

## Колаген-асоційована синтропія при функціональних розладах травної системи в дітей

Т. В. Стоєва<sup>1</sup>, О. В. Джагіашвілі<sup>1</sup>, С. В. Прохорова<sup>1</sup>, В. А. Гудзь<sup>2</sup>, О. Ю. Ємельянова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Одеса, Україна, <sup>3</sup>Міська дитяча лікарня імені академіка Б. Я. Резніка, м. Одеса, Україна

**Мета роботи** – визначити особливості перебігу колаген-асоційованої синтропної патології при функціональних розладах органів травлення в дітей.

**Матеріали та методи.** Обстежили 63 дитини з функціональними розладами органів травлення віком від 2,5 до 16,0 років. Залежно від провідних клінічних проявів виділили дві клінічні групи хворих: діти з синдромом подразненого кишечника (СПК) – 39 (61,9 %) пацієнтів; діти з функціональними розладами біліарного тракту (ФРБТ) – 24 (38,1 %) особи. У всіх дітей крім загальноклінічного обстеження оцінили окремі фенотипові ознаки дисплазії сполучної тканини (ДСТ) за допомогою діагностичних критеріїв Л. М. Аббакумової, а також визначили поліморфізм гена колагену III типу альфа 1 (COL3A1) rs1800255 2092G>A методом ПЛР-ПДРФ (поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів).

**Результати.** У 84,13 % (95 % ДІ 74,93–93,33) обстежених встановили синтропну патологію органів травлення. Виявили статистично вірогідний зв'язок між частотою аномалій розвитку жовчного міхура ( $\chi^2 = 8,75$ ;  $p = 0,003$ ), порушенням екзокринної функції підшлункової залози ( $\chi^2 = 8,97$ ;  $p = 0,003$ ), наявністю метаболічних порушень у вигляді вторинного ацетонемічного синдрому ( $\chi^2 = 8,5$ ;  $p = 0,001$ ) та ФРБТ. За ступенем тяжкості ДСТ у дітей дошкільного віку переважали легкі та помірні прояви (ВШ = 4,27 (95 % ДІ 1,32–13,82;  $p = 0,025$ )), в дітей старшої вікової групи – виразні прояви дисплазії (ВШ = 0,23 (95 % ДІ 0,07–0,76;  $p = 0,025$ )). За результатами молекулярно-генетичного обстеження гетерозиготний варіант (G/A) поліморфізму COL3A1 rs1800255 встановили у більшості дітей (47,62 % (95 % ДІ 35,04–60,20)) з вірогідним переважанням пацієнтів групи ФРБТ ( $p = 0,008$ ), що асоціювалося з широким діапазоном супутньої патології ( $p = 0,002$ ) та виразними диспластичними проявами ( $p = 0,034$ ).

**Висновки.** У результаті дослідження встановили значну поширеність синтропної патології при функціональних розладах органів травлення в дітей, яку вірогідно частіше реєстрували в пацієнтів старшого віку з ФРБТ, а також вона асоціювалась із виразними фенотиповими проявами дисплазії та генетичним поліморфізмом COL3A1 rs1800255 з генотипом GA в обстежених.

### Ключові слова:

діти, функціональні розлади органів травлення, сполучної тканини хвороби, колаген III типу (COL3A1), синтропна патологія.

### Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 379–383

### DOI:

10.14739/2310-1210.2018.3.130520

### E-mail:

olga.vd0388@gmail.com

## Колаген-ассоциированная синтропия при функциональных расстройствах пищеварительной системы у детей

Т. В. Стоева, О. В. Джагиашвили, С. В. Прохорова, В. А. Гудзь, А. Ю. Емельянова

**Цель работы** – определить особенности течения коллаген-ассоциированной синтропной патологии при функциональных расстройствах органов пищеварения у детей.

**Материалы и методы.** Обследовали 63 ребенка с функциональными расстройствами органов пищеварения в возрасте от 2,5 до 16,0 лет. В зависимости от ведущих клинических проявлений выделили две клинические группы больных: дети с синдромом раздраженного кишечника (СПК) – 39 (61,9 %) пациентов; дети с функциональными расстройствами билиарного тракта (ФРБТ) – 24 (38,1 %) больных. Всем детям кроме общеклинического обследования проводили оценку отдельных фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) с помощью диагностических критериев Л. Н. Аббакумовой, а также определение полиморфизма гена коллагена III типа альфа 1 (COL3A1) rs1800255 2092G>A методом ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов).

