



Функциональное состояние органов пищеварения у больных целиакией, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани

Орешко Л. С., Семенова Е. А., Орешко А. Ю.

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 191015, ул. Кирочная д. 41, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Орешко Л. С., Семенова Е. А., Орешко А. Ю. Функциональное состояние органов пищеварения у больных целиакией, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4): 96–105. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-96-105

✉ Для переписки:

Семенова Елена Анатольевна
Semanova.Elena@szgmu.ru

Орешко Людмила Саварбековна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса

Семенова Елена Анатольевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса

Орешко Аркадий Юрьевич, ассистент кафедры остеопатии

Резюме

В статье представлены результаты собственных исследований, посвященных изучению функциональных особенностей органов пищеварения у больных целиакией, ассоциированной дисплазией соединительной ткани (ДСТ).

Материалы и методы. В исследование включена 90 больных из регистра больных целиакией взрослых. Для оценки ДСТ больным проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, в том числе УЗИ ОБП, почек и сердца, ЭГДС. Оценка функционального состояния ЖКТ проводилась по данным УЗИ ОБП, копрограммы и ПЭГЭГ.

Результаты. Результаты исследования показали, что у всех больных имелись признаки ДСТ с вовлечением не менее двух систем органов. Часто встречающимися висцеральными стигмами дисплазии были ПМК (66,7%), аномалии желчного пузыря (53,3%), трахеобронхиальную дискинезию (35,6%) и признаки нефроптоза (30,0%). Аномалии желчного пузыря включали одиночные перегибы в области тела — 26 человек (28,9%) и в области шейки — 5 человек (5,6%), и двойной перегиб — S-образную форму желчного пузыря — 17 человек (18,9%). При этом выявлено увеличение доли аномалий желчного пузыря по мере увеличения тяжести ДСТ, причем достоверные различия в группах имели пациенты с S-образной формой желчного пузыря ($p < 0,05$), что коррелировало с билиарным сладжем и признаками мальдигестии. По данным ПЭГЭГ выявлено повышение тонической активности (Pi/Ps) на частоте ДПК с утяжелением степени ДСТ, с максимальными значениями у пациентов 3-й группы $3,84 \pm 1,03$, что отражает наличие гипертонической дисфункции.

Заключение. Функциональное состояние органов пищеварения у больных целиакией, имеющих признаки ДСТ, характеризуется нарушениями работы гастродуоденального комплекса и билиарной системы. Высокую степень ДСТ у больных целиакией следует рассматривать как независимый фактор риска моторных нарушений верхних отделов ЖКТ и билиарной системы, что необходимо учитывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова. Дисплазия соединительной ткани, целиакия, функциональное заболевание, билиарный сладж, моторная дисфункция

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-96-105>



Functional state of the digestive organs in patients with celiac disease associated with connective tissue dysplasia

L. S. Oreshko, E. A. Semenova, A. Yu. Oreshko

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russian Federation, 191015, Kirochnay street, 41, Saint-Petersburg, Russian Federation

For citation: Oreshko L. S., Semenova E. A., Oreshko A. Yu. Functional state of the digestive organs in patients with celiac disease associated with connective tissue dysplasia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4): 96–105. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-96-105

Ludmila S. Oreshko, MD, professor of the Department of Internal Medicine Propedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S. M. Ryss; *Scopus Author ID: 24081182800, ORCID: 0000-0002-2726-9996*

Elena A. Semenova, candidate of medical sciences, assistant of the Department of Internal Medicine Propedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S. M. Ryss; *Scopus Author ID: 56677811200, ORCID: 0000-0001-7606-2556*

Arcadiy Yu. Oreshko, assistant of the Department of Osteopathy; *ORCID: 0000-0003-1436-7068*

✉ *Corresponding author:*

Semenova Elena A.

Semenova.Elena@szgmu.ru

Summary

The article presents the results of our own research devoted to the study of the functional characteristics of the digestive system in patients with celiac disease associated with connective tissue dysplasia (CTD).

Materials and methods. The study included 90 patients from the register of adults with celiac disease. To assess CTD, patients underwent clinical and laboratory-instrumental examination, including ultrasound of the abdomen organs, kidneys and heart, EGDS. The assessment of the functional state of the gastrointestinal tract was carried out according to the ultrasound data of the abdomen organs, coprogram and PEGEG.

