

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ ЭЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ И ФЕНОТИПАХ У МУЖЧИН ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА

Кафедра военно-полевой терапии военно-медицинского факультета
в УО «БГМУ»,¹

ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский
центр Вооруженных Сил Республики Беларусь»²

Комплексно обследовано 303 больных мужчин в возрасте от 19 до 25 лет с дуоденальной язвой и различными вариантами хронического эзофагогастродуоденита, ассоциированными с наследственными нарушениями соединительной ткани. Представлена подробная клиническая характеристика атипичного течения (до 60%) заболеваний при определенных диспластических синдромах и фенотипах. Утрата типичных характеристик болевого синдрома, частые кишечно-дискинетический вариант течения и признаки билиарной дисфункции, нарушения эзофагогастродуоденальной моторики с формированием ГЭРБ, диктуют необходимость прицельного внимания к пациентам с признаками соединительнотканной дисплазии и ранним скринингом эзофагогастродуоденальных заболеваний.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, диспластические синдромы и фенотипы, дуоденальная язва, хронический гастрит, билиарная дисфункция, желудочная и кишечная диспепсия.

A.S. Rudoy, I.P. Rautski

CLINICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC ESOPHAGOGASTRODUODENAL DISEASES AT CERTAIN DYSPLASTIC SYNDROMES AND PHENOTYPES OF CONSCRIPT

We comprehensive examined 303 patients with duodenal ulcer and different forms of chronic esophagogastrroduodenitis which were associated with certain dysplastic syndromes and phenotypes at the age of 19 to 25 years. The detailed clinical characteristic of an atypical clinical course (to 60 %) is presented at patients with defined dysplastic syndromes and phenotype. Loss of typical characteristics of a painful syndrome, frequent intestinally-dyskinetic a variant of a clinical course and signs biliary dysfunction, infringements esophagogastrroduodenal a motility with formation gastroesophageal reflux, dictate necessity and to attending up patients with signs disorders of connective tissue with early screening esophagogastrroduodenal diseases

Key words: heritable disorders of connective tissue, dysplastic syndromes and phenotypes, duodenal ulcer, chronic gastritis, biliary dysfunction, gastric and intestinal indigestion.

В начале 80-х годов, предложенный Р. Beighton термин «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ) приобрел широкую распространенность в русской медицинской литературе для обозначения «стертых» форм соединительнотканых аномалий (малые стигмы дисэмбриогенеза, лицевые дизморфии, гипермобильность суставов, кифосколиоз, плоскостопие, висцероптозы и пр.), которые не укладывались в согласованные международные алгоритмы диагностики ряда моногенных наследственных нарушений соединительных тканей (ННСТ) (синдрома Марфана, Элерса-Данло и др.). В дальнейшем на протяжении двух прошедших десятилетий разобщенность внешних и/или висцеральных признаков дисморфогенеза соединительной ткани и несовершенство классификационных подходов ДСТ из-за трудностей проведения молекулярно-генетических исследований ННСТ, привело к получению неоднородных данных по изучению указанных и ассоциированных, в том числе, гастроэнтерологических заболеваний. С целью единого понимания

проблемы в структуре таких «недифференцированных» ДСТ с 2009 года оправданно стали выделять диспластические синдромы и фенотипы (ДСиФ), сгруппированные в сходные по внешним и/или висцеральным признакам ННСТ. Это позволило выделить особенности, унифицировать подходы в диагностике ДСТ, сделать сравнимыми, получаемыми различными исследователями, научные данные и придать клиническую самостоятельность очерченным заболеваниям. Однако специфичность эзофагогастродуоденальной патологии как диспластикозависимых проявлений с учетом ДСиФ в литературе остается малоизученной. Вместе с тем, высокая степень коллагенизации, врожденные формообразующие аномалии органов пищеварения предопределяют вовлечение их в диспластикозависимый процесс с формированием структурных и функциональных нарушений до 70% у взрослого контингента [1]. Согласно исследованиям ряда авторов, при семейном характере наблюдений за лицами с ННСТ частота заболеваний ЖКТ выходит на второе место