**Результаты.** У 84,13 % (95 % ДИ 74,93–93,33) обследованных установлена синтропная патология органов пищеварения. Отмечена статистически достоверная связь между частотой аномалий развития желчного пузыря ( $\chi^2 = 8,75$ ;  $p = 0,003$ ), нарушением экзокринной функции поджелудочной железы ( $\chi^2 = 8,97$ ;  $p = 0,003$ ), наличием метаболитических нарушений в виде вторичного ацетонемического синдрома ( $\chi^2 = 8,5$ ;  $p = 0,001$ ) и ФРБТ. По степени тяжести ДСТ у детей дошкольного возраста преобладали легкие и умеренные проявления (ОШ = 4,27 (95 % ДИ 1,32–13,82;  $p = 0,025$ )), у детей старшей возрастной группы – выраженные проявления дисплазии (ОШ = 0,23 (95 % ДИ 0,07–0,76;  $p = 0,025$ )). По результатам молекулярно-генетического обследования гетерозиготный вариант (G/A) полиморфизма COL3A1 rs1800255 установлен у большинства детей (47,62 % (95% ДИ 35,04–60,20)) с достоверным преобладанием пациентов группы ФРБТ ( $p = 0,008$ ), который ассоциировался с широким диапазоном сопутствующей патологии ( $p = 0,002$ ) и выраженными диспластическими проявлениями ( $p = 0,034$ ).

**Выводы.** В результате исследования установлена широкая распространенность синтропной патологии при функциональных расстройствах органов пищеварения у детей, которую достоверно чаще регистрировали у пациентов старшего возраста с ФРБТ, а также она ассоциировалась с выраженными фенотипическими проявлениями дисплазии и генетическим полиморфизмом COL3A1 rs1800255 с наличием генотипа GA у обследованных.

### Ключевые слова:

дети, функциональные расстройства органов пищеварения, соединительной ткани болезни, колаген III типа (COL3A1), синтропная патология.

### Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 379–383

## Collagen-associated syntropy in children with functional disorders of the digestive system

T. V. Stoieva, O. V. Dzhagiashvili, S. V. Prokhorova, V. A. Gudzy, O. Yu. Yemelyanova

**Objective.** The aim of this study was to determine the features of collagen-associated syntropic pathology in children with functional gastrointestinal disorders.

**Key words:**

children, gastrointestinal diseases, connective tissue disease, type III collagen (COL3A1), syntropic pathology.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (3), 379–383

**Materials and methods.** 63 children with functional gastrointestinal disorders aged 2.5 to 16 years were examined. Two clinical groups of patients depending on the leading clinical manifestations were identified: children with irritable bowel syndrome – 39 patients (61.9 %) and children with functional disorders of the biliary tract – 24 (38.1 %) of patients. All children, except for the general clinical examination, were evaluated for individual phenotypic signs of connective tissue dysplasia using diagnostic criteria for the severity of connective tissue dysplasia by L. N. Abbakumova, and collagen type III alpha 1 polymorphism (rs1800255 2092G>A) by PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism) method was determined.

**Results.** Digestive system syntropic pathology was defined in 84.13 % (95 % CI 74.93 – 93.33) of the examined patients. A statistically significant association was found between the frequency of gallbladder anomalies ( $\chi^2 = 8.75$ ;  $P = 0.003$ ), pancreas exocrine function violation ( $\chi^2 = 8.97$ ,  $P = 0.003$ ), metabolic disturbances presence in the form of secondary acetonemic syndrome ( $\chi^2 = 8.5$ ;  $P = 0.001$ ) and functional disorders of the biliary tract. The severity of connective tissue dysplasia in preschool children was characterized by mild and moderate manifestations (OR = 4.27 (95 % CI 1.32 – 13.82;  $P = 0.025$ )), there were severe manifestations of dysplasia in the older children group (OR = 0.23 (95 % CI 0.07 – 0.76,  $P = 0.025$ )). By the results of molecular-genetic test the most of children – 47.62 % (95 % CI 35.04 – 60.2) were genotyped for heterozygous rs1800255, COL3A1 G/A polymorphism, with significant prevalence of patients with the biliary tract functional disorders group ( $P = 0.008$ ), which associated with wide range of accompanying pathology ( $P = 0.002$ ) and severe dysplastic signs ( $P = 0.034$ ).

**Conclusions.** The wide prevalence of the syntropic pathology in children with functional gastrointestinal disorders has been determined. Genetic polymorphism with predominance of the G/A genotype has been revealed. The statistically significant correlation of the G/A genotype with severe phenotypic signs of connective tissue dysplasia has been shown. The association of genetic polymorphism with age and functional disorders of the biliary tract has been established.

Висока поширеність коморбідних станів, що характеризуються залученням у патологічний процес кількох органів і систем, потребує вивчення безлічі поєднаних патогенетичних механізмів, зокрема патоморфологічного зв'язку захворювань зі сполучнотканинною дисплазією та дисфункцією колагену. Поряд із коморбідністю розрізняють також поняття синтропії, коли відбувається розвиток двох чи більше захворювань, що мають спільні етіологічні та/або патогенетичні механізми [2].

