

*На правах рукописи*

**СОЛОВЬЕВА Елена Анатольевна**

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВЕРХНИХ  
ОТДЕЛОВ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ,  
АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ  
ТКАНИ**

14.01.04 – внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург  
2016

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
**Орешко Людмила Саварбековна**

**Официальные оппоненты:**

**Саблин Олег Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, заведующий клиническим отделом терапии и профпатологии Клиники № 1.

**Гордиенко Александр Волеславович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-Медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, начальник кафедр и клиники госпитальной терапии.

**Ведущая организация:** государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 212.232.60 на базе Санкт-Петербургского государственного университета по адресу: 199106, Санкт-Петербург, В.О., 21 линия, д. 8а, медицинский факультет, актовый зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. М. Горького и на сайте Санкт-Петербургского государственного университета (199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9; <http://spbu.ru>).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

А.Н. Напалков

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Несмотря на определенный прогресс в изучении механизмов патогенеза целиакии, морфофункциональные взаимосвязи различных отделов пищеварительного тракта и нарушения, ассоциированные с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), остаются недостаточно изученными. В последнее время высокая распространенность ДСТ стала привлекать большое внимание клиницистов, учитывая ее влияние на течение различных заболеваний [Айрапетов Д.Ю., 2008; Бабарцева А.Ф. и др., 2010; Кадурина Т.И., 2010; Земцовский Э.В., 2011, Арсентьев В.Г., 2012; Bravo J.F, 2006]. Существует большое количество наследственных нарушений соединительной ткани, которые принято делить на моногенные (менделирующие) и полигенные (мультифакториальные) нарушения. Многие авторы обозначают полигенные мультифакториальные нарушения соединительной ткани как ДСТ. Термин ДСТ обозначает наследственные нарушения, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков. Указанные признаки характеризуются генетической неоднородностью и многообразием клинических проявлений, которые представлены доброкачественными бессимптомными формами и системными проявлениями [Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации, 2009, 2012]. Доказано влияние ДСТ на развитие различных заболеваний как фонового процесса [Гавалова С.М., 2000; Яковлев В.М., 2001; Белан Ю.Б., 2002; Нечаева Г.И, 2002, 2003; Бугаева И.В., 2010; Ткаченко Е.И. и др., 2015]. Присутствие соединительной ткани в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) определяет вклад в формировании аномалий ее строения и определяет органические и функциональные нарушения органов пищеварения. Публикации последних лет описывают неблагоприятное течение различных заболеваний, таких как, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), язвенная болезнь, воспалительные заболевания кишечника на фоне ДСТ [Беляева Е.Л., 2002, 2003; Вахрушева Я.М., 2003; Коновалова Н.О., 2011; Курникова И.А. и др., 2011; Лялюкова Е.А., 2011; Арсентьев В.Г., 2011, 2012]. В связи с этим предприняты попытки оценить степень выраженности ДСТ с учетом признаков дисэмбриогенеза и их влияния на течение генетически обусловленных заболеваний пищеварительной системы – целиакии [Ткаченко Е.И. и др., 2015].

Генетическая мультифакториальная природа целиакии и ДСТ обуславливает полиморфизм клинических проявлений и необходимость индивидуализации подхода к лечебной тактике больных [Парфенов А.И., 2007; Орешко Л.С., 2008, 2011, 2012; Abadie V. et al., 2011; Bai J. et al., 2013]. Единственным способом лечения целиакии является назначение пожизненной безглютеновой диеты, несоблюдение которой приводит к различным аутоиммунным осложнениям и онкологической патологии [Ревнова М.О., 2005; Парфенов А.И., 2013; Catassi С., 2007; Zingone F., 2010; Ludvigsson J.F. et al., 2014]. Однако при длительном исключении продуктов, содержащих глютен, питание пациентов становится несбалансированным, что увеличивает риск развития метаболических нарушений и онкологических процессов организма [Jenkins D.J. et al., 2001; Schatzkin et al., 2009; Gonzalez S.A, Riboli I., 2010].

### **Степень разработанности темы исследования**

В основе диссертационного исследования лежит необходимость усовершенствования лечебно-диагностической методик, направленной на персонификацию подхода к больным целиакией, имеющим признаки ДСТ. Проводилась оценка субъективных расстройств, клинического течения основного заболевания, патофункциональных взаимосвязей и диагностика ДСТ с помощью специальных диагностических критериев и набора висцеральных признаков согласно Национальным Российским рекомендациям, пересмотр 2012 г.

В качестве теоретической основы для изучения особенностей функциональных нарушений верхних отделов органов пищеварения и их клинической интерпретации у пациентов с целиакией, ассоциированной с ДСТ, были использованы данные электрофизиологических исследований двигательной активности ЖКТ отечественных ученых [Ступин В.А., Смирнова Г.О., 2005; Коротько Г.Ф., 2010]. Проведена оценка элементного состава крови и состояния кишечной микрофлоры у пациентов, находившихся на длительной аглютеновой диете (АГД). Анализ полученных данных показал необходимость включения в пищевой рацион у данной группы больных дополнительного функционального питания для профилактики и коррекции метаболических и дисбиотических расстройств. Предложенный лечебно-профилактический комплекс рекомендован для использования в практике клиницистам.

**Цель исследования:** улучшить результаты терапии больных целиакией, имеющих признаки дисплазии соединительной ткани, путем усовершенствования лечебно-диагностических мероприятий.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить частоту и структуру внешних и висцеральных признаков дисэмбриогенеза и сочетанную патологию у больных целиакией;
2. Оценить влияние дисплазии соединительной ткани на функциональное состояние верхних отделов пищеварительного тракта по результатам эндоскопических, гистоморфологических и ультрасонографических методов исследования;
3. Установить влияние аномалий желчного пузыря, как висцерального признака дисплазии соединительной ткани, на функциональное состояние билиарной системы у больных целиакией;
4. Провести анализ показателей двигательной активности верхних отделов пищеварительного тракта в зависимости от выраженности степени дисплазии соединительной ткани;
5. Оценить эффективность лечебно-профилактических мероприятий с применением дополнительного функционального питания у больных целиакией, имеющих признаки дисплазии соединительной ткани, на фоне соблюдения аглютеновой диеты.

#### **Научная новизна**

Впервые оценена клиническая значимость наличия и степени выраженности признаков ДСТ у пациентов с целиакией, показано влияние висцеральных проявлений ДСТ на функциональное состояние верхних отделов органов пищеварения и билиарного тракта.

Впервые по результатам проведенного исследования у больных целиакией, имеющих признаки дисэмбриогенеза, для коррекции метаболических и дисбиотических расстройств на фоне длительного соблюдения аглютеновой диеты использовано дополнительное функциональное питание на основе бурых водорослей, обогащенное макро- и микроэлементами, витаминами и пищевыми волокнами (патент № 0240443).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Показана необходимость выявления признаков дисплазии соединительной ткани при обследовании пациентов с целиакией для определения тяжести течения основного заболевания и риска сочетанной патологии.

2. Разработана персоналифицированная лечебно-профилактическая тактика ведения пациентов с целиакией с использованием дополнительного к патогенетической терапии функционального питания для коррекции элементного состава крови и дисбиотических расстройств.

### **Методология и методы исследования**

Проводился активный сбор жалоб больных, сбор анамнеза жизни и анамнеза заболевания, ретроспективное изучение выписных справок, результатов обследований и консультативных заключений специалистов для оценки клинического течения целиакии и коморбидного фона. Выявление признаков ДСТ проводилось по специально разработанным анкетам, согласно Национальным Российским рекомендациям (2012 г.). Для определения степени тяжести диспластического процесса по набору выявленных внешних фенотипических признаков использовались диагностические критерии дисплазии Т. Милковской-Дмитровой и А. Каркашова (1985 г.) и бальная шкала оценки значимости отдельных фенотипических признаков Л.Н. Аббакумовой и соавт. (2006 г.). Оценка висцеральных проявлений дисэмбриогенеза соединительнотканых структур проводилась по результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС), ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, почек и сердца. Функциональное состояние верхних отделов органов пищеварения определялось с помощью методики [периферической электрогастроэнтерографии \(ПЭГЭГ\)](#).

