

УДК 616.341-007.271-053.31

Сравнительная характеристика фено-генотипических признаков у новорожденных с атрезией двенадцатиперстной кишки и других отделов тонкой кишки

О.К. Ботвиньев, А.В. Еремеева

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России

The comparative characteristic of pheno- and genotypical signs in neonates with atresia of duodenum and other parts of the small intestine

O.K. Botvin'yev, A.V. Eremeeva

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Health and Social Development of Russia

Цель исследования. Анализ фено-генотипических признаков у новорожденных с атрезией двенадцатиперстной кишки (ДПК) и других отделов тонкой кишки.

Материал и методы. Проведена сравнительная характеристика фено-генотипических признаков у 68 новорожденных с атрезией ДПК (первая группа) и 67 детей с атрезией других отделов тонкой кишки (вторая группа). Изучены основные антропометрические показатели при рождении (масса тела, рост, окружность головы и груди), сопутствующие пороки развития, генные частоты и фенотипические комбинации групп крови по системам АВО и резус.

Результаты. Для данных больных характерно нарушение внутриутробного развития, проявляющееся снижением всех антропометрических показателей, наличием разнообразных пороков развития других органов и систем по гипопластическому типу. Спектр и расположение врожденных пороков развития в исследуемых группах были различными.

Выводы. Атрезия двенадцатиперстной кишки и других отделов тонкой кишки имеет полигенный

Aim of investigation. Analysis of phenotypical and genotypical signs in neonates with atresia of duodenum and other parts of the small intestine.

Material and methods. The comparative characteristic of phenotypical and genotypical signs in 68 neonates with atresia of duodenum (the first group) and 67 children with atresia of other parts of the small intestine (the second group) was carried out. Main anthropometric parameters were investigated at birth (body weight, body height, circumference of head and chest), concomitant malformations, genic frequencies and phenotypical combinations of ABO and rhesus blood groups systems.

Results. For these patients intra-uterine development disorders are typical, manifesting by decrease of all anthropometric scores, presence of various hypoplastic malformations of other organs and systems. The spectrum and location of congenital malformations in studied groups was different.

Conclusions. The atresia of duodenum and other parts of the small intestine has polygenic mode of inheritance. Disorders of intra-uterine development are typical for investigated patients. The spectrum and

Ботвиньев Олег Константинович — профессор, зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Botvin'yev Oleg K. — professor, chair of pediatrics, pediatric faculty, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: 119991, Moscow, str. Trubetskaya, 8, bld. 2

Еремеева Алина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии педиатрического факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: alinaeremeeva@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Eremeeva Alina V. — MD, lecturer, chair of pediatrics, pediatric faculty, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: alinaeremeeva@yandex.ru; 119991, Moscow, str. Trubetskaya, 8, bld. 2

тип наследования. Обследованным больным при-
сутствует нарушение внутриутробного развития. Спектр
и расположение врожденных пороков развития у
детей с атрезией ДПК и атрезией других отделов
тонкой кишки различные.

Ключевые слова: атрезия, тонкая кишка, двенадцатиперстная кишка, сопутствующие пороки развития, группы крови по системе ABO и резус.

Врожденные аномалии тонкой кишки, как
и другие заболевания, рассматриваются
у детей с учетом ее анатомического деле-
ния на три отдела: *двенадцатиперстная кишка*
(ДПК), тощая и подвздошная кишка.

Необходимо отметить морфологические, анато-
мические и физиологические особенности различ-
ных отделов тонкой кишки. Клиницисты обсуж-
дают обособленно патологические процессы в
ДПК, так как она генетически, топографически
и функционально отличается от других отделов
тонкой кишки.

Двенадцатиперстная кишка является своеобраз-
ным перекрестком, где встречаются пищева-
рительные пути желудка, кишечника, печени и под-
желудочной железы. Учитывая важные анатомо-
физиологические особенности различных отделов
кишечной трубки, эмбриологи, генетики, педиатры
и хирурги рассматривают отдельно атрезию ДПК
от атрезии других участков тонкой кишки [1, 3–6].

Целью исследования был анализ фено-геноти-
пических признаков у новорожденных с атрезией
двенадцатиперстной кишки и других отделов тон-
кой кишки.

Материал и методы исследования

Первую группу составили 68 детей с атрезией
ДПК. Во *вторую группу* вошли 67 детей с атрези-
ей тощего и подвздошного отделов тонкой кишки.
Проведена оценка основных антропометрических
показателей при рождении (масса тела, рост,
окружность головы и груди). *Контрольной груп-
пой* служила репрезентативная выборка 607 ново-
рожденных в неспециализированном родильном
доме. Также были проанализированы сопутствую-
щие пороки развития по области их расположения
от краниального к каудальному концу тела с уче-
том патологоанатомических данных.