Сьогодні активно вивчають роль поліморфізмів генів колагену в розвитку різних патологічних станів. Доведений зв'язок між генетичним поліморфізмом гена колагену типу 4 альфа 3 (COL4A3, rs55703767) і розвитком діабету 2 типу [12]. Показаний суттєвий зв'язок між поліморфізмом COL1A2 rs42524 і ризиком розвитку внутрішньочерепної аневризми [13]. Є також дані про схильність до пролапсу органів малого таза в жінок зі встановленим поліморфізмом COL3A1 rs1800255 генотипу AA [14].

Дослідження останніх років сприяли розширенню наукових уявлень про роль дисплазії сполучної тканини (ДСТ) у розвитку численних патологій. На думку багатьох дослідників, ДСТ не лише спричинюють структурні anomalies внутрішніх органів, але й викликають порушення їхньої моторики та зміни функціональних можливостей, що разом з особливостями кровопостачання призводить до неадекватності репаративних механізмів і хронізації запальних процесів в організмі [1,6,7].

Особливе місце ДСТ посідає при патології травної системи [3,5,8,10]. Закордонні автори зробили висновок щодо високої кореляції гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з мутаціями гена колагену III типу альфа 1 (COL3A1). Вважають, що порушення міцності структур стравоходу та уповільнене загоєння ерозій на його поверхні можуть бути спричинені змінами в геномі [11].

ДСТ залишаються недостатньо вивченою проблемою, що зумовлено їхньою клінічною гетерогенністю, відсутністю уніфікованої термінології, загальноприйнятих критеріїв діагностики та оцінювання ступеня тяжкості [6]. Доведено модифікуючий і зазвичай негативний вплив цієї патології на перебіг, прогноз і лікування захворювань травної системи [3,5,8], втім роботи в цьому напрямі поодинокі. Бракує даних щодо перебігу синтропних за-

хворювань органів травлення та механізмів їх розвитку в умовах ДСТ.

## Мета роботи

Визначити особливості перебігу колаген-асоційованої синтропної патології при функціональних розладах органів травлення в дітей.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі Міської дитячої лікарні імені академіка Б. Я. Резніка (м. Одеса).

Під наглядом перебували 63 дитини віком від 2,5 до 16,0 років, серед них – 36 дівчаток, 27 хлопчиків. Середній вік становив  $8,9 \pm 4,5$  року. Критерії включення: вік дітей від 1 до 18 років та діагностовані функціональні розлади органів травлення. Критерії виключення: вік дитини менше ніж 1 рік, наявність симптомів органічного ураження травної системи (симптоми «червоних прапорців»), вроджені чи набуті імунodefіцитні стани.

Поряд із загальноклінічним обстеженням в усіх дітей оцінювали окремі фенотипові ознаки ДСТ за допомогою критеріїв діагностики ступеня важкості ДСТ Л. М. Аббакумової та співавт. (2006). Ступінь виразності ДСТ у кожного хворого оцінювали за сумою балів. Згідно з цими критеріями, при першому ступені важкості ДСТ сума балів не перевищує 12, при помірному – не більше ніж 23 бали, при вираженому ступені – 24 бали та більше.

Обстеження включало молекулярно-генетичний аналіз з визначенням поліморфізму гена колагену III типу альфа 1 (COL3A1) rs1800255 у клітинах букального епітелію. Концентрацію та чистоту препарату ДНК визначали на спектрофотометрі (Nanophotometr, Implen). Поліморфізм COL3A1 rs1800255 2092G>A оцінювали методом ПЛР-ПДРФ (вид полімеразної ланцюгової реакції – поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів). Генотипування поліморфізму COL3A1 у нуклеотидній позиції 2092 виконали з використанням праймерів: прямий F GCC CCA GGA CTT AGA GGT G і зворотний R CCT TGC AGA CCA GGA GT (ЗАТ «Синтол», РФ).

Статистично результати опрацювали з використан-

ням ліцензійних програмних засобів Microsoft Excel XP. Розраховували показники: середнє арифметичне значення, стандартна помилка середнього арифметичного, помилка репрезентативності відносної величини, критерій  $\chi^2$  Пірсона, поправка Йетса, відношення шансів (ВШ), 95 % довірчий інтервал (ДІ). Відмінності вважали статистично вірогідними при  $p < 0,05$ , високо вірогідними – при  $p < 0,01$  і  $p < 0,001$ .

## Результати та їх обговорення

Протягом обстеження встановили певні вікові особливості. Найменшу кількість хворих зареєстровано в молодшій віковій групі – 12,7 % (табл. 1). В усіх наступних вікових періодах відзначено збільшення кількості хворих, максимально – у старшій групі, майже втричі перевищуючи молодшу. Така тенденція, вочевидь, пов'язана з впливом низки чинників у дітей старшого віку: погіршеності харчування, надмірні психофізичні навантаження, зменшення батьківського контролю, шкідливі звички тощо.

Як видно з таблиці 1, суттєвих відмінностей за статтю серед обстежених дітей не визначили, однак дівчаток було дещо більше 57,14 %, ніж хлопчиків 42,86 %;  $p > 0,05$ .

