

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МАРФАНА И МАРФАНОПОДОБНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

© А.С. Рудой, А.М. Урываев

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск

Поступила в редакцию: 30.05.2016

Принята к печати: 27.07.2016

Проведено клинико-эндоскопическое обследование пациентов ($n = 89$; $33 \pm 9,3$ года; Ж:М/23:66) с хроническим гастритом, ассоциированным с наследственными нарушениями соединительной ткани (ННСТ) (синдромом Марфана (СМ) и марфано-подобным фенотипом (МПФ)) с целью изучения взаимосвязи ассоциированных ННСТ в виде моногенной патологии — СМ, а также родственной патологии в виде МПФ с клиническими проявлениями функциональной диспепсии, эндоскопической картиной и инфицированностью *H. pylori* при хроническом гастрите. Диагностика СМ основывалась на пересмотренных Гентских критериях. Для дифференциальной диагностики с другими «родственными» заболеваниями соединительной ткани применялись критерии диагностики синдрома гипермобильности суставов, синдрома Элерса – Данло. Оценка жалоб и диагностика ФД (функциональная диспепсия) основывались на Римских критериях III (2006) и Флорентийских соглашениях. Оценка симптомов функциональной диспепсии показала отличную от контроля ($p < 0,05$) низкую частоту синдрома эпигастральной боли и постпрандиального дистресс-синдрома в группе с СМ, не связанную с *H. pylori* инфицированностью и одновременно не коррелирующую с имеющейся у данной группы пациентов высокой частотой предраковых состояний в слизистой оболочке желудка. Частыми эндоскопическими проявлениями при сопутствующих ННСТ служили нарушения эзофагогастроудоденальной моторики и развитие гастроэзофагеального рефлюкса с катаральным эзофагитом ($p < 0,05$) и отсутствие эрозивно-язвенных поражений эзофагогастроудоденальной слизистой оболочки ($p < 0,05$). Результаты исследования настоятельно указывают на абсолютную необходимость эндоскопического и морфологического скрининга вне зависимости от наличия гастроинтестинальных жалоб у пациентов с ассоциированными ННСТ.

Ключевые слова: синдром Марфана; марфаноподобный фенотип; наследственные нарушения соединительной ткани; хронический гастрит; функциональная диспепсия; гастроэзофагеальный рефлюкс; *H. Pylori*.

FUNCTIONAL DYSPEPSIA THROUGH CHRONIC GASTRITIS IN PATIENTS WITH MARFAN SYNDROME AND MARFAN-LIKE STATES

© A.S. Rudoy, A.M. Uryvaev

Belarusian State Medical University, Minsk

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(3):76-83

Received: 30.05.2016

Accepted: 27.07.2016

The article presents the results of clinical and endoscopic examination of patients ($n = 89$; $33 \pm 9,3$ years; F:M/23:66) with confirmed chronic gastritis associated with hereditary disorders of connective tissue (Marfan syndrome phenotype and Marfan-like states) in order to examine the relationship associated HDCT as monogenic diseases — Marfan syndrome, as well as related pathology in the form of Marfan-like states with the clinical manifestations of functional dyspepsia and endoscopic picture of *H. pylori* infection in chronic gastritis. Diagnosis of Marfan syndrome was based on the revised criteria of Ghent. For the differential diagnosis with other “related” diseases of the connective tissue used syndrome diagnostic criteria of hypermobility of joints, Ehlers – Danlos syndrome. Evaluation of complaints and diagnosis of functional dyspepsia was based on the criteria of Rome III (2006) and the Florence Agreement. Evaluation of the symptoms of functional dyspepsia showed different from control ($p < 0,05$) lower frequency of epigastric pain syndromes and postprandial distress syndrome in a group with Marfan syndrome not associated with *H. pylori* infection and, at the same time, does not correlate with available in this group of patients a high frequency of precancerous lesions in the gastric mucosa. Frequent endoscopic manifestations associated with the HDCT served esophagitis gastroduodenal motility disorders and the development of GERD with catarrhal esophagitis ($p < 0,05$) and the absence of erosive and ulcerative lesions of gastroduodenal mucosa ($p < 0,05$). The findings strongly indicate the absolute necessity of endoscopic and morphological screening regardless of the presence of gastrointestinal complaints in patients with associated HDCT.

Keywords: Marfan syndrome; hereditary disorders of connective tissue; chronic gastritis; functional dyspepsia; GERD; Marfan-like states; *H. pylori*.

