

И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, Ю.С. Апенченко, Л.В. Капустина, Н.А. Герасимов, И.А. Солдатова

Тверская государственная медицинская академия, Российская Федерация

## Особенности проявлений заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани

### Контактная информация:

Иванова Ирина Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии педиатрического факультета ТГМА

Адрес: 170642, Тверь, ул. Советская, д. 4, тел.: (4822) 35-56-21, e-mail: drabador@yandex.ru

Статья поступила: 07.06.2012 г., принята к печати: 05.10.2012 г.

В обзоре проанализированы данные литературы, посвященные особенностям клинического течения заболеваний пищеварительного тракта у детей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Представлены результаты различных современных методов диагностики (биохимических, морфологических, инструментальных) у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и кишечника, подчеркнуты особенности, характерные для пациентов с дисплазией соединительной ткани. Перечислены признаки, которые предлагаются в качестве новых критериев диагностики дисплазии. Обсуждаются проблемы диагностики и ведения пациентов с заболеваниями пищеварительного тракта и дисплазией соединительной ткани.

**Ключевые слова:** дети, дисплазия соединительной ткани, гастродуоденит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром раздраженного кишечника.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (5): 50–55)

По данным официальной статистической отчетности, гастроэнтерологическая патология по частоте встречаемости в Российской Федерации за последние 10 лет возросла с 80 до 140 случаев на 1000 детского населения и заняла 2-е место в структуре общей заболеваемости. Помимо количественных отмечаются и качественные сдвиги: развитие патологических процессов в системе пищеварения все чаще носит сочетанный характер; первые проявления заболевания нередко приходятся на дошкольный возраст. Причины развития болезней разные: погрешности в диете, нарушение режима питания, отягощенная наследственность, вегетативные нарушения и пр. Все они в целом приводят к дисбалансу между факторами защиты и агрессии в системе пищеварения и возникновению патологических состояний. Недооценка последствий заболеваний в детском возрасте нередко приводит к формированию хронической патологии пищеварительного тракта у взрослых. Выяснение причин увеличения частоты встречаемости

этих заболеваний является одной из приоритетных научных задач детской гастроэнтерологии.

В последнее время активно обсуждается роль соединительной ткани в функционировании различных систем организма, в частности желудочно-кишечного тракта, который богат коллагеном — одним из основных компонентов соединительной ткани. Нарушения его метаболизма в органах могут приводить к их патологическим структурным изменениям и нарушениям функции.

Дисплазия соединительной ткани — генетически обусловленная аномалия развития мезенхимального матрикса организма, приводящая к снижению прочности соединительной ткани многих органов и систем. Дисплазию соединительной ткани подразделяют на дифференцированные и недифференцированные варианты. Дифференцированные формы представлены рядом синдромов, в основе которых лежит первичный генный дефект синтеза коллагена и определенный тип наследования. Чаще встречаются недифференцированные

I.I. Ivanova, S.F. Gnusaev, J.S. Apenchenko, L.V. Kapustina, N.A. Gerasimov, I.A. Soldatova

Tver State Medical Academy, Russian Federation

## The characteristic manifestations of digestive tract disorders in children with connective tissue dysplasia

The literature data on characteristic features of the clinical course of the digestive tract disorders in children with undifferentiated connective tissue dysplasia are analyzed in this review. The article contains the results of different modern diagnostic methods (biochemical, morphological, instrumental) in children with diseases of the upper digestive tract and intestines, the special features of the clinical course of such conditions in patients with connective tissue dysplasia are emphasized. The authors give a list of the signs, which are suggested as the new criteria for the dysplasia diagnostics. The problems of diagnostics and management of patients with digestive tract disorders and connective tissue dysplasia are discussed.

**Key words:** children, connective tissue dysplasia, gastroduodenitis, gastroesophageal reflux disease, irritable bowel syndrome.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (5): 50–55)

варианты дисплазии соединительной ткани. В настоящей статье приведены данные, отражающие влияние недифференцированных вариантов дисплазии на течение и проявления патологии пищеварительного тракта у детей.

Проблемы диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани заключаются в многообразии фенотипических признаков и отсутствии единых диагностических критериев. По данным Е. В. Буланкиной, диагноз ставят значительно реже, чем патология на самом деле встречается в популяции [1]. Место недифференцированной дисплазии в МКБ-10 не определено, хотя большинство ее признаков представлено в разных рубриках классификации, как, например, пролапс митрального клапана (I34.1), гипермобильный синдром разболтанности (M35.7) и др. Нам кажется, что оптимальным вариантом постановки диагноза является перечисление всех проявлений с определением шифра по ведущему на текущий момент. Это даст возможность ставить диагноз недифференцированной дисплазии соединительной ткани врачу любой специальности.