Для підтвердження ролі дисплазії сполучної тканини, зокрема поліморфізму гена колагену в розвитку функціональних розладів із боку органів травлення здійснили молекулярно-генетичне обстеження пацієнтів із визначенням носійства COL3A1 rs1800255 2092G>A. У 26 (41,27 %) дітей виявили G/G варіант генотипу, у 30 (47,62 %) – гетерозиготний (G/A), у 7 пацієнтів (11,11 %) – мутантний варіант (A/A – поліморфізм у гомозиготному стані).

Протягом клінічного обстеження дітей із функціональними розладами травної системи у 84,13 % пацієнтів встановили синдронопну патологію органів травлення. Враховуючи провідні клінічні прояви, пацієнти поділили на 2 клінічні групи: діти з синдромом подразненого кишечника (СПК) – 39 (61,9 %) пацієнтів; діти з функціональними розладами біліарного тракту (ФРБТ) – 24 (38,1 %) хворих. За Римськими критеріями IV у дітей із групи СПК переважав варіант СПК із закрепом (76,92 %), варіант СПК із діареєю діагностували у 23,08 % пацієнтів.

У дітей із СПК зафіксували таку синдронопну патологію: функціональна диспепсія – 17,95 %, порушення екзокринної функції підшлункової залози – 28,21 %, аномалії розвитку жовчного міхура (перегин, перетяжка) – 41,03 %. Необхідно відзначити наявність у 28,21 % обстежених супутніх алергічних захворювань (бронхіальна астма, алергічний риніт, atopічний дерматит), а також у 41,27 % алергічних реакцій на харчові продукти та лікарські засоби у вигляді кропив'янки та набряку Квінке. Малі аномалії розвитку серця (аномальна хорда лівого шлуночка, пролапс мітрального клапана) встановили в 15,38 % хворих, хронічний тонзиліт – у 17,95 %, нейроциркуляторну дистонію – в 5,13 %. В однієї пацієнтки діагностували дисменорею, аномалію розвитку сечостатевої системи – подвоєння матки.

У дітей клінічної групи з діагнованими ФРБТ за результатами протоколів динамічного ультразвукового

Таблиця 1. Поділ обстежених дітей за статтю та віком

Віковий період	Хлопчики		Дівчата		Кількість пацієнтів	
	n	%	n	%	n	(P ± m <sub>p</sub> ) %
Переддошкільний період (від 1 до 3 років)	3	4,76	5	7,94	8	12,70 ± 4,20
Дошкільний період (з 3 до 7 років)	6	9,52	7	11,11	13	20,63 ± 5,10
Молодший шкільний період (з 7 до 11 років)	8	12,7	11	17,46	19	30,16 ± 5,78
Старший шкільний період (з 11 до 17 років)	10	15,87	13	20,63	23	36,51 ± 6,07
Загалом	27	42,86	36	57,14	63	100

дослідження біліарної системи (визначення евакуаторної функції жовчного міхура та тонуусу сфінктера Одді) встановили такі варіанти функціональних розладів: гіпокінезія жовчного міхура – у 83,33 % хворих, гіперкінезія – у 16,67 %; варіант гіпотонії сфінктера Одді діагностували у 37,5 %, підвищений тонус сфінктера Одді – у 20,83 %, збережений тонус – у 41,67 % обстежених.

Супутні патології в дітей із ФРБТ: аномалії розвитку жовчного міхура – 87,5 %, функціональні розлади екзокринної функції підшлункової залози – 66,67 %, вторинний ацетонемічний синдром – 45,83 %, нейроциркуляторна дистонія – 25,00 %, алергічні захворювання (алергічний риніт) – 25,00 %, малі аномалії розвитку серця (атипова хорда лівого шлуночка) – 20,83 %, хронічний субкомпенсований тонзиліт – 12,50 %, нестабільність шийного відділу хребта зареєстрували в 1 хворої.

Як видно з таблиці 1, зв'язок між частотою аномалій розвитку жовчного міхура та ФРБТ статистично значущий порівняно з дітьми з СПК ( $\chi^2 = 8,75$ ;  $p = 0,003$ ). Наявність аномалій розвитку біліарного тракту, як відомо, є одним із проявів ДСТ та неминуче призводить до порушення моторики жовчовивідних шляхів. Порушення екзокринної функції підшлункової залози – вторинна недостатність – також превалювала в цій групі дітей ( $\chi^2 = 8,97$ ;  $p = 0,003$ ), що підтверджує тісний функціональний взаємозв'язок біліарного тракту та підшлункової залози й збігається з даними інших авторів, зокрема Н. І. Урсової [4].