Results. The results of the study showed that all patients had signs of CTD with involvement of at least two organ systems. The most common visceral stigmas of dysplasia were MVP (66.7%), gallbladder anomalies (53.3%), tracheobronchial dyskinesia (35.6%) and signs of nephroptosis (30.0%). Anomalies of the gallbladder included single bends in the body area — 26 people (28.9%) and in the neck area — 5 people (5.6%), and double bend — S-shaped gallbladder — 17 people (18.9%). At the same time, an increase in the proportion of gallbladder anomalies was revealed as the severity of CTD increased, with significant differences in the groups in patients with an S-shaped gallbladder ($p < 0.05$), which correlated with biliary sludge and signs of maldigestion. According to PEGEG data, an increase in tonic activity (Pi / Ps) at the frequency of the duodenum with an increase in the degree of CTD was revealed, with the maximum values in group 3 patients being 3.84 ± 1.03 , which reflects the presence of hypertensive dysfunction.

Conclusion. The functional state of the digestive system in celiac patients with signs of CTD is characterized by disorders of the gastroduodenal complex and the biliary system. A high degree of CTD in celiac disease patients should be considered as an independent risk factor for motor disorders of the upper gastrointestinal tract and biliary system, which must be taken into account when carrying out therapeutic and prophylactic measures.

Keywords. Connective tissue dysplasia, celiac disease, functional disease, biliary sludge, motor dysfunction

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Заболевания органов пищеварения представляют собой актуальную проблему практического здравоохранения, что обусловлено увеличением их представительства в структуре заболеваемости населения, а также экономическими и социальными факторами [1, 2]. К особой группе патологий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) следует отнести генетически детерминированные заболевания,

одним из которых является *целиакия*. Масштабные популяционные исследования показали различную частоту встречаемости целиакии, которая варьирует от 0,2% в Германии до 5,6% в Алжире и Западной Сахаре, соотношение мужчин и женщин 1:2 [3, 4, 5]. В России опубликованы отдельные эпидемиологические исследования, данные которых указывают на распространенность заболевания около

1%, что соответствует средневропейской [6, 7]. Особенностью целиакии на современном этапе является преобладание латентных и атипичных форм, что затрудняет своевременную диагностику и не позволяет достоверно оценить распространенность заболевания [8].

В основе патогенеза целиакии лежит каскад аутоиммунных Т-клеточно опосредованных реакций, направленных как на энтероциты слизистой оболочки (СО) тонкой кишки, так и на другие органы и ткани (эндокринная, дыхательная, репродуктивная системы, кожа и др.), триггерным фактором для которых является глютен-содержащая диета у HLA-DQ2, HLA-DQ-8 позитивных индивидов. Результатом повреждающего действия продуцируемых провоспалительных цитокинов является формирование атрофической энтеропатии, клинически проявляющейся симптомокомплексом синдрома малабсорбции и признаками дисбиоза, а также внекишечными проявлениями. Важно отметить обратимость клинических и морфологических изменений СО при прекращении воздействия глютена, что определяет эффективность патогенетического лечения целиакии – пожизненной, строгой, безглютеновой диеты (БГД) [7].

Целиакия была впервые описана у детей и долгое время считалась педиатрической патологией, однако к настоящему моменту концепция изменилась, так как появились данные об увеличении доли больных пациентов старше 18 лет с преимущественной манифестацией у женщин в возрасте 30–60 лет [8]. Выделены факторы внешней среды, помимо глютена, способствующие манифестации заболевания во взрослом возрасте: перенесенные инфекционные заболевания, стрессовые воздействия, беременность, роды и др. Таким образом, целиакию следует относить к патологии мультифакториальной природы, развитие которой не подвергается классическим законам Менделя и правилам моногенного наследования, а является результатом аддитивного действия генов и влияния неблагоприятных средовых факторов. Это заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью генов. Выделяют основные гены наследственной предрасположенности, связанные с локусами DQA и DQB, комбинациями которых являются DQA*0501/DQB*0201, DQA1*0301/DQB*0302 и DQA1*0505 (0501)/DQB1*0301, которые кодируют HLA DQ2, HLA DQ2.5 и HLA DQ8. В настоящее время активно изучается новые не-HLA гены, ассоциированные с целиакией, регулирующие проницаемость кишечной стенки, продукцию провоспалительных цитокинов, активацию и миграцию естественных киллеров, Т- и В-лимфоцитов (IL4RA, IL1B, IL4, IL1RN, ФНО-α) [9, 10, 11, 12]. Однако полиморфизмы и мутации в представленных генах являются минорными, и их частота среди пациентов с целиакией в большинстве случаев не превышает 2,5–4%. Кроме того, выделяют эпигенетические механизмы, связанные с модифицирующим действием метаболитов пищи на экспрессию генов, что так же влияет на развитие заболевания [13].