ВВЕДЕНИЕ

В различных регионах мира число людей с жалобами на функциональную диспепсию (ФД) составляет 7–41 %. В экономически развитых странах распространенность синдрома диспепсии (включающего более чем в 80 % случаев исключительно ФД) в популяции колеблется от 25–28 % в Дании, Швеции, США и Норвегии, до 34–41 % в Австралии и Великобритании; в РФ этот синдром обнаруживают у 30–40 % населения. Жалобы на диспепсические явления, в свою очередь, служат причиной лишь 4–5 % всех обращений к врачам общей практики. При этом анализ литературы показывает, что вопросы, посвященные как патофизиологическим, так и клиническим аспектам ФД, еще далеки от окончательного решения.

В первую очередь следует уточнить, что на практике до настоящего времени ошибочно диспепсические жалобы пациентов, наряду с визуально эндоскопическими характеристиками слизистой оболочки желудка (СОЖ), трактуются как хронический гастрит (ХГ). Поэтому, учитывая, что ХГ — понятие исключительно морфологическое и, по современным взглядам, не имеет клинических характеристик, крайне интересным представляется изучение жалоб диспепсического характера в различных клинических ситуациях. Продолжаются исследования, в которых оценивается роль различных этиологических и патогенетических факторов, в том числе наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) в развитии и прогрессировании функциональных расстройств желудка (ФРЖ)/ФД и ХГ. Некую интригу вносят и современные литературные указания на инфекцию *H. pylori* как возможную причину диспепсии с выделением особой формы *H. Pylori*-ассоциированной диспепсии [15], которая в настоящее время не регламентирована международным соглашением — Римским консенсусом III (2006) и «не обязательна с формальных позиций» для диагностики и лечения ФД. Тем не менее уже готовятся предложения по изменению терапевтических подходов к коррекции лечения и тактики ведения пациентов с ФД в виде эрадикационной терапии, направленной на устранение симптоматики ФД.

В ряде исследований показано влияние ННСТ на процесс формирования гастроинтестинальной патологии [2, 4]. Это проявляется в виде атипичной клинической картины, патоморфологических особенностей, иного прогноза. Более того, в зависимости от тяжести проявлений ННСТ (моногенная синдромная патология, полифакторные нарушения или состояния с неполными синдромными признаками (диспластические фенотипы)) влияние

ассоциированных состояний на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) имеет отличия [2]. В основе этого лежат существенные различия в патогенетических механизмах развития ННСТ со вторичным вовлечением ЖКТ [4]. Ранее нами было установлено, что фоновые ННСТ, такие как синдром Марфана (СМ) и марфаноподобные состояния/фенотипы (МПФ), являются неблагоприятным фоновым фактором течения ХГ в виде разнонаправленных прогрессивных атрофических и фибротических процессов в СОЖ. Доказана ключевая роль расторможенной активности трансформирующего фактора роста — β (TGF β) в фиброгенез-зависимой активации мезенхимальных субэпителиальных миофибробластов (α -SMA+) с развитием особого морфогенетического варианта (патоморфогенеза) раннего мультифокального хронического атрофического гастрита (ХАГ) в молодом возрасте [1, 6]. В свою очередь, мультифокальный ХАГ представляет собой классический раковый «фенотип гастрита», встречающийся в странах с высокой заболеваемостью раком желудка и являющийся морфологическим фенотипом и результатом (с небольшим исключением) длительной инфекции *H. pylori* у более половины инфицированных лиц [11].

Принимая во внимание концепцию причинности клинико-функциональных параллелей, касающихся оценки диспепсических жалоб и морфологических изменений в СОЖ, вопрос изучения ФД у пациентов с ХГ на фоне таких ассоциированных ННСТ, как СМ и МПФ, в литературе не освещен и представляется крайне актуальным.

Цель: изучить взаимосвязь ассоциированных ННСТ в виде моногенной патологии СМ, а также родственной патологии в виде МПФ с клиническими проявлениями функциональной диспепсии, эндоскопической картиной и инфицированностью *H. pylori* при ХГ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования: наблюдательное одномоментное (поперечное) исследование по типу «случай–контроль». Сформированы три группы: 1-я — пациенты с СМ ($n = 23$; $33 \pm 9,3$ года; Ж:М/7:16), 2-я группа — с МПФ ($n = 28$; $29 \pm 9,0$ года; Ж:М/6:22), 3-я группа (контроль) — пациенты ($n = 38$; $30,2 \pm 8,8$ года; Ж:М/10:28) с минимальной частотой клинических проявлений стигм дизэмбриогенеза, не превышающих таковую в популяции.

