

СОСТОЯНИЕ МУКОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО БАРЬЕРА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Е.Н.Муквич, О.В.Лавренчук

Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»,
г.Киев, Украина

Представлены особенности клинического течения хронического гастродуоденита (ХГД) у детей с дезорганизацией соединительной ткани (СТ), характеризующегося атипичным течением, торпидной, стертой симптоматикой, ранней хронизацией, часто сочетающегося с недостаточностью кардии, гастроэзофагодуоденальным рефлюксом и висцероптозом. В копрофильtrate детей с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) снижено содержание сиаловых кислот, НВД-2 и SIgA на 30%, 64% и 62%, соответственно, отмечен рост фукозы в 2,6 раза.

Ключевые слова: дети, гастродуоденит, дисплазия соединительной ткани, слизистый барьер.

Ускорение современного темпа жизни общества, урбанизация, резкое изменение культурных ориентиров и традиций питания, увеличение стрессовых воздействий, ухудшение экологического состояния определенным образом сказывается на заболеваемости детского населения. С каждым годом все заметнее становится рост частоты гастроэнтерологической патологии, среди которой особое место занимают болезни верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а именно хронический гастродуоденит (ХГД), распространенность которого в последнее десятилетие возросла до 200–220%, а в экологически неблагоприятных регионах – до 300–400% [1].

Особую категорию составляют дети, у которых хронические заболевания верхних отделов ЖКТ протекают на фоне дисплазии соединительной ткани (ДСТ) – генетически детерминированного дефекта синтеза коллагена. На сегодняшний день соединительная ткань (СТ) рассматривается как основная системосвязывающая ткань организма, что составляет более 50% массы тела и поддерживает основные гомеостатические параметры организма, принимает непосредственное участие как в течении физиологических и приспособительных реакций организма, так и патологических состояний [2].

Заболевания ЖКТ как органа, содержащего наибольшее количество коллагена, при сочетании с мезенхимальной недостаточностью, приобретают особый характер – от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии с прогрессивным течением. Нарушения синтеза отдельных компонентов экстрацеллюлярного матрикса СТ обуславливают снижение ее стабильности, устойчивости и прочнос-

ти, что косвенно определяет изменения процессов слизееобразования, репарации мукозальной оболочки желудка и увеличивает риск формирования эрозивных, язвенных процессов в этой категории детей [3, 4].

Учитывая распространенность СТ, многочисленность и сложность ее функций, можно предположить, что изменения ее структуры могут иметь существенное влияние на особенности клинического течения, формирования и раннюю деструктуризацию верхних отделов ЖКТ, что и определило цель исследования.

Материалы и методы. В отделении болезней соединительной ткани ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» обследовано 127 детей в возрасте от 11 до 17 лет, которые были разделены на группы. 1-я группа – 31 ребенок с ХГД и со средней или выраженной степенью НДСТ (>13 баллов), 2-я группа – 31 ребенок с ХГД и легкой степенью НДСТ (до 12 баллов), 3-я группа – 33 ребенка с НДСТ средней и выраженной степени без проявления патологии со стороны верхнего отдела ЖКТ (>13 баллов) и 4-я группа – 32 ребенка с легкой степенью НДСТ (<12 баллов) при отсутствии патологии со стороны верхнего отдела ЖКТ (практически здоровые дети).

Степень НДСТ верифицирована в соответствии с критериями Милковской-Димитрова в модификации Л.Н.Аббакумовой [5]. Взятым под наблюдение детям обеих групп были проведены общеклиническое и инструментальное обследование (УЗД, гидросонография верхних отделов желудочно-кишечного тракта, фиброгастродуоденоскопия). В слюне и копрофильtrатах определяли сиаловые кислоты (СК), гликозаминогликаны

(ГАГ), фукозу, лизоцим, секреторный иммуноглобулин А (sIgA), β -дефензин-2 (HBD-2) индуцибельный пептид [6].