По данным разных авторов, недифференцированная дисплазия соединительной ткани встречается у 20–70% детей в популяции [2–4]. Она характеризуется фенотипическими маркерами, гипермобильностью суставов и гиперрастяжимостью кожи, деформацией позвоночника, а также изменениями со стороны внутренних органов. Феномен «перехлеста» (overlap) с наследственными заболеваниями соединительной ткани выражается в том, что фенотипический континуум, например, при пролапсе митрального клапана может иметь различные варианты: от изолированного пролапса до синдрома Марфана [5].

Частое обнаружение признаков дисплазии соединительной ткани у детей с гастроэнтерологическими заболеваниями (от 30 до 72%) и, наоборот, высокая частота встречаемости патологии пищеварительного тракта на фоне данного синдрома (57–88%) доказывают их взаимосвязь [4, 6–9]. К числу диспластикозависимых изменений пищеварительного тракта и гепатобилиарной системы относятся недостаточность кардии, гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс, гастроптоз, перегибы и деформация желчного пузыря, долихосигма и др. При заболеваниях соединительной ткани вовлечение в патологический процесс желудочно-кишечного тракта выявляют намного чаще, чем клиническую симптоматику [10].

Установлены основные факторы риска, наличие которых у ребенка может привести к заболеваниям пищеварительного тракта и диспластическому синдрому. Во-первых, это генетические факторы. Сравнительный анализ наследственных факторов в 3 поколениях родственников пробандов показал, что генетический груз выше в семьях детей с хроническим гастродуоденитом и дисплазией соединительной ткани. Коэффициент корреляции между числом заболеваний органов пищеварения и числом маркеров дисплазии составил 0,76 [4].

Вторая группа факторов — медико-биологические. В. Steinmann и соавт. высказали мнение о том, что разнообразие клинических проявлений дисплазии соединительной ткани можно объяснить не только мутацией различных генов или вариативностью экспрессивностью одного из них, но и действием средовых факторов, что вполне соответствует данным такого нового направления в медицине, как эпигенетика. В большинстве случаев при дисплазии соединительной ткани отягощен акушерско-гинекологический анамнез: у 74,5% женщин отмечалась гипоксия на всем протяжении беременности, у 30,9%

развился гестоз; беременность протекала на фоне анемии у 55,4% женщин [6]. Матери детей-диспластиков на момент рождения ребенка часто были старше 25 лет, имели выкидыши в анамнезе, во время беременности у них нередко фиксировали обострение пиелонефрита, прием лекарств; роды часто носили стремительный характер [4, 11].

Гастроэнтерологи также не исключают роли кишечного дисбиоза в развитии дисплазии соединительной ткани. По их мнению, микроорганизмы, продуцирующие ферменты, участвуют в метаболизме соединительной ткани и ее деструкции, таким образом влияя на развитие диспластических изменений [12, 13].

Для верификации дисплазии чаще всего пользуются определением различных фенотипических признаков. Были предприняты многочисленные попытки установить наиболее информативные маркеры, которые бы достоверно указывали на наличие той или иной патологии пищеварительного тракта у детей. Чаще всего у них встречается тонкая гиперэластичная кожа со множественными пигментными пятнами, аномалии прикуса и роста зубов, высокое небо, долихоцефалическая форма черепа, клинодактилия, сандалевидная щель, плоскостопие, нарушение осанки, астеническое телосложение, гипермобильность суставов, деформированные и низко расположенные ушные раковины [7, 14, 15]. Однако выяснилось, что эти признаки неспецифичны и встречаются при различных формах патологии. Тем не менее, во многих работах подтверждена следующая закономерность: патология пищеварительного тракта встречается чаще и протекает тяжелее при большем числе фенотипических маркеров у ребенка. Так, при 3 стигмах дисэмбриогенеза гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь выявлялась в 46% случаев, а при наличии 8 признаков — в 84%. Аналогичные данные были получены и в отношении других нозологических единиц [4, 15].