Критерии включения: молодой возраст, стационарные или амбулаторные пациенты с установленным ранее или подтвержденным при госпитализации диагнозом ХГ и СМ и/или МПФ.

Диагностика СМ основывалась на пересмотренных Гентских критериях [10]. Для дифференциальной диагностики с другими «родственными» заболеваниями соединительной ткани применялись критерии диагностики синдрома гипермобильности суставов [12], синдрома Элерса–Данло [7].

Оценка жалоб и диагностика ФД основывалась на Римских критериях III (2006) [9] и Флорентийских соглашениях [11]. Оценку выраженности боли и чувства жжения в эпигастрии проводили по 10-балльной шкале. От 1 до 3 баллов жалобы на боль и чувство жжения в эпигастрии расценивались как слабые, 4–7 — как умеренные, 8–10 — как выраженные. Критериями синдрома эпигастральной боли были умеренная или выраженная боль/жжение в эпигастрии, что соответствовало 4 и более баллам по 10-балльной шкале. Для постпрандиального дистресс-синдрома, в свою очередь, учитывалось возникновение чувства переполнения в эпигастральной области или раннее насыщение, по меньшей мере несколько раз в неделю (2 и более), после еды при приеме обычного объема пищи.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) выполнялась на аппарате Olympus GIF V70 с прицельной биопсией СОЖ (по 2 кусочка из антрального и фундального отделов, а также 1 из угла желудка).

Морфологическую оценку гистологических препаратов проводили в соответствии с Сиднейской

системой с помощью визуально-аналоговой шкалы (с полуколичественной оценкой степени выраженности инфицированности *H. pylori*, активности и выраженности воспаления СОЖ) [8]. Морфологическая оценка атрофии проводилась по системе OLGA (2008) с использованием визуально-аналоговой шкалы Сиднейской классификации [13].

Статистическая обработка полученных данных произведена при помощи стандартного пакета программ Correspondence Analysis ППП Statistica 11.0 for Windows. Применялся статистический критерий χ^2 для независимых выборок, а также точный критерий Фишера (ф). Для оценки взаимосвязи между показателями использовали метод непараметрического корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговых корреляций по Спирмену.

Работа проведена в рамках НИР № ГР 20132073 «Молекулярные механизмы прогрессирования хронического атрофического гастрита у лиц молодого возраста с марфаноподобным фенотипом» при финансовой поддержке Белорусского фонда фундаментальных исследований M13Y-001.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты оценки симптомов, входящих в диагностические критерии ФД, представлены в виде частотной таблицы сопряженности (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика симптомов функциональной диспепсии при синдроме Марфана и марфаноподобных фенотипах

Симптомы и синдромы ФД	Показатель сравнения	Синдром Марфана	Марфаноподобные состояния	Контроль	Всего
	<i>n</i>	23	28	38	89
ФД	количество	5	18	18	41
	% (95 % ДИ)	21,7* (7,5–43,7 %)	64,3# (44,1–81,4 %)	47,3 (31,0–64,2 %)	46,1 (35,4–57,0 %)
Жалобы на боль в эпигастрии	количество	6	18	20	44
	% (95 % ДИ)	26,1* (10,2–48,4 %)	64,3# (44,1–81,4 %)	52,6 (35,8–69,0 %)	49,4 (38,7–60,2 %)
Жалобы на эпигастральное жжение	количество	6	15	16	37
	% (95 % ДИ)	26,1* (10,2–48,4 %)	53,6# (33,9–72,5 %)	42,1 (26,3–59,2 %)	41,5 (31,2–52,5 %)
Жалобы на чувство переполнения после еды	количество	5	9	8	22
	% (95 % ДИ)	21,7 (7,5–43,7 %)	32,1 (15,9–52,4 %)	21,1 (9,6–37,3 %)	24,7 (16,2–35,0 %)
Жалобы на чувство раннего насыщения	количество	3	7	6	16
	% (95 % ДИ)	13,0 (2,8–33,6 %)	25,0 (10,7–44,9 %)	15,8 (6,0–31,3 %)	17,9 (10,6–27,5 %)
Синдром боли в эпигастрии	количество	4	16	17	37
	% (95 % ДИ)	17,4* (5,0–38,8 %)	57,1# (37,2–75,5 %)	44,7 (28,6–61,7 %)	41,5 (31,2–52,5 %)
Постпрандиальный дистресс-синдром	количество	2	8	9	19
	% (95 % ДИ)	8,7 (1,1–28,0 %)	28,6 (13,2–48,7 %)	23,7 (11,4–40,2 %)	21,3 (13,4–31,3 %)
Смешанный тип ФД	количество	1	6	8	15
	% (95 % ДИ)	4,3 (0,1–21,9 %)	21,4# (8,3–41,0 %)	21,1 (9,6–37,3 %)	16,8 (9,8–26,3 %)