Группы крови по системам ABO и резус были
исследованы у 104 больных с атрезией тонкой
кишки. В качестве контроля использовались дан-
ные обследования 513 практически здоровых
новорожденных.

Помимо распределения по группам крови и
определения частот генов были проанализированы
фенотипические комбинации групп крови по систе-
мам ABO и *резус* (Rh). Для определения группы
крови по системе ABO была использована реакция

localization of congenital malformations in children with
atresia of duodenum and atresia of other regions of the
small intestine is different.

Key words: atresia, small intestine, duodenum,
concomitant malformations, ABO and rhesus systems
blood groups.

агглютинации с помощью цоликлонов анти-A и
анти-B. Для установления группы крови по системе
Rh проводилась реакция агглютинации с помощью
изоиммунных антирезусных сывороток.

Полученные данные обработаны методами
вариационной статистики и специальными генети-
ческими методами.

Результаты исследования и их обсуждение

В первой группе был 31 мальчик (45,5%) и 37
девочек (54,5%), соотношение полов — 0,8:1, во
второй группе — 35 мальчиков (52,2%) и 32 девоч-
ки (47,8%), соотношение полов — 1:0,9.

Беременность у всех матерей протекала с патоло-
гией. Большинство из них относились к позднородя-
щим: средний возраст матерей первой группы соста-
вил 27 лет, второй группы — 26 лет. Беременность
протекала с угрозой прерывания соответственно в
55,8 и 59,7% случаев. У матерей первой группы мно-
говодие наблюдалось чаще — 23,5 и 11,9% ($p < 0,05$).
Средний срок гестации в первой группе составил
 37 ± 3 нед, во второй — 36 ± 3 нед.

Проведенный анализ показал, что внутри-
утробное развитие детей обеих групп было нару-
шено. Все антропометрические показатели ново-
рожденных (масса тела, рост, окружность головы
и груди) значительно снижены ($p < 0,05$) как в
первой, так и во второй группе при сравнении со
здоровыми детьми контрольной группы (табл. 1).
Между детьми с атрезией ДПК и атрезией других
отделов тонкой кишки по антропометрическим
показателям различий не найдено.

Вариация антропометрических признаков у
детей из первой и второй групп была повыше-
на. В большей степени варьирует масса тела, в
меньшей — окружность головы. Обращает внима-
ние значительное ($p < 0,05$) увеличение вариации
массы тела и окружности головы у детей с атре-
зией других отделов тонкой кишки по сравнению
с детьми, имеющими атрезию ДПК. Все антропо-
метрические характеристики отличались высокой
степенью корреляции (0,84–0,98).

У 57,3% больных первой группы и 55,2%
больных второй группы выявлены сопутствующие
врожденные пороки развития различных органов
и систем (среднее количество соответственно 2,0
и 1,9).

Таблица 1

Основные антропометрические показатели детей при рождении

Показатель	Группа детей	Масса тела, г	Длина тела, см	Окружность, см	
				головы	груди
$M \pm m$	Первая	2691±71*	46,8±0,5*	33,1±0,3*	31,1±0,5*
	Вторая	2745±99*	46,6±0,6*	33,2±0,5*	31,6±0,6*
	Контроль	3371±20	51,2±0,1	35,5±0,1	34,2±0,1
σ	Первая	585*	4,07*	1,70*	2,60*
	Вторая	816*	5,07*	3,13*	3,61*
	Контроль	486	2,44	1,61	1,86
cw, %	Первая	21,7	8,6	5,1	8,3
	Вторая	29,7	10,8	9,3	11,3
	Контроль	14,4	4,7	4,5	5,4
n	Первая	68	68	68	68
	Вторая	67	67	67	67
	Контроль	607	607	607	607

Примечание. M — среднее значение признака, m — его ошибка; σ — стандартное отклонение; cw — коэффициент вариации; n — число обследованных детей; * $p < 0,05$ — различия между больными (первая–вторая группы) и контролем.

При исследовании распределения пороков развития по принципу от краниального к каудальному концу тела обнаружены различный спектр и разнообразие их расположения (табл. 2).

В области головы и шеи количество сопутствующих пороков в первой группе составило 6,8%, во второй — 3,0%. При этом выявлен различный спектр отклонений: у детей с атрезией ДПК преобладала микроцефалия и атрофия затылочной доли головного мозга, в то время как у детей с атрезией других отделов тонкой кишки таких пороков не отмечено.

