

А.С. Рудой, С.С. Горохов, Д.В. Лапицкий, И.П. Реуцкий

Анализ соответствия и оценка связи эзофагогастродуоденальных заболеваний с наследственными нарушениями соединительной ткани

Кафедра военно-полевой терапии военно-медицинского факультета в УО «БГМУ»

ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь»

Комплексно обследовано 303 больных с дуоденальной язвой и различными вариантами хронического эзофагогастродуоденита, ассоциированными с наследственными нарушениями соединительной ткани, а также 39 здоровых мужчин без соматической патологии в возрасте от 19 до 25 лет. Установлена распространенность впервые диагностированных гастродуоденальных заболеваний при скрининговом обследовании лиц молодого возраста и у стационарных больных гастроэнтерологического профиля в зависимости от их ассоциированности с признаками дисморфогенеза соединительной ткани. Представленный описательный статистический анализ соответствий позволяет стратифицировать больных на группы риска по развитию эзофагогастродуоденальных заболеваний при определенных диспластических синдромах и фенотипах, открывая возможности изучения клинических вариантов кислотозависимых заболеваний. Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, диспластический фенотип, дуоденальная язва, хронический атрофический гастрит.

Феноменология хронических кислотозависимых заболеваний органов пищеварения значительно расширилась, выходя за рамки собственно гастроэнтерологии, нередко имея характер сочетанной патологии [2], в том числе с наследственными нарушениями соединительной ткани (ННСТ). Однако гетерогенность и неоднородность системного дефекта мезенхимального матрикса и отсутствие до настоящего времени адекватного алгоритма диагностики ННСТ не позволяют определить клиническую тактику ведения таких пациентов [1]. Кроме того, ограниченность данных относительно чувствительности и специфичности признаков соединительнотканной дисплазии при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вызывает затруднения их первичной верификации, особенно у военных врачей различных специальностей, которые ежедневно сталкиваются с проблемой ННСТ в силу ее высокой распространенности у молодых военнослужащих. Тем не менее, активное выявление нарушений структуры и функции органов пищеварения в случае фенотипической выраженности ННСТ не вызывает сомнений [3]. При этом важное значение приобретает своевременное умение выделять конкретный диспластический синдром или фенотип (ДСиФ), алгоритм распознавания которых представлен в первых российских национальных рекомендациях 2009 года. Однако, вопросы о связи характера и локализации язвенных и гастрических процессов в зависимости от ассоциированных ДСиФ при ННСТ до настоящего времени остаются открытыми и представлены крайне недостаточно. Целью

настоящего исследования явилось определение распространенности заболеваний верхних отделов ЖКТ при ассоциированных ДСиФ у лиц молодого возраста.

Материал и методы

В исследование включено 303 больных молодого возраста с язвенной болезнью (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), различными вариантами хронического гастродуоденита (ХГД) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированными с ННСТ. Достоверность обеспечена «случайной» выборкой больных с учетом молодого возраста. Больные были распределены по группам (табл. 1). Для установления диагноза ЯБ и различных форм ХГД использовались клиничко-анамнестические данные, результаты ФГДС с прицельной биопсией слизистой оболочки из антрального отдела и тела желудка.

Таблица 1

Распределение больных с учетом нозологической принадлежности и соединительнотканной дисплазии

Эзофагогастродуоденальные заболевания	Больные без признаков СТД (группа контроля), n (%)	Больные с признаками СТД, n (%)		Всего, n (100%)
		1-я группа	2-я группа	
Хронический гастродуоденит	33 (23,1)	53 (37,1)	57 (39,9)	143
Эрозивный эзофагогастродуоденит	7 (12,9)	20 (37,1)	27 (50,0)	54
Впервые выявленная (острая) язва луковицы ДПК	23 (42,3)	15 (27,8)	16 (29,6)	54
Хроническое течение ЯБ ДПК	7 (17,5)	16 (40,0)	17 (42,5)	40
Язвенная болезнь желудка	0	8 (66,8)	4 (33,3)	12
Всего, n (100%)	70	112	121	303
Вариант нормы	39 (86,7)	5 (11,1)	1 (2,2)	45

Так же в исследовании приняли участие 39 здоровых мужчин (средний возраст $22 \pm 2,5$ лет) без соматической патологии и признаков дисморфогенеза соединительной ткани. Алгоритм деления классифицируемых диспластических фенотипов заимствован из Национальных российских рекомендаций «Наследственные нарушения соединительной ткани», разработанных комитетом экспертов и рабочей группой Всероссийского научного общества кардиологов во главе с проф. Э.В. Земцовским [4]. Использовали фены, включенные в рекомендации по диагностике основных ННСТ, в частности, Гентские критерии диагностики синдрома Марфана [7], Вильфраншскую классификацию синдрома Элерса-Данло [5], диагностические критерии для доброкачественной формы синдрома гипермобильности суставов по R. Grahame [8]. Мобильность суставов оценивалась по методике P. Beighton и F. Horan [6]. Кроме того, оценивали внешние фены, включающие малые аномалии развития (стигмы дисэмбриогенеза