По данным J. V. Marshall, чаще всего при болезнях соединительной ткани поражался пищевод [16]. Тем не менее, в процесс может вовлекаться вся пищеварительная трубка [17]. Системность поражения при дисплазии соединительной ткани находит свое подтверждение в сочетании патологии различных отделов желудочно-кишечного тракта. При заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с диспластическим синдромом чаще, чем без него, диагностировали карииес (86%), реактивные изменения поджелудочной железы (62%), аномалии строения желчного пузыря (42%), хронический колит (30%), функциональные нарушения кишечника [4, 6, 18]. На фоне воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта чаще, чем у больных без признаков дисплазии, регистрировали нарушения моторной функции: гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс (72%), дискинезию желчевыводящих путей (53–82%), нарушение моторики кишечника (61%) [7, 19, 20]. Вовлекались в процесс и другие системы и органы: у детей-диспластиков отмечали нестабильность шейного отдела позвоночника, нефроптоз (22%), пиелоктазии (47%), аномально расположенные трабекулы в полостях сердца (28–79%), пролапс митрального клапана (26–62%), миксоматозную дегенерацию створок митрального клапана (14,6%) [6, 7, 21–23]. Обращает на себя внимание большой разброс данных, которые мы встречаем у разных авторов, что, по всей видимости, связано с различными методическими подходами и неоднородными группами обследуемых пациентов.

Клиническую картину хронического гастродуоденита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне

дисплазии соединительной ткани у детей оценивают по-разному. Если большинство авторов сходятся во мнении, что заболевания раньше дебютируют (в среднем на 1,5, а по некоторым данным — на 4 года), нередко уже в возрасте 5–7 лет, текут торпидно, длительно, со склонностью к ранней хронизации процесса, то яркость клинической картины оценивается ими по-разному. Так, в одних работах говорится о более выраженных признаках абдоминального и диспепсического синдрома с тошнотой и сниженным аппетитом, о более выраженных воспалительных изменениях слизистой оболочки при гастроудодените [7, 18, 24]. Другие авторы отмечают скудную клиническую симптоматику с минимальным болевым синдромом, с признаками слабовыраженной желудочной диспепсии [25, 26]. Высокий уровень «стигматизации» обычно сопровождает большую площадь распространения воспалительных изменений слизистой оболочки желудка в виде пангастрита и распространенного дуоденита (39 и 50% против 18 и 21%, соответственно) [4]. У 1/3 детей (32%) хронический гастроудоденит сопровождался отдельными проявлениями геморрагического синдрома [26], у некоторых осложнялся перфорациями и кровотечениями [7].

Установлено, что у детей с дисплазией соединительной ткани и хроническим гастроудоденитом чаще возникал патологический кислый гастроэзофагеальный рефлюкс [7, 27]. Щелочной вариант рефлюкса обычно сочетался с заболеваниями желчного пузыря и желчевыводящих путей [27].

Склонность к деструктивным процессам в пищеварительном тракте у детей на фоне дисплазии соединительной ткани отмечена в нескольких работах [7, 26, 28]. По данным одних авторов, эрозии в желудке и двенадцатиперстной кишке встречались у 34–47% детей с хроническим гастроудоденитом и дисплазией, по данным других — у 88,7% больных [4, 26, 28]. Течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с выраженными эрозивными поражениями пищевода в основном наблюдалось при наличии костно-суставных проявлений дисплазии [15].

При лечении заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей-диспластиков отмечалось медленное купирование основных клинических симптомов, высокий процент (19,6%) безуспешной эрадикации, сохранение более выраженных изменений слизистой оболочки пищевода (рефлюкс-эзофагит II-B), желудка (пангастрит, единичные эрозии, фолликулярность). Постэрадикационный период у 23,9% детей с хроническим гастроудоденитом и дисплазией характеризовался развитием экс-хеликобактерного гастрита [24].

Синдром дисплазии соединительной ткани выступает в роли фактора, усугубляющего выраженность клинических симптомов при синдроме раздраженного кишечника. Указанное заболевание у диспластиков характеризуется большей степенью висцеральной гиперчувствительности и большей выраженностью вегетативной дисфункции, тревожности, имеющими конституционально-обусловленный характер [14, 29]. Частые обострения заболевания в течение года, появление спонтанных абдоминальных болей, возникающих обычно в вечернее время, перед дефекацией и при задержке стула более 2 сут, наличие нескольких зон пальпаторной абдоминальной боли одновременно — это особенности течения синдрома раздраженного кишечника на фоне дисплазии соединительной ткани. Для детей дошкольного возраста, страдающих данной патологией, более типично развитие варианта поражения кишечника с преобладанием запоров, для детей

подросткового возраста характерен вариант синдрома раздраженного кишечника с преобладанием болей и метеоризма [14].

