

На правах рукописи

КАРПОВ Анатолий Анатольевич

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ
ЦЕЛИАКИЕЙ**

14.01.03 – болезни уха, горла и носа

14.01.28 – гастроэнтерология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2018

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

Научные руководители:

Пащинин Александр Николаевич - профессор, доктор медицинских наук.

Орешко Людмила Саварбековна - профессор, доктор медицинских наук.

Официальные оппоненты:

Дворянчиков Владимир Владимирович - заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, начальник кафедры оториноларингологии.

Саблин Олег Александрович - заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор ФГБУ «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.

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «29» марта 2018 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.091.01 на базе ФГБУ "СПб НИИ ЛОР" Минздрава России по адресу: 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д.9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ "СПб НИИ ЛОР" Минздрава России.

Автореферат размещен на сайте : <http://vak.ed.gov.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Дроздова Марина Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Хронические воспалительные заболевания слизистой оболочки верхних дыхательных путей относятся к числу наиболее распространенных заболеваний, частота которых составляет от 18,5 до 30% случаев [Пискунов С.З., 1995; Лопатин А.С., 1998]. В последние годы отмечен существенный рост заболеваний носа, околоносовых пазух, гортаноглотки в структуре общей ЛОР-заболеваемости. В связи с этим, проблема адекватной диагностики, рационального лечения и профилактики неспецифических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) является актуальной для врачей различных специальностей [Пискунов Г.З. с соавт., 2013, 2017; Плужников М.С. с соавт., 2005; Авдеева С.Н., 2006; Колесников, В.Н., 2008; Ключников С.О. с соавт., 2007]. Известно, что слизистая оболочка носа выполняет ряд важных физиологических функций и является начальным структурным элементом дыхательной системы. При различной патологии изменение слизистой оболочки верхних дыхательных путей неизбежно сопровождается снижением физиологических защитных функций. Причинами развития патологии верхних дыхательных путей являются различные заболевания, в том числе, заболевания органов пищеварения. По мнению ряда авторов, хронический атрофический ринит относится к локальным проявлениям системного дистрофического процесса организма, при котором развивается атрофия слизистой оболочки верхних дыхательных путей и органов пищеварения [Воячек В.И., 1953; Преображенский Б.С., 1966; Пискунов Г.З., 2017; Орешко Л.С., 2015, 2016]. Частой формой заболевания органов пищеварения, характеризующейся системным поражением организма вследствие патологической модификации ультраструктуры слизистой оболочки тонкой кишки с нарушением переваривания и всасывания, является наследственная патология – целиакия. Заболевание тонкой кишки сопровождается системными проявлениями, затрагивающими различные органы и системы, в том числе и ЛОР-органы. Определенная роль в развитии системного поражения внутренних органов отводится реакциям свободно-радикального окисления с участием активных форм кислорода. Исследованиями установлено, что процесс свободно-радикального окисления с участием активных форм кислорода при низкой интенсивности относится к нормальной метаболической реакции жизнедеятельности клеток организма, реализующий регуляторные функции и деятельность иммунной системы [Соодаева С. К., 2006; Калматов Р. К., Жолдошев С. Т., 2015]. Ключевую роль в обеспечении защитных механизмов внут-

риклеточных процессов играет тиолдисульфидная система, включающая низкомолекулярные тиолы и направленная на инактивацию гидроперекисных соединений [Дубинина Е.Е., 2001; Стариков Ю. В., 2008]. Особенностью тиолдисульфидной системы является объединение в ней восстановленных и окисленных сульфгидрильных SH-групп, соотношение которых определяет потенциальную способность системы в поддержании внутриклеточного гомеостаза [Мартинovich Г.Г., Черенкевич С.Н., 2008]. Исходя из этого, изучение концентрации тиолов, дисульфидов и их соотношения в тканях организма может служить источником ценной количественной информации о функциональном состоянии антиоксидантной защиты организма, нарушение регуляции которой лежит в основе развития различных заболеваний.

Степень разработанности темы исследования

1. В настоящее время недостаточно сведений о том, что патология органов пищеварения оказывает влияние на состояние ЛОР-органов у больных целиакией. Морфофункциональное единство органов пищеварения объясняет сочетанную патологию пищеварительного тракта у больных целиакией, что нашло отражение в отечественных работах [Парфенов А.И., 2014; Орешко Л.С., 2009, 2011, 2014].

2. За последнее время появились сведения, подтверждающие участие тиолдисульфидной системы в развитии различных заболеваний. Исходя из этого, определение концентрации тиолов, дисульфидов и их соотношения в тканях организма может служить критерием функционального состояния антиоксидантной защиты организма и неспецифической резистентности у больных целиакией, ассоциированной с оториноларингологической патологией. В связи с этим представляется актуальным изучение неспецифической резистентности у больных целиакией, ассоциированной с патологией верхних дыхательных путей и влияния АГД на тиолдисульфидную систему с целью совершенствования лечебных мероприятий.

Изложенное выше определило цель и задачи настоящего исследования.

Цели и задачи исследования

Цель исследования – изучить клинико-патогенетические и морфофункциональные особенности патологии верхних дыхательных путей у больных целиакией для оптимизации лечебных мероприятий.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту и структуру оториноларингологической патологии у пациентов с целиакией;
2. Изучить цитологические особенности мазков-отпечатков слизистой оболочки полости носа при различных формах оториноларингологиче-

ской патологии (аллергическом, вазомоторном и атрофическом ринитах, хроническом фарингите, хроническом тонзиллите, хроническом гайморите) у больных целиакией в разные сроки длительности аглютенновой диеты;

3. Оценить состояние неспецифической резистентности путем определения компонентов тиолдисульфидной системы у больных целиакией, ассоциированной ЛОР-патологией;
4. Установить влияние двигательной активности верхних отделов пищеварительного тракта на частоту патологии верхних дыхательных путей;
5. Разработать лечебные мероприятия, направленные на устранение хронических процессов верхних дыхательных путей у больных целиакией.