Различия в уровне нарушений отдельных звеньев патогенеза и их сочетания определяют по-

лиморбидность клинического течения целиакии. Часто в симптомокомплекс заболевания входят проявления со стороны других систем органов в том числе обусловленные и сопутствующими наследственными нарушениями коллагена [12, 14, 15]. Известно, что при целиакии достоверно чаще определяются функциональные нарушения органов пищеварения, которые с одной стороны связаны с вторичным нарушением функции на фоне хронического воспаления тонкой кишки и дисбиоза, с другой – несостоятельностью соединительной ткани (недостаточность кардиального сфинктера, аномалии желчного пузыря, долихоsigmoid и др.) [16]. В ряде работ отмечена высокая частота встречаемости признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у больных целиакией, что связано с повсеместным присутствием соединительной ткани (СТ) в органах ЖКТ и мультифакториальным характером данных патологий [14, 15].

Несмотря на то, что о нарушениях СТ говорится уже более 30 лет, термин «дисплазия», обозначающий клинические признаки соединительнотканых аномалий, был введен лишь в 1983 году. Ранее считалось, что наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) – это генетически гетерогенная группа заболеваний, которая представлена в меньшей степени дифференцированными моногенными формами с определенным клиническим симптомокомплексом (синдром Марфана, синдром Элерса-Данло и др.) и в большей степени недифференцированными формами с выраженным клиническим полиморфизмом [17, 18].

Терминологическая ситуация поменялась после выхода в свет Клинических рекомендаций по ДСТ в 2017 году, в которых ННСТ являются синонимом моногенных форм дисплазии, в то время как к ДСТ относят полигенные патологии с уникальным мутантным генотипом, фенотипическое развитие которого в наибольшей степени определяется условиями окружающей среды [19].

Согласно современной концепции, ДСТ является мультифакториальной генетически опосредованной патологией с прогрессирующим течением, обусловленной нарушениями метаболизма СТ на различных этапах онтогенеза, приводящими к аномалиям структуры компонентов СТ, что определяет особенности сопутствующей патологии, а также ответ на фармакотерапию. В основе метаболической дисфункции СТ лежат дефекты генов, ответственных за синтез и пространственную организацию коллагена, структурных белков и белково-углеводных комплексов, а также мутации генов ферментов и кофакторов к ним. Фенотипическим отражением наследования мутантных генов являются морфологические изменения СТ органов, характеризующиеся неправильным формированием цепей коллагена (аномальные тримеры коллагена) с низкой механической резистентностью. Кроме того изменения затрагивают и другие компоненты СТ: эластические фибриллы, гликопротеиды, протеогликаны с фибробластами. Согласно данным литературы определенный вклад в развитие заболевания вносят дефициты витаминов группы В, витамина С, витамина Е, макроэлементы (кальций, фосфор) и микроэлементы (медь,

цинк, селен, марганец, фтор, ванадий, кремний, бор), являющиеся ко-факторами метаболических реакций СТ. Определенную роль в развитии ДСТ отводят дефициту магния, которым страдают до 76% больных [19, 20, 21]. В настоящее время активно изучается роль ферментативно активной кишечной микробиоты в метаболизме СТ и ее деструкции, что может влиять на формирование признаков ДСТ [22].

Распространенность моногенных наследственных нарушений СТ не велика, в то время как отдельные фенотипические признаки дисплазии встречаются с частотой от 9 до 86%. Клинические проявления ДСТ могут манифестировать в любом возрасте, что закономерно связано с особенностями экспрессии и пенетрантности генетических факторов и факторами окружающей среды. Следует отметить, что согласно критериальному подходу выявляется до 25% случаев ДСТ, в то время как большинство недифференцированных форм дисплазии остается за кадром [19].