Исследования уровня элементного состава крови и показателей кишечной микрофлоры до и после курса лечебно-профилактического питания проводились на базе МСЧ им. А.М. Никифорова МЧС России.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Клиническое течение целиакии характеризуется наличием ДСТ, системной полиморбидностью и функциональными изменениями органов желудочно-кишечного тракта;

2. ДСТ способствует формированию клинико-эндоскопических особенностей и служит предиктором развития сочетанных заболеваний органов пищеварения;

3. Состояние двигательной активности пищеварительного тракта и функциональное состояние билиарного тракта зависят от степени выраженности висцеральных соединительнотканых нарушений;

4. У пациентов, длительно соблюдающих аглютеновую диету, развиваются нарушения элементного состава и микробиоценоза.

**Степень достоверности** полученных результатов определялась достаточным и репрезентативным объемом выборки, количеством оцениваемых параметров, которые были определены с помощью современных методов лабораторно-инструментальной диагностики, результаты подвергнуты статистической обработке. Исследования проведены с использованием официально утвержденных методик, после подписания информированного согласия пациентами. Протокол исследования одобрен Локальным Этическим комитетом ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова (протокол №7 от 26.06.2015). Дизайн исследования, сроки проведения, статистический анализ полученных результатов выполнены в соответствии с требованиями доказательной медицины и сопоставимы с поставленными задачами исследования.

#### **Апробация результатов работы**

Основные результаты и положения диссертации доложены и обсуждены на:

- Международном научно-практическом семинаре «Функциональные продукты из сырья растительного происхождения» (Санкт-Петербург, 2014);
- 10-й Евразийской научной конференции «Донозология-2014» (Санкт-Петербург, 2014);
- 16-ом Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2014» (Санкт-Петербург, 2014);
- 2-й научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике» (Санкт-Петербург, 2014);
- VI Санкт-Петербургском научно-медицинском форуме «Врач – Провизор – Пациент» (Санкт-Петербург, 2014);
- Отчетной научно-практической конференции сотрудников и студентов «Исследования и разработки по приоритетным направлениям в медицине» «Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2014, 2015);
- Международном научном форуме «Многопрофильная клиника 21 века. Экстремальная медицина» (Санкт-Петербург, 2015);
- XV Юбилейном съезде НОГР, 17-ом Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2015» (Санкт-Петербург, 2015).

#### **Внедрение**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 17, поликлиническое отделение №18», СПбГБУЗ «Городской диагностический центр №1», СПбГБУЗ «Городская Покровская больница», в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ. По материалам диссертационного исследования изданы методические рекомендации «Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых» (утв. 12.11.2014 г.).

#### **Вклад автора в проведенное исследование**

Выполненное диссертационное исследование проведено согласно индивидуальному плану автора. Проведен анализ отечественных и иностранных источ-

ников литературы по теме диссертации. Автором лично проводился набор и обследование пациентов, анализ, систематизация и статистическая обработка результатов, изложенных в работе.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 24 работы, из них в рецензируемых журналах (рекомендованных ВАК) – 2 работы.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста и состоит из введения; обзора литературы; двух глав собственных исследований; заключения; выводов; практических рекомендаций; библиографического списка, включающего 349 источников (191 отечественный и 158 зарубежных источника литературы); 3 приложений. Работа содержит 19 таблиц и 32 рисунка.

## **КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследование были включены 90 пациентов, находившихся на гастроэнтерологическом отделении и амбулаторном обследовании с 2012 по 2015 гг. СПб СЗГМУ им. И.И. Мечникова. У всех пациентов был установлен диагноз на основании клинико-anamnestических, эндоскопических, гистоморфологических данных и положительного результата генетического HLA-типирования крови с выявлением HLA-DQ2 и HLA-DQ8.

Согласно критериям включения, в исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом «целиакия», имеющие признаки ДСТ, которые не укладывались в критерии моногенных патологий соединительной ткани (синдром Марфана, Элерса-Данло и др.), подписавшие информированное согласие.

Под нашим наблюдением находились больные в возрасте от 18 до 67 лет, сроки наблюдения составили от 3 месяцев до 3 лет. Среди пациентов с целиакией мужчин было 40 (44,4%), женщин – 50 (55,6%). Средний возраст пациентов составил  $30,52 \pm 12,28$  лет (от 18 до 67 лет).

Согласно плану исследования, всем пациентам были выполнены: сбор клинико-anamnestических данных, обработка медицинской документацией (амбулаторная карта, заключения осмотра специалистов, инструментальных исследований), физикальное обследование пациентов с осмотром отдельных частей тела, антропометрические измерения. Детализированное обследование, направленное на выявление признаков ДСТ проводилось с использованием критериев Т. Милковской-Димитровой и А. Каркашева (1985 г.), бальной оценке по шкале Л.Н. Аббакумовой и соавт. и висцеральных признаков дисплазии. Проводилось лабораторно-инструментальное обследование: лабораторные анализы (клинический анализ крови, копрограмма, HLA-типирование), ЭФГДС с определением *Helicobacter pylori* (H.P.), гистоморфологическое исследование биоптата СО ДПК, УЗИ органов брюшной полости, почек, ПЭГЭГ.

С целью определения клинико-функциональных особенностей верхних отделов органов пищеварения у пациентов с целиакией, ассоциированной с ДСТ, все обследованные были разделены на три группы согласно степени тяжести дисплазии.

С учетом особенностей клинического течения была выделена подгруппа больных с нарушением стула по типу констипации и признаками метаболических расстройств (n=25 человек), соблюдавших АГД более года, которым было назначено дополнительное функциональное питание. Эффективность использования функционального питания оценивалась с учетом динамики субъективных расстройств, изменений стула согласно Бристольской шкале, биоимпедансометрии, ПЭГЭГ, анализа элементного профиля крови и кала на дисбиоз. При оценке *уровня элементов в крови* использовали атомно-эмиссионный и атомно-абсорбционный методы. *Исследование кала на дисбиоз* проводилось методом хроматографии-масс-спектрометрии на базе МСЧ им. А.М. Никифорова МЧС России.

*Генетическое исследование* выполнялось с использованием полимеразной цепной реакции с определением аллелей локусов DQA1 и DQB1 с помощью тест-реагентов НПФ «ДНК-Технология» (Москва). Для *эндоскопического обследования* использовали гибкий эндоскоп фирмы «Olympus» модели GIF-Q-160 (Япония) с целью визуализации состояния слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ и забора биопсийного материала из антрального отдела желудка (определение Н.Р. с использованием дисков HelPil-test фирмы «Sintana SM») и залуковичного отдела ДПК (гистоморфологическое исследование). *Ультрасонографическое исследование* проводили на аппарате «Sonoline Prima LC» фирмы «Сименс» (Германия), работающем в режиме реального времени, с применением секторных и линейных датчиков 3,5 МГц и 7,5 МГц по стандартизированной методике [Мухарлямов Н.М., 1987]. При *гистоморфологическом исследовании* препарат окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, альциановым синим при pH=1,0; толуидиновым синим. Проводилась ШИК-реакция и окраска по Романовскому-Гимзе. Для микроскопического исследования и морфометрических измерений использовали микроскоп «Микромед-1» (Россия), окулярный микрометр «Reichert» (Австрия) с комбинированной окулярной стереометрической сеткой, а также демонстрационную насадку к микроскопу «Ампливал» (Россия) со стандартной масштабной сеткой по методике Б.С. Сережина (1993г.). Для проведения микрофотографирования гистологических препаратов использовали цифровую фотокамеру «Nikon» (Япония). Признаки хронического дуоденита оценивали в соответствии с классификацией R. Whitehead (1990г.); линейные и морфологические показатели СО ДПК – в соответствии с классификацией M.N. Marsh (1992г.).