Инструментальные методы исследования помогли установить различные особенности течения заболеваний пищеварительного тракта у детей-диспластиков. Гастроэзофагеальный рефлюкс, по данным pH-метрии, характеризовался более длительными периодами снижения pH менее 4,0, большим числом эпизодов патологических рефлюксов и рефлюксов продолжительностью более 5 мин. Дуоденогастральный рефлюкс определялся у 69,6% больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, у 67,4% детей с хроническим гастроудоденитом, у 92,3% пациентов с функциональной диспепсией [24].

При выполнении ирригоскопии с использованием бария у детей-диспластиков обнаружили недостаточность баугиниевой заслонки, что может быть расценено как висцеральный признак дисплазии соединительной ткани [3].

Эндоскопическая картина слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и дисплазией характеризовалась поражением максимального числа отделов, более выраженными воспалительными изменениями на макро- и микроскопическом уровне [18, 24]. У таких детей чаще встречались рефлюкс-эзофагит II-B и III-B степени, пангастрит, тотальное поражение двенадцатиперстной кишки, эрозивные изменения с преобладанием умеренной и выраженной степени гиперемии, зернистый (нодулярный или фолликулярный) рельеф слизистой оболочки [24].

У таких детей имели место также значительные изменения при оценке морфологической картины органов пищеварения. Так, при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне дисплазии отмечалась выраженная инфильтрация эпителиального пласта стенки пищевода нейтрофилами в сочетании с обильной мононуклеарной инфильтрацией подлежащей стромы. В гистологической картине слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастроудоденитом и дисплазией чаще регистрировались воспаление умеренной и выраженной степени, наличие лимфоидных фолликулов [24]. Морфометрия слизистой оболочки желудка показала, что ее толщина в антральном отделе снижена у детей с гастроудоденальными заболеваниями, причем при наличии дисплазии соединительной ткани в большей степени, чем без нее. При этом морфологического подтверждения атрофического гастрита авторами получено не было [4]. В другом исследовании у пациентов с гастроудоденитами на фоне дисплазии соединительной ткани было установлено достоверное доминирование атрофических изменений слизистой оболочки желудка по сравнению с пациентами без дисплазии, однако подобная картина регистрировалась только в теле желудка. Атрофия в антральном отделе была ложной — диффузная инфильтрация сочеталась с формированием лимфоидных фолликулов со светлыми центрами, раздвигающими пилорические железы [25]. В биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки были зафиксированы явные признаки деструкции соединительной ткани в виде накопления гликозаминогликанов, изменения формы эластиновых волокон, а также скудной эозинофильной инфильтрация и гиалиноза сосудов [7, 30]. Репаративные процессы у этих пациентов отличались преимущественным образованием коллагена III типа с развитием липоматоза собственной пластинки и атрофии слизистой оболочки

[25]. Как отражение деструкции соединительной ткани, синтезировались антитела к коллагену, эластину, тканям тонкого и толстого кишечника, печени [7].

Морфологическое исследование биоптатов сигмовидной кишки у детей с синдромом раздраженного кишечника и дисплазией соединительной ткани продемонстрировало изменения слизистой оболочки: гипо- (10,3%) и гиперсекреторный тип (89,7%) с существенным преобладанием последнего. При гиперсекреторном типе синдрома раздраженного кишечника выделено несколько вариантов нарушений синтеза экстрацеллюлярного матрикса: а) дефицит коллагеновых волокон I и III типа; б) дефицит коллагеновых волокон I типа и тканевого фибронектина; в) дефицит коллагеновых волокон III, V типов и тканевого фибронектина. При гипосекреторном типе синдрома раздраженного кишечника в слизистой оболочке сигмовидной кишки выявлен существенный дефицит коллагеновых волокон I и V типов, а также повышение содержания тканевого фибронектина и коллагеновых волокон III типа [14, 31].