Значимые результаты отмечены жирным шрифтом. * $p < 0,05$, достоверность различий с показателями группы контроля; # $p < 0,05$ — достоверность различий между 1-й и 2-й группами. СМ — синдром Марфана, МПФ — марфаноподобный фенотип, ДИ — доверительный интервал, ФД — функциональная диспепсия

В общей когорте обследованных пациентов жалобы, соответствующие диагностическим критериям ФД, отмечались в 46,1% (41/89) случаев (95% ДИ 35,4–57,0%).

В 1-й группе ФД была диагностирована у 21,7% (5/23) пациентов (95% ДИ 7,5–43,7%), во 2-й группе — у 64,3% (18/28) пациентов (95% ДИ 44,1–81,4%). В группе контроля ФД была выявлена у 44,7% (18/38) пациентов (95% ДИ 31,0–64,2%).

Выявлены достоверные различия в более редкой встречаемости ФД у пациентов с СМ — 21,7%, во 2-й группе — 64,3% ($\chi^2 = 9,2$; $p < 0,01$; $\phi = 0,43$) и группе контроля — 47,3 ($\chi^2 = 4,0$; $p < 0,05$; $\phi = 0,26$).

Достоверных различий в частоте встречаемости ФД между пациентами с МПФ и контролем не получено ($\chi^2 = 1,86$; $p > 0,05$).

Таким образом, частота ФД у пациентов с СМ сопоставима с общепопуляционными показателями, в то время как у пациентов с МПФ в 2 раза выше популяционной частоты.

В структуре симптомов ФД по частоте встречаемости жалобы распределялись следующим образом: эпигастральная боль — 49,4%, эпигастральное жжение — 41,5%, чувство переполнения после еды 24,7%, раннее насыщение — 17,9% (см. табл. 1).

Сравнение указанных симптомов ФД выявило следующие существенные различия в рассматриваемых группах.

У пациентов с СМ эпигастральная боль встречалась значимо реже, нежели в группе с МПФ и по сравнению с контролем — в 26,1, 64,3 ($\chi^2 = 7,3$; $p < 0,05$; $\phi = 0,38$) и 52,6% ($\chi^2 = 4,1$; $p < 0,05$; $\phi = 0,26$) случаев соответственно.

Жалобы на эпигастральное жжение у пациентов с СМ встречались также реже (26,1%), нежели в группе с МПФ — в 53,6% ($\chi^2 = 3,9$; $p < 0,05$; $\phi = 0,28$) и в группе контроля — в 42,1% ($\chi^2 = 1,6$; $p > 0,1$; $\phi = 0,16$) случаев.

В группе пациентов с СМ чувство переполнения после еды отмечено у 21,7%, во 2-й группе — у 32,1% и в группе контроля — у 21,1% (8/38) пациентов без статистических различий ($\chi^2 = 0,68$; $p > 0,05$; $\phi = 0,11$ и $\chi^2 = 0,004$; $p > 0,05$; $\phi = 0,008$ соответственно).

Жалобы на чувство раннего насыщения диагностированы в 13, 25 и 15,8% в 1-й, 2-й и группе контроля соответственно без статистических различий ($\chi^2 = 0,51$; $p > 0,05$; 1 и $\chi^2 = 0,006$; $p > 0,05$).

Степень выраженности имеющихся жалоб не всегда соответствовала критериям того или иного вида ФД. В связи с этим при выделении соответствующих синдромов при ФД включались только жалобы и симптомы, которые соответствовали кри-

териям диагностики по длительности и выраженности их проявлений.