*Определение фенотипических признаков ДСТ* основывалось на выявлении внешних и висцеральных стигм дисплазии в различных органах и системах по специально разработанной анкете. В зависимости от сочетания признаков дисэмбриогенеза выделяют легкую (наличие 2-х главных признаков), среднюю (наличие 3-х главных и 2-х второстепенных признаков) и тяжелую (наличие 5-ти и более главных признаков и 3-х второстепенных) степень дисплазии. Согласно шкале Л.Н. Аббакумовой степень дисплазии определялась суммой набранных баллов: при первой степени выраженности ДСТ – не более 12, при умеренной – 23, при выраженной степени – 24 и более баллов. Висцеральные признаки ДСТ выявля-



лись инструментальными исследованиями: ЭФГДС, УЗИ органов брюшной полости, почек и сердца.

Для проведения *ПЭГЭГ* использовали прибор [гастроэнтеромонитор ГЭМ-01 «Гастроскан-ГЭМ»](#) (НПП «Исток-Система», г. Фрязино) и программу «Гастроскан-ГЭМ» версия 4.09 для обработки сигнала. *Биоимпедансометрия* проводилась на анализаторе структуры тела и параметров гемодинамики фирмы ДИАМАНТ-АИСТ (Санкт-Петербург).

В зависимости от распределения изучаемых показателей (тест Колмогорова–Смирнова) их статистическая обработка проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов. При этом признаки с интервальной шкалой измерения представлены средним арифметическим значением ( $M$ ) и средним квадратическим отклонением ( $\sigma$ ) в виде  $M \pm \sigma$  – при близости их распределений к нормальному закону; медианой ( $Me$ ), нижним ( $Q1$ ) и верхним ( $Q3$ ) квартилями в виде  $Me [Q1; Q3]$  – в противном случае. При сравнительном анализе межгрупповых показателей применяли критерий Стьюдента или Манна–Уитни, а при сравнении частотных величин – критерий  $\chi^2$  Пирсона и точный критерий Фишера. Для оценки динамики исследуемых количественных показателей применяли парные тесты (одновыборочный критерий  $t$  Стьюдента или критерий Вилкоксона); различия частотных величин оценивали при анализе доверительного интервала для разности относительных частот в связанных выборках [Реброва О.Ю., 2002, с. 181–182]. Выраженность взаимосвязи между признаками оценивали с помощью коэффициентов корреляции Пирсона ( $r$ ) и Спирмена ( $r_s$ ). Статистическая обработка выполнялась на ПК с использованием стандартного пакета программ «STATISTICA» v. 10 (©StatSoft). Критический уровень значимости ( $p$ ) нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

## **Результаты собственных исследований и их обсуждение**

### ***Общая характеристика обследованной группы пациентов***

Анализ субъективных расстройств показал, что у пациентов с целиакией выявлены разнообразные жалобы, обусловленные проявлениями желудочной (отрыжка – 44,4%, изжога – 32,2%, тошнота – 34,4%, рвота – 6,7%, тяжесть в эпигастрии – 62,2%, боли в эпигастрии – 51,1%), кишечной диспепсии (боли в животе – 41,1%, признаки повышенного газообразования – 64,4%, диарея – 52,2%, запор – 27,8%) и патологией гепатобилиарной системы (боли в правом подреберье – 35,6%, боли в левом подреберье – 5,6%).

Такие жалобы, как боли в суставах (46,7%), головная боль (32,2%), головокружение (26,7%), нарушение сна (24,4%), слабость (65,6%), психоэмоциональная нестабильность (56,7%), зябкость конечностей (53,3%) расценены как проявления несостоятельности соединительной ткани, что не противоречит данным литературы [Кадурина Т.И., 2000; Земцовский Э.В., 2002, 2006, 2008; Арсентьев В.Г., 2012; Ткаченко Е.А. и др., 2015]. Сухость кожи (53,3%), кожные расстройства (44,4%), выпадение волос (12,2%) расценены как нарушения микро-

элементного баланса [Орешко Л.С., 2008; Осипенко М.Ф., 2014; Murray J.A., 2005; Nicolette J.W. et. al., 2013; Guevara Pacheco G., 2014].

С учетом клинической картины заболевания у пациентов наблюдалось три варианта течения: с преобладанием диарейного синдрома – 47 (52,2%) больных; синдрома констипации – 25 (27,8%) больных; с внекишечными проявлениями – 18 (20,0%) больных. Пациенты соблюдали патогенетически обусловленное аглютенное питание. Из них 63,3% пациентов соблюдали строгую АГД более 1 года, а у 36,7% пациентов срок соблюдения диеты составил до 1 года.

### ***Распределение внешних и внутренних фенов дисплазии соединительной ткани у пациентов с целиакией***

По результатам оценки диагностических критериев ДСТ оказалось, что у 85,6% больных целиакией были различные деформации позвоночника и грудной клетки ( $p < 0,05$ ). У 44,4% пациентов выявлены длинные тонкие пальцы, у 41,1% пациентов – плоскостопие, у 37,8% пациентов – патология зрения, у 30,0% пациентов – изменения сосудов венозного русла, у 26,7% пациентов – гипермобильность суставов, у 26,7% пациентов – повышенная растяжимость и сухость кожи, у 21,1% пациентов – готическое небо. В структуре второстепенных признаков у каждого второго пациента определялись аномалии зубного ряда и суставные боли, аномалии ушных раковин выявлены у 26,7% пациентов, вывихи и подвывихи суставов – у 21,1% пациентов и птеригодактилия – у 7,8% пациентов. По результатам скрининга обследованные были распределены на три группы, в зависимости от степени тяжести ДСТ. К 1-й группе отнесены 32 (35,5%) пациента с легкой степенью ДСТ (5-14 баллов), ко 2-й группу – 37 (41,1%) пациентов с умеренной степенью (13-24 балла), к 3-й группе – 21 (23,3%) пациент с тяжелой степенью (17–38 баллов).

При сравнительном анализе у пациентов достоверно различались следующие фенотипические признаки: плоскостопие и готическое небо. Так, наиболее высокой частота плоскостопия была в 3-й группе и составила 76,2%, а наиболее низкой – в 1-й группе и составила 6,3%; во 2-й группе данный признак встречался у 32,4% больных. Частота готического неба в 3-ей группе составила 66,7% и во 2-й – 13,5%, в 1-ой группе указанный признак не встречался. При сравнении частоты таких признаков, как расширение вен, деформация позвоночника и грудной клетки, аномалия пальцев и зубного ряда оказалось, что достоверно чаще указанные признаки выявлялись у пациентов 3-й и 2-й групп. У пациентов 3-й группы частота нарушений органа зрения, увеличения растяжимости и сухость кожи, патологических вывихов и подвывихов суставов, птеригодактилии, асимметрии носовой перегородки, патологических переломов, образования «натоптышей» и легкого возникновения гематом была достоверно выше при сравнении с таковой у пациентов 1-й группы. Гипермобильность суставов достоверно чаще наблюдалась у пациентов 3-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы. Остальные фенотипические признаки (аномалии ушных раковин, артралгии, неполная синдактилия 1 и 2 пальцев стопы, широкое переносье, оттопыренные уши, слабость мышц живота, количество пигментных пятен более 20,

гипертелоризм глаз, приросшие мочки ушей, расширенные капилляры спины и лица) не имели достоверных различий у пациентов всех групп ( $p > 0,017$ ).