Сведения об изменениях кожи при гистологическом исследовании у детей с дисплазией соединительной ткани нашли свое отражение в ряде работ [3, 4, 6]. Дерматоглификограммы детей с хроническим гастроуденитом на фоне дисплазии отличались более высокой частотой аномалий папиллярного рисунка пальцевых подушечек и ладоней. Они проявлялись смещением осевого трирадиуса, отклонением величины ладонного угла у 2/3 пациентов и однотипным папиллярным рисунком концевых фаланг у каждого 7-го ребенка. Пальмограммы в большинстве случаев характеризовались дистальным смещением тенара. Частота зарегистрированных аномалий коррелировала с площадью и глубиной поражения слизистой оболочки гастроуденальной зоны [4]. У детей с дисплазией соединительной ткани и хроническими заболеваниями пищеварительного тракта чаще встречались такие варианты кожного рисунка пальцев, как дуги с неопределенным строением внутреннего рисунка (78,1%), простая (61,8%) и половинчатая петля (53,6%), простой завитковый узор (92,7%) и изогнутая петля (84,5%), что предлагается расценивать как дерматоглифические маркеры дисплазии [6].

Нарушения вегетативной нервной регуляции у детей с гастроуденальной патологией на фоне дисплазии соединительной ткани характеризуются ваготоническим типом вегетативной дистонии, напряжением симпатического отдела вегетативной нервной системы, снижением ее функционального резерва и недостаточным вегетативным обеспечением деятельности, астено-невротическими реакциями [4, 7]. В других работах мы встречаем сведения о преобладании активации симпатического отдела вегетативной нервной системы до 25,1% (при значении без дисплазии соединительной ткани 18,4%), повышении показателей ортостатического и клиностатического индекса лабильности вегетативной нервной системы до 4,2 и 5,3, соответственно. У здоровых обследуемых эти показатели составляли 2,2 и 3,6 [15].

Реакция детей-диспластиков на постуральные нагрузки проявлялась снижением скорости венозного возврата, резким повышением гемодинамической активности обоих предсердий, что свидетельствовало о снижении ортостойчивости. Физиологические механизмы, обеспечивающие скоростную физическую нагрузку, на фоне синдрома дисплазии соединительной ткани отличались неэкономичностью. Особенности психологического статуса, отражающегося в цветовом предпочтении (перемещение фиолетового и серого цвета к началу, а красного

и желтого — к концу ряда в тесте М. Люшера), и вегетативной регуляции (повышение активности обоих отделов вегетативной нервной системы) свидетельствовали о напряженности адаптации у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани [32].

Выявлены также разнонаправленные изменения сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звена гемостаза у детей с хроническим гастроуденитом и дисплазией соединительной ткани. По данным Е.В. Смирновой, у 2/3 больных с генерализованной и синдромальной формой дисплазии имела место активация коагуляционного звена гемостаза в виде гиперкоагуляции и тромбинемии, выраженность которых зависела от степени инфицированности *Helicobacter pylori*. Со стороны сосудисто-тромбоцитарного звена характерна гиперагрегация на такие индукторы, как аденозиндифосфат и адреналин. У детей-диспластиков с хроническим гастроуденитом выявлялся низкий уровень фактора фон Виллебранда в плазме и снижение агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном, что предопределяло нарушение регенерации слизистой оболочки желудка, поврежденной *H. pylori*. Тромбинемия была присуща преимущественно детям с генерализованной (83%) и синдромальной формой (17%) дисплазии. Степень инвазии слизистой оболочки желудка *H. pylori*, по данным автора, коррелировала с изменениями коагуляционного гемостаза [26].

Наряду с изменениями в системе гемостаза у детей с дисплазией соединительной ткани и воспалительными заболеваниями пищеварительного тракта также обнаружены различные иммунологические особенности: снижение концентрации иммуноглобулина G, числа В лимфоцитов и повышение числа Т лимфоцитов. Следует отметить, что, несмотря на указанные достоверные различия между группами, значения всех показателей находились в пределах возрастной нормы [25]. О.Е. Челпаченко обнаружила иммунный дефицит 2 и 3-й степени у 74,5% детей-диспластиков, более выраженный у пациентов младшей и старшей возрастной группы. Степень нарушения иммунного статуса коррелировала со степенью тяжести дисплазии соединительной ткани [13].

