

ДИСПЛАСТОЗАВИСИМЫЙ ФЕНОТИП И ВИСЦЕРОПАТИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С РЕФЛЮКСНЫМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ДУОДЕНОГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ

Джулай Г.С., Джулай Т.Е., Зябрева И.А., Дульнева Е.П.

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава РФ

Резюме. У 129 больных 18-76 лет с рефлюксным синдромом, ассоциированным с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом (ДГЭР), диспластозависимый фенотип диагностирован в 45,7% случаев с преобладанием кожно-мышечных (47,9%), костно-суставных (27,5%) и краниальных стигм (18,5%). В числе висцеральных признаков доминировали недостаточность кардии (57,6%), грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (54,2%), anomalies строения желчного пузыря (39,0%). Независимо от пола больных выраженность соединительнотканых дисплазии соответствовала уровню умеренной. Шанс развития ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, у лиц с диспластозависимым фенотипом сравнительно с лицами без признаков соединительнотканых дисплазии возрастает в 3,7 раза при наличии ГПОД; в 1,4-1,6 раза – при недостаточности кардии, anomalies формы желчного пузыря и их сочетании; в 4,3 раза – при сочетании ГПОД и anomalies формы желчного пузыря.

Ключевые слова: рефлюксный синдром, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, диспластозависимый фенотип и висцеропатии, предикторы развития.

DYSPLASTIC-DEPENDENT PHENOTYPE AND VISCEROPATHIES IN ADULT PATIENTS WITH REFLUX SYNDROME ASSOCIATED WITH DUODENOGASTROESOPHAGEAL REFLUX

Dzhulai G.S., Dzhulai T.E., Zyabreva I.A., Dulneva E.P.

Tver State Medical University

Summary. In 129 patients aged 18-76 years with reflux syndrome associated with duodenogastroesophageal reflux (DGER), a dysplastic-dependent phenotype was diagnosed in 45,7% of cases with a predominance of musculoskeletal (47,9%), osteoarticular (27,5%) and cranial stigmas (18,5%). Cardia insufficiency (57,6%), hiatal hernia (54,2%), structural anomalies of the gallbladder (39,0%) dominated among the visceral signs. Regardless of the patient's gender, the severity of connective tissue dysplasia corresponded to a moderate level. The chance of developing GERD associated with DGER in individuals with a dysplastic-dependent phenotype, compared with individuals without signs of connective tissue dysplasia, increases by 3,7 times in the presence of

hiatal hernia; 1,4-1,6 times – with cardia insufficiency, anomalies of the gallbladder and their combination; 4,3 times – with a combination of hiatal hernia and anomalies of the gallbladder.

Key words: reflux syndrome, duodenogastroesophageal reflux, dysplastic-dependent phenotype and visceropathy, developmental predictors.

Актуальность. В последние десятилетия рефлюксный синдром (РС), ассоциированный со структурными аномалиями зоны пищеводно-желудочного перехода, стал одним из основных поводов для обращения к гастроэнтерологу, а гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в структуре заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта прочно заняла первые позиции [1-2]. Морфологическую основу РС в большинстве случаев составляют грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) и недостаточность кардии, по существу являющиеся висцеральными проявлениями синдрома дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [3]. Установление возможности прогнозирования развития РС у лиц с диспластозависимым фенотипом может способствовать его профилактике, что весьма актуально не только в связи с большой распространенностью в популяции, но и снижением качества жизни пациентов, развитием стойкого эзофagита с метаплазией пищеводного эпителия (пищевод Барретта) и повышением риска рака пищевода. В этом отношении наибольшую опасность представляет преобладание дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР) в связи с негативным влиянием компонентов желчи и дуоденального содержимого на слизистую оболочку пищевода [4-5].

Цель исследования: во взрослой популяции больных с РС, ассоциированным с ДГЭР, изучить распространенность фенотипических и висцеральных признаков ДСТ и оценить их роль в качестве структурных предикторов развития ГЭРБ.

Материалы и методы. В аналитическом одномоментном исследовании обследовано 129 (42 мужчины и 87 женщин) пациентов с РС, ассоциированным с ДГЭР, в возрасте от 18 до 76 лет. Наличие ГЭРБ и ГПОД верифицировано и детализировано клиническим исследованием, данными эндоскопического исследования эзофагогастродуоденальной зоны, 2-часовой рН-метрии пищевода на аппарате «Гастроскан-ГЭМ» (НПО «Исток-Система», г. Фрязино). Висцеральные признаки ДСТ выявлялись в ходе визуализирующих методов диагностики состояния органов брюшной полости. Критериями включения в исследование явилось наличие у больных, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании, сочетания типичных жалоб (изжога, кислая/горькая отрыжка и регургитация), визуально различимого при эндоскопическом исследовании рефлюкс-эзофagита, а также дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР) по данным рН-метрии

пищевода. Критерии невключения: возраст моложе 18 лет, заболевания пищевода неретрофлексной этиологии, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, состояния после операций на пищеводе и желудке, злокачественные новообразования любой локализации и стадии. Дифференциация больных на группы проводилась по наличию/отсутствию диагностически значимого набора из 6 и более фенотипических диспластозависимых признаков [6]. Первую группу составили 70 пациентов (27 мужчин и 43 женщины), у которых не выявлено диагностически значимого количества сохранившихся во взрослом состоянии фенотипических признаков ДСТ (группа I). Вторая группа (группа II) была сформирована из 59 пациентов (15 мужчин и 44 женщины), у которых определялся набор из 6 и более фенотипических признаков ДСТ.