В структуре висцеральных признаков ДСТ у больных с целиакией наиболее частыми были пролапс митрального клапана (ПМК) (66,7%), аномалия желчного пузыря (53,3%), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (25,6%). У каждого третьего пациента выявлены признаки нефроптоза и трахеобронхиальной дискинезии. Варикозная болезнь определялись у 26,7% пациентов, гипермобильность почек – у 24,4% пациентов, аномалии сосудов – у 6,7% пациентов, поликистоз почек – у 2,2% пациентов. Причем, такие признаки, как диафрагмальная грыжа, аномалия желчного пузыря, трахеобронхиальная дискинезия встречались достоверно чаще у пациентов 3-й группы ( $p < 0,017$ ). Варикозная болезнь достоверно чаще наблюдалась у пациентов 3-й и 2-й групп по сравнению с 1-й группой. Остальные висцеральные признаки (ПМК, аномалии сосудов, нефроптоз, гипермобильность почек, поликистоз почек) встречались с одинаковой частотой у пациентов всех групп ( $p > 0,017$ ).

При изучении влияния наличия ДСТ на клиническое течение целиакии оказалось, что у больных целиакией частота жалоб увеличивалась с нарастанием степени тяжести дисплазии. Так, отрыжка (76,2%), боли в правом подреберье (57,1%) и абдоминальные боли (61,9%) достоверно чаще встречались у пациентов 3-й группы при сравнении с таковыми у больных 1-й и 2-й групп. Среди гастроэнтерологических симптомов также часто встречались тяжесть и боли в эпигастриальной области, вздутие, урчание в животе у пациентов всех групп. По мере нарастания выраженности ДСТ жалобы на головную боль, головокружение, психоэмоциональную нестабильность, зябкость конечностей и суставные боли достоверно чаще встречались у пациентов 3-й группы ( $p < 0,05$ ). Остальные жалобы не имели достоверных различий.

Из вышеизложенного следует, что ДСТ является фоновой патологией, определяющей полиморфизм клинических проявлений, как со стороны ЖКТ, так и со стороны других систем органов [Лебеденко Т.Н., 1999; Клеменов А.В., 2003; Коржов И.С., 2007; Клеменов А.В., Мартынов В.Л., 2010].

### ***Сочетанная патология у больных целиакией***

При изучении структуры сочетанной патологии у больных целиакией наряду с изменениями пищеварительной системы, наблюдались изменения других органов и систем (рисунок 1). Наиболее часто у обследуемых наблюдались ГЭРБ, дисфункциональное расстройство желчного пузыря и недостаточность питания, причем достоверно чаще эти формы определялись у пациентов 3-й группы.

Во всех группах больных встречались следующие нозологические формы: хронический панкреатит, стоматит, анемия, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь (МКБ), артериальная гипертензия, бронхиальная астма, патология кожи и щитовидной железы, их частота не имела достоверных различий и составляла не более 33%.

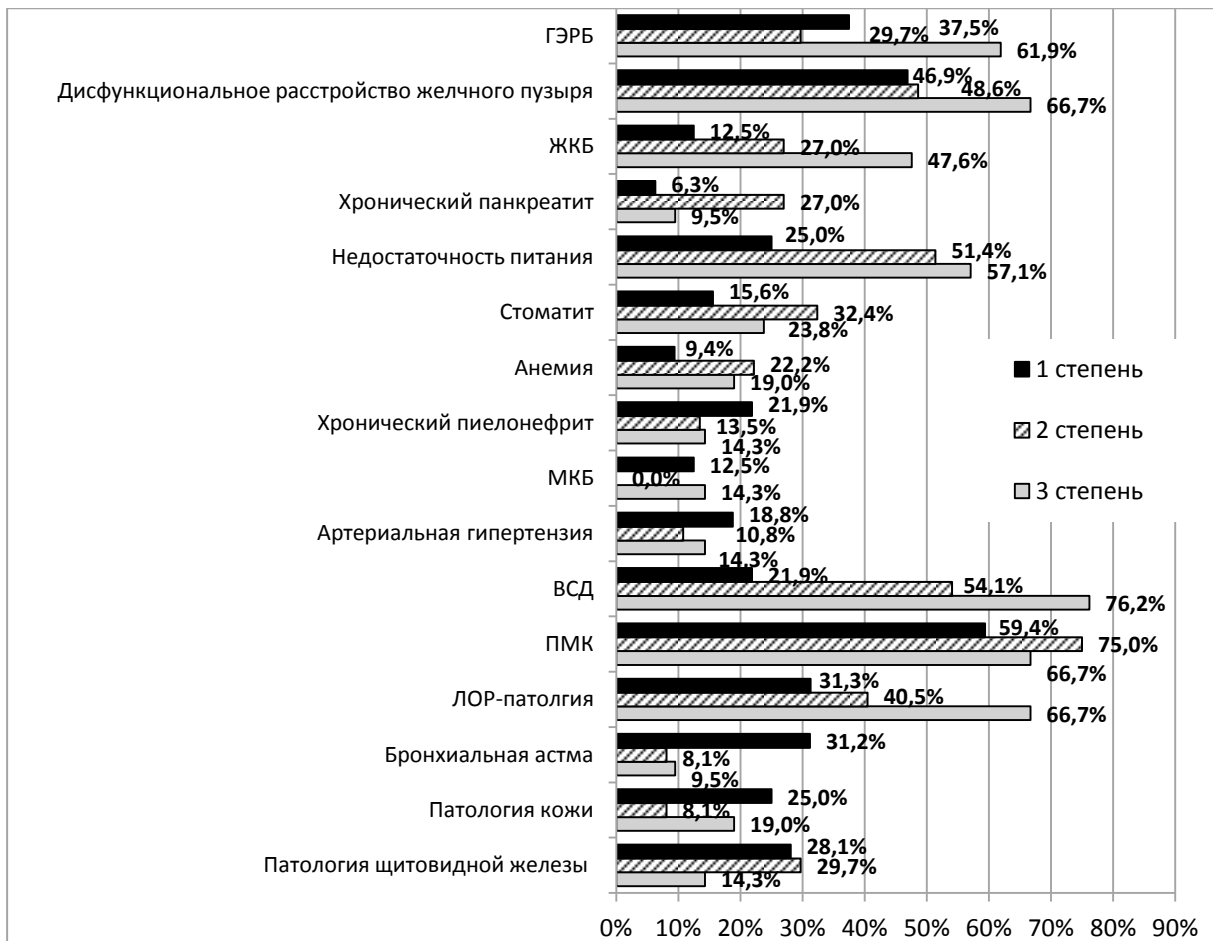


Рисунок 1 – Структура сочетанной патологии у пациентов с целиакией в зависимости от степени дисплазии соединительной ткани

Таким образом, вышеизложенные данные свидетельствуют о высокой значимости висцеральных диспластических нарушений, которые лежат в основе формирования полисистемной патологии.

### ***Результаты фиброгастродуоденоскопии обследованных***

По данным ЭФГДС у всех пациентов выявлены признаки хронического гастродуоденита, проявлявшегося отеком и гиперемией слизистой оболочки желудка и ДПК (рисунок 2). У 68,9% пациентов диагностирована различная степень обсемененности слизистой оболочки желудка Н.Р.

Наряду с морфологическими изменениями верхних отделов пищеварительного тракта у пациентов наблюдались функциональные нарушения (недостаточность кардии, хиатальная грыжа, ДГР), которые встречались достоверно чаще у пациентов с тяжелой степенью ДСТ. Согласно современным представлениям указанные функциональные нарушения обусловлены наличием дефектов соединительной ткани в пищеварительной трубке. У пациентов, имеющих различные аномалии желчного пузыря, визуализированы признаки ДГР.

