

Е.В. Смирнова, Е.В. Скударнов, Ю.Ф. Лобанов
Алтайский государственный медицинский университет,
Кафедра педиатрии № 2,
г. Барнаул

РОЛЬ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В РАЗВИТИИ ЭРОЗИВНЫХ ГАСТРОДУОДЕНИТОВ У ДЕТЕЙ

Обследованы 50 детей в возрасте 10–14 лет с эрозивным гастродуоденитом. Оценены признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и белково-липидного обмена. У детей с эрозивным гастродуоденитом выявлена высокая частота генерализованной формы дисплазии соединительной ткани. Для адреналин-агрегации характерно изменение в виде ускорения. Замедление АДФ-агрегации наблюдалось при субатрофических процессах. Для детей с эрозивным процессом характерно увеличение белково-липидного коэффициента.

Ключевые слова: синдром дисплазии соединительной ткани, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, эрозивный гастродуоденит, дети.

A 50 children aged 10–14 years had manifestation of erosive gastroduodenitis were examined. The parameters of the undifferentiated connective tissue disorders, vessel-platelet haemostatic and protein-fat of serum were studied. There were significant general form connective tissue disorder's in erosive gastroduodenitis. The adrenalin-aggregation was speed up. The ADF-aggregation speeded down for subatrophia process. The protein-fat coefficient was rise for erosive process.

Key words: syndrome of connective tissue disorders, vessel-platelet haemostatic, erosive gastroduodenitis, children.

Анализ показателей распространенности болезней пищеварительной системы у детей в Российской Федерации показывает, что отмечается значительный рост гастроэнтерологической патологии у детей, и имеет место неконтролируемое увеличение частоты заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки [1, 2]. При этом отмечается увеличение частоты тяжелых хронических форм гастритов и хронических гастродуоденитов (ХГД), приводящих к развитию язвенной болезни (ЯБ) и множественных эрозий слизистой оболочки (СО) [1, 3].

Данная патология обусловлена нарушением основных регулирующих систем организма, дисбалансом между местными факторами «агрессии» и «защиты», нарушением регенерации гастродуоденальной СО [4]. Эрозивный гастродуоденит (ЭГД) сопровождается воспалительной перестройкой СО, повышением содержания гистамин-продуцирующих клеток, общей коагулирующей и тромбопластической активности, снижением фибринолиза [5], вазоконстрикцией подслизистого слоя, что увеличивает индекс инфильтративности, количество простагландинов. Гистамин способствует повышенной кровоточивости, так как угнетает агрегацию тромбоцитов, индуцированную эндотоксином [6].

Скудная клиническая симптоматика у больных с ЭГД может быть обусловлена дисплазией соедини-

тельной ткани (ДСТ) [2]. Под этим термином понимают врожденную патологию соединительной ткани (СТ), проявляющуюся развитием аномалии тканевой структуры. Изменение тканевой структуры заключается в уменьшении содержания отдельных видов коллагена или нарушении их соотношения, что приводит к снижению прочности СТ многих органов и систем. Звенья, составляющие систему СТ, контролируются генами, что создает условия для генетической гетерогенности аномалий развития и заболеваний.

Ведущее место среди маркеров ДСТ у детей с патологией гастродуоденальной зоны занимает синдром гипермобильности суставов, микроаномалии развития, прежде всего, желчного пузыря. Репаративные процессы у этих пациентов характеризуются преимущественным образованием коллагена III типа с развитием липоматоза собственной пластинки и атрофии слизистой оболочки [1, 2, 7, 8]. Для скрининг-диагностики ДСТ (на этапе клинико-анамнестического обследования) применяли критерии Земцовского Э.В. (2000) [9].

Баркаган З.С. считает, что геморрагический синдром при тромбоцитопатиях служит одним из проявлений мезенхимальных аномалий и, следовательно, может рассматриваться в рамках синдрома ДСТ [10].