после заболелания ЦНС [2]. Полигенно-мультифакториальная природа ДСТ, ведущая к клиническому полиморфизму от субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии с прогрессивным течением [5, 7] закономерно служит фактором риска моторно-тонических нарушений, особенно проксимальных отделов пищеварительного тракта в сравнении с популяционными показателями [4, 8]. При этом вовлечение гастроинтестинального тракта со склонностью к рецидивирующим и хроническим воспалительным заболеваниям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при ДСТ выявляется намного чаще, чем клиническая симптоматика [9].

Материал и методы

В результате простого одномоментного исследования обследовано 303 пациента (все мужчины, средний возраст $22 \pm 2,5$ лет) с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), различными вариантами хронического гастродуоденита (ХГД) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), ассоциированными с ННСТ. На основании определенных ДСиФ были сформированы две подгруппы сравнения: 1-я с маловыраженными (с повышенной диспластической стигматизацией и изолированным пролапсом митрального клапана (ПМК)) и 2-я подгруппа с выраженными (тяжелыми) проявлениями ННСТ (с первичным пролапсом митрального клапана, марфано-, элерсданлоподобным, неклассифицированным и гипермобильным фенотипами). Группу, объединявшую пациентов с минимальной частотой клинических проявлений дисплазии (1 – 2 фена), не превышающих таковую в популяции, использовали как контрольную. Алгоритм деления классифицируемых ДСиФ заимствован из Национальных российских рекомендаций «Наследственные нарушения соединительной ткани» [5]. Использовались фены, включенные в рекомендации по диагностике основных ННСТ (Гентские критерии диагностики синдрома Марфана (2010 г.), Вилльфаншскую классификацию синдрома Элерса-Данло (1998 г.), диагностические критерии для доброкачественной формы синдрома гипермобильности суставов по R. Grahame (2000 г.). Мобильность суставов оценивалась по методике P. Beighton и F. Horan (1973 г.). Кроме того, оценивали внешние фены, включающие малые аномалии развития (стигмы дисэмбриогенеза или дисморфогенетические признаки), и внутренние (висцеральные) фены ДСТ. Для установления диагноза ЯБДПК и различных форм ХГД использовались клинико-анамнестические данные, результаты ЭГДФС с прицельной биопсией слизистой оболочки из антрального отдела и тела желудка. В исследовании использовались стандартный пакет программ Correspondence Analysis ППП «Statistica 6.0 for Windows». Рассматривались средние величины, их средние стандартные ошибки и доверительный 95% интервал. Достоверность различий оценивалась по t-критерию Стьюдента. При малом числе наблюдений проверку гипотезы о равенстве двух средних проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни или критерия

различия (сравнении) относительных величин частот наблюдений в независимых выборках применяли метод максимального правдоподобия, медианный тест, анализ вариаций (ANOVA) по Краскелу-Уолису с использованием критерия согласия- χ^2 критерий Пирсона.

Результаты и обсуждение

Анализ факторов риска показал, что наследственный анамнез язвенной болезни у пациентов с признаками ДСТ встречался не чаще, чем в контроле (38,3 – 57,2% против 44,8%). Принимая во внимание то, что у больных с острыми осложнениями ранее обнаружен наименьший вклад наследственного фактора (Голофеевский В.Ю., 1994), можно ожидать более тяжелое течение язвенной болезни при наличии ДСТ, которая также не имеет четкой генетической детерминированности. Напротив, у пациентов с клинической картиной «предязвенного» состояния и повышенной диспластической стигматизацией имелась потенциальная 2-х кратная угроза реализации наследственной отягощенности (32%) в сравнении с выраженными формами ДСТ и контролем (17%; $p < 0,2$).