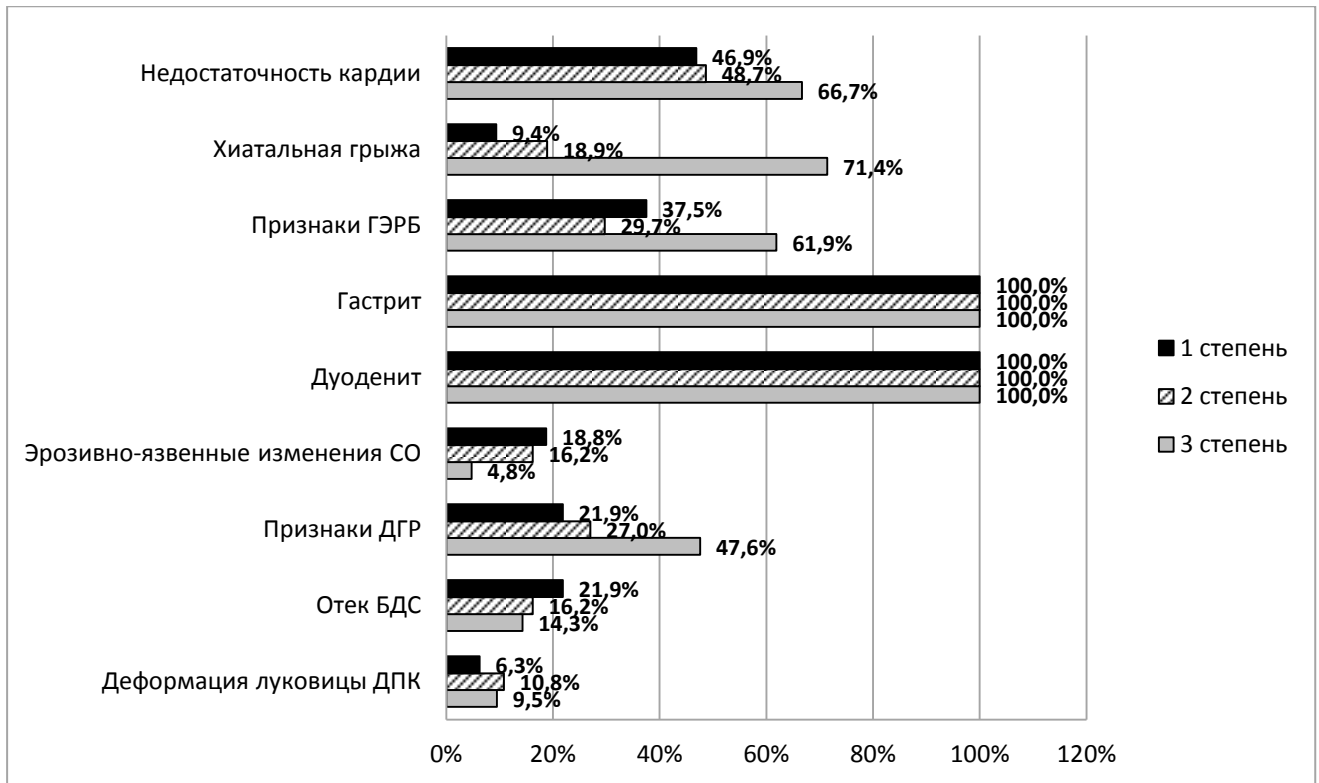


Рисунок 2 – Данные фиброгастродуоденоскопии в зависимости от степени тяжести дисплазии соединительной ткани

Таким образом, у больных целиакией, ассоциированной с ДСТ, течение основного заболевания сопровождалось сочетанным поражением верхних отделов пищеварительного тракта, частота которых нарастала с увеличением степени ДСТ.

### ***Гистоморфологические показатели слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и взаимосвязь с секреторной функцией желудка***

При анализе гистоморфологической картины СО ДПК у больных наблюдались три стадии морфологических изменений [Marsh M.N., 1992]. У 74,4% пациентов, соблюдавших АГД в течение длительного времени от 1 года и более, определялась инфильтративная стадия. У 8,9% пациентов, у которых длительность диеты составила от 6 месяцев до 1 года, верифицирована гиперпластическая стадия. У 16,7% пациентов с длительностью диеты менее 6 месяцев наблюдалась деструктивная стадия.

При гистологическом исследовании у 94,4% больных установлен диагноз хронического дуоденита (ХД), выраженность и активность которого уменьшалась с увеличением срока АГД. Согласно классификации R. Whitehead (1990 г.), у пациентов, соблюдавших АГД от 1 года и более, изменения СО соответствовали ХД 1-й степени выраженности со слабой степенью активности, у 5,6% пациентов – ХД вне обострения. У 31,1% пациентов, соблюдавших диету от 6 месяцев до 1 года, изменения СО ДПК соответствовали ХД 2-й степени (умеренной), у 15,6% пациентов, соблюдавших диету менее 6 месяцев, – ХД 3-й степени (тяжелой).

Согласно полученным данным, срок эффективности АГД составил не менее 12 месяцев, при котором наблюдалась патоморфологическая перестройка и уменьшение воспалительного процесса СО ДПК.

### ***Анализ данных ультразвукового исследования органов брюшной полости***

По результатам исследования у пациентов визуализированы различные висцеральные стигмы ДСТ: у 53,3% пациентов – аномалии желчного пузыря, у 5,6% пациентов – аномалии развития почек в виде дефектов чашечно-лоханочного аппарата и удвоения органа. У 25,6% пациентов диагностирован односторонний нефроптоз, у 5,6% пациентов – двухсторонний нефроптоз, которые относятся к висцеральным признакам ДСТ согласно данным литературы [Остроумова О.Д., 1995; Кадурина Т.И., 2000; Нестеренко З.В., 2010; Лялюкова Е.А., 2011; Перекальская М.А., 2011; Bravo J.F., Wolff C., 2006].

При оценке функционального состояния желчного пузыря у пациентов с его аномалиями оказалось, что у 64,6% пациентов преобладала гипомоторная дисфункция органа, у 20,8% пациентов наблюдалась гипермоторная дисфункция и у 14,6% пациентов отмечалась нормальная тоническая активность желчного пузыря. У 21,1% больных, имеющих функциональные расстройства желчного пузыря по гипомоторному типу, в полости желчного пузыря выявлены признаки билиарного сладжа. Причем, деформация желчного пузыря и нарушения его функции достоверно чаще диагностированы у пациентов 3-й группы с выраженной степенью ДСТ ( $p < 0,05$ ). Так, у 71,4% пациентов с выраженной ДСТ, имеющих деформацию желчного пузыря выявлен билиарный сладж в 66,7% случаев, что имело значимую сопряженность ( $p = 0,0002$ ). При изучении структуры аномалий желчного пузыря у 26 человек (28,9%) визуализирован перегиб в области тела желчного пузыря, у 5 человек (5,6%) – перегиб в области шейки и у 17 человек (18,9%) – S-образная форма желчного пузыря, которая чаще определялась у больных с выраженной дисплазией ( $p < 0,05$ ).

У 52,1% пациентов, имеющих деформацию, при копрологическом исследовании определялись признаки стеатореи, у пациентов без деформации стеаторея выявлялась лишь у 28,6%. Нарушение переваривания липидов приводило к изменению микробной флоры, что выражалось в обнаружении йодофильной флоры у 14,6% пациентов с деформацией желчного пузыря и у 2,4% пациентов, не имеющих таковой.

Таким образом, выявленные изменения желчного пузыря, обусловленные дисморфогенетическими соединительнотканными нарушениями, приводят к недостаточности желчевыделения и недостаточности переваривания, что подтверждается признаками энтерального синдрома.