Встановили статистично вірогідний зв'язок ( $\chi^2 = 8,5$ ;  $p = 0,001$ ) ФРБТ із наявністю метаболічних порушень у вигляді вторинного ацетонемічного синдрому, який у пацієнтів цієї групи був переважно виликаний порушеннями дієти (надмірне вживання жирної їжі, переїдання). Відзначимо, що в дітей із групи ФРБТ частіше спостерігали прояви нейроциркуляторної дистонії ( $\chi^2 = 3,65$ ;  $p = 0,021$ ). У групі дітей із СПК у 7 пацієнтів встановили функціональну диспепсію. Дані, що отримали, збігаються з результатами інших дослідників, зокрема О. М. Скворцової [9], яка вважає, що ці захворювання доволі часто поєднуються, оскільки мають спільні патогенетичні механізми, котрі пов'язані з порушенням рухової функції шлунково-кишкового тракту та вісцеральною гіперчутливістю.

Широкий спектр супутньої патології, ймовірно, відбиває ступінь диспластичних зсувів. Під час об'єктивного обстеження клінічно значущі прояви ДСТ (2, 3 ступені важкості) виявили у 84,13 % пацієнтів. Аналіз результатів показав: важкість проявів ДСТ відрізнялася залежно від віку хворих. У дітей дошкільного віку ( $n = 21$ ) переважали легкі та помірні прояви ДСТ ( $n = 16$ ) (ВШ = 4,27 (95 % ДІ 1,32–13,82;  $p = 0,025$ )). Пацієнтів із виразними проявами дисплазії ( $n = 24$ ) було вірогідно більше (ВШ = 0,23 (95 %



**Таблиця 2.** Порівняльна характеристика супутньої патології у клінічних групах

Супутня патологія	Діти з СПК (n = 39)		Діти з ФРБТ (n = 24)		p
	n	(P ± m <sub>p</sub> ) %	n	(P ± m <sub>p</sub> ) %	
Аномалії розвитку жовчного міхура (перегин, перетяжка)	16	41,03 ± 7,88	21	87,50 ± 6,75	0,001
Наявність порушень екзокринної функції підшлункової залози	11	28,21 ± 7,21	16	66,67 ± 9,62	0,003
Вторинний ацетонемічний синдром	4	10,26 ± 4,86	11	45,83 ± 10,17	0,001
Бронхіальна астма, алергічний риніт, atopічний дерматит	11	28,21 ± 7,21	6	25,00 ± 8,84	0,781
Хронічний тонзиліт	7	17,95 ± 6,15	3	12,50 ± 6,75	0,565
Малі аномалії розвитку серця	6	15,38 ± 5,78	5	20,83 ± 8,29	0,580
Нейроциркуляторна дистонія	2	5,13 ± 3,53	6	25,00 ± 8,84	0,021
Функціональна диспепсія	7	17,95 ± 6,15	0	0	>0,05
Дисменорея, аномалія розвитку статевої системи – подвоєння матки	1	2,56	0	0	>0,05
Нестабільність шийного відділу хребта	0		1	4,17	>0,05

**Таблиця 3.** Частота фенотипових ознак ДСТ в обстежених

Фенотипічні ознаки	СПК		ФРБТ		p
	n	(P ± m <sub>p</sub> ) %	n	(P ± m <sub>p</sub> ) %	
Астенічна статура	31	79,49 ± 6,47	16	66,67 ± 9,62	0,256
Зубощелепні аномалії	24	61,54 ± 7,79	13	54,17 ± 10,17	0,564
Прирослі вушні мочки	21	53,85 ± 7,98	8	33,33 ± 9,62	0,113
Блідість шкіри	18	46,15 ± 7,98	16	66,67 ± 9,62	0,113
Підвищена розтяжність шкіри	5	12,82 ± 5,35	11	45,83 ± 10,17	0,003
Виразний венозний малюнок шкіри	16	41,03 ± 7,88	3	12,50 ± 6,75	0,017
Наявність рубчиків на шкірі	3	7,69 ± 4,27	8	33,33 ± 9,62	0,009
Слабкість м'язів живота	4	10,26 ± 4,86	10	41,67 ± 10,06	0,004
Гіпермобільність суглобів	20	51,28 ± 8,00	17	70,83 ± 9,28	0,126
Сколіоз	11	28,21 ± 7,21	13	54,17 ± 10,17	0,039
Плоскостопість	12	30,77 ± 7,39	14	58,33 ± 10,06	0,031

Ді 0,07–0,76; p = 0,025)) у старшій віковій групі (n = 42). Вочевидь, це пояснюється прогресивністю перебігу ДСТ, яка характеризується незначною кількістю та виразністю фенотипових ознак при народженні, але з роками в період зростання організму, збільшення загальної маси сполучної тканини під впливом екзогенних факторів (нерациональне харчування, надмірні фізичні та психічні навантаження, несприятливі екологічні умови, інфекції) за відсутності профілактичних заходів можуть з'являтися нові ознаки та посилюватися вже наявні прояви.

Під час обстеження виявили відмінності за поширеністю окремих фенотипових ознак серед обстежених у клінічних групах (табл. 3).