или дисморфогенетические признаки), и внутренние (висцеральные) фены соединительнотканной дисплазии (СТД). В конечном итоге были сформированы две группы с выделением маловыраженных (легких) и выраженных (тяжелых) проявлений СТД. К выраженным проявлениям СТД относили больных с первичным пролапсом митрального клапана (ПМК), марфано-, элерсданлоподобным, неклассифицированным и гипермобильным фенотипами (2-я группа). К маловыраженным (легким) проявлениям СТД относили больных, имеющих повышенную диспластическую стигматизацию и феномен (изолированный) ПМК (1-я группа). Группу, объединявшую пациентов с минимальной частотой клинических проявлений дисплазии (1–2 фена), не превышающих таковую в популяции, использовали как контрольную. В исследовании использовались стандартный пакет программ Correspondence Analysis ППП «Statistica 6.0 for Windows». Множественные категоризованные данные оценивали с помощью многомерного метода анализа соответствий с расчетом величины инерции (ϕ^2) и меры связи признаков (коэффициента сопряженности ϕ) с оценкой значимости силы связи по χ^2 -критерию.

Результаты и обсуждение

С целью изучения структуры и частоты встречаемости хронических кислотозависимых заболеваний (категорий) органов пищеварения среди ДСиФ был применен модуль статистического анализа соответствий. По данным проведенного исследования была установлена умеренная ($\phi=0,28$) связь (χ^2 Пирсона=46,3; $df=28$; $p<0,017$; $n=303$), позволившая провести описательное сравнение структуры и сопряженности (меры связи) изучаемых признаков. В частности, многомерная исходная информация всех изучаемых заболеваний (таб. 1) была охарактеризована четырьмя базисными ортогональными векторами, объясняющими распространенность и взаимосвязь между изучаемыми ДСиФ и заболеваниями верхних отделов ЖКТ (табл. 2).

Таблица 2

Величина общей инерции (ϕ^2) и коэффициента сопряженности (силы связи ϕ) исследуемых категорий среди больных всего объема выборки

Базисные векторы	Singular values	Eigen values	Percent of inertia	Chi-squares
Первый	0,23	0,09	56,3	26,1
Второй	0,22	0,05	30,7	14,2
Третий	0,11	0,01	7,3	3,4
Четвертый	0,09	0,01	5,8	2,7

Примечание: singular values analysis – сингулярный анализ с расчетом коэффициента сопряженности (силы связи ϕ), eigen value – общая инерция (ϕ^2), percent of inertia – процент инерции, chi-squares – χ^2 Пирсона.

Результаты оценки взаимосвязи ДСиФ с изучаемыми заболеваниями верхних отделов ЖКТ наглядно представлены на двумерной диаграмме в координатах первых 2-х базисных векторов, имеющих максимальный вклад в объяснение соответствий изучаемых категорий, в частности, на 56,3% и на 30,7%

соответственно, а в сумме на 87% (рис. 1). При этом каждой нозологической единице заболевания и ДСиФ были присвоены свои порядковые категории (рис. 1). При определении относительных расстояний между точками групп из рисунка 1 видно, что наименьшее расстояние, а значит, наибольшее соответствие с наличием впервые выявленной (острой) язвы луковицы ДПК отмечалось у больных без признаков STD, т.е. в группе контроля. Максимальное соответствие с наличием хронического течения ЯБ ДПК и пептической язвы желудка было выявлено среди пациентов с гипермобильным фенотипом. Эрозивный процесс слизистой эзофагогастроуденального тракта был сопряжен с наличием марфаноподобного фенотипа и марфаноподобной внешности. Хронический гастродуоденит с той или иной степенью соответствия (интенсивностью) чаще встречался среди других изучаемых диспластических фенотипов.

