

© ОСИПЕНКО М.Ф., СКАЛИНСКАЯ М.И., ХОЛИН С.И.

УДК 616-018.2-007.17,612.357-008.6

СИНДРОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

М.Ф. Осипенко, М.И. Скалинская, С.И. Холин

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н.,
проф. И.О. Маринкин; кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. –
д.м.н., проф. М.Ф. Осипенко.

***Резюме.** Обследовано 177 пациентов с функциональной патологией билиарного тракта, из них 117 пациентов (66,1%) – с различной степенью выраженности дисплазии соединительной ткани. Выявлено, что синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани взаимосвязан с особенностями функционирования билиарного тракта, предрасполагая к возникновению функциональных нарушений, в частности к различным нарушениям моторной функции. Выявлена ассоциация функциональных нарушений с вегетативной дисфункцией и повышенным личностным уровнем тревожности.*

***Ключевые слова:** синдром дисплазии соединительной ткани, функциональная патология билиарного тракта, желчный пузырь (ЖП), дисфункция сфинктера Одди (ДСО).*

Осипенко Марина Федоровна – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней НГМУ; e-mail: ngma@bk.ru.

Скалинская Мария Игоревна – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней НГМУ; e-mail: mskalinskaya@yahoo.com.

Холин Сергей Иванович – доц. каф. пропедевтики внутренних болезней НГМУ;
e-mail: ngma@bk.ru.

Под функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) понимают комбинацию хронических и возвратных симптомов, которые нельзя объяснить структурными или биохимическими изменениями. В соответствии с международными критериями (Рим III, 2006), функциональные нарушения билиарной системы подразделяются на дисфункцию сфинктера Одди по билиарному типу, по панкреатическому типу и функциональные нарушения желчного пузыря [12,14].

Общими диагностическими критериями являются: обязательное наличие типичной билиарной боли (боль в эпигастрии или правом верхнем квадранте живота, при этом эпизоды боли длятся 30 минут и более), отсутствие болевого синдрома во время ночного сна, боли могут быть интенсивными и нарушать дневную активность пациента, не купируются антацидами, появление эпизодов боли один и более раз за последние 12 месяцев. При функциональных нарушениях обязательным является отсутствие органической патологии, затрагивающей билиарный тракт, верхние отделы ЖКТ.

Билиарный тракт представляет собой сложную систему желчевыведения, высокая коллагенизация которой способствует вовлечению его в патологический процесс при недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). По определению, недифференцированная дисплазия соединительной ткани – это генетически обусловленное нарушение развития в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, что сопровождается различными морфофункциональными нарушениями висцеральных и локомоторных систем с прогрессивным течением [1,6].

Недифференцированные дисплазии соединительной ткани – нозологически самостоятельный синдром мультифакториальной природы, проявляющийся внешними фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани и

клинически значимой дисфункцией одного или нескольких внутренних органов. НДСТ может быть диагностирована на этапе физикального обследования при комплексной оценке фенотипических маркёров.

Выделяют внешние и висцеральные маркёры, преобладание которых зависит от того, поражение какой соединительной ткани имеет место – плотной или рыхлой. Критическое число внешних фенотипических признаков, позволяющее делать заключение о наличии дисплазии соединительной ткани, колеблется от трех до шести [3]. Строгих общепринятых морфологических и генетических критериев данного синдрома нет.

Актуальность распознавания соединительнотканной дисплазии у гастроэнтерологических больных высока, поскольку: НДСТ имеет высокую распространенность в популяции; органы пищеварения отличаются большой степенью коллагенизации; в современной литературе имеется достаточное количество работ, доказывающих усугубляющую роль дисплазии соединительной ткани в формировании различных видов соматической патологии, во всех случаях отмечается высокая заинтересованность органов желудочно-кишечного тракта [2,5,7,8].

Цель исследования: изучить фенотипические и клинические особенности функциональной патологии билиарного тракта у пациентов с синдромом НДСТ.