Научная новизна

Впервые получены данные о распространенности ЛОР-патологии у больных целиакией. Впервые по результатам проведенного исследования установлена взаимосвязь между морфофункциональными изменениями слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и состоянием ВДП у больных целиакией. На основании результатов работы впервые оценена взаимосвязь обмена тиолдисульфидов при целиакии с аутоантителами и эффективностью аглютенновой диеты. По результатам проведенного исследования установлено влияние нарушений деятельности сфинктеров в виде недостаточности нижнего пищеводного и пилорического сфинктеров в препрандиальный и постпрандиальный периоды на развитие ЛОР-патологии.

Теоретическая значимость

1. В данном научном исследовании проведена оценка состояния верхних дыхательных путей и органов пищеварения с учетом морфофункциональных взаимосвязей верхних отделов органов дыхания и пищеварительной системы у больных целиакией.

2. Представление о механизмах развития ЛОР-патологии и состоянии обмена тиолов/дисульфидов у больных целиакией создает возможность для усовершенствования патогенетической терапии больных целиакией, отягощенной ЛОР-патологией.

Практическая значимость работы

1. Проведенное исследование по изучению тиолдисульфидного профиля пациентов позволило расширить знания о механизмах его взаимосвязи с аутоантителами при целиакии, что позволяет повысить эффективность терапевтических мероприятий в клинической практике у больных целиакией с ЛОР-патологией.

2. Использование технологий диагностики генетического профиля для исключения целиакии дает возможность целенаправленно проводить профилактические мероприятия и лечение больных с ЛОР-патологией.

3. Разработанные методы мониторинга отоларингологического статуса больных целиакией позволяют проводить скрининговое выявление пациентов с ЛОР-патологией для оценки морфофункционального состояния слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

Методология и методы исследования

Концептуальной теоретической основой исследования послужили работы отечественных и зарубежных ученых, посвященные вопросам этиологии, патогенеза и диагностики целиакии отягощенной ЛОР-патологией, и современным лечебным мероприятиям у больных целиакией [Парфенов А.И., 2007; Орешко Л.С., 2008; L.-C. Tsui, 1992; P. Collin, K. Kaukinen, M. Mäki, 1999; Fasano A. et al., 2003; Hodson M., Geddes D., Bush A., 2007]. Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины. При проведении исследования и изложении материала были использованы общенаучные методы познания – наблюдение, анализ, сравнение, синтез, обобщение и логический подход. В исследовании использованы клинические, лабораторные, инструментальные, а также методы статистической обработки данных. Для изучения морфологических изменений нейтрофилов и эпителиальных клеток использовали методику, предложенную Матвеевой Л. А., 1993г. Для диагностики нарушений деятельности сфинктеров пищеварительного тракта у больных целиакией применена периферическая электрогастроэнтерография.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клиническая картина целиакии сопровождается различной оториноларингологической патологией (атрофическим, аллергическим, вазомоторным ринитами, хроническим фарингитом, хроническим тонзиллитом, хроническим гайморитом).

2. Патологические изменения верхних дыхательных путей реализуются атрофическими, воспалительными и деструктивными процессами слизистой оболочки полости носа, сопровождающимися снижением неспецифической резистентности, и взаимосвязаны с поражением слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией.

3. Лечебно-профилактические мероприятия, направленные на восстановление морфофункциональных показателей слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, повышают эффективность лечения отоларингологической патологии у больных целиакией.

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки, достаточным количеством исследуемых параметров с использованием современных лабораторно-инструментальных методов исследования и подтвержденных адекватными методами статистической обработки данных. Все исследования выполнены с использованием официально утвержденных методик и одобрены Локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (протокол № 9 от 19.06.2013). Дизайн исследований, сроки наблюдения, статистическая обработка полученных результатов соответствуют требованиям доказательной медицины и поставленным задачам исследования.

Апробация работы

Основные результаты и положения диссертации доложены и обсуждены на:

- I Петербургском форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 2012);
- 59-ой научно-практической конференции молодых ученых – оториноларингологов (Санкт-Петербург, 2012);
- 1063 заседании Санкт-Петербургского ЛОР-общества (Санкт-Петербург, 2012);
- 2-ой научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике» (Санкт-Петербург, 2015);
- Международном научном форуме «Многопрофильная клиника 21 века. Экстремальная медицина» (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 кафедр оториноларингологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, изданы методические рекомендации «Функциональная диагностика заболеваний кишечника» (утв. 25.12.2014 г.), изданы «Рекомендации по лечению целиакии взрослых» (утв. 12.12.2014 г.).

Личный вклад автора

Работа по получению результатов диссертационного исследования проведена лично автором. Автор принимал участие в отборе пациентов, их обследовании, наблюдении, первичной обработке полученного материала,

систематизации, статистической обработке и анализе результатов. Личный вклад определяется подготовкой и выпуском публикаций по исследуемой проблеме. Доля участия автора в обработке результатов составляет 100%.

Публикации

По материалам исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе 6 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, одной главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический список содержит 208 источников, из них 125 отечественных и 83 зарубежных. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 21 рисунком.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование был включен 81 пациент, находившийся на гастроэнтерологическом и отоларингологическом отделениях ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова для проведения стационарного и амбулаторного обследования, лечения и наблюдения с 2011 по 2015гг. с диагнозом целиакия, установленным на основании клинико-anamnestических данных, эзофагофиброгастродуоденоскопии (ЭФГДС) с последующим гистоморфологическим исследованием биопсийного материала слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СО ДПК), генетического HLA-типирования крови с выявлением HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Согласно критериям включения в исследования были включены пациенты старше 18 лет, подписавши информированное согласие.

Под нашим наблюдением больные находились в течение 4-х лет, среди которых мужчин было 35 (44,4%), женщин 46 (55,6%), средний возраст обследованных составил $31,4 \pm 11,0$ лет (от 18 до 65 лет).