Выраженность эпигастральной боли пациенты с СМ в среднем оценивали на $4,6 \pm 1,2$ балла, чувство жжения в эпигастрии — $5,4 \pm 2,2$. В группе с МПФ средний балл боли в эпигастрии был $7,3 \pm 1,6$, чувство жжения в эпигастрии — $6,9 \pm 1,7$. В группе без признаков ННСТ средний балл боли в эпигастрии был на уровне $7,1 \pm 1,5$ балла, чувства жжения в эпигастрии — $6,4 \pm 1,6$, что было ниже в абсолютных цифрах, однако статистически незначимо. Критерий Стьюдента t при сравнении выраженности эпигастральной боли составил 0,47; 88 ст. св.; $p > 0,05$. Балльная оценка эпигастрального жжения $t = 0,47$; 88 ст. св.; $p > 0,05$.

В целом синдром боли в эпигастрии (СЭБ) был диагностирован в 41,5%. Обращает внимание редкая встречаемость СЭБ у пациентов с СМ — в 17,3%, значимо отличающаяся от частоты во 2-й группе — в 57,1% ($\chi^2 = 6,7$; $p < 0,05$; $\phi = 0,4$) и в группе контроля — в 44,7% ($\chi^2 = 3,6$; $p = 0,1$; $\phi = 0,28$) случаев.

Постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС) в целом диагностирован у 21,3% пациентов. Частота выявления ППДС у пациентов с СМ обнаруживала только тенденцию к снижению в сравнении с оппозиционными группами и составила соответственно 8,7, 28,6 ($\chi^2 = 2,0$; $p > 0,05$; $\phi = 0,28$) и 23,7% ($\chi^2 = 1,3$; $p > 0,05$; $\phi = 0,28$).

Сочетание СЭБ и ППДС предполагало выделение смешанного типа ФД, который в целом был диагностирован у 16,8% пациентов — в 4,3, 21,4 и 21,1% в 1-й, 2-й и группе контроля соответственно без статистических различий ($\chi^2 = 1,99$; $p = 0,15$ и $\chi^2 = 0,07$; $p = 0,7$ соответственно).

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ СИНДРОМЕ МАРФАНА И МАРФАНОПОДОБНЫХ ФЕНОТИПАХ

При эндоскопическом исследовании желудка и двенадцатиперстной кишки были обнаружены различные проявления моторной дисфункции (табл. 2).

У пациентов с МПФ и СМ выявлена высокая частота встречаемости недостаточности нижнего пищеводного сфинктера — 69,5–66,6%, что существенно выше, чем в группе контроля, — 30,5% ($p < 0,01$). В целом недостаточность нижнего пищеводного сфинктера встречалась несколько выше (43,7%), чем отмечается в литературных данных (36%), основанных на анализе частоты и структуры аномалий ЖКТ более чем у 6000 больных гастроэнтерологического профиля [3]. Следует отметить, что указанные различия могли быть обусловлены достаточно сложной оценкой замыкательной функции розетки кардии при выполнении эзофагоскопии,

Таблица 2

Характеристика эндоскопических изменений со стороны эзофагогастроудоденальной зоны при синдроме Марфана и марфаноподобных состояниях

Эндоскопические изменения ЭГДС	Группа контроля, n = 36 (%)	Группа с СМ, n = 23 (%)	Группа с МПФ, n = 27 (%)	Всего, n = 86 (%)
Катаральный рефлюкс-эзофагит	7 (19,4%)	10* (43,5%)	12* (44,4%)	75 (32,5%)
Эрозивный рефлюкс-эзофагит	3 (8,3%)	3 (13%)	3 (11,1%)	9 (10,4%)
Недостаточность нижнего пищеводного сфинктера	11 (30,5%)	16* (69,5%)	18* (66,6%)	45 (52,3%)
Эрозивный рефлюкс-гастрит	5 (13,8%)	0 (0%)	2 (7,4%)	7 (8,1%)
Дуоденогастральный рефлюкс	9 (25%)	9 (39,1%)	7 (25,9%)	25 (29%)
Катаральный бульбит, дуоденит	30 (83,3%)	21 (91,3%)	21 (77,7%)	72 (83,7%)
Острые эрозии луковицы ДПК	5 (13,8%)	0 (0%)	3 (11,1%)	8 (9,3%)

Значимые результаты отмечены жирным шрифтом. * $p < 0,05$, достоверность различий с показателями группы контроля; # $p < 0,05$ — достоверность различий между 1-й и 2-й группами. СМ — синдром Марфана, МПФ — марфаноподобный фенотип, ДИ — доверительный интервал, ДПК — двенадцатиперстная кишка

которая может приоткрываться рефлукторно в ответ на введение эндоскопа и инсуффляцию воздуха.