Материалы и методы

Обследовано 177 пациентов с функциональной патологией билиарного тракта в возрасте от 16 до 55 лет, средний возраст – $28,2 \pm 0,8$ лет. У 117 пациентов (66,1%) выявлен синдром НДСТ. Функциональная патология билиарного тракта констатировалась после исключения органических заболеваний билиарного тракта и других отделов желудочно-кишечного тракта.

НДСТ верифицировали, основываясь на выявлении сочетания стигм дизэмбриогенеза, фенотипических особенностей (голубые склеры, мягкие ушные раковины), изменения строения опорно-двигательного аппарата, кожи, внутренних органов (добавочные хорды, пролапс митрального клапана,

деформации грудной клетки и др.), в комплексе с морфофункциональными особенностями (избыточная растяжимость кожи, гипермобильность суставов, “диспластическое сердце”, и др.) [9,10]. Диагноз недифференцированной дисплазии соединительной ткани устанавливали при выявлении у пациента более шести фенотипических стигм дизэмбриогенеза [3]. Работа одобрена локальным биоэтическим комитетом, информированное согласие пациентов получено. Статистическая обработка была проведена с применением пакетов программы SPSS 9.0. Использовались критерии Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни. Коэффициент корреляции Спирмана считали значимым при $p < 0,05$. Отношение шансов (OR) с доверительными интервалами рассчитывали по таблицам сопряженности. Доверительные интервалы, приводимые в работе, строились на доверительной вероятности $p = 95\%$.

Результаты и обсуждение

У пациентов с НДСТ (по М.В. Черноруцкому) преобладает астенический тип конституции (OR=5,4; 95% 2,81–10,44 CI; $p = 0,0135$). В структуре висцеральных проявлений дисплазии соединительной ткани в 80% отмечены птозы почек, в 70% деформация желчного пузыря, в 30% поясничная дистопия почек, в 60% пролапс митрального клапана, в 60% добавочные хорды левого желудочка, в 20% удвоение чашечно-лоханочной системы почек.

Из фенотипических проявлений НДСТ выявлялись гипермобильность суставов (OR=7,4; 95% CI 3,17–17,56; $p < 0,01$), кифосколиотическая осанка (OR=4,7; 95% CI 2,4–9,1; $p < 0,01$), тонкая просвечивающая кожа (OR=5,15; 95% CI 2,55–10,44; $p < 0,01$), арахнодактилия (OR=6,1; 95% CI 3,1–12,4; $p < 0,01$), высокое небо (OR=4,22; 95% CI 2,1–8,6; $p < 0,01$), плоскостопие (OR=5,0; 95% CI 2,41–10,38; $p < 0,01$), ассиметричное расположение лопаток (OR=7,9; 95% CI 3,7–16,7; $p < 0,01$). Отмечено, что у пациентов с билиарным типом дисфункции сфинктера Одди значимо чаще встречаются кифосколиотическая осанка (OR=5,1; 95% CI 2,3–11,2; $p < 0,01$); деформация позвоночника (OR=5,87; 95% CI 2,4–14,1; $p < 0,01$); тонкая, просвечивающая кожа (OR=4,3; 95% CI 2,1–9,1; $p < 0,01$).

У пациентов с панкреатическим типом ДСО значимо чаще выявлялись килевидная грудная клетка (OR=3,1;95% CI1,3–7,4; p<0,01), вентральные грыжи (OR=4,1; 95% CI1,5–11,3; p<0,01); высокое небо (OR=2,1;95% CI1,1–4,4; p<0,01).