С целью выявления клинико-функциональных особенностей обследованные были распределены на две группы: *1-я группа* (пациенты с целиакией, не имеющие ЛОР-патологию) – 35 человек; *2-я группа* (пациенты с целиакией, имеющие ЛОР-патологию) – 46 человек. Выделенные группы были однородны по поло-возрастной структуре.

Контрольную группу составили 15 пациентов, которые не имели острой или хронической ЛОР-патологии и заболеваний органов пищеварения, для сравнительной оценки количественных и качественных характеристик риноцитограммы мазков-отпечатков.

Всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, были выполнены: клинико-anamnestическое исследование, проведена работа с медицинской документацией (амбулаторная карта, заключения осмотра специалистов, инструментальных исследований), физикальное обследование пациентов, антропометрические измерения. Пациентам проводилось лабораторно-инструментальное обследование, включавшее: лабораторные анализы, определение тиолдисульфидного соотношения в крови, риноцитогамму, ЭФГДС с определением *Helicobacter pylori* (H.P.), гистоморфологическое исследование биоптата СО ДПК, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, периферическую электрогастроэнтерографию (ПЭГЭГ) с использованием вейвлет-анализа для выявления рефлюксов. Все данные, полученные в ходе проведенного обследования пациентов, проходили статистическую обработку.

При *клиническом обследовании* пациентов проводился активный спрос жалоб больных и анамнестических данных, оценивался объективный статус, проводился анализ имеющейся медицинской документации. Для выявления ЛОР-патологии проводилось традиционное оториноларингологическое обследование, включающее переднюю и заднюю риноскопию, фарингоскопию, отоскопию и непрямую ларингоскопию. *Лабораторные методы* исследования проводились в соответствии со стандартизированными методиками и включали в себя клинический анализ крови, генетическое исследование крови на HLA-типирование, исследование крови для оценки тиосульфидной системы организма. Оценка биохимических показателей крови проводилась на приборе «Спектрум» фирмы «Abbot» и аппарате «Technicon». *HLA-типирование крови* проводилось с целью определения генетической предрасположенности к целиакии в лаборатории медико-генетического центра и сети лабораторий МедЛаб. Материалом для проведения данного анализа служила венозная кровь, в которой методом ПЦР оценивали наличие DQ2 и DQ8 гаплотипов. *Для оценки состояния тиолдисульфидной системы* использовали метод амперометрического титрования с подсчетом –SH, –SS групп и тиолдисульфидного коэффициента $K=SH/SS$ [Сологуб Т.В., Белозерова Л.А., Волчек И.В. и др. Патент № 2222011 от 22.04.2002.].

Риноцитологическое исследование проводилось с целью изучения клеточного состава назального секрета, полученного по методике Л. В. Ковальчука, Л. В. Ганковской и др. [Ковальчук Л. В., 1997]. Для изучения морфологических изменений нейтрофилов и эпителиальных клеток использовали методику, предложенную Матвеевой Л. А., 1993, согласно которой определяли класс деструкции (0, 1, 2, 3, 4), индекс деструкции (ИДК), средний показатель деструкции (СПД) и индекс цитолиза клеток (ИЦК). Для микроскопиче-

ского исследования и морфометрических измерений использовали микроскоп «Микромед-1» (Россия). Дыхательная функция полости носа оценивалась с помощью *ринопневмометрии* по Дайняк Л.Б. и Мельниковой Н.С.

ЭФГДС проводилось с помощью гибкого эндоскопа фирмы «Olympus» модели GIF-Q-160 (Япония) с выполнением прицельной биопсии из ретробульбарного отдела СО ДПК для последующего гистоморфологического анализа. Исследование уреазной активности биопсийного материала СО антрального отдела желудка проводилось для выявления Н.Р. 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). Оценивали признаки хронического дуоденита с учетом степени выраженности и активность хронического воспаления [Whitehead R., 1990] и линейные и морфологические изменения СО ДПК [Marsh M.N., 1992].

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]. С целью определения моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта всем пациентам была выполнена ПЭГЭГ с использованием прибора гастроэнтеромонитор ГЭМ-01 «Гастроскан-ГЭМ» (НПП «Исток-Система», г. Фрязино).

Полученные результаты обрабатывали с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики количественных непрерывных признаков включали оценку среднего арифметического (M) и среднего квадратического отклонения (σ) – при незначительных отклонениях их распределения от нормального закона; оценку медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q_1 и Q_3) – в противном случае, а также распределение частот для качественных признаков [Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И., 2006]. Для оценки различий межгрупповых показателей, в зависимости от вида их распределения, применяли критерий Стьюдента или Манна–Уитни, а при сравнении частотных величин – критерий

χ^2 Пирсона и точный метод Фишера. Для оценки динамики исследуемых количественных показателей (гистологических и морфометрических – на фоне аглютеновой диеты, показателей ПЭГЭГ – натошак и при пищевой стимуляции, до и после лекарственной терапии) 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]. Анализ зависимости между признаками проводили с помощью γ – критерия Пирсона и r_s – критерия Спирмена. Данные исследования были подвергнуты обработке на ПК с использованием стандартного пакета программ «STATISTICA» v. 6.1. 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

У пациентов с целиакией, включенных в исследование, клиническое течение характеризовалось гастроэнтерологическими симптомами, такими как отрыжка, изжога, абдоминальные боли, метеоризм, диарея встречались у пациентов обеих групп. Следует отметить, что у больных 2-й группы достоверно чаще отмечали изжогу, отрыжку, абдоминальные боли, метеоризм и диарею ($p > 0,05$).

Изучение оториноларингологической симптоматики у обследуемых показало, что особенностями клинико-функционального состояния при ЛОР-патологии с атрофическим процессом являются осиплость голоса, ком в горле, сухость слизистой оболочки носа, заложенность носа, затруднение носового дыхания, ринорею, першение, боль, жжение в горле. Причем такие симптомы, как осиплость голоса, сухость слизистой оболочки полости носа, заложенность носа, затруднение носового дыхания, ринорея достоверно чаще встречались у больных целиакией 2-й группы. Клиническое течение целиакии характеризовалось преобладанием диареи у 39 пациентов и преобладанием запоров у 42 пациентов. У пациентов 2-ой группы в 60,9% случаев клиническое течение целиакии сопровождалось диареей, в то время как у пациентов 1-й группы в 68,6% случаев клиническое течение основного заболевания сопровождалось запорами, что свидетельствовало о значимой сопряженности между формой целиакии и наличием ЛОР-патологии у обследованных ($p = 0,0086$; $C = 0,40$).