Цель исследования — изучение особенностей течения эрозивных гастродуоденитов и состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, а также некоторых показателей липидного обмена, у больных с фенотипическими проявлениями синдрома дисплазии соединительной ткани.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования — дети с эрозивным гастродуоденитом в период обострения заболевания.

Дизайн исследования — для решения поставленных задач были сформированы две группы. Первая группа — дети с эрозиями желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК) с признаками ДСТ. Вторая группа — дети с ХГД с признаками ДСТ. Контрольная группа — здоровые дети.

Критерии включения: стационарные больные с диагнозом эрозивного гастродуоденита, подтвержденным эндоскопически; пациенты, регулярно принимающие соответствующие препараты, способные адекватно оценить свое состояние; дети в возрасте 10-14 лет; добровольное согласие пациента на участие в клиническом испытании.

Критерии исключения: наличие других хронических заболеваний; острые респираторные инфекции; систематический и/или эпизодический прием препаратов, не входящих в группы фармакологического сравнения и потенциально способных повлиять на течение заболевания; отказ пациента участвовать в клиническом испытании; несоответствие критериям включения; лица с наркотической и алкогольной зависимостью; генетическая патология.

Все дети получили стандартное гастроэнтерологическое обследование, включающее осмотр, общеклинические анализы, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброэзофагогастродуоденоскопию. Кроме того, дополнительно у всех детей были изучены состояние системы гемостаза, содержание липопротеидов, холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Методы оценки:

- определение времени свертывания крови (по Дюке), длительности кровотечения (по Айви, 1941);
- подсчет количества тромбоцитов;
- исследование агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, адреналином, ристомидином, универсальным индуктором агрегации (УИА) скрининговым методом на стекле (по А.С. Шитиковой, 1969);
- триглицериды определяли ферментативным колориметрическим тестом с антилипидным фактором;
- холестерин определяли набором реагентов «Холестерин ФС «ДДС»».

Для определения степени ДСТ использовали критерии Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева (1985). Для более точной оценки степени изменений и клинико-функциональной значимости различных внешних и/или внутренних проявлений дисплазии,

характера и глубины вовлеченности центральной и вегетативной нервных систем использовали классификацию Э.В. Земцовского (2000), в которой выделяются истинно малые ДСТ, синдром ДСТ, изолированная форма ДСТ одного из внутренних органов и генерализованная форма [11].

Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической величины (M), среднего квадратического отклонения (C), ошибки средней арифметической (m) и t -критерия Стьюдента. Достоверными считались результаты при коэффициенте достоверности $p < 0,05$. Степень связи между изучаемыми признаками определялась с помощью критерия согласия Пирсона (P). Различия относительных величин частоты встречаемости случая в независимых выборках определяли по критерию χ^2 Пирсона. С позиции доказательной медицины рассчитаны атрибутивный риск и отношение шансов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованы 150 детей, из них 50 человек с ЭГД, 50 — с ХГД, 50 детей были здоровы. Соотношение мальчиков и девочек в группе с ЭГД составляло 45 % (23 человека) и 55 % (27 человека), соответственно.

По локализации процесса в группе больных ЭГД отмечено следующее распределение — поражение желудка 51 % детей, поражение ДПК — 26 %, сочетанное поражение желудка и ДПК — 23 %.

Положительные эндотелиальные пробы в группе больных ЭГД наблюдались в 23,7 % случаев, в группе больных хроническим гастродуоденитом — в 14,3 %, в группе контроля — в 12 % случаев.

В группе больных с эрозивными изменениями сколиоз наблюдался в 16 % случаев, изменения со стороны мочевыводящей системы (в виде дизметаболии, нефроптоза или пиелонефрита) — в 35 %, прочие изменения (гипоплазия щитовидной железы, алопеция) — в 20 % случаев.

Клинически у детей с ЭГД чаще наблюдалась генерализованная форма соединительно-тканной дисплазии (48 %, 24 ребенка), а у детей с ХГД признаки данной формы дисплазии выявлены в 16 % случаев (8 больных).