### ***Анализ данных периферической электрогастроэнтерографии***

Анализ двигательной активности ЖКТ в первую фазу исследования (натощак) и после стандартной пищевой стимуляции методом ПЭГЭГ показал, что у обследованных, выявлены разнообразные нарушения моторной активности пищеварительного тракта. Особого внимания заслуживает показатель, характеризующий тоническую активность ( $P_i/P_s$ ) на частоте ДПК, значение которого в первую фазу исследования повышались с утяжелением степени нДСТ. Так, у

пациентов с легкой степенью дисплазии среднее значение  $Pi/Ps$  ДПК составило  $2,44 \pm 0,82$ , у пациентов с умеренной дисплазией –  $2,46 \pm 1,17$  и у пациентов с тяжелой степенью дисплазии –  $2,78 \pm 1,17$  ( $p < 0,05$ ).

Анализ показателей ПЭГЭГ верхних отделов ЖКТ больных целиакией, ассоциированной с ДСТ, показал, что наряду с нормальными показателями тонической активности желудка в первую фазу исследования (61,1%), у 38,9% больных определялись повышенные значения  $Pi/Ps$ , что расценивалось нами как признак гипертонического состояния органа. Коэффициент ритмичности соответствовал нормальным значениям у 51,1% больных, в то время как у 40,0% больных этот показатель имел повышенное значение, что трактовалось как нарушение пропульсивности сокращений желудка и гиперкинетической активности. У 8,9% больных наблюдалось пониженное значение данного показателя, что расценивалось нами, как признак гипокинетической активности желудка.

Во вторую фазу исследования у большей части больных (86,7%) зарегистрирован недостаточный и неадекватный ответ желудка по мощности ( $PiPs$ ) на стандартную пищевую стимуляцию, что свидетельствовало о нарушении по гипокинетическому типу. У 11,1% больных определялся нормальный ответ на частоте желудка по мощности. Лишь у 2,2% пациентов отмечалось увеличение тонуса желудка более чем в 2 раза от исходных значений, что в сочетании с исходно высокими показателями тонической активности расценивалось как нарушение его аккомодации. При оценке коэффициента ритмичности ( $Kritm$ ) после пищевой нагрузки у 61,1% больных выявлен недостаточный прирост данного показателя, что свидетельствовало о нарушении пропульсивной активности по гипокинетическому типу. У 20,0% больных увеличение коэффициента ритмичности в 1,5–2,0 раза указывало на повышенную пропульсивную активность (гиперкинетический тип дисфункции). У 18,9% больных значения коэффициента ритмичности находились в пределах нормы.

При анализе двигательной активности ДПК в первую фазу исследования у большинства больных (68,9%) зарегистрированы нормальные значения показателей тонической активности. У части (27,8%) пациентов значения были повышенными, которые расценивались нами как признаки гипертонической дискинезии. У 3,3% пациентов значения показателя были ниже референтных, что указывало на гипотонический тип дискинезии. Показатели ритмичности ( $Kritm$ ) ДПК натошак у 43,3% пациентов выявлены признаки гиперкинетической активности, а у 55,6% пациентов были в пределах референтных значений, лишь у 1,1% пациентов определяли признаки гипокинетической дискинезии.

В постпрандиальный период у большей части пациентов (77,8%) зарегистрирован недостаточный ответ ДПК по мощности ( $PiPs$ ); у 14,4% пациентов – избыточный ответ и у 7,8% больных определялся адекватный ответ ДПК. При оценке коэффициента ритмичности ( $Kritm$ ) у 63,3% пациентов выявлен недостаточный прирост в ответ на пищевую стимуляцию и у 14,5% пациентов – избыточный прирост, что в обоих случаях свидетельствовало о нарушении моторики двенадцатиперстной кишки. У 22,2% пациентов определялся адекватный по ритмичности ответ ДПК на стандартную пищевую стимуляцию.

По результатам вейвлет-анализа у обследованных зарегистрированы признаки ГЭР и ДГР. В первую фазу исследования у 70,0% больных выявлены признаки заброса содержимого желудка в пищевод, причем в 24,4% случаев признаки ГЭР были множественными (от 5-ти и более осцилляций). У 53,3% заброса содержимого ДПК в желудок, из которых в 15,6% случаев признаки ДГР имели множественный характер. После пищевой стимуляции частота ГЭР снижалась до 55,6% случаев, из них у 8,9% пациентов наблюдали множественные рефлюксы. Частота ДГР у пациентов до и после пищевой стимуляции оставалась без существенной динамики.

При сопоставлении данных эндоскопического исследования и данных ПЭГЭГ оказалось, что частота выявления ГЭР и ДГР по эндоскопической картине была ниже частоты ГЭР и ДГР, выявленных по результатам вейвлет-анализа.

Итак, согласно полученным данным моторная деятельность пищеварительного тракта у больных целиакией, ассоциированной ДСТ, характеризуется нарушением работы гастродуоденального комплекса, сопровождающегося одиночными и множественными функциональными нарушениями кардиального и пилорического сфинктеров, в обе фазы исследования. Увеличение тонической и пропульсивной активности трактовалось как дисфункциональное расстройство по гипертоническому и гиперкинетическому типу, а снижение таковой – как гипотонический гипокинетический тип дискинезии проксимальных отделов пищеварительного тракта. Гипокинетические изменения в желудке и ДПК приводят к дискоординации гастродуоденального механизма, снижению обратного градиента гидростатического давления, формированию патологических ДГР и уменьшению скорости эвакуации желудочного содержимого, что создает условия для нарушения тонкокишечного пищеварения [Покровский В.М., Коротько Г.Ф., 2003].

### ***Влияние дисплазии соединительной ткани на двигательную активность верхних отделов пищеварительного тракта***

Все обследованные были распределены в зависимости от тонуса ДПК натошак: с повышенными показателями PiPs ДПК – 25 пациентов, с нормальными показателями PiPs ДПК – 62 пациента и с пониженным тонусом – 3 пациента. В 1-й группе частота повышенных показателей PiPs составила 12,0%, во 2-й группе – 20,0% и в 3-й группе – 68,0% ( $p < 0,001$ ). Обращает внимание, что частота пациентов с показателями PiPs, не превышающих референтных значений, в 3-й группе составила лишь 6,4%.

У пациентов, имеющих признаки дуоденальной гипертонии, выявлены изменения тонуса желудка (PiPs) и его пропульсивной активности (Kritm). Из них у 36,0% больных регистрировался повышенный тонус желудка, а у 40,0% больных – повышенная пропульсивная активность желудка. Также у 68,0% пациентов выявлены изменения пропульсивной активности (Kritm) ДПК, которые расценивались как гиперкинетическая дискинезия двенадцатиперстной кишки. После пищевой стимуляции у большинства больных выявлен недостаточный и неадекватный по мощности (92,0%), менее 1,5 раз, и ритмичности ответ желудка (48,0%).



Аналогичная динамика показателей наблюдалась у пациентов на частоте ДПК (92,0% и 60,0%, соответственно). У части пациентов на частоте желудка (28,0%) и ДПК (20,0%) определялся избыточный по ритмичности ответ на пищевую нагрузку, что расценивалось как признаки гиперкинетических сокращений и вероятно влияло на ускорение пассажа желудочного содержимого.

У пациентов, имеющих нормальный тонус ДПК натощак, у части больных (38,7%) определялся повышенный тонус желудка, а у части больных (38,7%) выявлен повышенный коэффициент ритмичности на частоте желудка натощак. Во вторую фазу исследования после пищевой стимуляции у 83,9% больных зарегистрирован недостаточный по мощности ответ желудка, у 72,6% больных – недостаточный по мощности ответ ДПК. У 16,1% выявлено избыточное увеличение показателя PiPs на частоте ДПК. У 66,1% пациентов наблюдали недостаточный прирост коэффициент ритмичности на частоте желудка и у 64,5% пациентов на частоте ДПК. У 16,1% пациентов выявлен избыточный ответ по ритмичности на частоте желудка и у 11,3% пациентов – на частоте ДПК.