В ходе обследования установлено, что у пациентов 1-й и 2-й групп наблюдалась высокая частота искривления носовой перегородки (68,6% и 52,2%, соответственно). Это изменение носовой перегородки, не связанное с травмой и другой патологией, расценивалось нами как первичное, и отнесено к висцеральным признакам недифференцированной дисплазии, которые часто наблюдаются при целиакии («Российским рекомендациям по наследственным нарушениям соединительной ткани (1-й пересмотр, 2012 г.).

В структуре хронической ЛОР-патологии у обследованных диагностированы: хронический тонзиллит (ХТ) (J35.0.); искривление носовой перегородки (ИНП) (J34.2.); хронический ринит (ХР), вазомоторный (J30.0.) и аллергический ринит (J30.1. – J30.4.); атрофический ринит (АТ) (J31.0); хронический полипозный риносинусит (ХПР) (J33.0), хронический гайморит (ХГ) (J32.0); атрофический фарингит (АФ), хронический фарингит (ХФ) (J31.2).

При оценке частоты ЛОР-патологии у больных 2-й группы наиболее частой формой явились атрофический ринит (45,7%), хронический тонзиллит (36,9%), аллергический ринит (28,2%). При попарных сравнениях значимых различий частоты ЛОР-заболеваний в зависимости от клинического течения не выявлено.

Суммируя полученные данные, анализ сочетанной патологии ЛОР-заболеваний у больных целиакией показал, что в структуре оториноларингологической патологии у пациентов с целиакией наблюдались атрофические изменения слизистой ЛОР-органов, которые являются вторичными и, в числе этиологических причин можно рассматривать генетическое заболевание – целиакию, характеризующуюся атрофическими процессами слизистой оболочкой тонкой кишки.

Оценка функциональных показателей полости носа

Для объективизации функции носового дыхания проводилось ринопневмометрическое исследование с использованием метода передней активной риноманометрии. По результатам, представленным в таблице 1, видно, что показатели носового дыхания имели значимые различия в изучаемых группах ($p < 0,001$). Так, у пациентов 2-й группы средние значения сопротивления воздуха в полости носа были достоверно выше и составили $11,82 \pm 1,4$ мм вод. ст., а средние значения пациентов 1-й группы составили $9,1 \pm 0,6$ мм вод. ст., что свидетельствовало об умеренных нарушениях аэродинамики у пациентов 2-й группы.

У пациентов с различными нозологическими формами при анализе показателей сопротивления воздуха в полости носа выявлены различные значе-

ния, которые свидетельствовали о физиологическом нарушении дыхательного процесса у больных целиакией.

Таблица 1 – Показатели сопротивления проходящего воздуха в полости носа при различных формах ринопатии (Me [Q1; Q3])

Нозологические формы	Количество пациентов	Показатели сопротивления проходящего воздуха в полости носа (мм водн. ст.)
Атрофический ринит (1)	19	8,0 [7,8; 8,7] ^(2***, 3***, 5***)
Аллергический ринит (2)	11	10,6 [9,8; 10,8] ^(1***, 3*, 5**)
Вазомоторный ринит (3)	8	11,0 [10,70; 11,65] ^(1***, 2*, 5***)
Полипозный риносинусит (4)	3	12,6; 12,4; 12,7
Искривление носовой перегородки (5)	48	9,4 [8,8; 10,6] ^(1***, 2**, 3***)

Примечание. # – ввиду малого объема группы статический анализ показателя не проводился; в таблице представлены исходные значения; в круглых скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Изучение цитологических показателей слизистой оболочки носа

Для оценки состояния иммунной защиты СО полости носа у пациентов исследуемых групп применяли метод мазков-отпечатков со СО полости носа по методу Л.А. Матвеевой (1993). При исследовании местных факторов защиты слизистой оболочки полости носа у пациентов параметры клеток лимфоцитарной инфильтрации, свидетельствующей о хронической патологии, была более выраженной у пациентов 2-й группы ($2,83 \pm 0,28\%$), при сравнении с таковыми пациентов 1-й группой ($2,31 \pm 0,29\%$). Количество макрофагов было в два раза больше у пациентов 2-й группы при сравнении с таковыми клетками у пациентов 1-й группы, что указывало на функциональную активность иммунокомпетентных клеток, в том числе и фагоцитарной активности. У пациентов с атрофическим ринитом в мазках количество клеток эпителия, нейтрофилов, макрофагов и бокаловидных клеток было сниженным относительно соответствующих значений у пациентов с другими формами ЛОР-патологии ($p < 0,05$). У пациентов с аллергическим ринитом в риноцитограмме отмечалось повышение содержания в мазках эозинофилов и тучных клеток ($p < 0,05$), что является доказательством аллергической природы рини-

та. У пациентов с хроническим полипозным риносинуситом наблюдалось увеличение содержания в риноцитограммах бокаловидных клеток и нейтрофилов, как признак хронического воспалительного процесса. У пациентов с хроническим тонзиллитом наблюдалась аналогичная риноцитологическая картина.

Для сравнительной оценки изменений характеристик клеток использовались показатели риноцитограммы 15 пациентов контрольной группы, которые на момент исследования не имели острой или хронической ЛОР-патологии. В мазках пациентов контрольной группы отмечалось достаточно низкое содержание клеточных элементов, среди которых встречались отдельно лежащие клетки реснитчатого цилиндрического эпителия и немногочисленные нейтрофилы с сохраненной цитоплазмой и четкими ядрами, выявлялись нейтрофилы с ядром синего цвета и цитоплазмой, полностью заполненной гранулами катионных белков ярко зеленого цвета, свободно лежащих гранул катионных белков в мазках не обнаружено.