Дисплазия тяжелой степени тяжести ни у кого из обследованных детей не выявлена. Дисплазия средней степени тяжести диагностирована у 24 детей (48 %) с ЭГД и 22 больных (45 %) с ХГД. В группе больных ЭГД дисплазия средней и легкой степени тяжести встречалась с одинаковой частотой (по 39 %). Отсутствие признаков дисплазии отмечено у 8 детей (16 %) с ЭГД и 14 детей (28 %) с ХГД.

При расчете отношения шансов были использованы 2 группы: больные эрозивным гастродуоденитом и больные хроническим гастродуоденитом. Данный показатель по синдрому ДСТ составил 6,16, что говорит об увеличении вероятности эрозивного процесса у больных с синдромом ДСТ и воспалительными процессами слизистой оболочки. Аtribuтивный

риск составил 83,8 %, что говорит об избыточности риска заболевания ЭГД у детей с дисплазией и воспалительным процессом слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

При анализе показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза установлено, что по количеству тромбоцитов статистически значимых различий не выявлено: при ЭГД количество тромбоцитов было $277,5 \pm 14,1$, а при ХГД — $286,8 \pm 13,9$ ($p > 0,05$). Результаты, полученные при использовании УИА, отражают общее состояние агрегационной функции тромбоцитов, у большинства детей они были нормальными (табл. 1). Ристомидин-агрегация статистически значимых различий в группах сравнения не имела ($p > 0,05$). Нормальное или относительное снижение ристомидин-агрегации было выявлено только у больных ЭГД с признаками дисплазии, в то время как у детей с ХГД данный показатель достоверно не отличался от группы контроля.

В то же время, при проведении агрегации моноиндукторами выявлены разнообразные нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза (табл. 2). Наиболее выраженные нарушения данного звена гемостаза у большинства больных с эрозивными процессами отмечались на агрегацию, индуцированную адреналином. Причем, изменение агрегации шло в сторону ускорения ($34,5 \pm 0,6$), что говорит об активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в общей группе больных эрозивным гастродуоденитом.

Разнообразные данные по агрегации, индуцированной АДФ, получены у больных с ЭГД. Так, у 50,4 % больных она была ускорена, что соответствовало активации гемостаза. В то же время, у 19,3 % обследованных АДФ агрегация была замедлена, а у 1/3 детей эти показатели достоверно не отличались от контрольной группы. Как видно из таблицы, более чем у половины больных с данной патологией отмечалась парциальная тромбоцитопатия, характеризующаяся разнонаправленными изменениями АДФ-агрегации.

При проведении сравнительного анализа показателей адреналин- и АДФ-агрегации в зависимости от формы дисплазии выявлены определенные закономерности, отраженные в таблице 3. Так, ускорение адреналин-агрегации у больных ЭГД чаще наблюдалось при генерализованной форме дисплазии.

Следовательно, у детей с эрозивным гастродуоденитом преобладает изменение адреналин-агрегации в виде ее ускорения, что отражает нарушение процессов микротромбообразования и микроциркуляции в слизистой оболочке желудка и

двенадцатиперстной кишки. Это, в свою очередь, может приводить к нарушению трофики СО и являться одним из механизмов формирования эрозий. Для адреналин-агрегации χ^2 составляет 5,6 ($p < 0,05$). Отношение шансов, ассоциированное с ускорением адреналин-агрегации, составляет 3,55, что свидетельствует о высокой корреляционной взаимосвязи эрозивных состояний у детей с нарушением агрегации, индуцированной адреналином, при сочетании ДСТ и воспалительной патологии слизистой оболочки.

АДФ-агрегация имела разнонаправленные изменения: в сторону ускорения ($16,6 \pm 0,3$) и замедления ($27,3 \pm 0,4$). Ускорение и замедление АДФ-агрегации в группе ЭГД чаще встречается при генерализованной форме. При оценке по степени тяжести дисплазии выявлено, что нормальных показателей данной агрегации нет при 3-й степени. Замедление агрегации отмечалось при субатрофических процессах в группе ЭГД — 100 %. Следовательно, для ЭГД с признаками субатрофии более характерно нарушение АДФ-агрегации в виде ее замедления, что является отражением общего нарушения репаративных процессов у больных на фоне дисплазии.