Обследование лиц молодого возраста с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и дисплазией соединительной ткани показало повышение концентрации провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1b, интерлейкина 8 и фактора некроза опухолей  $\alpha$  в сыворотке крови, наблюдаемое даже в фазе ремиссии заболевания. Из этого следует, что воспалительные процессы в слизистой оболочке эзофагогастроуденальной зоны продолжают и в этот период. Содержание фактора некроза опухолей  $\alpha$  коррелировало с наличием у обследованных больных эрозивных рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита [33]. Повышенные уровни интерлейкинов 1b и 8 доказывают несомненную роль сопутствующей дисплазии соединительной ткани в формировании и прогрессировании язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, которая сопровождается у больных более глубокими иммунологическими нарушениями. Активность коллагенообразования у этих пациентов была снижена, причем степень снижения соотносилась со степенью выраженности дисплазии. Возможно, повышенная концентрация данных цитокинов способствовала усилению синтеза коллагена фибробластами и имела адаптационно-компенсаторный характер в условиях сниженного метаболизма коллагенсодержащих структур.

Многие авторы посвятили свои исследования изучению особенностей обмена соединительной ткани у детей-



диспластиков. Эта ткань состоит из клеток и межклеточного вещества — матрикса, который придает ей дополнительную прочность и эластичность. Клеточные элементы — фибробласты, макрофаги, тучные клетки. Экстрацеллюлярный матрикс представлен волокнами коллагена, эластина и аморфного вещества, включающего гликозаминогликаны и протеоглики. Усиленный катаболизм коллагена выражался в повышении содержания оксипролина в сыворотке крови в 2,25 раза по сравнению с группой контроля (77,35 и 34,34 мкмоль/л, соответственно) [6], в синтезе большого количества антител к коллагену и эластину [13].

Состояние обмена гликопротеинов можно оценивать по уровню суммарной концентрации сиаловых кислот в сыворотке крови, являющихся маркером активности воспалительного процесса, при исследовании метаболитов гликопротеинов: свободных, олиго- и белоксвязанных сиаловых кислот, фукозы, связанной и не связанной с белками. Кроме того, имеют значение ферменты их обмена:  $\alpha$ -D- и  $\beta$ -D-маннозидазы. Известно, что остатки  $\alpha$ - и  $\beta$ -D-манноз входят в состав углеводных компонентов гликопротеинов, гликопептидов и гликолипидов плазмы крови, слизистых образований и тканей. В реакциях катаболизма маннозосодержащих гликопротеинов в организме участвуют лизосомальные ферменты  $\alpha$ -D- и  $\beta$ -D-маннозидазы. У детей-диспластиков при обострении эрозивного гастродуоденита в сыворотке крови и слюне односторонне увеличивалась активность  $\alpha$ - и  $\beta$ -маннозидаз. Активность  $\beta$ -маннозидазы коррелировала с большим диаметром эрозий и наличием множественных эрозий, что свидетельствует о более глубоком распаде гликопротеинов слизистых оболочек при эрозивном процессе [28].

В желудочном соке пациентов с дисплазией соединительной ткани обнаружено повышение содержания свободных и белоксвязанных сиаловых кислот, снижение концентрации связанной с белками фукозы в базальной и стимулированной порции, что отражает дестабилизацию защитных функций слизистых оболочек. Снижение содержания фукозы на фоне увеличения концентрации белков может свидетельствовать о возможности частичного распада гликопротеинов еще до выхода их в желудочный сок и выработки бедного гликопротеинами, «незрелого», желудочного секрета [28].

В цитоплазме клеток эпителия желудка синтезируются нейтральные гликопротеины, входящие в состав защитного слоя желудочной слизи. У детей-диспластиков в цитоплазме эпителиоцитов, по данным ШИК-реакции, их содержание снижено, что указывает на дисфункцию этих клеток с нарушением слизиобразования, ведет к снижению резистентности слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [4].

У детей с дисплазией соединительной ткани и заболеваниями пищеварительного тракта зафиксированы отклонения концентрации адренокортикотропного гормона и кортизола от нормальных значений, что может способствовать, по мнению авторов, развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [15]. Снижение активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов, повышение показателей перекисного окисления липидов, активности протеиназ, поражение сосудов двенадцатиперстной кишки с их гиалинозом отмечалось при синдроме раздраженного кишечника, ассоциированном с дисплазией [34].

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 [2, 4]. Содержание железа, по данным одних авторов, повышено [4], по данным других — снижено [2].