В области верхних конечностей у детей первой группы отклонений не было, а во второй группе они найдены в 3,8% случаев.

В области грудной клетки выявлены различные пороки, при этом достоверно чаще ($p < 0,05$) они встречались в первой группе (28,1%), чем во второй (15,7%). У детей с атрезией ДПК преобладали септальные пороки сердца, у детей второй группы было больше пороков легких и меньше пороков сердца.

Особенно много отклонений было в брюшной полости — соответственно 59,6 и 65,9%.

Таблица 2

Пороки развития у новорожденных с атрезией двенадцатиперстной кишки и других отделов тонкой кишки

Область расположения порока развития	Количество пороков при атрезии			
	ДПК		тонкой кишки	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Голова и шея				
Микрогирия	2	20,0	1	25,0
Гидроцефалия	—	—	2	50,0
Сужение гортани	—	—	1	25,0
Микроцефалия	4	40,0	—	—
Атрофия затылочной доли головного мозга	3	30,0	—	—
Атрезия хоан справа	1	10,0	—	—
Σ	10	100,0	4	100,0
Вклад в общее количество пороков, %	—	6,8	—	3,0
Верхние конечности				
Косорукость	—	—	1	20,0
Клешневидная кисть справа	—	—	1	20,0
Шестипалость	—	—	2	40,0
Синдактилия	—	—	1	20,0
Σ	—	—	5	100,0
Вклад в общее количество пороков, %	—	—	—	3,8

Окончание табл. 2

Грудная клетка				
Дефект межжелудочковой перегородки	12	29,2	4	19,0
Дефект межпредсердной перегородки	8	19,6	3	14,3
Открытый артериальный проток	5	12,2	2	9,5
Открытое овальное окно	5	12,2	3	14,3
Стеноз легочной артерии	2	4,8	1	4,8
Гипоплазия легочной артерии	1	2,5	—	—
Правосторонняя дуга аорты	1	2,5	2	9,5
Гипоплазия легких	2	4,8	5	23,8
Гипоплазия тимуса	5	12,2	1	4,8
Σ	41	100,0	21	100,0
Вклад в общее количество пороков, %	—	28,1	—	15,7
Брюшная полость				
Атрезия ДПК	68	78,1	—	—
Атрезия тощей или подвздошной кишки	—	—	67	76,1
Гипоплазия желудка	1	1,2	1	1,1
Гастрошизис	—	—	3	3,4
Гипоплазия поджелудочной железы	5	5,7	—	—
Общая брыжейка тонкой и толстой кишки	4	4,6	4	4,5
Агенезия селезенки	1	1,2	1	1,1
Мегадуоденум	—	—	2	2,2
Абсолютное укорочение тонкой кишки	3	3,4	—	—
Абсолютное укорочение толстой кишки	4	3,6	3	3,4
Атрезия толстой кишки	1	1,2	2	2,2
Эмбриональная грыжа пупочного канатика	—	—	4	4,5
Незавершенный поворот кишечника	—	—	1	1,1
Σ	87	100,0	88	100,0
Вклад в общее количество пороков, %	—	59,6	—	65,6
Малый таз и почки				
Гипоплазия почек	3	42,8	6	50,0
Гипоплазия коры надпочечников	—	—	1	8,3
Агенезия правой почки	—	—	1	8,3
Подковообразная почка	1	14,3	—	—
Мультикистоз почек	2	28,6	—	—
Атрезия ануса	1	14,3	3	25,0
Ретроагинальный свищ	—	—	1	8,3
Σ	7	100,0	12	100,0
Вклад в общее количество пороков, %	—	4,8	—	8,9
Нижние конечности				
Косолапость	—	—	2	50,0
Шестипалость	—	—	1	25,0
Синдактилия	1	100,0	1	25,0
Σ	1	100,0	4	100,0
Вклад в общее количество пороков, %	—	1,3	—	3,0
Всего ...	146	—	134	—

Большинство из них имели гипопластический характер (гипоплазия поджелудочной железы, укорочение тонкой и толстой кишки, агенезия селезенки и т. д.). Спектр пороков в данной области имел незначительные отличия.

Что касается области малого таза и почек, то там отмечена обратная тенденция — у детей первой груп-

пы доля пороков была ниже (4,8%), чем во второй группе (8,9%). Спектр их также отличался: у детей с атрезией ДПК с высокой частотой выявлялись мультикистоз почек и подковообразная почка.

Пороки нижних конечностей обнаружены у всех обследованных, при этом чаще во второй группе (3,0%), чем в первой (1,3%).