Содержание СК определяли с помощью тиобарбитуровой кислоты на основе метода Уоррена, содержание фукозы (метилпентоз) – методом Дише, ГАГ (гексоз) – методом реакции с орзином, sIgA – методом радиальной иммунодиффузии в геле, HBD-2 – иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора « β -Defensin 2 ELISA Kit» соответственно инструкции к набору. Для анализа данных использовался t-критерий Стьюдента $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Результаты проведенных исследований свидетельствовали, что в клинической картине детей 1-й и 2-й групп ведущими симптомами были болевой, диспепсический и синдром неспецифической интоксикации. У детей 1-й группы отмечалось более раннее начало ХГД ($7,1 \pm 1,2$ лет) по сравнению со 2-й группой детей ($9,3 \pm 1,5$ лет) ($P \leq 0,05$), заболевание характеризовалось длительным торпидным периодом с частыми обострениями. Ежегодные сезонные обострения наблюдались почти у половины детей 1-й группы 10 (32,3%), тогда как у детей 2-й группы частые рецидивы наблюдалось лишь у трети детей – 15 (48,4%).

Клиническая картина при ХГД с умеренным и выраженным НДСТ проявлялась по язвенноподобному типу. Абдоминальный болевой синдром у 24 (77,4%) детей 1-й группы носил ноющий, длительный характер, был умеренно интенсивным, но длительным, 7 (22,6%) детей вообще не отмечали болевых реакций. Локализация боли при выраженной степени НДСТ чаще была вокруг пупка (13; 41,9%) и связана с приемом пищи (20; 64,5%). Четкая локализация болевых ощущений часто отсутствовала. Диагноз в таких случаях устанавливался часто во время дополнительных инструментальных и клинических исследований.

Практически большинство детей 2-й группы (29 – 93,5%) имели выраженный болевой синдром. При этом характер боли определялся как острый, приступообразный, но не продолжительный (24; 77,4%), с преимущественной локализацией в эпигастрии (26; 83,9%), пилородуоденальной зоне (21; 67,7%) и в правом подреберье (16; 51,6%). Боль появлялась натощак у 21 (67,7%) и в ночное время у 19 (61,3%) детей. Клиническая картина ХГД в этой группе проявлялась преимущественно как при гастритоподобных заболеваниях. Локализация боли в правом подреберье расценивалась как возможное вовлечение в патологический процесс желчевыводящих путей.

В 1-й группе отмечены частые и выраженные диспепсические синдромы, такие как снижение аппетита – у 25 (80,6%); ощущение раннего насыщения, растяжения в подложечной области и тяжести – 18 (58,1%), тошноты – 16 (51,6%) детей.

Проявления диспепсического симптома во 2-й группе были менее выражены по частоте и интенсивности жалоб и проявлялись отрыжкой у 17 (54,8%), снижением аппетита – 14 (45,2%), ощущением тяжести, горечи во рту – у 13 (41,9%), чувством раннего насыщения – у 8 (25,8%), изжоги – у 10 (32,3%), ощущением кома за грудной – у 14 (45,2%) детей.

Наряду с клиническими признаками поражения гастродуоденальной зоны оказывались и другие симптомы дисфункциональных расстройств ЖКТ (диарея, запоры, неустойчивый стул): 1-я группа – 14 (45,2%), 2-я группа – 4 (12,9%).

Синдром хронической неспецифической интоксикации на фоне вегетативных расстройств у детей с выраженными признаками НДСТ проявлялся общей слабостью у 14 (45,2%) детей, частыми головными болями у 23 (74,2%), повышенной раздражительностью у 16 (51,6%), эмоциональной лабильностью. У детей 2-й группы симптоматика была менее выражена и проявлялась головной болью, слабостью лишь у трети детей – 11 (35,5%).

Для подтверждения диагноза у всех детей 1-й и 2-й групп проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией, установлено наличие катарального антрального и/или фундального гастрита.

По данным гидросонографии верхних отделов ЖКТ у детей 1-й группы достоверно чаще, чем во 2-й группе, выявлены недостаточность кардии – 23 (74,2%), гастроэзофагеальный и/или дуоденогастральный рефлюксы – 26 (83,9%), выраженный гастроптоз – 16 (51,6%) детей, что обусловлено мезенхимальной неспособностью гладкомышечных волокон, нарушением функции периферических нервных центров у детей с НДСТ. Частые рефлюксы агрессивного гастрального и дуоденального содержимого расцениваются как один из ведущих факторов прогрессивного течения и ранней хронизации гастродуоденальной патологии у такого контингента детей.