По завершении курса стандартной 4-х компонентной эрадикационной терапии нормализация адреналин-агрегации тромбоцитов зарегистрирована у 28 % детей с эрозивными процессами, оставалась без изменений у 25 % больных. Атрибутивный риск у детей с ЭГД составил 71 %. Следовательно, при изменении адреналин-агрегации и сочетании дисплазии с хроническим воспалительным процессом верхних

Таблица 1
Показатели агрегации у детей
разных групп при поступлении (сек.)

Агрегация с	Группа с ЭГД (n = 50)	Группа с ХГД (n = 50)	Контроль (n = 50)
- универсальным индуктором агрегации	$15,3 \pm 1,0$	$16,4 \pm 0,3$	$15,6 \pm 0,8$
- ристомидином	$14,6 \pm 0,2^*$	$15,8 \pm 0,3$	$16,1 \pm 1,3$

Примечание: * - достоверность различий при $P < 0,05$.

Таблица 2
Распределение больных (%) по изменению времени агрегации
моноиндукторами в группе ЭГД при поступлении в стационар

Индуктор	Ускорение	Замедление	Норма
Адреналин, сек.	$34,5 \pm 0,6$ (61,3 %)	-	$45,7 \pm 1,2$ (38,7 %)
АДФ, сек.	$16,6 \pm 0,3$ (50,4 %)	$27,3 \pm 0,4$ (19,3 %)	$22,7 \pm 0,6$ (30,3 %)

Таблица 3
Изменение адреналин-агрегации и АДФ-агрегации в группе больных
с эрозивным гастродуоденитом в зависимости от формы дисплазии (в %)

Адреналин-агрегация	Генерализованная форма		Синдром ДСТ		Истинно малые дисплазии		Отсутствие дисплазии	
	Адр.	АДФ	Адр.	АДФ	Адр.	АДФ	Адр.	АДФ
Ускорение	29	26	19,5	16	13	3	-	-
Норма	22	9,7	13	9,7	-	6,5	6,5	3
Замедление	-	13	-	6,5	-	6,5	-	-

Примечание: Адр. - адреналин-агрегация, АДФ - АДФ-агрегация.

отделов желудочно-кишечного тракта увеличивается вероятность возникновения ЭГД.

Отсутствие нормализации показателей агрегации к завершению лечения расценивалось нами как проявление парциальной тромбоцитопатии, которая у ряда больных сочеталась с положительными эндотелиальными пробами (спонтанные носовые кровотечения и проба Кончаловского). Данные изменения необходимо учитывать при проведении лечебных и профилактических мероприятий.

Учитывая высокую вероятность нарушения клеточных мембран у больных с дисплазией соединительной ткани, был оценен липидно-холестериновый обмен по соотношению таких показателей, как холестерин, триглицериды и липопротеиды. При изучении соотношения холестерин/триглицериды значимых статистических различий между группами пациентов не выявлено (ЭГД — $6,2 \pm 0,9$, ХГД — $5,9 \pm 1,4$, $p > 0,05$). Соотношение липопротеиды/холестерин является более высоким при ЭГД ($9,9 \pm 0,3$), по сравнению с ХГД ($9,1 \pm 0,3$) ($p < 0,05$). Данный показатель косвенным образом характеризует состояние клеточных мембран. При наличии хронического воспаления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с дисплазией соединительной ткани нарушение стабильности клеточной мембраны, вероятно, приводит к образованию эрозий.