Під час визначення фенотипових ознак у пацієнтів групи СПК найбільш значущими виявились астенічна статура – 79,49 %, зубощелепні аномалії – 61,54 %, порушення з боку опорно-рухового апарату (гіпермобільність суглобів) – 51,28 %, прирослі вушні мочки – 53,85 %, блідість шкіри – 46,15 %, виразний венозний малюнок шкіри – 41,03 %, що при порівнянні мав статистично вірогідні відмінності між клінічними групами (ВШ = 4,87 (95 % ДІ 1,24–19,12;  $\chi^2 = 5,74$ ; p = 0,017)).

У пацієнтів клінічної групи ФРБТ вірогідно частіше виявляли такі фенотипові прояви ДСТ: підвищена розтяжність шкіри (ВШ = 0,17 (95 % ДІ 0,05–0,60;  $\chi^2 = 8,55$ ; p = 0,003)), наявність рубчиків на шкірі (ВШ = 0,17 (95 % ДІ 0,04–0,71;  $\chi^2 = 6,78$ ; p = 0,009)) і слабкість м'язів живота (ВШ = 0,16 (95 % ДІ 0,04–0,60;  $\chi^2 = 8,48$ ; p = 0,004)). У пацієнтів із ФРБТ частіше спостерігали зміни з боку

кістково-суглобової системи: сколіоз (ВШ = 0,33 (95 % ДІ 0,11–0,96;  $\chi^2 = 4,25$ ; p = 0,039)), плоскостопість (ВШ = 0,32 (95 % ДІ 0,11–0,92;  $\chi^2 = 4,66$ ; p = 0,031)).

Порівняння результатів молекулярно-генетичного обстеження з клінічними показниками показало статистично значущі відмінності: кількість пацієнтів групи СПК із варіантом G/G генотипу (n = 22) була вірогідно більшою (ВШ = 6,47 (95 % ДІ 1,86–22,5; p = 0,004)) порівняно з дітьми групи ФРБТ (n = 4). Гетерозиготний варіант (G/A) переважав у пацієнтів групи ФРБТ – 66,67 % (n = 17), а у групі СПК встановлений у 13 (33,33 %) хворих (ВШ = 0,21 (95 % ДІ 0,07–0,62; p = 0,008)). A/A варіант генотипу дещо частіше визначали у хворих групи ФРБТ (n = 4) (ВШ = 0,42 (95 % ДІ 0,08–2,05; p = 0,491)).

Аналіз результатів показав вірогідний зв'язок між виявленим поліморфізмом (генотипом G/A) та низкою супутніх захворювань у дітей ( $\chi^2 = 9,48$ ; p = 0,002): аномалії розвитку жовчного міхура – у 22 (75,86 %) пацієнтів, вторинна недостатність підшлункової залози – у 12 (41,38 %), вторинний ацетонемічний синдром – у 10 (34,48 %), алергічна патологія – у 9 (31,03 %), малі аномалії розвитку серця – у 6 (20,69 %), нейроциркуляторна дистонія – у 5 (17,24 %), функціональна диспепсія – у 3 (10,34 %). Важливо зазначити: в дітей групи ФРБТ із генотипом G/A виявили статистично значущий зв'язок зі ступенем тяжкості та виразністю фенотипових проявів ДСТ ( $\chi^2 = 4,5$ ; p = 0,034)).

Отже, результати дали змогу визначити поширеність і спектр синдронової патології при функціональних розладах органів травлення в дітей на тлі диспластичних зсувів, якій притаманні певні вікові, фенотипові й генетичні особливості.

## Висновки

1. У дітей із функціональними розладами травної системи встановили значну поширеність синдронової патології – 84,13 % (95 % ДІ 74,93–93,33); аномалії розвитку жовчного міхура (p = 0,003), розлади екзокринної функції підшлункової залози (p = 0,003) та метаболічні порушення (p = 0,001).

2. Виявили генетичний поліморфізм COL3A1 rs1800255 з переважанням генотипу G/A – 47,62 % (95 % ДІ 35,04–60,2), який вірогідно частіше (p = 0,008) визначали в дітей групи ФРБТ, він асоціювався з широким спектром супутніх захворювань (p = 0,002) та ступенем диспластичних змін (p = 0,034).

3. Визначили статистично вірогідний зв'язок між генотипом G/A та виразністю фенотипових проявів ДСТ (p = 0,034), серед них найбільш значущими виявились зміни з боку шкіри (p < 0,01), м'язів (p = 0,01), кістково-суглобової системи – сколіоз (p = 0,039), плоскостопість (p = 0,031).

**Перспективи подальших досліджень.** Результати комплексного обстеження з виявленими клінічними, молекулярно-генетичними особливостями синдронової патології при функціональних розладах органів травлення в дітей дадуть можливість розробити диференційовану лікувальну тактику, а надалі потребують дослідження інших варіантів поліморфізмів генів колагену для визначення їхньої ролі в розвитку цієї патології.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

### Відомості про авторів:

Стоєва Т. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. педіатрії № 2, Одеський національний медичний університет, Україна.  
 Джагіашвілі О. В., аспірант каф. педіатрії № 2, Одеський національний медичний університет, Україна.  
 Прохорова С. В., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії № 2, Одеський національний медичний університет, Україна.  
 Гудзь В. А., канд. мед. наук, головний лікар, Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Одеса, Україна.  
 Смельянова О. Ю., лікар-педіатр, Миська дитяча лікарня імені академіка Б. Я. Резніка, м. Одеса, Україна.