Согласно МКБ-10 ННСТ имеют определенные разделы классификации. Поскольку ДСТ выступает как фоновая патология, то кодирование происходит по основным заболеваниям, а также ведущим синдромам, определяющим ДСТ. Код М35.8 – «Другие уточненные системные поражения соединительной ткани» может также использоваться для кодирования недифференцированных дисплазий.

Вопросы классификации и верификации отдельных фенотипов ДСТ до сих пор являются одной из дискуссионных проблем, как во взрослой и так и в педиатрической практике. В многообразии фенотипических проявлений выделяют отдельные клинко-функциональные синдромы, такие как дисфункция вегетативной нервной системы, бронхолегочный синдром, синдром иммунологических нарушений, косметический синдром,

тромбогеморрагический синдром, метаболическая кардиомиопатия, клапанный синдром, аритмический синдром и другие [19]. Таким образом дисплазия может проявляться нарушениями со стороны любой из систем органов или их комбинациями. Считается, что если стигмы дисплазии затрагивают две и более системы, то можно достоверно говорить о ДСТ. Диагностическая концепция ДСТ неоднократно менялась, что отражалось в эволюции диагностических шкал с балльной оценкой значимости отдельных фенотипических и висцеральных признаков. В данном контексте сумма баллов определяет степень выраженности ДСТ и прогноз заболевания [17, 18, 19]. Согласно последним рекомендациям необходим комплексный диагностический подход, включающий анализ анамнестических, генеалогических, клинических и лабораторно-инструментальных данных для определения дисплазии, оценки ее выраженности и степени влияния на состояние организма в целом [19].

Результаты многочисленных исследований показали негативную роль ДСТ в развитии, течении и прогнозе заболеваний различных органов и систем [23–27]. Частота встречаемости патологии ЖКТ у пациентов с заболеваниями СТ и, наоборот, высокий уровень стигматизации нарушений СТ у больных гастроэнтерологического профиля делают эти патологии взаимосвязанными. Представленное разнообразие генетических факторов, высокий уровень коллагенизации пищеварительного тракта, общая мультифакториальная природа и системный характер патологий, обуславливают целесообразность изучения сочетанного течения целиакии и ДСТ.

Цель исследования – оценить функциональное состояние органов пищеварительной системы у больных целиакией, имеющих признаки ДСТ.

Материалы и методы

Набор пациентов для исследования проводился из регистра взрослых больных целиакией, основанного на базе ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. В исследование было отобрано 90 больных в возрасте от 18 до 67 лет с верифицированным диагнозом целиакии с соотношением мужчин и женщин 1:1,3, соответственно. Диагноз верифицировали согласно данным комплексного обследования (клинические данные, HLA-типирование, серологические тесты, ЭГДС с гистоморфологическим исследованием биоптатов ДПК), что соответствует стандартам Европейского общества по диагностике целиакии 2019 года и Национальным Российским рекомендациям по диагностике и лечению целиакии взрослых [7, 12].

У всех пациентов проводилась оценка клинических проявлений основного заболевания и стигм ДСТ посредством активного опроса, анализа анамнестических данных, физикальных параметров и детального исследования систем органов. ДСТ выявляли на основании результатов комплексного обследования с учетом имеющихся диагностических шкал, а также Национальных Российских

рекомендаций по дисплазии соединительной ткани, пересмотр от 2017 года [19]. Для определения степени тяжести дисплазии использовали критерии Т. Милковской-Дмитровой и А. Каркашова и набор фенотипических признаков с учетом процедуры последовательного распознавания Вальда, адаптированной А. А. Генкиным и Е. В. Гублером. Согласно диагностическим критериям выделяют главные признаки (плоскостопие, расширение вен, готическое небо, гипермобильность суставов, нарушение органа зрения, деформации позвоночника и грудной клетки, увеличение растяжимости и сухость кожи, длинные тонкие пальцы) и второстепенные (аномалии ушных раковин, зубов, преходящие суставные боли, привычные вывихи и подвывихи суставов, птеригодактилия). В зависимости от их сочетания различают 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 ДСТ. При этом степень значимости признаков по критериям Т. Милковской-Дмитровой и А. Каркашова

коррелировала с диагностическим и информативным коэффициентами адаптированной модели. Согласно данной модели пациенты, набравшие 17–21 балл, имели легкое течение дисплазии, 22–23 – течение средней степени тяжести и более 23 – тяжелое течение с неблагоприятным прогнозом. Определение висцеральных фенов соединительнотканной недостаточности внутренних органов проводили по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП), почек и сердца. Таким образом, по совокупности диагностических стигм пациенты были распределены в три сопоставимые по возрасту и полу группы, в зависимости от выраженности диспластического процесса.