Сравнительный анализ количественных и качественных характеристик клеток риноцитограммы обследованных представлен в таблице 2.

Из вышеизложенного следует, что наличие деструктивных изменений нейтрофилов свидетельствует о нарушении местного иммунитета, а деструктивные изменения эпителиальных клеток являются доказательством дисфункции эпителиального покрова слизистой оболочки верхних дыхательных путей, что негативно влияет на защитную и дыхательную функции носа.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика количественных и качественных показателей риноцитограммы обследованных ($M \pm \sigma$)

Показатель	1-я группа (n = 35)	2-я группа (n = 46)	Группа контроля (n = 15)
Нейтрофилы, %	27,4 ± 9,5 (2*)	31,84 ± 8,1 (1*, K***)	11,3 ± 7,3 (2***)
СПД нейтрофилов	1,8 ± 0,9 (2*)	2,5 ± 1,3 (1*, K***)	0,80 ± 0,62 (2***)
ИДК нейтрофилов	0,55 ± 0,3 (2***)	0,82 ± 0,27 (1***)	0,35 ± 0,3 (1**, 2***)
СПД реснитчатого эпителия	0,69 ± 0,30 (K***)	2,4 ± 0,34 (K***)	0,32 ± 0,08 (1***, 2***)
ИДК реснитчатого эпителия	0,60 ± 0,30 (2*, K***)	0,76 ± 0,34 (1*, K***)	0,25 ± 0,12 (1***, 2***)

ИЦК реснитчатого эпителия	0,66 ± 0,2 (2***)	0,72 ± 0,2 (1***, К***)	0,19 ± 0,02 (2***)
---------------------------	----------------------	----------------------------	-----------------------

Примечание. В скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таким образом, у больных целиакией выявленные деструктивные изменения нейтрофилов и клеток реснитчатого эпителия различной степени свидетельствуют о нарушении иммунной резистентности, снижении местной защиты как первичного барьера организма и атрофических процессах слизистых оболочек верхних дыхательных путей, приводящих к дисфункции и хронизации воспалительного процесса ВДП.

Деструктивные изменения 1-й степени встречались у больных обеих групп с одинаковой частотой. Деструктивные изменения 2-й и 3-й степени достоверно чаще диагностировали у пациентов 2-й группы с ЛОР-патологией. Деструктивные изменения 4-й степени выявлены у 2,9% больных 1-й группы и 21,7% больных 2-й группы и имели достоверные различия. Из представленных данных следует, что выраженные деструктивные изменения клеточного состава слизистой оболочки полости носа чаще развиваются у больных целиакией, отягощенной заболеваниями ВДП [А.А. Карпов, Л.С. Орешко, А.Н. Пасинин, Е.В. Безрукова, В.А. Воронов, 2014].

Исследование показателей тиолдисульфидного комплекса

Для оценки состояния антиоксидантной системы (АОС) у больных целиакией изучался профиль тиолдисульфидного комплекса как показателя неспецифической резистентности. Данные, представленные в таблице 3, свидетельствуют о наличии в крови функционального сдвига тиолдисульфидного равновесия у больных 2-ой группы, что указывало на оксидативный стресс и снижение неспецифической резистентности.

Таблица 3 – Распределение показателей тиолдисульфидного комплекса у больных целиакией

Показатель	Группа 1 n = 35	Группа 2 n = 46	p
-SH-	418,6 ± 69,0	283,5 ± 44,1	< 0,001
-SS-	136,0 ± 9,5	138,0 ± 13,2	0,43
К	3,1 ± 0,4	2,1 ± 0,3	< 0,001

Примечание. p – значимость критерия Стьюдента.

Результаты инструментальных исследований

Согласно данным ЭФГДС у больных целиакией эндоскопическая картина характеризовалась морфологическими изменениями пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и нарушением деятельности сфинктеров. При оценке воспалительных изменений выявлены значимые различия частоты эзофагита в изучаемых группах. Так, у пациентов 1-й группы рефлюкс-эзофагит встречался в 2 раза реже, чем у больных 2-й группы ($p < 0,01$). У всех обследованных выявлены признаки гастрита и дуоденита. Эрозивные изменения желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдались крайне редко. Так, частота эрозивных дефектов желудка и двенадцатиперстной кишки выявлена у 5,8% пациентов 1-й группы и у 19,6% пациентов 2-й группы. Частота деформация луковицы двенадцатиперстной кишки была ниже 15% в обеих группах. Наиболее частым эндоскопическим признаком у обследованных обеих групп было нарушение деятельности кардиального сфинктера в виде недостаточности кардии. Так, недостаточность кардии диагностирована у большей половины больных целиакией 2-й группы (60,0 %), в 1-й группе – менее чем у половины больных (40,0 %) ($p < 0,05$). Причем, признаки недостаточности кардии имели сопряженность с эзофагитом, что обусловлено повреждением слизистой оболочки пищевода за счет кислого рефлюкса желудочного содержимого. Наряду с кислым рефлюксом, у пациентов 2-й группы дуоденогастральный рефлюкс встречался чаще, по сравнению с таковым у пациентов без ЛОР-патологии.

В биоптатах, полученных из дистального отдела ДПК, морфометрическое исследование выявило ряд изменений линейных и морфофункциональных показателей, характерных для целиакии (таблица 4).