### Сведения об авторах:

Стоева Т. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. педиатрии № 2, Одесский национальный медицинский университет, Украина.  
 Джагиашвили О. В., аспирант каф. педиатрии № 2, Одесский национальный медицинский университет, Украина.  
 Прохорова С. В., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии № 2, Одесский национальный медицинский университет, Украина.  
 Гудзь В. А., канд. мед. наук, главный врач, Областная детская клиническая больница, г. Одесса, Украина.  
 Емельянова О. Ю., врач-педиатр, Городская детская больница имени академика Б. Я. Резника, г. Одесса, Украина.

### Information about authors:

Stoieva T. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 2, Odesa National Medical University, Ukraine.  
 Dzhagiasvili O. V., MD, Postgraduate Student, Department of Pediatrics No. 2, Odesa National Medical University, Ukraine.  
 Prokhorova S. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics No. 2, Odesa National Medical University, Ukraine.  
 Gudzy V. A., MD, PhD, Head Physician, Regional Children's Clinical Hospital, Odesa, Ukraine.  
 Yemelyanova O. Yu., MD, Pediatrician, City Children's Hospital No. 1 named after B. Y. Reznik, Odesa Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 17.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 24.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 07.12.2017

### Список літератури

- [1] Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков : учебное пособие / А. Ф. Бабцева, О. В. Шанова, Т. Е. Бойченко и др. – Благовещенск, 2010. – 101 с.
- [2] Белоусов Ю. В. Коморбидность при заболеваниях пищеварительной системы у детей / Ю. В. Белоусов // *Здоровье ребенка*. – 2012. – №1(36). – С. 134–138.
- [3] Особенности проявлений заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани / И. И. Иванова, С. Ф. Гнусаев, Ю. С. Апенченко и др. // *Вопросы современной педиатрии*. – 2012. – Т. 11. – №5. – С. 50–55.
- [4] Урсова Н. И. Функциональные нарушения билиарного тракта у детей как мультидисциплинарная проблема / Н. И. Урсова // *Альманах клинической медицины*. – 2014. – №33. – С. 47–56.
- [5] Богомолова И. К. Хронические запоры у детей: причины, механизмы развития, клиника / И. К. Богомолова, В. Н. Перегудова, Ю. Г. Соловьева // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2015. – №3. – С. 121–129.
- [6] Лук'яненко Н. С. Місце недиференційованої дисплазії сполучної тканини в патології дитячого віку / Н. С. Лук'яненко, Н. А. Петрица, К. А. Кенс // *Здоровье ребенка*. – 2015. – №2. – С. 80–85.
- [7] Ошлянська О. А. Особливості захворюваності на гостру респіраторну патологію у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини / О. А. Ошлянська, В. М. Вовк // *Перинатология и педиатрия*. – 2017. – №1. – С. 115–120.
- [8] Клинические и биохимические признаки дисплазии соединительной ткани у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю. С. Апенченко, Н. В. Басалаева, Л. В. Капустина, И. И. Иванова // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2014. – Т. 19. – №3. – С. 17–19.
- [9] Современные проблемы диагностики и лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта / Е. М. Скворцова, В. В. Скворцов, Т. А. Мухтаров и др. // *Медицинский совет*. – 2015. – №13. – С. 112–117.

- [10] Фенотипічний просторовий континуум дисплазії сполучної тканини у дітей з доліхосігмою / В. С. Коноплицький, В. В. Погорілий, О. О. Лук'янець, І. Г. Нестеренко // *Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник української медичної стоматологічної академії*. – 2016. – Т. 16. – Вип. 1(53). – С. 118–121.
- [11] Esophageal and Gastric Disorders in Infancy and Childhood / H. Till, M. Thomson, J. E. Foker. – Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2017. – 1526 p.
- [12] Association of COL4A3 (rs55703767), MMP9 (rs17576) and TIMP1 (rs6609533) gene polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes / S. Saravani, D. Yari, R. Saravani, C. A. Ahmadabad // *Biomedical reports*. – 2017. – №6. – P. 329–334.
- [13] Collagen Type I Alpha 2 (COL1A2) Polymorphism Contributes to Intracranial Aneurysm Susceptibility: A Meta-Analysis / Qi Gan, Qianqian Liu, Xin Hu, Chao You // *Med Sci Monit*. – 2017. – №23. – P. 3240–3246.
- [14] Genetic epidemiology of pelvic organ prolapse: a systematic review / R. M. Ward, D. R. Velez Edwards, T. Edwards, et al. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2014. – Vol. 211. – №4. – P. 326–335.