Нарушения микробиоценоза кишечника у детей с дисплазией соединительной ткани выявляли в 8 раз чаще, чем у обследуемых, не имеющих зарегистрированного диспластического статуса. У детей с низкой степенью выраженности основных клинических симптомов дисплазии лидирующее положение в кишечном микробиоценозе занимали грамотрицательные условно-патогенные энтеробактерии (*Klebsiella*, лактозонегативная *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Serratia*). У детей с высокой экспрессивностью основных клинических симптомов дисплазии соединительной ткани установлена высокая частота гиперколонизации кишечника грибами рода *Candida*, грамположительными энтерококками и лактозонегативной *E. coli*. Среди анаэробных микроорганизмов у детей-диспластиков часто выделяли *Prevotella* и пропионибактерии. Определение факторов персистенции (антилизоцимная, антиинтерфероновая, антикомплемментарная активность) у микроорганизмов, выделенных от детей с диспластическим статусом, продемонстрировало нарастание персистентных свойств микрофлоры в ряду «здоровые дети без признаков дисплазии соединительной ткани — дети с низкой экспрессивностью клинических симптомов дисплазии соединительной ткани — дети с высокой экспрессивностью основных клинических симптомов диспластического статуса» [13]. Авторы предлагают определять бактериоциногенную активность *E. coli* в качестве маркера дисбиотических нарушений кишечной микрофлоры и делают вывод о том, что кишечный микробиоценоз — патогенетически значимый компонент в развитии дисплазии соединительной ткани у детей, хотя в данной ситуации остается открытым вопрос о том, что первично: дисбактериоз или дисплазия соединительной ткани.