Исследование фенотипических и висцеральных признаков ДСТ и их количественная оценка у взрослых пациентов осуществлялись на основе рекомендаций Т.И. Кадуриной и Л.Н. Абакумовой [7], В. Г. Арсентьева, Н.П. Шабалова [8] с расчетом степени их выраженности и специфичности (от 1 до 6 баллов). Для количественной характеристики диспластикозависимого фенотипа и висцеропатии рассчитывались: среднее число признаков ДСТ на одного пациента (ЧП); суммарный индекс (СИ) как сумма набранных баллов в связи с обнаружением признаков ДСТ; индексы фенотипических (ИФИ) и висцеральных изменений (ИВИ) как суммы набранных баллов в связи с обнаружением соответствующих стигм ДСТ.

Статистическая обработка проводилась методами описательной и аналитической статистики с помощью пакета программ STATISTICA (версия 6.1). Статистическую значимость различий количественных параметров между независимыми группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни, критерия χ^2 Пирсона. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $P < 0,05$. Для расчета прогностической значимости диспластозависимых признаков и их сочетаний как предположительных факторов риска РС, ассоциированного с ДГЭР, использованы четырехпольные таблицы сопряженности признаков с расчетом доверительных интервалов прогноза и отношений шансов.

Результаты. Диспластозависимый фенотип у больных РС, ассоциированным с ДГЭР, обнаружен в 45,7% случаев. Расчет индексов, характеризующих выраженность ДСТ, свидетельствует о наличии статистически значимого различия ($P < 0,001$) между группами больных не только по числу выявленных фенотипических стигм ДСТ, но и по всей совокупности расчетных параметров (табл. 1).

Таблица 1

Количественные показатели фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ у пациентов с РС, ассоциированным с ДГЭР ($M \pm m$)

Индексы ДСТ, баллы	Группы больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР						P
	Группа I (n=70)			Группа II (n=59)			
	Муж. (n=27)	Жен. (n=43)	P ₁	Муж. (n=15)	Жен. (n=44)	P ₂	
ИЧП	3,25±1,32	3,93±1,35	0,045	7,66±0,62	7,38±0,65	0,152	<0,001
СИ	12,26±4,79	14,58±5,15	0,064	28,00±0,79	28,36±3,72	0,735	
ИФИ	4,92±2,78	6,48±3,36	0,048	12,80±2,88	12,70±3,76	0,929	
ИВИ	7,29±3,76	8,09±3,63	0,386	15,00±2,53	15,65±4,39	0,585	

Примечание: P – достоверность различий между I и II группами больных; P₁ – между мужчинами и женщинами I группы; P₂ – между мужчинами и женщинами II группы; n – численность групп; ИЧП – индекс числа признаков, СИ – суммарный индекс, ИФИ – индекс фенотипических изменений, ИВИ – индекс висцеральных изменений.

Среди больных I группы преобладали женщины (43 человека – 61,4%), у которых отдельные (несистемные) стигмы ДСТ встречались чаще, чем у мужчин (P=0,045). Значения СИ у взрослых мужчин и женщин I группы близки к нормативному уровню здоровых подростков в 12 баллов [7], с учетом того, что при осмотре врача фиксируются только те стигмы ДСТ, которые не могут быть приняты за индивидуальные черты внешности или их возрастную динамику. Во II группе больных также преобладали женщины (44 человека – 74,6%), ни по одному из рассчитанных индексов значимых различий с показателями у мужчин не отмечено (P>0,05). При этом независимо от пола больных с РС средняя величина СИ соответствует уровню умеренной (21-40 баллов) выраженности ДСТ. При этом в обеих группах больных основной «вклад» в формирование величины СИ привнесли висцеральные проявления ДСТ, имеющие более высокое ранговое значение.

В числе фенотипических признаков ДСТ у больных РС, ассоциированным с ДГЭР, преобладали кожно-мышечные (47,9% случаев), костно-суставные (27,5%) и краниальные стигмы (18,5%). Наиболее легко заметны при осмотре такие стигмы ДСТ, как плоскостопие (9,7%), нарушения осанки в связи с деформациями позвоночника (9,1%), дряблая кожа (8,6%) с множественными пигментными пятнами (8,8%), гемангиомами, ангиоэктазиями (7,7%) и стриями (6,3%), варикозное расширение вен нижних конечностей (5,9%), грыжи передней брюшной стенки (6,3%), включая прооперированные, а также келоидные послеоперационные рубцы (4,3%). Высока частота миопии, которая развилась еще в детском и подростковом возрасте, и астигматизма (12,0%). В числе не подлежащих систематизации проявлений ДСТ оказались единичные костно-суставные стигмы (грыжи Шморля, аномалии строения шейного

отдела позвоночника, осанки, гипермобильность суставов легкой степени, дисплазия тазобедренного сустава в анамнезе).