Таблица 3

Распределение генных частот

Система	Фенотип	Первая группа		Вторая группа		Контроль		Р
		Абс. число детей	%	Абс. число детей	%	Абс. число детей	%	
ABO	O (I)	32	52,45	17	39,53	172	33,53	1-K<0,05
	A (II)	15	24,59	16	37,21	195	38,01	1-K<0,05
	B (III)	12	19,67	4	9,31	103	20,08	1-2<0,05
	AB (IV)	2	3,27	6	13,95	43	8,38	1-2<0,05
	Σ	61	100,0	43	100	513	100,0	—
Частота генов								
	pO	0,7276±0,0403		0,5548±0,0536		0,5776±0,0154		1-K<0,05 1-2<0,05
	pA	0,1504±0,0324		0,3154±0,0501		0,2681±0,0138		1-K<0,05 1-2<0,05
	pB	0,1220±0,0296		0,1298±0,0363		0,1543±0,0113		—
Гетерозиготность		0,4331±0,0473		0,5759±0,0341		0,5759±0,0341		1-K<0,05 1-2<0,05
Резус	Rh+	52	85,24	34	79,06	423	82,47	—
	Rh—	9	14,76	9	20,94	90	17,53	—
	Σ	61	100,0	43	100	513	100,0	—

Таким образом, анализ показал, что у всех больных наибольшее количество пороков расположено в брюшной полости. У детей с атрезией ДПК выявлены высокая частота пороков сердца, отсутствие пороков развития верхних конечностей. Во второй группе отмечено снижение количества пороков в области головы и шеи, увеличение доли отклонений в области малого таза, забрюшинного пространства и нижних конечностей. Пороки верхних конечностей найдены только у детей с атрезиями тощего или подвздошного отдела тонкой кишки.

Суммарное количество пороков, расположенных «выше» брюшной полости, было достоверно больше у детей с атрезией ДПК — 34,9%, чем при атрезии других отделов тонкой кишки — 22,5% ($p<0,05$). В то же время суммарный объем пороков, расположенных «ниже» брюшной полости, в первой группе составил 6,1%, а во второй — 11,9% ($p<0,1$).

Уменьшение основных антропометрических показателей и сочетанные пороки различных органов указывают на выраженные нарушения эмбрионального развития у детей с атрезиями различных отделов тонкой кишки.

Важно отметить, что преобладающее число пороков в обеих группах имеет гипопластическую природу. Это проявлялось в задержке или остановке развития органа и как крайний вариант гипоплазии — в атрезии органа (см. табл. 2).

Анализ фенотипов и генных частот по системе ABO выявил различия между первой и второй группами и контролем (табл. 3). У больных с атрезией ДПК при сравнении с контролем и детьми с атрезией других отделов тонкой кишки наблюдалось достоверное увеличение частоты гена O и снижение частоты гена A. У детей второй группы достоверных отличий по всем частотам генов при

сравнении с контрольной группой не найдено. В группе детей с атрезией ДПК отмечено снижение гетерозиготности по сравнению с контролем и группой больных с атрезией других отделов ДПК ($p<0,05$).

Различия имели место и при анализе фенотипов. При сравнении с контролем у детей с атрезией ДПК достоверно преобладала O (I) группа крови, зарегистрировано снижение доли A (II) группы, отмечена также тенденция к уменьшению доли AB (IV) группы. При сравнении с контролем у детей с атрезией других отделов тонкой кишки наблюдалось достоверное снижение доли B (III) группы и увеличение доли AB (IV) группы (см. табл. 3). По системе резус различий не обнаружено.

Изучение комбинации групп крови по системам ABO и резус выявило, что распределение частот фенотипов в контрольной группе соответствует теоретически ожидаемому. У больных с атрезией ДПК и детей с атрезией других отделов тонкой кишки имелись достоверные отклонения. В первой группе была значительно увеличена частота фенотипа ORh+ и снижена частота фенотипа ARh+, тогда как во второй группе наблюдалось уменьшение частоты фенотипа BRh+ и увеличение частоты фенотипа ABRh+ (табл. 4).