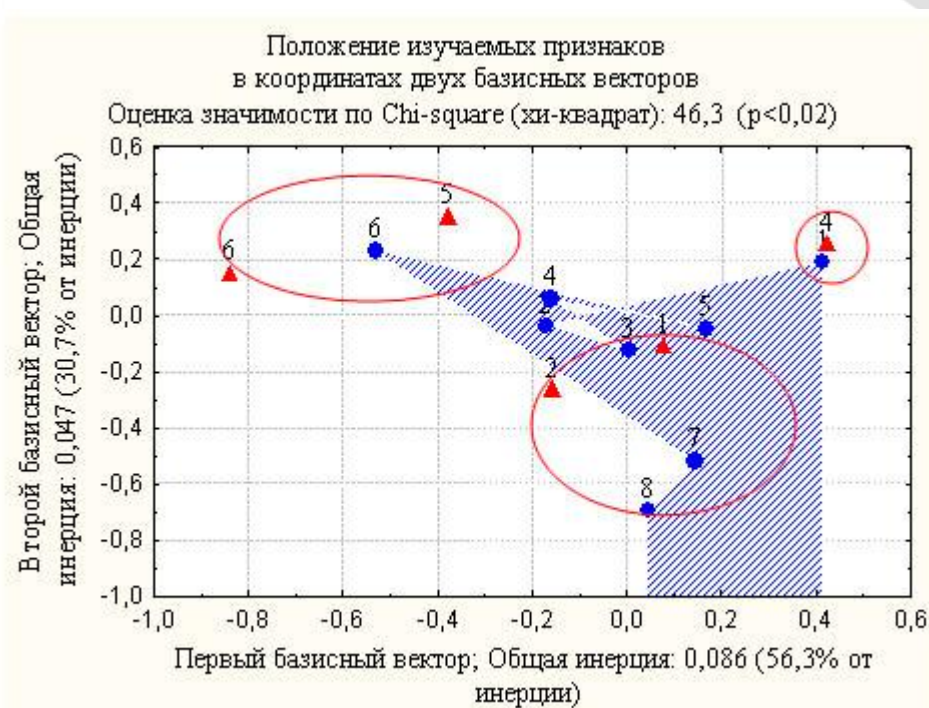


Рис. 1. Диаграмма взаимосвязи по величине инерции (показателю сопряженности ϕ) между ДСиФ и эзофагогастроуденальными заболеваниями

Примечание: ▲ – заболевание ЖКТ: 1 – хронический гастродуоденит, 2 – острый эрозивный гастродуоденит, 4 – впервые выявленная (острая) язва луковицы ДПК, 5 – хроническое течение ЯБ ДПК, 6 – язва желудка; ● – 1 – группа контроля; 2 - 8 – порядковые категории ДСиФ: 2 – повышенная диспластическая стигматизация; 3 – неклассифицируемый фенотип; 4 – изолированный (феномен) ПМК; 5 – первичный ПМК; 6 – гипермобильный фенотип; 7 – марфаноподобная внешность; 8 – марфаноподобный фенотип.

Корректность оценки анализа соответствий между хроническими кислотозависимыми заболеваниями органов пищеварения и изучаемыми диспластическими фенотипами подтверждают их относительные частоты наблюдений, представленные в таблице 1. В таблице 3 даны относительные инерции категорий диспластических фенотипов в первых 2-х базисных векторах,

отражающие показатели их сопряженности (силу взаимосвязи) с указанными заболеваниями верхних отделов ЖКТ.

Таблица 3

Основные показатели модуля анализа соответствий, оценивающие взаимосвязь между диспластическими фенотипами и хроническими кислотозависимыми заболеваниями органов пищеварения

Диспластические фенотипы	Mass	Relative Inertia1	Inertia1	Inertia2	Quality
1 – отсутствует (контрольная группа)	0,23	0,32	0,5	0,18	1,0
2 – повышенная диспластическая стигматизация	0,28	0,1	0,1	0,007	0,6
3 – неклассифицируемый фенотип	0,1	0,02	0,00	0,03	0,5
4 – изолированный ПМК	0,08	0,03	0,03	0,01	0,5
5 – первичный ПМК	0,11	0,04	0,03	0,01	0,5
6 – гипермобильный фенотип	0,12	0,26	0,37	0,13	1,0
7 – марфаноподобная внешность	0,05	0,11	0,01	0,26	0,8
8 – марфаноподобный фенотип	0,04	0,13	0,001	0,38	0,9

Примечание: mass – критерий массы; relative inertia – относительная инерция (показатель сопряженности или связи φ^2) (1, 2 – в 1-ом и 2-ом базисных векторах); cosine2 – квадрат косинуса; quality – критерий качества

Критерий массы, характеризующий относительные частоты наблюдений, показал, что наибольший вклад в оценку связи между изучаемыми заболеваниями ЖКТ и ДСиФ вносят большие по численности группы больных без признаков СТД (23%) и с повышенной диспластической стигматизацией (28%), в меньшей степени – с первичным ПМК (11%), неклассифицированным и гипермобильным фенотипом (10% и 12% соответственно). Наименьший вклад дала малочисленная группа больных с изолированным ПМК, марфаноподобным фенотипом и марфаноподобной внешностью. Доля их вклада соответственно равна 0,08 (8%), 0,05 (5%) и 0,04 (4%). Критерий качества, характеризующий вклад групп в формирование базисных векторов и достаточность числа наблюдений, максимальным был среди пациентов с гипермобильным и

марфаноподобным фенотипом, марфаноподобной внешностью и в контрольной группе.