Отличительной эндоскопической характеристикой служило значимое нарастание катарального рефлюкс-эзофагита в 1-й и 2-й группах в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

Обращает внимание полное отсутствие эндоскопических наблюдений/процессов эрозирования как со стороны слизистой пищевода, так и со стороны

гастроинтестинальной слизистой оболочки у пациентов 1-й группы.

ИНФЕКЦИЯ *H. PYLORI* И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ

Анализ частоты инфицированности *H. pylori* представлен в таблице 3. При микроскопии гистологических препаратов СОЖ в целом инфекция *H. pylori* выявлялась от 22 до 33% в антральном

Таблица 3

Сравнение распространенности инфекции *H. pylori* при синдроме Марфана и марфаноподобных фенотипах

Группа	Количество случаев	H. pylori (морфологический метод)			
		Кол-во	%	Отношение шансов (95 % ДИ)	χ^2
Антральный отдел желудка					
Контроль	36	12	33,3	1	
СМ	23	5	21,7	0,56 (0,17–1,9)	0,44; $p > 0,05$
МПФ	27	7	25,9	0,7 (0,23–2,1)	0,13; $p > 0,05$
Тело желудка					
Контроль	36	9	25	1	
СМ	23	3	13	0,45 (0,1–1,8)	0,3; $p > 0,05$
МПФ	27	6	22,2	2,8; (0,2–32,6)	0,002 $p > 0,05$
Суммарные интегральные показатели (весь желудок)					
Контроль	36	12	33,3	1	
СМ	23	5	21,7	0,56 (0,17–1,9)	0,44; $p > 0,05$
МПФ	27	7	25,9	0,7 (0,23–2,1)	0,13; $p > 0,05$
СМ — синдром Марфана, МПФ — марфаноподобный фенотип					

СМ — синдром Марфана, МПФ — марфаноподобный фенотип

отделе и до 13–25% в теле желудка, обнаруживая тенденцию к снижению ее выявления как в антральном отделе, так и в теле желудка у пациентов с СМ (21,7 и 13%) в сравнении с контролем (33,3 и 25% соответственно, $\chi^2 = 0,4$, $p < 0,1$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота выявления ФД в целом (46%) по результатам исследования незначительно превышала эпидемиологический показатель распространенности ФД в мире [16], что, вероятно, обусловлено молодым контингентом обследованных лиц. Вместе с тем у пациентов с СМ установлены значимые и противоположные отличия в клинических характеристиках ФД. В частности, частота ФД у пациентов с СМ составила 21,7%, что сопоставимо с общепопуляционными показателями, в то время как у пациентов с МПФ — 64,3%, что в 2 раза выше популяционной частоты. В группе пациентов с СМ синдром эпигастральной боли и постпрандиальный дистресс-синдром встречались реже, нежели в группе сравнения и контроля ($p < 0,05$). Результаты оценки эпигастральной боли и чувства жжения на основании 10-балльной шкалы свидетельствовали, что пациенты с СМ оценивали степень выраженности данных симптомов ниже (4,3–5,2 балла), в то время как в группах сравнения и контроля они были сопоставимы (6,4–7,3). Кроме того, исходя из общепризнанных патогенетических механизмов проявления ФД, представленных в таблице 4, симптоматика ФД у пациентов с СМ не вписывается ни в один самостоятельный механизм, сопровождается развитием «неклассического» механизма с гипочувствительностью и проявляется минимальными клиническими проявлениями и жалобами, несмотря на латентно протекающие существенные патологические процессы в слизистой оболочке желудка. В частности, ранее нами был выявлен высокий процент развития таких предраковых состояний, как метапластический тип атрофии (от 8,6 до 26% с отношением шанса 1:10) и атрофии СОЖ в целом (до 39% с ее мультифокальным характером распространения до 8,6%), у лиц молодого возраста ($33 \pm 9,3$ года) с СМ и тенденцией к выявлению указанных состояний у лиц с МПФ.

В группе пациентов с МПФ частота встречаемости как диспепсических жалоб, так и отдельных синдромов диспепсии имела только тенденцию к нарастанию по отношению к контролю ($p < 0,1$; $p > 0,5$).