Проведенное исследование дает возможность говорить о полигенной природе изучавшейся патологии, в результате чего нарушаются процессы нормального развития не только желудочно-кишечного тракта на этапе реканализации различных отделов тонкой кишки, но и других органов и систем. Полигенный тип наследования предполагает отклонение нормального развития от минимального (граничит с нормой) до максимально выраженного. Очевидно, что минимально

Таблица 4

Распределение фенотипов двух систем (ABO и Rh) групп крови

Фенотип	Теоретическая частота	Первая группа			Вторая группа			Контроль		
		NO	FO	NE	NO	FO	NE	NO	FO	NE
A Rh+	0,3139	13	0,2131	19,15	13	0,3023	13,49	160	0,3119	161,04
O Rh+	0,2760	28	0,4590	16,83	14	0,3255	11,86	138	0,2690	141,59
B Rh+	0,1667	10	0,1639	10,16	1	0,0232	7,15	90	0,1754	85,53
AB Rh+	0,0679	1	0,0163	4,14	5	0,1162	2,91	35	0,0682	34,86
A Rh—	0,0668	2	0,0327	4,08	3	0,0697	2,87	35	0,0682	34,25
O Rh—	0,0587	4	0,0655	3,58	3	0,0697	2,51	34	0,0663	30,12
B Rh—	0,0355	2	0,0327	2,17	3	0,0697	1,51	13	0,0253	18,19
AB Rh—	0,0145	1	0,0163	0,89	—	—	—	8	0,0156	7,41
Σ		61	—	—	43	—	—	513	—	—
Критерий Манна—Уитни		p<0,05			p<0,05			p>0,05		

Примечание. NO — фактическая численность фенотипа; FO — фактическая частота фенотипа; NE — теоретическая численность фенотипа.

выраженные гипопластические изменения тонкой кишки могут рассматриваться как вариант нормы, тогда как атрезии нужно определять как вариант максимального отклонения в развитии.

Таким образом, дети с увеличением градиента гипопластических нарушений в тонкой кишке входят в группу высокого риска развития мультифакторных заболеваний. При воздействии неблагоприятных эндогенных или экзогенных факторов у них будут развиваться различные патологические состояния.

Механизм возникновения атрезий до конца не расшифрован. Из существующих теорий большинство ученых придерживаются теории аномального морфогенеза. Выявленное распределение врожденных пороков развития у детей с атрезиями ДПК и других отделов тонкой кишки позволяет предполагать, что в основе их формирования может лежать патологическое влияние нервной системы, что определяет аномальный морфогенез, приводящий к возникновению различных гипопластических пороков развития. Тесная связь нервной системы

и заболеваний желудочно-кишечного тракта находит свое подтверждение в теории нервизма [2]. Найденное сочетание врожденных пороков развития дает возможность объяснить наличие различных вегетовисцеральных симптомов.

Выводы

Проведенное исследование свидетельствует о том, что атрезия двенадцатиперстной кишки и других отделов тонкой кишки имеет полигенный тип наследования. Для данных больных характерно нарушение внутриутробного развития, что проявляется снижением всех антропометрических показателей, наличием разнообразных пороков развития других органов и систем по гипопластическому типу.

Спектр и расположение врожденных пороков у детей с атрезией двенадцатиперстной кишки и других отделов тонкой кишки различный, однако в обеих группах значительно преобладают пороки, расположенные в брюшной полости.

Список литературы

1. Бочков Н.П. Генетические основы болезней кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1999. — Т. 9, № 6. — С. 7–13.
1. Bochkov N.P. Genetic basis of intestinal diseases // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 1999. — Vol. 9, N 6. — P. 7–13.
2. Вейн А.М. Идеи нервизма в гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1997. — Т. 7, № 3. — С. 76–79.
2. Vein A.M. Nervism concept in gastroenterology // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 1997. — Vol. 7, N 3. — P. 76–79.
3. Внутриутробное развитие человека: Руководство для врачей / Под ред. А.П. Милованова, С.В. Савельева. — М.: Медицина для всех, 2006. — 384 с.
3. Human intra-uterine development: Manual for doctors / Ed. A.P. Milovanov, S.V. Savelyev. — M.: Meditsina dlya vseh, 2006. — 384 p.
4. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. — М.: Практика, 1996. — 416 с.
4. Kozlova S.I., Demikova N.S., Semanova E., Blinnikova O.E. Hereditary syndromes and medicogenetic consultation. — M.: Praktika, 1996. — 416 p.
5. Слободян О.М., Антонюк О.П., Ольшевский В.В. Физиологическая атрезия в эмбриогенезе двенадцатиперстной кишки // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2009. — Т. 8, № 4. — С. 34–37.
5. Slobodyan O.M., Antonyuk O.P., Olshevsky V.V. Physiological atresia in duodenal embryogenesis // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2009. — Vol. 8, N 4. — P. 34–37.
6. Тератология человека / Под ред. Г.И. Лазюка. — М.: Медицина, 1991. — 480 с.
6. Human teratology / Ed. G.I. Lasyuk. — M.: Meditsina, 1991. — 480 p.