Таблица 4 – Линейные параметры и свободные клетки слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных целиакией

Показатели	Пациенты 1-я группы	Пациенты 2-й группы	
Толщина СО, мкм	563,3 ± 97,0	576,7 ± 79,4	0,51
Толщина ворсин, мкм	119,7 ± 23,6	115,3 ± 9,4	0,30
Высота ворсин, мкм	397,6 ± 64,2	383,0 ± 75,6	0,35
Глубина крипт, мкм	154,9 ± 45,7	128,2 ± 22,6	0,0022
Коэффициент В/К	2,8 ± 1,0	3,1 ± 0,8	0,18
Кол-во ВЭЛ на 100 энтероцитов	17,40±3,11	27,05±3,69	0,049

Плазматические клетки (% в 1 мм ²)	13,58±2,82	14,18±3,18	0,89
Макрофаги (% в 1 мм ²)	6,60±2,63	9,36±3,39	0,52

В соответствии с критериями классификации R.Whitehead у больных 1-й группы наблюдали в равных долях ХД 1-й и 2-й степени выраженности (40,0% и 42,8%, соответственно), лишь у небольшой части больных (17,2%) выявлена 3-я степень ХД. Напротив, у больных 2-й группы преобладали 2-я и 3-я степени выраженности ХД (39,1% и 43,5%, соответственно), а 1-я степень выявлена у 17,3% больных. Из вышеизложенного очевидно, что у больных целиакией, имеющих ЛОР-патологию, изменения СО ДПК были более выраженными.

Взаимосвязь рефлюксных нарушений и патологии ВДП

При эндоскопическом исследовании у пациентов выявлены признаки гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ): у 73,2% пациентов – 1-й степени неэрозивной ГЭРБ, у 26,8% пациентов – ГЭРБ 2-й степени. Агрессивное воздействие желудочного и дуоденального содержимого часто приводит к повреждению дистального отдела СО пищевода и согласно данным литературы щелочной рефлюкс вызывает метаплазию СО пищевода и желудка [А.О. Буеверов, Т.Л. Лапина, 2006; Tytgat GNJ., 2003; Sasaki CT, Marotta J, Hundal J, et al., 2005; Richter JE., 2004]. При сравнительной оценке установлено, что среди обследованных в обеих группах преобладали пациенты с ГЭРБ 1-й степени, при этом доля пациентов с ГЭРБ 2-й степени встречалась чаще в 1,65 раза у пациентов 2-й группы. По результатам ПЭГЭГ, полученным с использованием вейвлет-анализа у обследованных зарегистрированы гиперхромные осцилляции на частоте желудка и ДПК, которые свидетельствовали о наличии ГЭР и ДГР. У пациентов 1-й и 2-й групп отоларингологическими проявлениями ГЭР были осиплость голоса (31,4% и 60,9%, соответственно), ком в горле (17,1% и 26,1%), першение в горле (14,3% и 30,4%), жжение в горле (11,4% и 19,6%). Поражение слизистой оболочки гортани и глотки происходит вследствие недостаточности кардии, выявленной эндоскопически у пациентов 1-й и 2-й групп (40,0% и 60%, соответственно) и заброса кислого содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки.

Согласно полученным данным, одиночные и множественные ГЭР натощак диагностировали у пациентов обеих группы с одинаковой частотой. В постпрандиальный период наблюдается следующая динамика ГЭР: у пациентов 1-й группы частота ГЭР снизилась на 14,3%, у пациентов 2-й группы – на 26,0%. Множественные ГЭР после еды уменьшились в 2,9 раза (с 25,7% до 8,6%) у пациентов 1-й группы, в то время как множественные ГЭР уменьши-

лись лишь 1,2 раза (с 30,4% до 23,9%) у пациентов 2-й группы с ЛОР-патологией. Следует отметить, что результаты диагностики ГЭР совпадают с эндоскопической манифестной формой ГЭРБ (54,3% и 50,6%). Результаты регистрации ДГР показали, что одиночные и множественные рефлюксы натошак встречались также с одинаковой частотой у пациентов обеих групп. После приема стандартного завтрака у пациентов обеих групп одиночные ДГР снижались незначительно. Что касается множественных рефлюксов у пациентов 1-й группы их частота существенно снизилась, в то время как у пациентов 2-й группы отмечалась отрицательная динамика, в постпрандиальный период доля больных с множественными ДГР увеличилась.

Результаты исследования показали, что как причину рецидивирующей ЛОР-патологии у пациентов, следует рассматривать выявленные нарушения деятельности сфинктеров в виде множественных ГЭР и ДГЭР с одной стороны, с другой – атрофические изменения СО ДПК, приводящие к недостаточному перевариванию пищи и сохранение ее антигенных свойств, а также различным нарушениям двигательной активности пищеварительного тракта, что не противоречит данным литературы [Ивашкин В.Т., Трухманов А С. 2003; Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т., 2003; Barai S, Vandopadhaya G, Arun M, et al., 2004; Frieling T., 2004]

Эффективность лечебных мероприятий

Для оценки эффективности патогенетической терапии и влияния ее на показатели риноцитологического исследования и состояния тиолдисульфидной системы все пациенты были распределены в зависимости длительности аглютенной диеты на подгруппы: соблюдение АГД до 6 месяцев (29,6%), от 6 месяцев до 1 года (30,9%), более года (39,5%). Изучаемые группы 1 и 2 были однородными по длительности АГД. По мере увеличения срока АГД у больных целиакией обеих групп наблюдали проявления лечебного патоморфоза, что выражалось в увеличении линейных показателей слизистой оболочки (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение обследованных по длительности соблюдения АГД

Показатель	Длительность АГД			Всего (n = 81)	p ^	p 1-2 *	p 1-3 *	p 2-3 *
	до 6 мес. (n = 10)	от 6 мес до 1 года (n = 10)	более 1 года (n = 15)					
толщина СО	521,2 [411,0; 561,8]	603,3 [545,0; 631,2]	611,8 [568,1; 660,6]	573,4 [534,8; 623,9]	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,38
толщина вор-	120,4 [113,7; 128,2]	113,3 [108,0; 119,4]	114,1 [105,7; 120,0]	115,4 [108,0; 120,8]	0,037	0,033	0,020	0,94

син, мкм								
высота вор-син	380,5 [258,7; 396,8]	411,3 [365,0; 427,0]	414,0 [399,6; 434,2]	402,7 [365,0; 425,3]	< 0,001	0,0039	< 0,001	0,29
глубина крипт	131,0 [122,1; 164,4]	120,2 [118,6; 130,3]	123,1 [116,6; 136,3]	123,3 [119,8; 150,4]	0,1	0,049	0,091	0,58
коэффициент В/К	2,3 [1,9; 3,1]	3,4 [2,1; 3,6]	3,3 [2,8; 3,7]	3,2 [2,1; 3,6]	0,0010	0,014	< 0,001	0,54
кол-во ВЭЛ на 100 энтроцитов	17 [12; 24]	10 [7; 15]	10 [7; 13]	10 [8; 17]	< 0,001	0,0017	< 0,001	0,85
ВЭЛ крипт	9 [6; 10]	4 [3; 6]	4 [3; 5]	5 [3; 8]	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,68

Примечание. ^ – значимость критерия Краскела–Уоллиса при проведении рангового дисперсионного анализа; * – значимость теста Манна–Уитни.