### References

- [1] Babceva, A. F., Shanova, O. V., Bojchenko, T. E., Arutyunyan, K. A., & Romancova, E. B. (2010). *Displaziya soedinitel'noj tkani u detej i podrostkov [Connective tissue dysplasia in children and adolescents]*. Blagoveschensk. [in Russian].
- [2] Belousov, Yu. V. (2012). Komorbidnost' pri zabolevaniyakh pishhevaritel'noj sistemy u detej [Comorbidity in diseases of the digestive system in children]. *Zdorov'e rebenka*, 1, 134–138. [in Russian].
- [3] Ivanova, I. I., Gnusaev, S. F., Apenchenko, J. S., Kapustina, L. V., Gerasimov, N. A., & Soldatova, I. A. (2012). Osobennosti proyavlenij zabolevanij pishhevaritel'nogo trakta u detej s displaziej soedinitel'noj tkani [The characteristic manifestations of digestive tract disorders in children with connective tissue dysplasia]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*, 5, 50–55. [in Russian].
- [4] Ursova, N. I. (2014). Funkcional'nye narusheniya biliarnogo trakta u detej kak mul'tidisciplinarnaya problema [Functional disorders of the biliary tract in children as a multidisciplinary problem]. *Al'manakh klinicheskoy mediciny*, 33, 47–56. [in Russian].
- [5] Bogomolova, I. K., Peregudova, V. N., & Solovieva, Yu. G. (2015). Khronicheskie zapory u detej: prichiny, mekhanizmy razvitiya, klinika [Chronic constipation in children: causes, pathogenesis, clinical]. *Zabkajal'skij medicinskij vestnik*, 3, 121–129. [in Russian].
- [6] Lukianenko, N. S., Petritsa, N. A., & Kents, K. A. (2015). Mistse nedifferentsiuvanoi displazii spoluchnoi tkanyny v patolohii dityachoho viku [Place of undifferentiated connective tissue dysplasia in childhood pathology]. *Zdorov'e rebenka*, 2, 80–85. [in Ukrainian].
- [7] Oshlyanska, O. A., & Vovk, V. M. (2017). Osoblyvosti zakhvoriuvanosti na hostru respiratornu patolohiu u ditei z nedifferentsiuvanoi displazieiu spoluchnoi tkanyny [Incidence peculiarities of acute respiratory disease among children with undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Perinatologiya i pediatriya*, 1, 115–120. [in Ukrainian].
- [8] Apenchenko, Yu. S., Basalaeva, N. V., Kapustina, L. V., & Ivanova, I. I. (2014). Klinicheskie i biokhimicheskie priznaki displazii soedinitel'noj tkani u detej s gastroe'zofageal'noj refluksnoy boleznyu [Connective tissue dysplasia in children with gastroesophageal reflux disease: clinical and biochemical features]. *Vestnik Ivanovskoy medicinskoy akademii*, 3, 17–19. [in Russian].
- [9] Skvortsova, E. M., Skvortsov, V. V., Mukhtarov, T. A., Potapova, M. V., Skvortsov, K. Y., & Fedorova, O. F. (2015). Sovremennyye problemy diagnostiki i lecheniya funktsional'nykh rasstrojstv zheludochno-kishechnogo trakta [Current problems in the diagnosis and treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract]. *Medicinskij sovet*, 13, 112–117. [in Russian].
- [10] Konoplytsky, V. S., Pogorilyi, V. V., Lukiyanets, O. A., & Nesterenko, I. G. Fenotypichnyi prostоровий kontynuom displazii spoluchnoi tkanyny u ditei z dolikhosihmou [Phenotypical spatial continuum of connecting tissue dysplasia in children with dolichosigmoid]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*, 16, 1(53), 118–121. [in Ukrainian].
- [11] Till, H., Thomson, M., & Foker, J. E. (2017). *Esophageal and Gastric Disorders in Infancy and Childhood*. Berlin Heidelberg, MA: Springer-Verlag.
- [12] Saravani, S., Yari, D., Saravani, R., & Azadi Ahmadabadi, C. (2017). Association of COL4A3 (rs55703767), MMP-9 (rs17576) and TIMP-1 (rs6609533) gene polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes. *Biomedical Reports*, 6(3), 329–334. doi: 10.3892/br.2017.856.
- [13] Gan, Q., Liu, Q., Hu, X., & You, C. (2017). Collagen Type I Alpha 2 (COL1A2) Polymorphism Contributes to Intracranial Aneurysm Susceptibility: A Meta-Analysis. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 23, 3240–3246. doi: 10.12659/MSM.902327.
- [14] Ward, R. M., Velez Edwards, D. R., Edwards, T., Giri, A., Jerome, R. N., & Wu, J. M. (2014). Genetic Epidemiology of Pelvic Organ Prolapse: A Systematic Review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 211(4), 326–335. doi: 10.1016/j.ajog.2014.04.006.