Длительность «гастритического» анамнеза достоверно увеличивалась при нарастании выраженности ДСТ, совпадая с формирующимся в детстве хроническим гастродуоденитом (в среднем – 3 года в сравнении с 1,5 годами в контроле, $p < 0,05$). Характерными особенностями «предязвенного» состояния и язвенной болезни явилась отчетливая тенденция к нарастанию частоты стрессовых ситуаций, предшествующих госпитализации, психических факторов, совпадающих с выраженным болевым синдромом и формированием язвенных поражений на фоне ДСТ (50 – 53% и 30 – 40% против 17 – 32%). Особенностью больных с ДСТ также явилось значимое ($\chi^2=5,2$; $p < 0,02$) нарастание частоты рецидивирующего течения дуоденальной язвы (40 – 42% против 17,5% в контроле). Оценка сроков рубцевания язв выявила их большую продолжительность у пациентов с ДСТ ($18,8 \pm 2,6$ дней по сравнению с $16,6 \pm 3,1$ днями в группе контроля, $p > 0,1$).

Совокупность болевого и диспепсического синдрома имели существенную прогностическую ценность неблагоприятного варианта течения язвенной болезни на фоне ДСТ. Болевой синдром в группе контроля по времени и связи с приемом пищи соответствовал классическим проявлениям язвенной болезни. В контроле имелась тенденция к ночной и тощакковой боли (до 57%; $p < 0,07$ и 84%; $p > 0,1$), физиологически связанной с ваготонией и кислотной гиперпродукцией, тогда как во 2-й группе на фоне преобладания симпатикотонии ($p < 0,05$) боли чаще возникали вскоре после приема пищи (32%; $R=0,2$; $p < 0,05$), в течение 2-3 последующих часов (55%) в сравнении с контролем (8% и 31%), отличаясь длительностью и эмоциональной окраской (80%; $\tau=0,3$; $p < 0,01$). Это характеризует «стирание» типичных особенностей рецидива язвенной болезни при ДСТ. Выраженность болевого синдрома при ДСТ прини-

мала оттенок ноющих болей, чаще тупого характера (53% против 48%), тогда как в группе контроля – чаще острая (резкая, приступообразная – 60% против 43,3%; $p > 0,2$). Сравнение частоты «атипичного» болевого синдрома (иррадиация или локализация вне эпигастрия, потеря связи с приемом пищи, отсутствие суточной динамики) показало ее различия с контролем (до 60% у больных с ДСТ, в контроле 20%; $\chi^2=11,3$; $p < 0,01$), особенно при гипермобильном фенотипе и изолированном ПМК (до 66%; $\phi=0,4$; $p < 0,05$). Представляется важным клинический параллелизм дисфункции билиарного тракта в виде рефлюксов и дискинезий желчного пузыря (до 70 – 90%) при ДСТ [2]. и язвенной болезни. Билиарная дисфункция при ДСТ проявляется симптомами боли в правом подреберье (до 20%), а у больных с первичным и изолированным ПМК – до 37 – 25% ($\chi^2=12,6$; $p < 0,04$). Отсутствие типичного «язвенного» болевого синдрома или неопределенный абдоминальный дискомфорт в 9 – 10% случаев при сопутствующей ДСТ (при гипермобильном фенотипе в 13,3% случаев) наблюдались при хроническом течении ЯБДПК (в контроле 3,8%), выявленной случайно при ЭГДФС. Считается, что бессимптомное течение язвенной болезни может достигать до 30% [6]. *Можно полагать, «язвенные» особенности боли у лиц с проявлениями ДСТ утрачивают свою яркость и выраженность, что может маскировать язвенную болезнь и приводить к ее несвоевременной диагностике.*

Другим ведущим клиническим проявлением был диспепсический синдром (90,2%), а наиболее частыми проявлениями его были изжога (до 63%) и отрыжка воздухом (43%), отражающие недостаточность нижнего сфинктера пищевода с гастроэзофагеальными рефлюксами. Частота этого синдрома при язвенной болезни достоверно нарастала при выраженной ДСТ ($\gamma=0,27$; $p < 0,03$ и $\gamma=0,4$; $p < 0,001$).