При оценке риноцитограмм обеих групп, наблюдалась достоверная регрессия изменений слизистой оболочки у больных целиакией. При оценке количественных и качественных характеристик назального секрета у пациентов 1-й группы деструктивные изменения уменьшались на фоне АГД, причем при продолжительности диеты более одного года доля пациентов с нормальной слизистой была максимальной при сравнении с пациентами, находящиеся на диете до 6 месяцев. У этих пациентов отсутствовали выраженные деструктивные изменения 3-й и 4-й стадий. У пациентов, находящихся на диете до одного года отмечена положительная динамика, не диагностирована 4-я стадия деструкции клеток. У пациентов, длительность диеты у которых не превышала 6 месяцев, встречались все стадии деструкции клеток. Анализируя эффективность АГД у больных целиакией с ЛОР - патологией, можно наблюдать аналогичные изменения. АГД оказывает терапевтическое действие, улучшая морфофункциональное состояние слизистой оболочки полости носа. Однако следует отметить, что несмотря на положительную динамику АГД у больных с ЛОР-патологией деструктивные процессы регрессировали медленнее и длительность диеты составила более одного года. Таким образом, можно заключить, что состояние слизистой ВДП в значительной мере отражает состояние организма, в частности морфофункциональные изменения пищеварительного тракта и требует комплексной терапии ЛОР - патологии с коррекцией питания.

Эффективность АГД была изучена с учетом состояния неспецифической резистентности организма, которая оценивалась по уровню тиоловых (-SH) и дисульфидных (-SS-) групп в крови и их тиолдисульфидному соотношению (ТДС). У пациентов 1-й группы по мере увеличения длительности

диеты наблюдалось тенденция к повышению содержания (-SH) группы и коэффициента ТДС. Эффективной оказалась АГД у больных с ЛОР-патологией, у которых исходно были сниженными содержание в крови (-SH) группы и значения коэффициента ТДС. При сравнительном анализе установлены значимые различия этих показателей у пациентов с разным сроком длительности АГД ($p < 0,05$). Особенно выраженная динамика содержания в крови (-SH) группы и значений коэффициента ТДС наблюдалась у пациентов 2-й группы, соблюдавших аглутеновую диету от 6 месяцев до 1 года. Эти показатели могут служить индикаторами соблюдения АГД.

Из представленных данных видно, все показатели имеют достоверную взаимосвязь (таблица 6). По мере нарастания степени деструктивных изменений клеточного состава назального секрета наблюдается снижение показателей тиолдисульфидного комплекса как проявление неспецифической резистентности и нарастает патоморфоз морфофункциональных показателей СО ДПК.

Таблица 6– Состояние различных показателей в зависимости от класса деструкции (Me [Q1; Q3])

Показатель	Степень деструкции					p*
	0 (n=22)	1 (n=12)	2 (n=23)	3 (n=13)	4 (n=11)	
SH	438 [380; 510]	375 [300; 400]	270 [260; 350]	270 [260; 290]	260 [251; 270]	< 0,001
SS	135 [128; 148]	131 [129; 142]	130 [128; 135]	133 [130; 146]	150 [136; 160]	0,0077
К	3,11 [2,90; 3,57]	2,89 [2,20; 3,03]	2,21 [2,00; 2,69]	1,99 [1,89; 2,00]	1,75 [1,60; 1,90]	< 0,001
Ринопневмометрия	9,2 [8,7; 9,4]	9,4 [9,0; 10,4]	9,0 [8,1; 10,6]	9,4 [8,3; 10,7]	9,9 [7,9; 10,8]	0,73
толщина СО	568,1 [534,8; 612,3]	624,7 [569,5; 657,8]	610,4 [545,3; 652,4]	580,2 [560,1; 618,7]	474,3 [423,6; 521,6]	< 0,001
толщина ворсин, мкм	113,1 [108,0; 120,8]	116,2 [107,6; 126,0]	113,3 [102,4; 118,2]	119,4 [112,2; 122,0]	125,3 [115,6; 128,4]	0,046
высота ворсин	404,8 [367,8; 433,3]	412,0 [380,2; 429,1]	411,3 [383,7; 423,9]	411,3 [386,6; 450,0]	251,3 [240,6; 343,2]	< 0,001
глубина крипт	132,9 [120,6; 205,3]	120,2 [113,7; 166,9]	121,6 [119,6; 150,4]	121,3 [105,6; 125,3]	129,5 [120,2; 132,5]	0,16
коэффициент В/К	3,1 [2,0; 3,6]	3,4 [2,1; 3,7]	3,4 [2,5; 3,5]	3,6 [3,1; 4,0]	1,9 [1,9; 2,7]	0,0066

кол-во ВЭЛ на 100 энтроцитов	10 [9; 15]	9 [6; 12]	9 [6; 10]	19 [12; 21]	14 [12; 22]	< 0,001
ВЭЛ крипт	5 [3; 8]	5 [3; 7]	4 [3; 5]	7 [5; 10]	8 [4; 10]	0,061

Примечание. p^* – значимость критерия Краскела–Уоллиса при проведении рангового дисперсионного анализа.