Оценка функционального состояния органов ЖКТ проводилась по данным УЗИ ОБП,

копрологического исследования и периферической электрогастроэнтерографии (ПЭГЭГ) на гастроэнтеромониторе. О состоянии моторно-эвакуаторной функции пищеварительной трубки судили по набору биоэлектрических показателей:

- абсолютная мощность каждого отдела ЖКТ, – P_i (мВт);
- относительная электрическая мощность – P_i/P_s отражающая тоническую активность, (%);
- коэффициент соотношения, отражающий координацию соседних отделов ЖКТ, – P_i/P_{i+1} ;
- коэффициент ритмичности, отражающий ритмичность и пропульсивность сокращений отделов желудочно-кишечного тракта – $Kritm$ (ед.).

Обработка материала проводилась с использованием приложения Statistica, программы Microsoft Excel.

Результаты исследования

Общая характеристика группы обследованных

Признаки ДСТ определялись у всех обследованных в различных комбинациях с вовлечением в патологический процесс не менее двух систем органов. Среди внешних фенотипических главных признаков у больных целиакией определялись деформации позвоночника и грудной клетки (85,6%; $p < 0,05$), плоскостопие (41,1%), патология зрения (37,8%), изменения сосудов венозного русла (30,0%); среди второстепенных фенов дисплазии часто диагностировали аномалии зубного ряда (50,0%) и артралгии (53,3%).

Соотношение главных и второстепенных признаков дисэмбриогенеза легло в основу распределения пациентов на группы, представленные на рисунке 1.

Структура висцеральных стигм дисплазии представлена в таблице 1. Следует отметить, что

наиболее часто у обследованных наблюдали: ПМК (66,7%), аномалии желчного пузыря (53,3%), трахеобронхиальную дискинезию (35,6%) и признаки нефроптоза (30,0%).

Причем количество внешних и внутренних признаков ДСТ увеличивалось с утяжелением степени диспластических нарушений. Достоверно чаще у пациентов 3 группы определялись варикозная болезнь, трахеобронхиальная дискинезия, аномалии желчного пузыря и диафрагмальная грыжа.

Многообразие признаков дисплазии нашло отражение в жалобах пациентов как кишечного, так и внекишечного характера (рис. 2). Так, у пациентов 3-й группы частота отрыжки (76,2%), боли в правом подреберье (57,1%) и абдоминальных болей (61,9%) была достоверно выше при сравнении

Рисунок 1. Структура ДСТ у больных целиакией в зависимости от степени тяжести

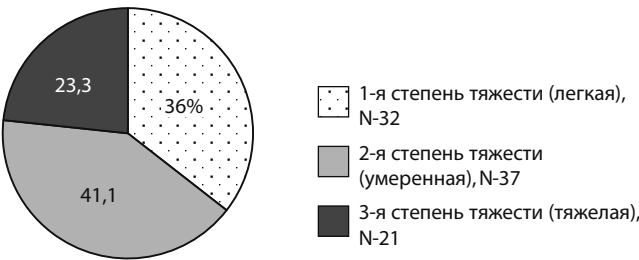


Таблица 1. Структура висцеральных признаков ДСТ у обследованных

Примечание. В скобках цифрами указаны номера групп, при сравнении с которыми различия значимы ($p < 0,017$)

Показатель	степень нДСТ					
	1		2		3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПМК	19	59,4	27	73,0	14	66,7
Варикозная болезнь	2	6,3 ^(2, 3)	9	24,3 ^(1, 3)	13	61,9 ^(1, 2)
Аномалии сосудов	2	6,3	3	8,1	1	4,8
Трахеобронхиальная дискинезия	8	25,0 ⁽³⁾	12	32,4 ⁽³⁾	12	57,1 ^(1, 2)
Диафрагмальная грыжа	3	9,4 ⁽³⁾	7	18,9 ⁽³⁾	15	71,4 ^(1, 2)
Аномалии формы желчного пузыря	15	46,9 ⁽³⁾	18	48,6 ⁽³⁾	15	71,4 ^(1, 2)
Нефроптоз	7	21,9	10	27,0	10	47,6
Гипермобильность почек	9	28,1	4	10,8	9	42,9
Поликистоз почек	0	0,0	1	2,7	1	4,8
Всего	32	100,0	37	100,0	21	100,0