Отсутствие эндоскопических наблюдений эрозирования (язвообразования) как со стороны слизистой пищевода, так и со стороны гастроинтестинальной слизистой оболочки у пациентов с СМ можно объяснить повышением локальной экспрессии TGF β в слизистой оболочке желудка (основного патогенетического звена при СМ), что наравне с профибротическим стимулированием оказывает на начальных этапах выраженный репаративный эффект [14].

На фоне недостаточности нижнего пищеводного сфинктера вполне логичным является развитие катарального эзофагита, что диктует необходимость дополнительного изучения ГЭРБ у пациентов с ННСТ.

Стоит заметить, что ни в одной из групп сравнения не было выявлено положительной корреляционной связи между наличием ФД и активной инфекцией *H. pylori*, что, однако, не противоречит современным представлениям о патогенезе развития ФД [1].

В то же время в ранее опубликованных нами результатах [5] между степенью обсемененности *H. pylori* и степенью атрофии в группе контроля выявлена слабая корреляционная зависимость (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,32$, $p < 0,05$), в то время как в группе с СМ данная закономерность не установлена ($p > 0,1$). Это может указывать на возможные дополнительные патогенетические механизмы развития атрофического процесса в СОЖ, не связанные непосредственно с инфекцией *H. pylori*, со вторичным «искажением» и развитием только минимальных клинических проявлений ФД.

В свою очередь, минимальные диспепсические жалобы у пациентов с СМ приводят к их низкой обращаемости к врачам общей практики, тогда как в СОЖ у данной группы пациентов отмечаются «драматические» морфологические изменения.

Таблица 4

Патогенетические механизмы в качестве причины проявления симптомов функциональной диспепсии

Патогенетические механизмы					
Симптомы	гиперчувствительность	гиперкинез	гипокинез	кислота	гипочувствительность
Боль в эпигастрии	+	+	–	+	–
Чувство жжения в эпигастрии	+	–	–	+	–
Чувство раннего насыщения	+	+	+	–	–
Ощущение переполнения	+	+	+	–	–