Таким образом, выше представленные результаты оценки состояния слизистой оболочки полости носа, тиолдисульфидного комплекса и линейные показатели слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки взаимосвязанные процессы, которые можно рассматривать как интегральную оценку состояния желудочно-кишечного тракта и организма в целом.

ВЫВОДЫ

1. Клиническое течение целиакии характеризуется внекишечными проявлениями, ассоциированными с заболеваниями ЛОР - органов. Частота патологии верхних дыхательных путей у больных целиакией составила 50,6%, в структуре которой встречались различные нозологические формы: аллергический, вазомоторный и атрофический ринит, хронический фарингит, хронический тонзиллит, хронический гайморит и их сочетание. Наиболее частыми отоларингологическими симптомами у пациентов с изолированной целиакией были: осиплость голоса (31,4% и 60,9%), ком в горле (17,1% и 26,1%), сухость слизистой носа (14,3% и 34,8%), затруднение носового дыхания (20,0% и 58,7%), ринорея (5,7% и 37,0%), першение и жжение в горле (28,6% и 50,0%), боль в горле (11,4% и 26,1%).

2. При попарном сравнении количественных и качественных характеристик нейтрофилов, клеток реснитчатого эпителия в назальном секрете у пациентов с целиакией и группы контроля установлено достоверное повышение нейтрофилов ($29,7 \pm 2,2$ на 100 клеток) и максимальные значения СПД, ИДК, ИЦК ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) у больных целиакией, что свидетельствовало о нарушении иммунологической резистентности и деструктивных изменениях нейтрофилов и реснитчатого эпителия.

3. Деструктивные изменения 1-й и 2-й степени преобладали у пациентов с изолированной целиакией, в то время деструктивные изменения 3-й и 4-й степени преобладали у пациентов с целиакией, ассоциированной с заболеванием верхних дыхательных путей.

4. У больных целиакией, ассоциированной с различными клиническими формами ЛОР-патологии отмечается функциональный сдвиг окислительно-восстановительного равновесия в сторону окисления и снижения

функциональной активности АОС и проявляется увеличением дисульфидных групп (-SS-групп) и уменьшением содержания сульфгидрильных групп (-SH-групп) и коэффициента тиолдисульфидного равновесия.

5. Хроническая патология ЛОР-органов у больных целиакией сопряжена с морфофункциональными изменениями слизистой оболочки ДПК, нарушением моторики пищеварительного тракта и дисфункцией сфинктерного аппарата (множественные гастроэзофагеальные и дуоденогастральные рефлюксы).

6. Проводимая патогенетическая аглютенная диета способствовала нормализации морфологических показателей слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, уменьшению эндогенной интоксикации и повышению неспецифической резистентности организма, что подтверждалось снижением лимфоцитарной инфильтрации, уменьшением деструктивных показателей слизистой оболочки полости носа и повышением функционального сдвига тиолдисульфидного комплекса по результатам исследования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с атрофическими и аллергическими ринитами рекомендуется генетическое исследование крови для определения наследственной предрасположенности к целиакии.

2. Больным целиакией с заболеваниями верхних дыхательных путей, рекомендуется выполнение периферической электрогастроэнтерографии для идентификации нарушений двигательной активности различных отделов пищеварительного тракта для коррекции лечебных мероприятий.

3. Больным целиакией показано риноцитологическое исследование для изучения морфологических изменений нейтрофилов и эпителиальных клеток как показателя неспецифической резистентности.

4. Больным целиакией для оценки эффективности АГД рекомендовано использовать коэффициент соотношения тиолдисульфидной системы.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список статей, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. Карпов А.А., Безрукова Е.В., Воронов В.А. Состояние слизистой оболочки полости носа у больных, страдающих целиакией // Российская отоларингология. - 2012. - №1. - С. 76-78.

2. Карпов А.А., Ткаченко Е.И., Рязанцев С.В., Орешко Л.С. Антибактериальная терапия инфекций верхних дыхательных путей: защита индигенной микрофлоры // Российская оториноларингология. - 2012. - №6 (61) - С. 181-186.
3. Карпов А.А., Соловьева Е.А., Журавлева М.С., Шабанова А.А., Орешко Л.С. Оценка степени тяжести дисплазии соединительной ткани у больных целиакией // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – СПб., 2014. - № 105 (5). - С. 82-83.
4. Лазебник Л.Б., Немцов В.И., Орешко Л.С., Ткаченко Е.И., Осипенко М.Ф., Радченко П.Г., Селиверстов П.В., Соловьева Е.А., Шабанова А.А., Журавлева М.С., Карпов А.А., Федоров Е.Д. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - М. - 2015. - № 5(117). - С. 4-13.
5. Карпов А. А., Орешко Л. С., Пашинин А. Н., Белозерова Л. А., Цховребова З. М. Состояние тиолдисульфидной системы у больных хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей с сопутствующей целиакией // Российская оториноларингология. - 2018. - № 2.- С. 49-53.
6. Карпов А. А., Орешко Л. С., Пашинин А. Н., Цховребова З. М. Морфофункциональные особенности клеток назального секрета больных целиакией с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей // Российская ринология. – 2018. – Т.26. -№1. – С.27-28

Список тезисов конференций:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГД – аглютенная диета

АОС – антиоксидантная система

АТ– атрофический ринит

АФ – атрофический фарингит

БДС – большой дуоденальный сосочек

ВДП-верхние дыхательные пути

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДГР – дуоденогастральный рефлюкс

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИНП – искривление носовой перегородки

ПЭГЭГ – периферическая электрогастроэнтерография

СО – слизистая оболочка

ТДС – тиолсульфидное равновесие

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХГ – хронический гайморит

ХД – хронический дуоденит

ХПР – хронический полипозный риносинусит

ХТ– хронический тонзиллит

ХР – хронический ринит

ХФ – хронический фарингит

ЭФГДС – фиброгастродуоденоскопия

HLA-система – система генов главного комплекса гистосовместимости

Н.Р. – *Helicobacter pylori*

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

<https://www.gastroscan.ru/literature/>