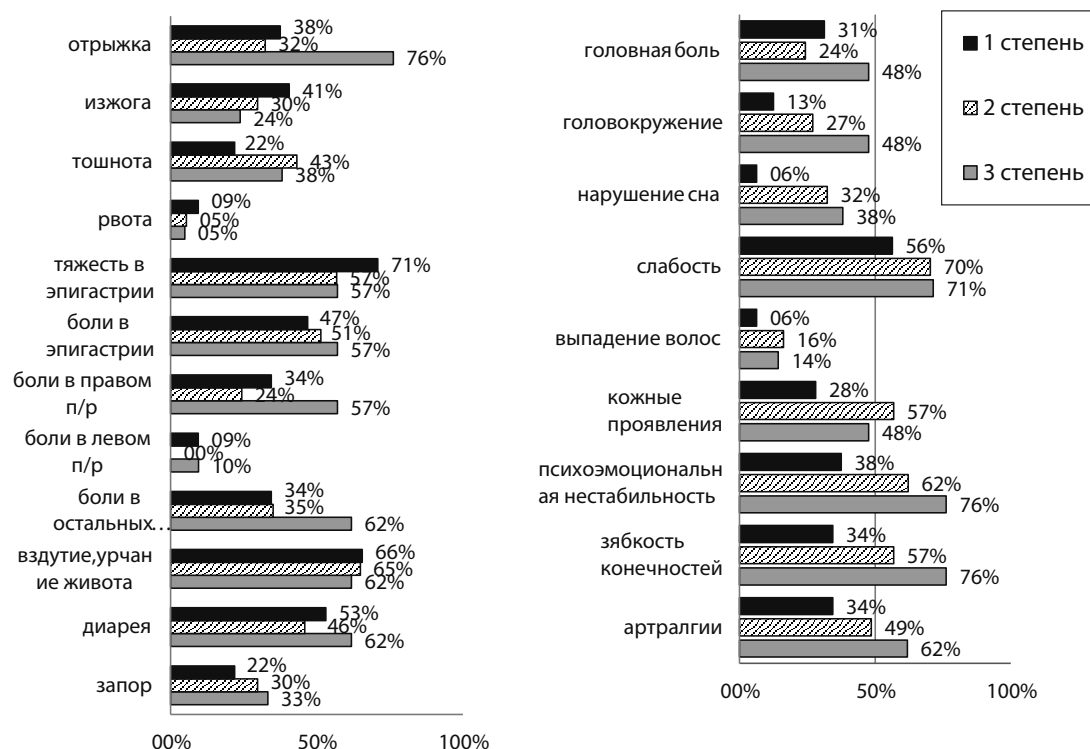


Рисунок 2. Жалобы пациентов с целиакией, ассоциированной с ДСТ со стороны других систем органов

Сочетанная патология	1 степень ДСТ	2 степень ДСТ	3 степень ДСТ
Патология щитовидной железы	28,1%	29,7%	14,3%
Патология кожи	25,0%	8,1%	19,0%
Бронхиальная астма	31,2%	8,1%	9,5%
ЛОР-патология	31,3% ⁽³⁾	40,5% ⁽³⁾	66,7% ^(1,2)
ПМК	59,4%	75,0%	66,7%
ВСД	21,9% ⁽³⁾	54,1%	76,2% ⁽¹⁾
Артериальная гипертензия	18,8%	10,8%	14,3%
МКБ	12,5%	0,0%	14,3%
Хронический пиелонефрит	21,9%	13,5%	14,3%
Анемия	9,4% ⁽²⁾	22,2% ⁽¹⁾	19,0%
Стоматит	15,6%	32,4%	23,8%
Недостаточность питания	25,0% ^(2,3)	51,4% ⁽²⁾	57,1% ⁽¹⁾
Хронический панкреатит	6,3% ⁽²⁾	27,0% ^(1,3)	9,5% ⁽²⁾
ЖКБ	12,5% ⁽³⁾	27,0%	47,6% ⁽¹⁾
Функциональное расстройство желчного пузыря	46,9% ⁽³⁾	48,6% ⁽³⁾	66,7% ^(1,2)
ГЭРБ	37,5% ⁽³⁾	29,7% ⁽³⁾	61,9% ^(1,2)

Таблица 2. Структура сочетанной патологии у пациентов с целиакией в зависимости от степени ДСТ

Примечание. В скобках цифрами указаны номера групп, при сравнении с которыми различия значимы ($p < 0,05$)

с таковой у пациентов 1-й и 2-й групп. Наличие данной закономерности можно связать с увеличением частоты несостоятельности сфинктерного аппарата верхних отделов ЖКТ и аномалий строения билиарной системы на фоне утяжеления степени дисплазии.