Кроме того, у пациентов с признаками дуоденальной гипертензии зарегистрированы низкие показатели коэффициента соотношения на частоте желудка/ДПК в обе фазы исследования и повышенные показатели на частоте ДПК/тощая кишка во вторую фазу при сравнении с таковыми показателями у больных, имеющих нормальную тоническую активность ДПК.

При изучении взаимосвязи структуры деформаций желчного пузыря и тонуса ДПК выявлены следующие изменения. У 60% пациентов, имеющих повышенную тоническую активность ДПК, выявлены различные деформации желчного пузыря, в то время как у пациентов, имеющих нормальный тонус, деформации выявлены у 50,0% человек ( $p > 0,05$ ). Обращает на себя внимание S-образная деформация желчного пузыря, которая в 2,2 раза чаще определялась у пациентов с дуоденальной гипертензией.

Таким образом, наличие высокой степени ДСТ является фактором риска нарушения двигательной активности верхних отделов пищеварительного тракта и билиарной функции. Двигательные расстройства пищеварительного тракта характеризуется повышением тонуса и пропульсивной активности ДПК натощак, недостаточным и неадекватным по мощности и ритмичности ответом желудка и ДПК, а также дискоординацией работы сфинктерного аппарата. Предикторами нарушения билиарной функции являются аномалии желчного пузыря, которые являются висцеральными соединительнотканными нарушениями. Повышенное давление в двенадцатиперстной кишке, подтвержденное показателями ПЭГЭГ, и анатомические дефекты желчного пузыря в виде перегибов в теле и шейке способствуют нарушению сократительной деятельности желчного пузыря по гипомоторному типу.

### ***Оптимизация терапевтического подхода к пациентам с целиакией***

В настоящее время единственным патогенетическим методом лечения больных целиакией является соблюдение строгой пожизненной АГД, которая является несбалансированной по составу компонентов пищевого рациона и приводит к развитию дефицита микроэлементов, витаминов группы В и пищевых во-

локон [Орешко Л.С., 2009; Журавлева М.С, 2014; Jenkins D.J. et al., 2001; Schatzkin et al., 2009]. Для коррекции метаболических и моторных нарушений, связанных с длительной АГД, было использовано функциональное питание, полученное на основе бурых водорослей, содержащее инулин, макро- и микроэлементы, фукоиданы, флоротаннины, альгинаты. Курс лечения составил 2 месяца по 40 г 2 раза в день за 15–20 минут до еды. Ведущим в клинической картине у пациентов было нарушение стула по типу констипации (100%), сопровождавшейся урчанием (68,9%) в животе, вздутием (78,4%), абдоминальными болями (67,1%), частота которых после курса приема функционального питания была достоверно ниже частоты до лечения ( $p < 0,001$ ). Отмечалось снижение частоты внекишечных жалоб, особенно это прослеживалось в виде уменьшения расстройств, связанных с деятельностью нервной системы (психоэмоциональных расстройств, нарушения сна, слабости, снижения работоспособности) и метаболизмом (ломкость ногтей, сухость кожи).

При оценке формы и характера стула согласно Бристольской шкале до терапии, его частота у обследованных составила от 1 до 4 раз в неделю с преобладанием 1-го и 2-го типов, что составило 32,0% и 40,0% соответственно. У 20,0% больных стул соответствовал 3-му типу и у 8,0% больных определяли стул 4-го и 5-го типов. На фоне проводимой терапии отмечалось увеличение частоты дефекаций от 3 раз до 6 раз в неделю. У 11% пациентов стул соответствовал 3-му типу, а у 56% пациентов – 4-му типу, у 14% пациентов определялся 1-й тип, у 20% пациентов наблюдали 2-й тип.

По данным биоимпедансометрии у пациентов исходно выявлены низкие весовые показатели: масса тела – 50,0 кг [48,5; 62,3] и индекс массы тела – 18,4 кг/м<sup>2</sup> [17,5; 22,9], жировая масса (13,9±5,6%), и безжировая масса (43,3±9,0%). После приема дополнительного функционального питания у пациентов определяли прибавку массы тела, которая в среднем составила 1,9 кг. Положительная динамика подтверждалась приростом жировой массы (15,9±6,1%), активной клеточной массы (30,5±6,9%), безжировой (47,6±10,3%) и сухой клеточной массы (9,5±1,76%).

При исходной оценке двигательной активности ЖКТ у пациентов в первую фазу выявлены признаки гипертонической, гиперкинетической активности на частоте желудка и ДПК; на частоте тощей и подвздошной кишок – гипертонической дискинезии; на частоте толстой кишки – гипотонической и гипокинетической дискинезии. Во вторую фазу исследования до курса лечения у пациентов были выявлены признаки недостаточного ответа желудка и ДПК на стандартную пищевую стимуляцию по мощности и ритмичности и снижение PiPs и Kритm на частоте толстой кишки. После проведенного курса дополнительного питания у пациентов наблюдалась положительная динамика показателей электрической активности (PiPs, Kритm) на частотах желудка и толстой кишки.

Согласно данным, полученным при изучении элементного профиля крови у обследованных, выявлено снижение следующих микроэлементов: магний (15,8%), цинк (21,1%), медь (21,1%), селен (52,6%), йод (52,6%) и уровня кальция крови (21,1%). После курса функционального питания у большинства больных отмечено достижение уровня элементов референтных значений. Так, низкий

уровень селена и йода наблюдался у половины обследованных, а после лечения дефицит сохранился лишь у 21,1% больных.

Показатели микробиоценоза по результатам газовой хроматографии характеризовались сниженной общей бактериальной массой ( $239589,0 \text{ кл/г} \times 10^5$  [ $147992,0 \times 10^5$ ;  $299276,0 \times 10^5$ ]) и нарушением количественных и качественных соотношений нормальной флоры и условно-патогенной. Так, наблюдалось снижение представителей нормальной микрофлоры, доля которых составила 13,0%; повышение условно-патогенной флоры – 81,0%; грибов, вирусов и их метаболитов – 6,0%. После курса функционального питания наблюдалось увеличение общей бактериальной массы ( $337473,0 \text{ кл/г} \times 10^5$  [ $283074,0 \times 10^5$ ;  $324142,0 \times 10^5$ ]), состав которой изменялся за счет увеличения представительства нормальной флоры (21,0%) и снижения условно-патогенных штаммов (77,0%), вирусов, грибов (2,0%).

Применение функционального питания на основе бурых водорослей, обогащенного макро- и микроэлементами, показало свою эффективность для коррекции метаболических расстройств, связанных с нарушениями микроэlementного профиля, качественных и количественных изменений общей бактериальной массы и улучшения деятельности желудочно-кишечного тракта, которая выражается в нормализации тонической активности желудка и сократительной активности толстой кишки, что клинически подтверждалось уменьшением субъективных расстройств.

## ВЫВОДЫ

1. Клиническое течение у больных целиакией ассоциировано с фенотипическими внешними и висцеральными признаками дисэмбриогенеза: наиболее частыми внешними признаками являлись деформации позвоночника и грудной клетки (85,6%), аномалии зубного ряда (50%), суставные боли (53,3%), плоскостопие (41,1%), нарушение зрения (37,8%); наиболее частыми висцеральными признаками были аномалии желчного пузыря (53,3%), пролапс митрального клапана (66,7%), искривление носовой перегородки (64,4%), нефроптоз (31,2%).

