродуоденальной зоны, в том числе эрозивно-язвенных процессов.

При обследовании детей с хроническим гастродуоденитом и проявлениями дисплазии соединительной ткани отмечено длительное торпидное течение с выраженным абдоминальным синдромом, тошнотой и сниженным аппетитом. Морфологические изменения гастродуоденальной зоны характеризовались гипертрофическими, эрозивными и язвенными изменениями. В биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки были зафиксированы явные признаки деструкции соединительной ткани в виде накопления гликозаминогликанов, изменения фор-

мы эластиновых волокон, а также скудная эозинофильная инфильтрация и гиалиноз сосудов. Репаративные процессы у этих пациентов отличались преимущественным образованием коллагена 3-го типа с развитием липоматоза собственной пластинки и атрофии слизистой оболочки. В связи с развивающейся деструкцией соединительной ткани выявлены антитела к коллагену, эластину, тканям тонкой и толстой кишки, печени.

При гистологических исследованиях чаще отмечают различные степени воспаления эпителия пищевода, реже — воспалительно-дистрофические изменения, еще реже — метаплазию и дисплазию эпителия. Сочетание дисплазии пищевода и дисплазии эпителия с метаплазией желудочного и кишечного эпителия характерно для пищевода Баррета [1–3, 6].

Следует отметить, что при коллагенопатии нарушается структура коллагена 1, входящего в состав слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. При хроническом гастродуодените у детей-носителей аллеля *s* как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии на фоне дисплазии отмечают развитие выраженного фиброза [5].

Хронический гастродуоденит на фоне дисплазии соединительной ткани сердца сочетался с фенотипическими признаками со стороны костно-суставной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем, а также с дискинезией желчевыводящих путей и деформацией и/или аномалией желчного пузыря, ГЭРБ, мегаколонном, колоптозом [1, 2, 4, 6, 7].

У детей с гастродуоденитом отмечают высокую распространенность моторных нарушений кардиального сфинктера и сфинктера Одди. Дисфункция кардиального сфинктера протекает, в основном, по типу недостаточности, способствуя развитию рефлюкс-эзофagита, дисфункция сфинктера Одди — преимущественно, по типу спазма, провоцируя развитие реактивного панкреатита [4].

Склонность к деструктивным процессам в пищеварительном тракте у детей на фоне дисплазии соединительной ткани отмечена в нескольких работах [1, 2, 6, 7]. По данным одних авторов, эрозии в желудке и двенадцатиперстной кишке встречались у 34–47 % детей с хроническим гастродуоденитом и дисплазией, по данным других — у 88,7 % больных. Течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с выраженными эрозивными поражениями пищевода наблюдали, в основном, при костно-суставных проявлениях дисплазии. При хроническом

воспалении слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с дисплазией соединительной ткани нарушение стабильности клеточной мембраны, вероятно, приводит к образованию эрозий [1, 2, 4, 6, 7].

У детей с эрозивным гастродуоденитом в сочетании с дисплазией соединительной ткани имеет место снижение регенераторной способности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в связи с дисбалансом соотношения липопротеидов и холестерина, обеспечивающих стабильность клеточных мембран, с недостатком сиаловых и сульфатированных муцинов, что в совокупности создает условия для защиты слизистой оболочки [8].

Актуальной проблемой дисплазии являются нарушения системы гемостаза. У $2/3$ больных с дисплазией имела место активация коагуляционного звена гемостаза в виде гиперкоагуляции и тромбинемии. Так, геморрагический синдром служит одним из проявлений мезенхимальных аномалий [8]. При этом изменения касаются как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза. Тромбоцитарные дисфункции — неотъемлемая составная часть симптомокомплекса геморрагической мезенхимальной дисплазии. В последние годы внимание исследователей все чаще обращается на нарушение микроциркуляции в патогенезе эрозивных поражений желудка.

До настоящего времени остается мало изученной роль патологии гемостаза в патогенезе заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта при дисплазии соединительной ткани. Большое значение приобретает проблема рецидивирования [2, 8].

В элементном составе волос у детей-диспластиков с гастродуоденальной патологией был

обнаружен разнонаправленный полиэлементный дисбаланс: дефицит кремния, селена, калия, кальция, цинка, магния, меди и марганца, накопление мышьяка и никеля [1].

Нередко причиной абдоминальных болей у детей с дисплазией соединительной ткани является цекоилеальный рефлюкс. Причиной этого феномена является нарушение закрытия илеоцекального клапана при приеме пищи у пациентов с дисплазией. В результате, возникает кишечный стаз, спазм в этой области, впоследствии — избыточная контаминация терминальной части подвздошной кишки, выражающаяся в клинической картине болевых синдромом. Ответом на хроническое воспаление стенки кишки являются мезаденит и мезентерит, которые сопровождаются локализованным болевым синдромом в правой подвздошной области. Особенностью болевого синдрома при цекоилеальном рефлюксе является выраженная длительность и медленная реакция на спазмолитические средства [9, 10].