Болевой синдром был оценен обследованными пациентами от 1 до 3 баллов по шкале Likert. Пациенты с НДСТ статистически значимо чаще оценивают свой болевой синдром как более интенсивный и при билиарном типе дисфункции сфинктера Одди (OR=6,9; 95% CI2,3–20,82; p<0,0001), и при панкреатическом типе (OR=29,3;95% CI3,5–263,4; p<0,00001). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что существует зависимость между выраженностью синдрома НДСТ и интенсивностью боли. Шансы на более интенсивный болевой синдром возрастают по мере усиления выраженности НДСТ (при умеренной выраженности почти в 2 раза, OR=1,93;95% CI 1,14–2,12; p=0,019; при выраженной – в 4 раза, OR=4,3;95% CI 1,9–9,4; p=0,00001).

У обследованных пациентов, при наличии синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани, статистически значимо чаще отмечался синдром диареи и при билиарном типе ДСО (OR=8,24;95% CI 2,73–24,9; p=0,00002), и при панкреатическом (OR=2,52;95% CI 1,67–9,54; p=0,016). Проведенный анализ показал, что частота встречаемости синдрома диареи увеличивается при нарастании числа фенотипических признаков НДСТ.

Так, в группе с умеренно выраженными признаками НДСТ при билиарном типе дисфункции сфинктера Одди синдром диареи отмечается чаще (OR=4,12;95% CI 1,19–14,3;p=0,019), чем у пациентов без дисплазии соединительной ткани. В группе с выраженными признаками НДСТ шанс на симптом диареи возрастает в 13 раз (OR=13,3;95% CI 4,14–42,3;p=0,000001) в сравнении с больными без дисплазии соединительной ткани, и в 3 раза в сравнении с пациентами с умеренными проявлениями дисплазии (OR=3,21;95% CI1,32–7,89;p=0,009). При панкреатическом типе ДСО выявлено статистически значимое преобладание диареи в группе с выраженными проявлениями НДСТ (OR=1,93;95% CI 1,1–3,6; p=0,045).

Всем пациентам, включенным в исследование, для исключения органической патологии не только со стороны билиарного тракта, но и других органов ЖКТ, проводилось разностороннее обследование, в том числе и кишечника (ирригоскопия, фиброколоноскопия). Возможно утверждать, что наличие диареи может быть не следствием органической патологии кишечника, а, скорее, является проявлением функциональных нарушений (синдром раздраженного кишечника (СРК)).

По результатам исследований на больших группах больных, многими авторами был сделан вывод о взаимосвязи патологии билиарного тракта и синдрома раздраженного кишечника, об увеличенном риске в сравнении с основной популяцией появления новых случаев СРК при любого характера билиарной проблеме, в том числе и в анамнезе (OR=2,2;95% CI 1,1-4,6; p=0,03) [13,14].

В недавней работе В.И. Бут-Гусаим (2008) показал, что у пациентов с СРК в 48,8% случаев имеются моторные расстройства билиарного тракта, среди которых преобладают спазм сфинктера Одди и дисфункция желчного пузыря, которые в 56,7% сопровождаются билиарными болями [1,13]. В результате, у пациентов с нарушениями стула и функциональной патологией билиарного тракта, вероятнее всего, речь идет о «синдроме перекреста» функциональной патологии ЖКТ. Если быть более точным – «перекрест» функциональных нарушений билиарного тракта и синдрома раздраженного кишечника.

Функциональные расстройства билиарного тракта, как моторные нарушения, включают в себя как нарушения функционирования сфинктера Одди, так и расстройства деятельности желчного пузыря, при длительном течении нередко действуют как ведущие патогенетические факторы воспаления и являются основой формирования органической патологии [11]. Одним из факторов, влияющим на контрактильную функцию желчного пузыря и согласованность работы билиарного тракта, является состояние соединительной ткани, дефекты компонентов которой, приводят к снижению стабильности, устойчивости и прочности соединительнотканых структур билиарного тракта.

137 пациентов с функциональной патологией билиарного тракта (в возрасте от 18 до 55 лет, средний возраст – $25,9 \pm 0,82$ лет), были включены в исследование по изучению особенностей моторной функции билиарного тракта у лиц с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Проявления НДСТ отмечены у 91 пациента, группу сравнения составили 46 пациентов без признаков соединительнотканной дисплазии.