2. У пациентов с высокой степенью соединительнотканной дисплазии преобладали субъективные расстройства, обусловленные функциональными изменениями органов пищеварения: отрыжка (76,2%), абдоминальные боли (57,1%) и вегето-сосудистыми проявлениями: головная боль (47,6%), головокружение (47,6%), нарушение сна (38,1%), психоэмоциональная нестабильность (76,2%), зябкость конечностей (76,2%), артралгии (61,9%). Клиническая гетерогенность заболевания пациентов с высокой степенью дисплазии соединительной ткани характеризовалась развитием сочетанной патологии и системной полиморбидности: гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (61,9%), дисфункциональных расстройств желчного пузыря (66,7%), желчнокаменной болезни (46,7%), недостаточности питания (57,1%), вегето-сосудистой дистонии (76,2%), ЛОР - заболеваний (66,7%).

3. Частота эндоскопических изменений верхних отделов органов пищеварения, проявляющихся недостаточностью кардии (52,2%), гастроэзофаге-

альным (35,6%) и дуоденогастральным рефлюксами (30,0%), зависит от степени выраженности дисплазии соединительной ткани, которая является предиктором неблагоприятного течения основного заболевания.

4. Выявленные висцеральные стигмы соединительнотканых нарушений, такие как аномалии желчного пузыря (53,3%), подтвержденные ультразвукографическими данными, способствуют нарушению функции желчевыведения и развитию билиарного сладжа, который выявлен у 39,6% пациентов с аномалиями формы желчного пузыря.

5. Степень выраженности хронического дуоденита и стадия морфологических изменений у пациентов зависят от длительности аглютеновой диеты. Срок эффективности соблюдения аглютеновой диеты, сопровождающийся патоморфологической перестройкой ультраструктуры и уменьшением воспалительного процесса слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, составляет не менее 12 месяцев.

6. У больных целиакией, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, с метаболическими и дисбиотическими расстройствами применение дополнительного функционального питания приводит к нормализации показателей элементного состава крови и микробиоценоза. Использование дополнительного лечебного питания у пациентов с констипацией способствует изменению частоты и консистенции стула и подтверждалось нормализацией показателей двигательной активности толстой кишки (PiPs, Kritm).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Методы оценки дисплазии соединительной ткани необходимо включать в план обследования пациентов с целиакией.

2. Выявленные аномалии желчного пузыря требуют динамического наблюдения с целью профилактики образования билиарного сладжа и проведения лечебных мероприятий у пациентов с целиакией.

3. Функциональное питание необходимо рекомендовать как дополнение к аглютеновой диете для коррекции микроэлементного состава организма, нормализации частоты и консистенции стула и микрофлоры желудочно-кишечного тракта.

### **СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

#### **Список статей, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК РФ**

1. Ткаченко, Е.И. Дисплазия соединительной ткани у больных целиакией как проблема нарушения адаптационных резервов организма / Е.И. Ткаченко, Л.С. Орешко, Е.А. Соловьева, А.А. Шабанова, М.С. Журавлева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – М., 2015. – № 2. – С. 4–10.

2. Лазебник, Л.Б. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых / Л.Б. Лазебник, В.И. Немцов, Л.С. Орешко, Е.И. Ткаченко, М.Ф. Осипенко, П.Г. Радченко, П.В. Селиверстов, Е.А. Соловьева, А.А. Шабанова, М.С. Журавле-

ва, А.А. Карпов, Е.Д. Федоров // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – М. – 2015. – № 5(117). – С. 4–13.

**Список усовершенствованных медицинских технологий:**

1. Орешко, Л.С. Прогнозирование течения воспалительных заболеваний кишечника, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани / Л.С. Орешко, Н.О. Коновалова, Е.А. Соловьева. – СПб. : Каро-Нева, 2011. – 17 с.

**Список тезисов конференций:**

1. Орешко, Л.С. Метаболические эффекты и их роль в функционировании желудочно-кишечного тракта у больных целиакией / Л.С. Орешко, М.С. Балагаева, Ю.С. Крылова, Н.В. Ратманова, Е.А. Соловьева // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – СПб., 2012. – № 1. – С. 27–28.

2. Орешко, Л.С. Моторно-эвакуаторная дисфункция органов пищеварения у больных целиакией / Л.С. Орешко, М.С. Журавлева, Ю.С. Крылова, А.А. Шабанова, Н.В. Новоселова, Е.А. Соловьева // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Терапевтическая школа С.П. Боткина и её роль в развитие отечественной клинической медицины». – СПб., 2012. – С. 83.

3. Орешко, Л.С. Особенности клинико-эндоскопических проявлений целиакии, ассоциированной с синдромом дисплазии соединительной ткани / Л.С. Орешко, Е.А. Соловьева, Е.А. Сушкова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – СПб., 2013. – № 1. – С. 18.

4. Соловьева, Е.А. Оценка степени тяжести дисплазии соединительной ткани у больных целиакией / Е.А. Соловьева, М.С. Журавлева, Шабанова А.А., А.А. Карпов, Л.С. Орешко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – СПб., 2014. – № 105 (5). – С. 82–83.

5. Орешко, Л.С. Нарушение моторно-эвакуаторной функции органов пищеварения у пациентов целиакией, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани / Л.С. Орешко, Е.А. Соловьева, М.С. Журавлева, А.А. Шабанова, А.А. Карпов // Сб. материалов 2-ой научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике». – СПб., 2014. – С. 216–217.

6. Орешко, Л.С. Гепатогастродуоденальная патология: взаимосвязь холекинеза и моторной функции органов пищеварения. Пути коррекции / Л.С. Орешко, М.С. Журавлева, Е.А. Соловьева, А.А. Шабанова // Современная медицина. – СПб., 2014. – № 01 – С. 41-46.

7. Соловьева, Е.А. Функциональное состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с целиакией, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани / Е.А. Соловьева, Л.С. Орешко, М.С. Журавлева, А.А. Карпов // Материалы 11 Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии Научного общества гастроэнтерологов Санкт-Петербурга «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». – СПб., 2014. – № 3. – С. 13.

8. Орешко, Л.С. Микроэлементный профиль у больных с генетическими заболеваниями органов пищеварения / Л.С. Орешко, Е.А. Соловьева, А.А. Шабанова, М.С. Журавлева, А.А. Карпов // Сб. материалов международного

научного форума «Многопрофильная клиника XXI века. Экстремальная медицина». – СПб., 2015. – С. 213.

9. Орешко, Л.С. Аномалии желчного пузыря в формировании двигательных нарушений пищеварительного тракта у больных целиакией / Л.С. Орешко, П.В. Селиверстов, Е.А. Соловьева, А.А. Шабанова, М.С. Журавлева // Сб. материалов международного научного форума «Многопрофильная клиника XXI века. Экстремальная медицина». – СПб., 2015. – С. 213–214.

10. Орешко, Л.С. Висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани у больных целиакией / Л.С. Орешко, Е.А. Соловьева // Актуальные вопросы внутренних болезней. – СПб., 2015. – С. 72–73.

11. Oreshko, L.S. Motility dysfunctions in patients with celiac disease / L. S. Oreshko, M. S. Zhuravleva, E.A. Soloveva // Internationaler Kongress and Fachmesse «Euromedica». – Hannover : Europäische Wissenschaftliche Gesellschaft e. V., 2015. – P. 65–66.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГД – аглютиновая диета

БДС – большой дуоденальный сосочек

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДГР – дуоденогастральный рефлюкс

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКБ – желчекаменная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

МКБ – мочекаменная болезнь

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

ПМК – пролапс митрального клапана

ПЭГЭГ – периферическая электрогастроэнтерография

СО – слизистая оболочка

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХД – хронический дуоденит

ЭФГДС – фиброгастродуоденоскопия

HLA-система – система генов главного комплекса гистосовместимости

Н.Р. – *Helicobacter pylori*

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)