Аналогичная тенденция наблюдалась со стороны внекишечной симптоматики. Среди полисистемных клинических проявлений можно выделить признаки повышенной астенизации и снижения адаптивных резервов организма (головную боль, головокружение, психоэмоциональная нестабильность, зябкость конечностей), а также суставной синдром, которые достоверно чаще наблюдались у пациентов 3-й группы ($p < 0,05$).

Анализ коморбидного статуса показал, что самыми частыми гастроэнтерологическими патологиями были гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), функциональное расстройство

желчного пузыря, недостаточность питания (таб. 2). Причем доля пациентов с данными заболеваниями увеличивалась в соответствии с ростом уровня стигматизации ЖКТ. Такие сочетанные патологии, как пролапс митрального клапана (ПМК) и заболевания отоларингологического характера (атрофический ринит, вазомоторный ринит, хронический тонзиллит) также чаще выявлялись у больных высокой степени ДСТ ($p < 0,05$).

Таким образом, увеличение частоты клинических проявлений и нозологического представительства сочетанных заболеваний параллельно с утяжелением степени ДСТ, говорит негативном влиянии соединительнотканых дефектов на течение основного заболевания, а наличие висцерального дефекта СТ является основой для формирования соответствующей и определенной патологии.

Функциональное состояние билиарной системы у больных целиакией и ДСТ

Как уже было сказано выше, функциональные нарушения желчного пузыря и билиарного тракта являются одной из наиболее частых патологий в структуре коморбидности у больных целиакией, ассоциированной ДСТ. Анализ вклада висцеральных дефектов СТ в развитие патологии билиарной системы проводился по данным УЗИ ОБП. Как представлено в таблице 3, аномалии желчного пузыря у обследованных включали одиночные перегибы в области тела – 26 человек (28,9%) и в области шейки – 5 человек (5,6%), и двойной перегиб – S-образную форму желчного пузыря – 17 человек (18,9%).

Результаты оценки функционального состояния желчного пузыря у обследованных показали, что у 64,6% пациентов преобладала гипомоторная дисфункция органа, у 20,8% пациентов наблюдалась гипермоторная дисфункция и лишь у 14,6% пациентов отмечалась нормальная тоническая активность желчного пузыря на фоне аномалии его строения. Кроме того, у 21,1% больных с дисфункцией по гипомоторному типу визуализировались признаки нарушения реологических свойств желчи по типу билиарного сладжа, характеризующего первую стадию ЖКБ.

Рассмотрим влияние степени тяжести дисплазии на функциональное состояние желчного пузыря. Анализ представленных данных показал, что имеется тенденция к увеличению доли аномалий желчного пузыря по мере увеличения тяжести ДСТ, причем достоверные различия в группах имели пациенты с S-образной формой желчного пузыря ($p<0,05$).

Как представлено на рисунке 3, функциональное состояние желчного пузыря также имело четкую сопряженность с наличием его деформации, а, следовательно, и степенью ДСТ. Так, у 46,9% пациентов

с легкой степенью дисплазии и деформацией желчного пузыря, в 20,0% случаев визуализированы признаки билиарного сладжа, у 48,6% пациентов со средней степенью дисплазии признаки билиарного сладжа визуализировались в 33,3%. У 71,4% пациентов с тяжелой ДСТ и деформацией желчного пузыря визуализирован билиарный сладж в 66,7% случаев, что имело значимую сопряженность ($p=0,0002$).

Вклад деформаций желчного пузыря в формирование билиарной недостаточности также подтверждался данными копрологического исследования. Так, нормальные показатели копрограммы выявлены лишь у трети пациентов с деформацией (33,3%) и больше чем у половины пациентов без таковой (54,8%). Как показатель билиарной недостаточности расценивали стеаторею 2 типа, характеризующуюся наличием жирных кислот и их солей в кале, которые выявлялись у 52,1% больных с деформацией желчного пузыря и у 28,6% больных без деформации. Высокая частота стеатореи у больных, имеющих деформацию желчного пузыря, косвенно свидетельствовала о снижении поступления желчи в двенадцатиперстную кишку и нарушении функции желчного пузыря по гипотоническому типу.