У детей 2-й группы в копрофильтрах констатируется повышение СК ($21,03 \pm 0,11$ мкМ/мг) и фукоз ($2,11 \pm 0,04$ мкМ/мг) на фоне тенденции к снижению ГАГ ($0,83 \pm 0,08$ мкМ/мг), что характеризовало деструкцию мукоцеллюлярного барьера с освобождением активных компонентов гликопротеинов при активном течении воспалитель-

ного процесса у детей с ХГД. Эти процессы сопровождаются существенной активацией локальных факторов неспецифической защиты – HBD-2 ($95,97 \pm 5,24$ нг/мл) при снижении секреторных иммуноглобулинов sIgA ($0,02 \pm 0,002$ г/л), $P \leq 0,05$.

При иммуно-биохимическом обследовании слизистого барьера в 1-й группе детей выявлены существенные отличия в структуре слизистого барьера по сравнению с детьми 2-й группы, что характеризовалось снижением СК ($12,73 \pm 2,09$ мкМ/мг), ГАГ ($0,99 \pm 0,42$ мкМ/мг), HBD-2 ($21,96 \pm 8,03$ нг/мл), в то же время отмечалось увеличение фукозы ($3,15 \pm 0,67$ мкМ/мг) и sIgA ($0,38 \pm 0,02$ г/л), $P \leq 0,05$. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что длительные деструктивные изменения СТ при торпидном течении воспалительного процесса приводят к истощению компонентов защитного слоя слизистой оболочки и деградации макромолекул СТ, что может быть причиной снижения защитных возможностей слизистого барьера, и при высоких концентрациях фукозы, в свою очередь, ведет к увеличению вероятности развития воспалительно-деструктивных процессов с последующей возможностью ухудшения прогноза течения заболевания и свидетельствует о большей вероятности развития деструктивных и эрозивных процессов (табл.1).

У детей 1-й группы показатели локальных защитных механизмов в слюне как одним из первых компонентов защитного барьера слизистых ЖКТ были достоверно снижены по сравнению с контролем: sIgA – до ($0,39 \pm 0,03$ г/л), антимикробные пептиды HBD-2 – до ($1,93 \pm 0,54$ нг/мл) и лизоцим – ($0,006 \pm 0,0002$ мг/л), что указывает на нарушение специфических и неспецифических составляющих иммунного ответа организма при дезорганизации соединительной ткани у детей с ХГД (табл.2).

Выводы:

1. Особенности клинического течения ХГД у детей с НДСТ являются: ранний дебют, торпидное, прогрессивное течение с частыми сезонными обострениями, рецидивами и умеренно интенсивным, но длительным абдоминальным болевым симптомом с нечеткой локализацией болевых ощущений и с выраженными проявлениями симптомов неспецифической интоксикации. Частота и выраженность указанных симптомов пропорциональна степени диспластических поражений, что является отражением системности процесса и его тягостного влияния на течение основного патологического процесса.

2. Спецификой гастродуоденальных воспалительных процессов у детей с НДСТ является развитие недостаточности клапанно-сфинктерного

Таблица 1

Биохимические и иммунологические показатели в копрофильтрагах

Показатель	Значение показателя в группах			
	Группа контроля	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Сиаловые кислоты, мкМ/мг	$17,95 \pm 2,76$	$(12,73 \pm 2,09)^*$	$(21,03 \pm 0,11)^{**}$	$12,11 \pm 3,07$
ГАГ, мкМ/мг	$1,11 \pm 0,23$	$0,99 \pm 0,42$	$0,83 \pm 0,08$	$1,16 \pm 0,34$
Фукоза, мкМ/мг	$1,18 \pm 0,29$	$(3,15 \pm 0,67)^*$	$(2,11 \pm 0,04)^{**}$	$2,05 \pm 0,42$
HBD-2, нг/мл	$61,28 \pm 9,36$	$(21,96 \pm 8,03)^*$	$(95,97 \pm 5,24)^{**}$	$49,91 \pm 10,73$
sIgA, г/л	$0,23 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,02$	$(0,02 \pm 0,002)^{**}$	$0,01 \pm 0,002$