Таким образом, для больных с признаками СТД были не характерны острые язвы луковицы ДПК (8–17%), а максимальная их частота отмечена у больных без СТД (32%; $p < 0,02$). Напротив, максимальная частота и соответствие хронического течения ЯБ ДПК и пептической язвы желудка обнаружена у больных с гипермобильным фенотипом ($\phi = 0,5$; 29% и 9% соответственно) в сравнении с контролем (10% и 0%; $p < 0,02$). Острые эрозии эзофагогастродуоденальной слизистой оболочки были достоверно чаще отмечены у больных с марфаноподобной внешностью ($\phi = 0,36$; 35%) и марфаноподобным фенотипом ($\phi = 0,36$; 27%), в меньшей степени с гипермобильным ($\phi = 0,51$; 24%) и неклассифицированными фенотипами ($\phi = 0,14$; 21%) в сравнении с контролем (10%; $p < 0,02$). Максимальная распространенность и связь хронического (в т.ч. атрофического) гастрита выявлена у больных с первичным ПМК и марфаноподобным фенотипом (54%; $\phi = 0,21$ и 72%; $\phi = 0,36$ соответственно).

Также была изучена частота и структура встречаемости той или иной нозологической формы (категории) заболеваний верхних отделов ЖКТ среди лиц без «гастритического анамнеза» и предшествующего этапа стационарного лечения. С этой целью отдельно среди изученного контингента больных были выделены молодые мужчины ($n = 156$), которые обследовались амбулаторно когортным (безвыборочным) методом. В процессе анализа соответствий выявлена умеренная взаимосвязь между выраженностью СТД и частотой впервые диагностированных эзофагогастродуоденальных заболеваний ($\phi = 0,43$; $\chi^2 = 32,9$; $p < 0,001$; $n = 156$). Так, в группах с мало- и выраженными проявлениями СТД без «гастритического» анамнеза отмечена более высокая частота и степень соответствия с хроническими (74,2% и 67,5%) и эрозивными гастродуоденитами (14,5% и 27% соответственно) в сравнении с группой контроля (52,6% и 3,5% соответственно; $p < 0,001$).

Выводы

1. Среди лиц без «гастритического» или «язвенного» анамнеза распространенность впервые диагностированных гастродуоденальных заболеваний нарастает с выраженностью фенотипических проявлений СТД (94–98%) в сравнении с контролем (58%).
2. У гастроэнтерологических больных максимальная частота и соответствие с хроническим течением ЯБ ДПК отмечается при наличии гипермобильного фенотипа, тогда как с острой язвой – у больных без признаков СТД. Эрозии эзофагогастродуоденальной зоны сопряжены с марфаноподобным фенотипом и внешностью, неклассифицированным и гипермобильным фенотипом; хронический (в т.ч. атрофический мультифокальный) гастрит – с первичным ПМК и марфаноподобным фенотипом.
3. В связи с ограниченной доступностью молекулярно-генетического скрининга ННСТ в клинической практике должен реализовываться фенотипический подход согласно алгоритму диагностики основных ДСиФ, который основан на внешних клинических признаках и позволяет выделять пациентов в группы риска развития хронических эзофагогастродуоденальных заболеваний.

Литература

1. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. Аналитический обзор / Э.В. Земцовский. – СПб.: Ольга, 2007. – 80 с.
2. Пиманов, С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь / С.И. Пиманов. – М: Мед. кн.; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 378 с.
3. Трутнева, Л.А. Клинико-anamnestическая характеристика воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей школьного возраста с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.А. Трутнева. – Иваново, 2007. – 18 с.
4. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации / под ред. Земцовского Э.В. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6. – 24 с. – Прил. № 5.
5. Beighton, P. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997 / P. Beighton, A. De Paepe, B. Steinmann, P. Tsipouras, R.J. Wenstrup // Am. J. Med. Genet. – 1998. – Vol. 77, № 1. – P. 31–37.
6. Beighton, P. Orthopedic aspects of the Ehlers-Danlos syndrome / P. Beighton, F. Horan // J. Bone Joint Surg. Br. – 1969. – Vol. 51. – P. 444–453.
7. De Paepe, A. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome / A. De Paepe, R.B. Devereux, H.C. Dietz, R.C.M. Hennekam, R.E. Pyeritz // Am. J. Med. Genet. – 1996. – Vol. 62. – P. 417–426.
8. Grahame, R. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) / R. Grahame, H.A. Bird, A. Child // J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 27, № 7. – P. 1777–1779.