У всех больных была проведена оценка моторики билиарного тракта и возможных биохимических отклонений в составе желчи (функциональное ультразвуковое исследование с «жирным завтраком», минутированное дуоденальное зондирование с изучением биохимического состава желчи).

По результатам исследования выявлено, что гипомоторная дискинезия желчного пузыря статистически значимо чаще встречается у лиц с наличием синдрома НДСТ, в сравнении с лицами без дисплазии соединительной ткани ($OR=13,2$; 95% CI 5,25–33,2; $p<0,00001$). При выраженных проявлениях НДСТ такое нарушение моторики статистически значимо чаще встречается и по сравнению с лицами без дисплазии соединительной ткани ($OR=20,8$; 95% CI 7,3–58,9; $p=0,0000000009$), и при сравнении с пациентами с умеренными ее проявлениями ($OR=2,6$; 95% CI 1,03–6,52; $p=0,04$).

У пациентов с НДСТ выявлены изменения в биохимическом составе желчи, свидетельствующие о повышении литогенных свойств. Обнаружено статистически значимое снижение холатохолестеринового коэффициента (ХХК) желчи и в группе с умеренной выраженностью дисплазии соединительной ткани ($OR=10,7$; 95% CI 3,65–31,2; $p=0,000004$), и в группе с выраженными проявлениями дисплазии ($OR=16,4$; 95% CI 5,8–46,9; $p=0,00000001$). У пациентов с выраженными проявлениями НДСТ частота сниженных значений холато-холестеринового коэффициента значимо выше, чем при умеренных проявлениях ($OR=1,54$; 95% CI 1,16–3,7; $p=0,034$).

Повышение содержания холестерина в пузырной желчи значимо чаще встречается в группе с наличием НДСТ ($OR=1,6$; 95% CI 2,39–3,85; $p<0,000001$).

При оценке моторной функции желчевыводящих путей с помощью расчета дебита основных компонентов желчи выявлена склонность к гипокинетическим формам моторных нарушений у пациентов с НДСТ. Так, у лиц с дисплазией соединительной ткани статистически значимо ниже показатели суммарного дебита билирубина (OR=3,7; 95%CI 1,06–13,53; p=0,04), значимо ниже суммарный дебит желчи (OR=2,06; 95%CI 1,18–5,77; p=0,008), имеется тенденция к снижению напряжения истечения пузырной желчи (OR=1,9; 95%CI 1,01–4,15; p=0,049).

У пациентов с НДСТ статистически значимо чаще отмечалось сочетание нарушений моторики желчного пузыря по гипотоническому типу с повышенным тонусом сфинктера Одди (OR=7,1; 95% CI 2,9–17,55; p<0,01).

При сопоставлении пациентов с синдромом НДСТ с группой сравнения по тестам, оценивающим качество жизни (SF36), шкалам вегетативной дисфункции, в группе пациентов с функциональной патологией билиарного тракта с синдромом дисплазии соединительной ткани выявлена большая степень выраженности вегетативной дисфункции (41,4/33,5 балла, p=0,001) и уровня тревожности (48,3/42,3 балла, p=0,0001). В то же время у пациентов с функциональной патологией билиарного тракта при наличии НДСТ значимо выше уровень оценки ощущения физической боли (p<0,0001) и выше уровень ролевых ограничений, связанных с физическим функционированием (p<0,0001).

Таким образом, наличие синдрома НДСТ при функциональной патологии билиарного тракта ассоциировано с увеличением интенсивности абдоминального болевого синдрома, в связи с чем, у таких больных значимо выше уровень оценки ощущения физической боли. Выявлена положительная корреляция между интенсивностью боли и выраженностью синдрома дисплазии соединительной ткани. При наличии синдрома НДСТ высока вероятность синдрома «перекреста функциональной патологии»: сочетание дисфункции билиарного тракта и СРК.