Примечания:

*- достоверность различий между 1-й группой и группой контроля, $p \leq 0,05$;

** - достоверность различий между 2-й группой и группой контроля, $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Биохимические и иммунологические показатели в слюне

Показатель	Значение показателя			
	Группа контроля	1-я группа	2-я группа	3-я группа
HBD-2, нг/мл	$2,88 \pm 0,23$	$(1,93 \pm 0,54)^*$	$(3,17 \pm 0,28)^{**}$	$2,48 \pm 0,36$
sIgA, г/л	$1,03 \pm 0,03$	$(0,39 \pm 0,03)^*$	$(0,78 \pm 0,01)^{**}$	$0,69 \pm 0,02$
Лизоцим, мг/л	$0,006 \pm 0,0002$	$0,003 \pm 0,0006$	$0,004 \pm 0,0002$	$0,005 \pm 0,0002$

Примечания:

*- уровень значимости между 1 группой и группой контроля $p \leq 0,05$

** - уровень значимости между 2 группой и группой контроля $p \leq 0,05$

аппарата, висцероптоза, которые можно расценивать как диспластикозависимые изменения, обусловленные нарушением содержания основных типов коллагена в собственной пластинке и снижением функциональных свойств соединительнотканного матрикса слизистой оболочки желудка.

3. Особенности состояния мукоцеллюлярного барьера у детей с ХГД, ассоциированным с НДСТ, является достоверное снижение содержания СК, ГАГ, sIgA и HBD-2 на фоне повышения концентрации фукозы, что свидетельствует об истощении всех компонентов защитного слоя слизистой оболочки, деградации макромолекул СТ, снижении защитных возможностей слизистого барьера, увеличивает вероятность развития воспалительно-деструктивных процессов с ранним формированием эрозивных процессов.

4. Полученные данные доказывают необходимость тщательного обследования больных с НДСТ при наличии минимальной клинической симптоматики поражений верхних отделов ЖКТ для своевременной диагностики и проведения адекватной терапии.

5. При проведении гастроэнтерологического обследования детей с ХГД необходимо учитывать наличие фенотипических признаков ДСТ как возможных факторов риска неблагоприятного течения основного заболевания с ранним формированием деструктивных форм поражений верхних отделов ЖКТ. Такую категорию детей необходимо выделять в отдельную группу диспансерного наблюдения, а характерная для этих пациентов полиорганность поражений требует мультидисциплинарного подхода к их наблюдению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із хронічним гастродуоденітом: Наказ

МОЗ України, 29.01.2013 р., №59 – Київ, 2013.

2. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани: рук. для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова – СПб: Элби, 2009. – 714с.
3. Страшок Л.А. Иммуногистохимическая характеристика дуоденальной язвы у подростков / Л.А.Страшок, И.В.Сорокина, Н.И.Горголь // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – №2 (34). – С.20-23.
4. Dommett R. Innate immune defence in the human gastrointestinal tract / R.Dommett, M.Zilbauer, J.T.George, M.Bajaj-Elliott // Mol Immunol. 2005 – May № 42(8) – P. 903-912.
5. Аббакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей: учеб. пособие / Л.Н.Аббакумова. – СПб.: СПбГПМА, 2006. – 47 с.
6. Дефензины и дефензин-зависимые заболевания [текст] / А.Е.Абатуров, О.Н.Герасименко, И.Л.Высочинская [и др.]. – Одесса: ВМБ, 2011. – 265 с.

STATE OF THE MUCOSAL CELLULAR BARRIER OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Mukvich E.N., Lavrenchuk O.V.

Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Institute of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Features of chronic gastroduodenitis in children with disordered gastrointestinal connective tissue are presented. This atypically progressing disease features torpidity fuzzy symptoms, early chronicity, frequent combinations of insufficient cardia, gastroesophago-duodenal reflux, and visceroptosis. We observed decreased sialic acids, HBD-2, sIgA 30%, 64%, and 62%, respectively, and a 2.6-fold increase in fucose in CTD children's coprofiltrate.

Keywords: children, gastroduodenitis, connective tissue dysplasia, mucosal barrier.