Как и ожидалось в клинической когорте больных ГЭРБ, наиболее частыми оказались те из висцеропатий, которые участвуют в формировании патологических рефлюксов в пищевод: недостаточность кардии отмечена в 57,6% случаев, ГПОД – в 54,2%. Аномалии строения желчного пузыря, наличие которых способствует появлению дуоденогастрального и дуоденогастроэзофагеального рефлюксов, имели место у 39,0% больных ГЭРБ. Несколько реже (35,6%) зарегистрированы явления висцероптоза, чаще всего (66,7% из них) в форме одно- или двустороннего нефроптоза. Долихосигма и мегаколон обнаружены у 25,4% больных группы II.

Изучение у больных с диспластозависимым фенотипом прогностической значимости висцеропатий и их сочетаний как предикторов развития путем расчета отношения шансов (ОШ) свидетельствует о наибольшей значимости ГПОД и их сочетания с аномалиями формы желчного пузыря: возможность развития заболевания при наличии ГПОД в этом случаев в 3,7 раза выше, чем у лиц без признаков ДСТ, при сочетании ГПОД и аномалии формы желчного пузыря – в 4,3 раза, при недостаточности кардии, аномалии формы желчного пузыря и их сочетании в –1,4-1,6 раза (табл. 2).

Таблица 2

Статистические показатели, характеризующие шансы висцеральных диспластозависимых признаков служить предикторами развития РС, ассоциированного с ДГЭР

Возможные предикторы ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР	Статистические показатели					
	Шанс в группе I	Шанс в группе II	Отношение шансов (ОШ)	Стандартная ошибка ОШ	Нижняя граница ДИ (95%)	Верхняя граница ДИ (95%)
ГПОД	0,509	1,882	3,695	0,382	1,747	7,813
НК	0,676	1,030	1,525	0,356	0,759	3,064
АЖП	0,750	1,045	1,394	0,371	0,674	2,884
ГПОД + АЖП	0,613	2,625	4,283	0,464	1,726	10,629
НК + АЖП	0,787	1,222	1,553	0,489	0,596	4,051
Примечание: ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, НК – недостаточность кардии, АЖП – аномалия формы желчного пузыря.						

Заключение

Исследование показало, что предикторами развития РС, ассоциированного с ДГЭР, выступают диспластозависимые висцеропатии, причем наибольшее значение имеет ГПОД, особенно в комбинации с аномалиями формы желчного пузыря. У лиц молодого возраста с диспластозависимым фенотипом при наличии абдоминальных болей и диспепсических расстройств необходим целенаправленный диагностический поиск висцеральных признаков ДСТ в системе пищеварения как структурных предикторов хронических заболеваний эзофагогастроудоденальной зоны и билиарного тракта. При обнаружении у них недостаточности кардии, ГПОД, аномалий формы желчного пузыря уже на донозологическом этапе должен быть настоятельно рекомендован антирефлюксный жизненный стиль и пищевое поведение, включая выбор профессиональной, спортивной деятельности и бытовых привычек в качестве средств первичной профилактики ГЭРБ.

Литература

1. Бордин, Д.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: типичные проблемы терапии и пути их преодоления / Д.С. Бордин, С.В. Колбасников, А.Г. Кононова. – Текст : непосредственный // Доктор.ру. – 2016. – № 1 (118). – С. 14-18.
2. Eherer, A. Management of gastroesophageal reflux disease: lifestyle modification and alternative approaches / A. Eherer. – Text: visual // Dig. Dis. – 2014. – Vol. 32, № (1-2). – P. 149-151.
3. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) – Текст: непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1-2. – С. 137-210.
4. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии / И.В. Маев, Ю.С. Гуленченко, Д.Н. Андреев [и др.]. – Текст : непосредственный // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16, № 8. – С. 5-8.
5. Джулай, Г.С. Прогностическое значение дисплазии соединительной ткани при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом / Г.С. Джулай, Т.Е. Джулай, И.А. Зябрева, Е.П. Дульнева. – Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 3. – С. 47-52.
6. Таболин, В.А. Справочник неонатолога / В.А. Таболин, Н.П. Шабалов. – Ленинград: Медицина, 1984. – 320 с. – Текст : непосредственный.

7. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – Санкт-Петербург, ЭЛБИ-СПб, 2009. – 704 с. – Текст : непосредственный.
8. Арсентьев, В.Г. Дисплазия соединительной ткани у детей как конституциональная основа полиорганных нарушений: вопросы классификации, критерии диагностики / В.Г. Арсентьев, Н.П. Шабалов. – Текст : непосредственный // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – № 6. – С. 59-65.