Полученные данные подтверждают преобладание в клинике язвенной болезни у лиц подросткового и юношеского возраста диспепсических жалоб, особенно изжоги (до 80%), над болевым синдромом с нарастанием частоты ГЭРБ, особенно в популяции с высокой распространенностью *H. pylori* [3, 10]. Таким образом, были получены достоверные данные о связи выраженности ДСТ с нарастанием частоты такого опорного симптома ГЭРБ как изжога, снижение качества жизни при которой сопоставимо с пациентами, имеющими даже эрозивную ГЭРБ [6]. В целом, встречаемость диспепсических жалоб была вариабельной и достоверно нарастала при диспластических фенотипах (при первичном ПМК в 100% случаев) в сравнении с контролем (80%). Эндоскопические признаки нарушений гастродуоденальной моторики совпадали с появлением чувства тяжести и переполнения в эпигастрии после еды у больных с ДСТ ($p > 0,1$). Следует заметить, что у больных с первичным ПМК частота раннего насыщения встречалась в 71%, чувство тяжести, вздутия и переполнения желудка – в 85%, рвота с предшествующей тошнотой – в 50% (в группе контроля – в 32%

и 36% и 25% случаев соответственно). На фоне ДСТ закономерно нарастала частота симптомов кишечной диспепсии, таких как метеоризм (34 – 41%), диарея (15 – 19%), тенденция к задержке стула (12 – 15%). При этом у больных с первичным ПМК и при повышенной диспластической стигматизации частота нарушения стула в виде диареи (46%; $\phi=0,67$ и 24%; $\phi=0,44$) превышала таковую в контроле (3,9%; $\chi^2=7,2$; $p < 0,01$).

При анализе болевого синдрома у пациентов с хроническим и эрозивным гастродуоденитом при наличии ДСТ частота его была достаточно высокой (58,1 – 63,6%; $p < 0,05$) в виде диффузной боли (21,1 – 32,43%; $\chi^2=8,1$, $p < 0,03$), тупых болей в правом подреберье (10,5 – 15,1%; $p < 0,06$) в сравнении с контролем (25,5%; 5% и 0% случаев). Иррадиация боли отмечена у больных с ДСТ в 6,9 – 13,2% ($p > 0,18$), но без типичной характеристики. В контроле боли были ограничены эпигастрием и левым подреберьем (15%), не имели иррадиации и отчетливой связи с приемом пищи, с тенденцией к появлению ночью (15%). Постоянные, тупые и распирающие боли отмечены в 1/3 случаев у больных с ДСТ (39 – 34,3%) в отличие от контроля (10,0%; $p < 0,04$). *В целом, случаи безболевого, кишечно-дискинетического варианта течения, а также преобладание в клинической картине диспепсического синдрома, характерного для ГЭРБ и дисфункциональных расстройств билиарного тракта, характеризовали течение язвенной болезни на фоне ассоциированной ДСТ как атипичное примерно в 60% случаев.*

У больных с хроническими гастритами, в отличие от язвенной болезни, ведущим был диспепсический синдром (90,2%). На фоне ДСТ нарастала частота желудочной диспепсии (80 – 91%; $p < 0,001$), увеличивалась частота симптомов ГЭРБ (52 – 74%; $p < 0,03$) и билиарной дисфункции (24-28%; $p < 0,05$) в сравнении с контролем (30%, 25% и 5% соответственно). Тяжесть и дискомфорт в эпигастрии после еды, отрыжка воздухом, тошнота, снижение аппетита, как проявления дисмоторных расстройств, чаще наблюдали при неклассифицированном фенотипе и марфаноподобной внешности (от 30% до 63% в сравнении с контролем, 10 – 15%; $p < 0,05$). Следует заметить, что при повышенной диспластической стигматизации частота изжоги достигала 77,7% ($\phi=0,41$; $p < 0,004$), тогда как при марфаноподобном фенотипе и в контроле – не более 25 – 27% случаев. Больные с изолированным и первичным ПМК часто жаловались на горечь во рту, как проявление возможной билиарной дисфункции (до 28 – 44%; $\phi=0,66$; $p < 0,05$), что являлось ярким примером ассоциированной патологии «диспластического» сердца и билиарной системы. Кишечную диспепсию и признаки синдрома малабсорбции (метеоризм, послабления стула и др.) наблюдали у каждого третьего пациента с ДСТ (32 – 37%; $p < 0,05$), особенно при первичном ПМК (до 50%) в сравнении с 5 – 15% в контроле ($p < 0,05$).