Таким образом, проведенные исследования показали, что заболевания пищеварительного тракта в условиях неполноценности соединительной ткани имеют определенные особенности. Они характеризуются ранним началом, длительным течением, более выраженными нарушениями моторики и поражениями слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, илеоцекальной области (рефлюксная болезнь) на макро- и микроскопическом уровне (в том числе, полиэтиологичные эрозивно-язвенные, фиброзные изменения слизистой оболочки) с вовлечением в патологический процесс нескольких органов и систем, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани.

Литература

1. Иванова И. И., Гнусаев С. Ф., Апенченко Ю. С. и др. Особенности проявлений заболеваний пищевода у детей с дисплазией соединительной ткани // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2012. № 11. С. 50–55.
2. Приворотский В. Ф., Луппова Н. Е., Бельмер С. В. и др. Рабочий протокол диагностики и лечения гастроэзофагеально-рефлюксной болезни у детей // *Вопр. дет. диетол*. 2015. № 1. С. 70–74; № 2. С. 52–56.
3. *Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения: Проект Российских рекомендаций* // *Педиатрия*. 2014. Т. 93. № 5. С. 38.
4. Якубовская О. Г. Клинико-морфологическая характеристика хронического гастродуоденита у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца: Автореф. дис. канд. мед наук. Ставрополь, 2008.
5. Кузьмина Д. А., Москаленко М. В., Костик М. М. и др. Ассоциация генотипов COALLAL с развитием фиброза в слизистой оболочке желудка при хроническом гастродуодените и сопутствующем кардиесе у детей // *Клин. лаб. консилиум*. 2010. Т. 2–3. № 33–34. С. 159.
6. Николаева О. В., Ермолаев М. Н. Гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь у детей с дисплазией соединительной ткани // *Здоровье ребенка*. 20018. № 1. С. 38–42.

7. Новикова В. П., Листопадова А. П., Демченкова О. А. Особенности хронического гастродуоденита при сопутствующей недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Практич. мед. 2012. № 7-1 (63). С. 70.
8. Смирнова Е. В. Состояние системы гемостаза и особенности клинического течения хронического гастродуоденита у детей с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. канд. мед наук. М., 2007.
9. Азаров В. Ф. О возможных причинах цекоилеального рефлюкса у детей // В сб.: Материалы конференции «Актуальные вопросы эндоскопии». СПб., 2015.
10. Мухин В. И., Федоров И. В. Дифференциальная диагностика цекоилеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника // Казан. мед. журн. 20018. № 3. С. 247–251.

Z. V. Nesterenko

State Pediatric Medical University, St. Petersburg

Modern aspects of diagnosis gastrointestinal disease in children with manifestations of connective tissue dysplasia

The article presents modern views on the problem of the digestive tract diseases in children with manifestations of connective tissue dysplasia. Ubiquity and high importance of connective tissue structure formation and function of organs and body systems of growing children with connective insolvency polymorphism leads to the symptoms, torpid course, the low efficiency of treatment, early disease chronification, the formation of complications, worsening the prognosis of the disease, patients' quality of life. The literature data are given where requested to consider various options for an explanation of this phenomenon.

Keywords: *chronic gastroduodenitis, gastroesophageal reflux disease, reflux cecoiliacus, connective tissue dysplasia*

Приглашаем Вас принять участие в VI научно-практической конференции СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДЕТСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ. АПОСТОЛОВСКИЕ ЧТЕНИЯ.

22–23 сентября 2016 г. (четверг-пятница) 9.30–17.30

Санкт-Петербург, «ПетроКонгресс»

(ст. м. «Чкаловская», Лодейнопольская ул., д. 5)

Основные программные вопросы конференции:

1. Неинвазивные и скрининговые методы диагностики в детской гастроэнтерологии
2. Гастроэнтерологические проблемы неонатологии
3. Пищевая аллергия
4. Микрофлора ЖКТ у детей
5. Гастро- и гепатотоксичность фармакологических препаратов в педиатрической практике.
6. Новые протоколы диагностики и лечения гастроэнтерологических заболеваний у детей.
7. Функциональные заболевания ЖКТ у детей раннего возраста.
8. Хирургическая гастроэнтерология
9. Алиментарно зависимые заболевания у детей
10. Ожирение у детей
11. Белково-калорийная недостаточность у детей

За дополнительной информацией обращаться в Оргкомитет конференции:

ООО «ДискавериМед», Издательский дом «Терра Медика»

Елена Викторовна Прижевой: тел./ф. (812) 274-08-62, 327-76-22

e-mail: expo@discoverymed.ru http://www.terramedica.spb.ru