По нашим данным, β -липопротеиды являются одним из факторов стимуляции адреналин-агрегации, что соответствует данным других авторов [12, 13]. Изменение липидно-холестеринового коэффициента, возможно, также обуславливает нестабильность клеточных мембран. Дисбаланс соотношения липопротеидов и холестерина (липидно-холестериновый коэффициент) у детей с эрозивным гастродуоденитом в сочетании с синдромом дисплазии соединительной ткани отражает единство общего патологического процесса. В результате, регенераторная способность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта снижается и, возможно, реализуется наследственная предрасположенность, обусловленная недостатком сиаловых и сульфатированных муцинов, обеспечивающих защиту слизистой оболочки.

Таким образом, проведенное обследование детей с гастродуоденальной патологией, протекающей на фоне дисплазии соединительной ткани, позволило выявить нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и показателей липидного обмена. Эти изменения объясняют полиморфизм клинических проявлений заболевания у детей и влияют на течение и степень поражения слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта.

ВЫВОДЫ:

1. У детей с эрозивным гастродуоденитом выявлена высокая частота генерализованной формы дисплазии соединительной ткани, у большинства из них установлена патология гемостаза.

2. У детей с эрозивным гастродуоденитом при синдроме дисплазии соединительной ткани преобладало изменение адреналин-агрегации в виде ее ускорения, что соответствует активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.
3. Замедление АДФ-агрегации у больных с фенотипическими маркерами дисплазии соединительной ткани характерно для субатрофических процессов.
4. Агрегация, индуцированная моноиндукторами, не изменяющаяся к завершению лечения, является показателем парциальной тромбоцитопатии, что необходимо учитывать при назначении терапии.
5. Изменение липидно-холестеринового коэффициента у детей с эрозивным гастродуоденитом в сочетании с синдромом дисплазии соединительной ткани отражает единство общего патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Лобанов, Ю.Ф. Особенности течения и исходы эрозивного гастродуоденита у детей /Ю.Ф. Лобанов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Томск, 2004. — 43 с.
2. Суворова, А.В. Наследственные тромбоцитопатии у детей и их связь с дисплазиями соединительной ткани /А.В. Суворова: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Барнаул, 2000. — 35 с.
3. Гриневич, В.Б. Эрозивные состояния гастродуоденальной области /В.Б. Гриневич, Ю.П. Успенский //Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6, № 3. — С. 34.
4. Волков, А.И. Хронические гастродуодениты и язвенная болезнь у детей /Волков А.И. //Рус. мед. журн. — 1999. — Т. 7, № 4. — С. 18.
5. Табидзе, З.Ш. Гемокоагулирующие и фибринолитические свойства слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки //Терапевт. архив. — 1990. — Т. 62, № 2. — С. 35.
6. Шилиев, Р.Р. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых /Шилиев Р.Р., Шалнова С.Н. //Вопр. соврем. педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 5. — С. 61-67.
7. Пасечников, В.Д. Молекулярные механизмы повреждения и защиты слизистой оболочки желудка при язвенной болезни /В.Д. Пасечников: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1991. — 40 с.
8. Интенсивность реакций перекисного окисления липидов и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у детей и подростков с артериальной гипертензией /Соболева М.К., Чупрова А.В., Нефедова Ж.В., Зорькина Т.В. //Педиатрия. — 2003. — № 2. — С. 11-16.
9. Ключников, С.О. Лекции по педиатрии: Т. 4. /Ключников С.О., Ключникова М.А. — М., 1994. — С. 180-211.
10. Баркаган, З.С. Руководство по гематологии /З.С. Баркаган, Л.И. Идельсон, А.И. Воробьев. — М., 1985. — 368 с.
11. Зимон, И.Н. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при острой язве желудка /Зимон И.Н., Далимов И.З. //Анестезиол. и реаниматол. — 1987. — № 4. — С. 59-61.
12. Махкамова, М.М. Показатели гемостаза при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки /Махкамова М.М., Шакирова Р.М., Шакиров Н.А. //Лаб. дело. — 1991. — № 2. — С. 76-77.
13. Стуров, В.Г. Изменение в системе гемостаза и концентрации эссенциальных биометаллов в плазме у детей при наследственных тромбоцитарных дисфункциях /В.Г. Стуров: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2002. — 22 с.

* * *