Частота атипичных клинических проявлений хронических гастродуоденитов закономерно нараста-

уа у большых с ДСТ (42 – 56%) в сравнении с контролем (5%; $p < 0,001$). При этом наблюдали случаи атипичного (бессимптомного) течения катарально-го эзофагита при марфаноподобной внешности (до 15%) и безболевого формы эрозивной ГЭРБ при гипермобильном и элерсоподобном фенотипах. Таким образом, атипичность клинической симптоматики ЯБДПК и различных вариантов ХГД при ДСиФ, включая частое их сочетание с нарушениями эзофагогастроуденальной моторики и формированием ГЭРБ, диктуют необходимость раннего скринингового выполнения ЭГДФС при наличии признаков ННСТ.

Выводы

1. Клинические особенности ЯБДПК и различных вариантов ХГД на фоне ДСТ характеризуются сочетанием их с частым формированием ГЭРБ и нарушениями эзофагогастроуденальной моторики, нарастанием частоты симптомов желудочной и кишечной диспепсии.

2. Течение заболеваний верхних отделов ЖКТ при определенных ДСиФ можно характеризовать как атипичное в 42 – 56% случаев, характеризующееся безболевым вариантом (при гипермобильном и элерсоподобном фенотипах) или утратой типичных характеристик болевого синдрома (при марфаноподобном и неклассифицированном фенотипах), частым кишечно-дискинетическим вариантом течения и признаками билиарной дисфункции при первичном ПМК (до 28 – 41%).

Литература

1. *Беляева, Е.Л.* Алгоритм диагностики синдрома дисплазии соединительной ткани сердца и ассоциированная с ним

патология эзофагоуденальной зоны: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Л. Беляева. // СПб., 2003. 41 с.

2. *Буланкина, Е.В.* Диагностика и прогноз развития висцеральных нарушений у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Е.В. Буланкина. // Иваново, 2002. 24 с.

3. *Васильев, Ю.В.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в стадии рефлюкс эзофагита: диагностика и терапия / Ю.В. Васильев // Фарматека. 2004. № 13. С.34 – 38.

4. *Гнусаев, С.Ф.* Взаимосвязь гастроэзофагеального рефлюкса и признаков дисплазии соединительной ткани у детей и подростков: пособие для врачей / С.Ф. Гнусаев, Ю.С. Апенченко, Д.Н. Розов. М., 2004. 20 с.

5. *Земцовский, Э.В.* Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации / Э.В. Земцовский [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8, № 6. 24 с. Прил. № 5.

6. *Ивашкин, В.Т.* Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни: пособие для врачей / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, А.К. Баранская [и др.]. М., 2004. 30 с.

7. *Кадурина, Т.И.* Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. // СПб.: Элби – СПб, 2009. 704 с.

8. *Макарова, Т.А.* Фенотипические маркеры и особенности психовегетативного статуса у взрослых с первичными аномалиями желудочно-кишечного тракта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Макарова. Новосибирск, 2000. 20 с.

9. *Шиляев, Р.Р.* Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых // Вопросы современной педиатрии / Р.Р. Шиляев, С.Н. Шальнова. 2003. Т. 2, № 5. С. 61 – 67.

10. *Wu, J.C.Y.* Empirical treatment based on «typical» reflux symptoms inappropriate in population with a high prevalence of *Helicobacter pylori* infection / J.C.Y. Wu, F.K.L. Chan, Y.Y.L. Ching [et al.] // Gastrointest. Endoscrinol. 2001. Vol. 55. P. 461 – 465.

Поступила 06.10.2011 г.