При наличии синдрома дисплазии соединительной ткани более часто встречается гипомоторный тип нарушений моторики желчевыводящих путей, что выявляется и при ультразвуковом исследовании желчного пузыря с «жирным завтраком», и при расчете дебита основных компонентов желчи. При наличии синдрома НДСТ значимо чаще выявляется сочетание нарушений моторики желчного пузыря по гипотоническому типу с дисфункцией сфинктера Одди. У пациентов с функциональной патологией билиарного тракта при наличии синдрома дисплазии соединительной ткани выявляется статистически значимое повышение литогенных свойств желчи (повышение содержания холестерина пузырной желчи, снижение холатохолестеринового коэффициента желчи). У пациентов с НДСТ выявлена большая степень вегетативной дисфункции и обнаружен более высокий уровень тревожности.

Следовательно, синдром НДСТ взаимосвязан с особенностями функционирования билиарного тракта, предрасполагая к возникновению функциональных нарушений, ассоциированных с висцеральной гиперчувствительностью, вегетативной дисфункцией и повышенному личностному уровню тревожности.

M.F. Osipenko, M.I. Skalinskaya, S.I. Kholin

Novosibirsk State Medical University

Литература

1. Бут-Гусаим В.И. Состояние билиарного тракта у больных с синдромом раздраженного кишечника: автореф. дис ... канд. мед. наук. - Новосибирск, 2008. - 27 с.
2. Вальцова Е.Д. Особенности течения патологии органов пищеварения у больных с синдромом пролапса митрального клапана: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1998. – 34с.
3. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация). – СПб., 2000г. – 315с.
4. Максимов В. А., Чернышев А. Л., Бунтин С. Е. и соавт. Билиарная недостаточность // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2003. - № 1. - С. 142.
5. Маев И.В., Казюлин А.Н., Вальцова Е.Д. Особенности течения заболеваний органов пищеварения у больных с первичным пролапсом митрального клапана // Клинич. медицина. - 2000. - №1. – С. 22-26.
6. Минушкин О. Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта. Патофизиология, диагностика и лечебные подходы (методические рекомендации). – М., 2002. – 13с.
7. Нечаева Г.И., Лялюкова Е.А., Мекина Н.Н. Патология органов пищеварения у пациентов с дисплазией соединительной ткани // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, №5. – С.76-81.
8. Осипенко М.Ф. Клинико-патогенетическая характеристика аномалий ободочной кишки у взрослых: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Новосибирск, 2001. – 29с.
9. Осипенко М.Ф., Макарова Т.А., Прокофьев С.В. Клинико-статистический анализ дисплазий желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. Гастроэнтерол., гепатологии, колонопроктологии. – 1997. - № 5, приложение № 4. – С. 296-298.
10. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Оценка комплекса внешних фенотипических признаков для выявления малых аномалий сердца // Клинич. медицина. – 2004. – №7. – С. 30-33.

11. Behar J., Corazziari E., Guelrud M. et al. Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders // *Gastroenterology*. – 2006. - №130. – P.1498-1509.
12. Corazziari E., Shaffer E.A., Hogan W.J. et al. Functional Disorders of the Biliary Tract and the Pancreas // *Rome II. The Functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis, Pathophysiology and Treatment, Second Edition, 1999.* – 759p.
13. McKee D.P., Quigley E.M. Intestinal motility in irritable bowel syndrome: is IBS a motility disorder? Part 2. Motility of the small bowel, esophagus, stomach, and gall-bladder // *Dig. Dis. Sci.* - 1993. – Vol. 38. – P. 1773-1782.
14. Talley N.J. Functional gastrointestinal disorders in 2007 and Rome III: something new, something borrowed, something objective // *Rev. Gastroenterological Disorders.* – 2007. - Vol. 7. – P. 97-105.