Результаты исследования настоятельно диктуют проведение проспективных научных и клинических наблюдений пациентов с ассоциированными ННСТ и указывают на абсолютную необходимость эндоскопического и морфологического скрининга вне зависимости от наличия жалоб диспепсического характера.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с СМ установлены отличные от контроля и группы сравнения клинические характеристики ФД, проявляющиеся в виде резко сниженного порога болевой чувствительности (частоты синдрома эпигастральной боли) в 2 раза ($p < 0,05$), тенденции к снижению дисмоторных нарушений (частоты встречаемости ППДС) в 2–3 раза ($p = 0,1$), а также в целом более редкой встречаемости функциональной диспепсии (21,7 vs 47,3%; $p < 0,05$).
2. Спектр диспепсических симптомов ФД у пациентов с СМ отличался стертостью и минимальными клиническими проявлениями без корреляционной связи с инфицированностью *H. pylori* и с имеющейся у данной группы пациентов высокой частотой предраковых состояний в СОЖ.
3. Частыми эндоскопическими проявлениями при ассоциированных ННСТ явились нарушения эзофагогастродуоденальной моторики и катаральный эзофагит ($p < 0,05$) одновременно с абсолютным отсутствием эрозивно-язвенных поражений эзофагогастродуоденальной слизистой оболочки ($p < 0,05$).
4. Результаты исследования настоятельно указывают на абсолютную необходимость эндоскопического и морфологического скрининга вне зависимости от наличия гастроинтестинальных жалоб у пациентов с ассоциированными ННСТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // РЖГГК. — 2012. — № 3. — С. 80–92. [Ivashkin VT, Sheptulin AA. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu funktsional'noy dispepsii. *RZhGGK*. 2012;(3):80-92. (In Russ).]
2. Коржов И.С. Особенности заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис.... канд. мед. наук — Тюмень: ИС Коржов, 2007. [Korzhov IS. Osobennosti zabolevaniy verkhnego otdela pishchevaritel'nogo trakta u detey s displaziey soedinitel'noy tkani. [dissertation]. Tyumen': IS Korzhov; 2007. (In Russ).]
3. Макарова Т.А. Фенотипические маркеры и особенности психовегетативного статуса у взрослых с первичными аномалиями желудочно-кишечного тракта: автореф. дис.... — Новосибирск: ТА Макарова, 2000. [Makarova TA. Fenotipicheskie markery i osobennosti psikhovegetativnogo statusa u vzroslykh s pervichnymi anomaliami zheludochno-kishechnogo trakta. [dissertation] Novosibirsk: TA Makarova; 2000. (In Russ).]
4. Рудой А.С. Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста, ассоциированные с наследственными нарушениями соединительной ткани (особенности клинической картины, этиологии, патоморфогенеза и прогноза клинического течения): Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — СПб., 2009. [Rudoy AS. Zabolevaniya verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u lits molodogo vozrasta, assotsiirovannye s nasledstvennymi narusheniyami soedinitel'noy tkani (osobennosti klinicheskoy kartiny, etiologii, patomorfogeneza i prognoza klinicheskogo techeniya). [dissertation]. Saint Petersburg; 2009. (In Russ).]
5. Рудой А.С., Урываев А.М., Полянская В.В. Хронический гастрит при синдроме Марфана // Военная медицина. — 2015. — № 2. — С. 41–44. [Rudoy AS, Chronic gastritis with Marfan's syndrome. *Voennaya meditsina*. 2015;2:41-44. (In Russ).]
6. Рудой А.С., Урываев А.М. Роль ТФРβ-индукции и гастроинтестинальных миофибробластов в патоморфогенезе хронического гастрита при синдроме Марфана и марфаноподобных состояниях. Сб. науч. работ / под ред. А.В. Сикорского, О.К. Кулаги. Новые исследования молодых ученых. — Минск: БГМУ, 2015. — С. 176–181. [Rudoy AS, Uryaev AM. Rol' TFRβ-induksii i gastrointesti-nal'nykh miofibroblastov v patomorfogeneze khronicheskogo gastrita pri sindrome Marfana i marfanopodobnykh sostoyaniyakh. Sb. nauch. Rabot. Ed by A.V. Sikorskogo, O.K. Kulagi. Novye issledovaniya molodykh uchenykh. Minsk; BGMU; 2015. P. 176-181. (In Russ).]
7. Beighton P, Paepe AD, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J of Medical Genetics. Am J Med Genet*. 1998;77(1):31-7. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19980428)77:1<31::AID-AJMG8>3.0.CO;2-O.
8. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and Grading of Gastritis. *The Am J of Surgical Pathology*. 1996;20(10):1161-81. doi: 10.1097/00000478-199610000-00001.
9. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377-90. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.

10. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J of Medical Genetics*. 2010;47(7):476-85. doi: 10.1136/jmg.2009.072785.
11. Malfertheiner PF, et al. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*. Отчет согласительной конференции Маастрихт IV. Флоренция // Вест. практического врача. — 2012. — Спецвыпуск 1. — С.6–22. [Malfertheiner PF, et al., Diagnostika i lechenie infektsii *Helicobacter pylori*. Otchet soglasitel'noy konferentsii Maastrikht IV. Florentsiya. Vest. prakticheskogo vracha. 2012;1(Special issue):6-22. (In Russ).]
12. McCormack M, Briggs J, Hakim A, et al. Joint laxity and the benign joint hypermobility syndrome in student and professional ballet dancers. *The J of Rheumatology*. 2004;31(1):173-178.
13. Rugge M, Correa P, Mario FD, et al. OLGA staging for gastritis: A tutorial. *Digestive and Liver Disease*. 2008;40(8):650-8. doi: 10.1016/j.dld.2008.02.030.
14. Shih SC. Expression patterns of transforming growth factor-beta and its receptors in gastric mucosa of patients with refractory gastric ulcer. *WJG*. 2005;11(1):136. doi: 10.3748/wjg.v11.i1.136.
15. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
16. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1466-79. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.059.

◆ Информация об авторах

Андрей Семенович Рудой — д-р мед. наук, кафедра военно-полевой терапии. УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: andrewrudoj@gmail.com.

Алексей Михайлович Урываев — ассистент, кафедра военно-полевой терапии. УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: alexeyuryaev@gmail.com.

◆ Information about the authors

Andrey S. Rudoy — MD, PhD, Dr Med Sci. Department of Military Field Therapy. Educational Institution "Belarusian State Medical University". E-mail: andrewrudoj@gmail.com.

Uryaev Alexey Michailovich — Assistant Professor. Department of Military Field Therapy. Educational Institution "Belarusian State Medical University". E-mail: alexeyuryaev@gmail.com.