Принципы ведения детей с патологией пищеварительного тракта на фоне дисплазии соединительной ткани в настоящее время четко не разработаны. Лечение должно быть направлено на ликвидацию зарегистрированных изменений. В дополнение к основной терапии рекомендовано назначение поливитаминных препаратов (витаминов С, А, Е, РР, группы В), макро- и микроэлементов (селена, кальция, меди, магния, цинка, марганца и др.), являющихся кофакторами биохимических реакций созревания коллагена и других структурных элементов соединительной ткани. Предложены курсы биоэнергетической коррекции препаратами, содержащими соединения фосфора (аденозинтрифосфат, аденозина фосфат, регуляторы кальциево-фосфорного обмена, инозин, триметилгидразиния пропионат и др.), кокарбоксилазу. Важную роль отводят немедикаментозной терапии: адекватному режиму дня, лечебной физкультуре, физиотерапии, грязелечению, психотерапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные попытки выявления механизмов влияния дисплазии соединительной ткани на развитие патологии пищеварительного тракта у детей дали возможность расшифровать отдельные их звенья. Разные авторы порой получают противоречивые результаты. Многие проблемные вопросы остаются нерешенными. В частности, нет окончательного ответа на самый главный вопрос: как помочь детям с дисплазией соединительной ткани? Отсутствие целостной картины патогенеза, сложные механизмы поражения пищеварительного тракта при дисплазии соединительной ткани оставляют широкое поле для деятельности будущих исследователей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буланкина Е.В. Диагностика и прогноз развития висцеральных нарушений у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново. 2002. 24 с.
2. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Элементный статус и особенности течения дисплазии соединительной ткани у детей. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Росс. сб. научн. трудов с междунар. уч., вып. 2. Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. М., Тверь, С.-Пб: РГ «ПРЕ100». 2011. С. 39–46.
3. Клеменов А.В. Клиническое значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2005. 46 с.
4. Трутнева Л.А. Клинико-анамнестическая характеристика воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей школьного возраста с дисплазией соединительной ткани. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2007. 24 с.
5. Glesby M.J., Pyeritz R.E. Association of MVP and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *JAMA*. 1989; 262 (4): 523–528.
6. Рахматуллина З.А. Соединительнотканые дисплазии у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и органов мочевой системы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2009. 24 с.
7. Якубовская О.Г. Клинико-морфологическая характеристика хронического гастродуоденита у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь. 2008. 24 с.
8. Reilly D.J., Chase J.W., Hutson J.M. et al. Connective tissue disorder — a new subgroup of boys with slow transit constipation? *J. Pediatr. Surg.* 2008; 43 (6): 1111–1114.
9. Zarate N., Farmer A.D., Grahame R. et al. Unexplained gastrointestinal symptoms and joint hypermobility: is connective tissue the missing link? *Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 22 (3): 252–278.
10. Weber P., Ganzer G., Frosch M. et al. Twenty-four hour intraesophageal pH monitoring in children and adolescents with scleroderma and mixed connective tissue disease. *J. Rheumatol.* 2000; 27: 2692–2695.
11. Steinmann B., Royce P.M., Superti-Furga A. Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic, and medical aspects. P.M. Royce, B. Steinmann (eds). N.-Y. 1993. P. 351–407.
12. Гульнева М.Ю., Шилкина Н.П., Малафеева Э.В. Микробиоценоз кишечника при системных заболеваниях соединительной ткани. *Клиническая медицина*. 2007; 85 (8): 50–54.
13. Челпаченко О.Е. Патогенетическое значение микробиоценоза кишечника у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани и возможные пути коррекции. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2003. 20 с.
14. Москович Г.И. Клинико-морфологические особенности синдрома раздраженного кишечника у детей с недифференцированной соединительнотканной дисплазией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург. 2009. 26 с.
15. Семенов С.В., Кашкина Е.И. Формирование и особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у военнослужащих по призыву на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008; 4 (4): 46–49.
16. Marshall J.B., Kretschmar J.M., Gerhardt D.C. et al. Gastrointestinal manifestations of mixed connective tissue disease. *Gastroenterology*. 1990; 98: 1232–1238.
17. Ebert E.C. Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2008; 42 (1): 5–12.
18. Кузнецова Л.В., Карпова Т.А., Тюкачева В.Ю. Хронические гастродуодениты в структуре синдрома дисплазии соединительной ткани у детей. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Росс. сб. научн. трудов с междунар. участием, вып. 2. Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. М., Тверь, С.-Пб: РГ «ПРЕ100». 2011. С. 195–204.
19. Комарова Е.В., Потапов А.С., Журкова Н.В., Кондакова О.Б. Дисплазия соединительной ткани как одна из причин возникновения хронических запоров у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2007; 6 (3): 114–115.
20. Скалинская М.И., Осипенко М.Ф., Холин С.И. Дисплазия соединительной ткани и функциональное состояние билиарного тракта. *Врач*. 2009; 12: 73–75.
21. Арсентьев В.Г., Арзуманова Т.И., Асеев М.В. и др. Полиорганные нарушения при ДСТ у детей и подростков. *Педиатрия*. 2009; 88 (1): 135–138.
22. Вальцова Е.Д. Особенности течения патологии органов пищеварения у больных с синдромом пролапса митрального клапана. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1998. 24 с.
23. Корнопелева Л.С. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2003. 27 с.
24. Коржов И.С. Течение заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани. *Вопросы практической педиатрии*. 2008; 3 (3): 25–30.
25. Лебедево Т.Н. Клинико-морфологическая характеристика хеликобактер-ассоциированного гастрита у больных с дисплазией соединительной ткани. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск. 1999. 22 с.
26. 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. 24 с.
27. Апенченко Ю.С., Иванова И.И., Гнусаев С.Ф. Проявления соединительнотканной дисплазии у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Педиатрия*. 2006; 6: 33–36.
28. Кильдиярова Р.Р., Иванова И.Л., Чернышева Т.Е. Обмен соединительной ткани у подростков в норме и при дисплазии соединительной ткани. В кн.: Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани: достижения и перспективы, вып. 2. Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. М., Тверь, С.-Пб: РГ «ПРЕ100». 2011. С. 52–57.
29. Осипенко М.Ф., Фролова Н.Н. Синдром дисплазии соединительной ткани и синдром раздраженного кишечника. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2006; 16 (1): 54–60.
30. Сосновская Е.В., Лялюкова Е.А., Ливзан М.А., Колокольцев В.Б. Структурно-функциональная характеристика воспалительных изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при дисплазии соединительной ткани. *Морфология*. 2008; 133 (2): 127–132.
31. Лялюкова Е.А., Сосновская Е.В., Ливзан М.А., Колокольцев В.Б. Морфофункциональная основа развития энтеральной недостаточности у пациентов с дисплазией соединительной ткани. *Морфология*. 2008; 133 (2): 80.
32. Бочкина Н.А. Системный анализ соматического, вегетативного и психофизиологического статуса при коррекции синдрома соединительнотканной дисплазии. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Тула. 2002. 26 с.
33. Рудой А.С. Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста, ассоциированные с наследственными нарушениями соединительной ткани (особенности клинической картины, этиологии, патоморфологии). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. С.-Пб. 2010. 49 с.
34. Городкова Е.Н. Некоторые метаболические показатели при синдроме раздраженного кишечника, ассоциированного с дисплазией соединительной ткани у детей и обоснование метода его комплексной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2007. 24 с.