Таким образом, нарушение архитектоники соединительной ткани билиарной системы является одним из пусковых факторов билиарной дисфункции, характеризующейся нарушением эвакуации и поступления желчи в двенадцатиперстную кишку, что ведет к нарушению реологических свойств желчи и синдрому мальдигестии. Частота встречаемости этих признаков и прогностическая значимость у больных целиакией определяет их в группу риска развития гепатобилиарной патологии.

Двигательная активность ЖКТ у больных целиакией, ассоциированной с ДСТ

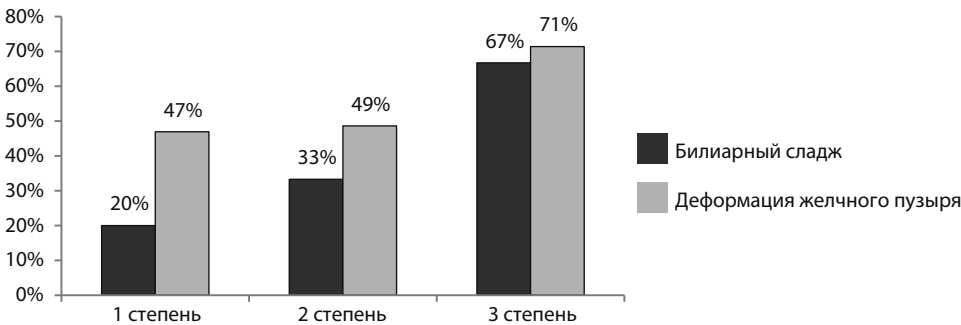
Анализ данных ПЭГЭГ показал наличие различных нарушений моторной функции ЖКТ у больных целиакией с признаками ДСТ (табл. 4). Особый

интерес представляет показатель Pi/Ps ДПК, отражающий тоническую активность кишки. Его значение в натощаковую фазу исследования

Таблица 3. Структура аномалий желчного пузыря у больных целиакией в зависимости от выраженности дисплазии

Висцеральные признаки	1 степень (n=32)		2 степень (n=37)		3 степень (n=21)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Перегиб в теле	10	31,3	9	24,3	7	33,3	26	28,9
Перегиб в шейке	2	6,3	3	8,1	0	0,0	5	5,6
S-образный желчный пузырь	3	9,4	6	16,2	8	38,1	17	18,9
Всего	15	46,9	18	48,7	15	71,4	48	53,4

Рисунок 3. Распределение пациентов с различной степенью ДСТ, имеющих деформацию желчного пузыря и билиарный сладж



Показатели	1 степень (n=32)	2 степень (n=37)	3 степень (n=21)	Группа здоровых (n=112)
Pi/PS, (%) желудок	33,32±6,08	31,14±7,46	30,77±9,50	31,83±7,54
Pi/PS, (%) ДПК*	2,44±0,82	2,46±1,17	3,84±1,03	2,78±1,17
Pi/PS, (%) тощая кишка,	4,33±2,69	3,99±1,92	4,54±3,05	4,24±2,48
Pi/PS, (%) подвздошная кишка	11,45±3,36	10,65±3,63	11,39±5,43	11,10±4,01
Pi/PS, (%) толстая кишка	48,40±9,23	52,00±10,57	45,73±14,32	49,26±11,28
Pi/P _{int} желудок/ДПК	19,16±16,23	19,68±13,03	16,51±8,66	18,76±13,37
Pi/Pi+1 ДПК/тощая кишка	0,70±0,25	0,67±0,19	0,79±0,31	0,71±0,24
Pi/Pi+1 тощая /подвздошная кишка	0,38±0,19	0,38±0,12	0,44±0,16	0,39±0,16
Pi/Pi+1 подвздошная/толстая кишка	0,30±0,17	0,26±0,15	0,40±0,52	0,31±0,29
Kritm желудок	6,56±2,86	7,86±5,70	8,33±5,35	7,51±4,79
Kritm ДПК	1,30±0,66	1,54±0,99	1,67±0,84	1,49±0,85
Kritm тощая кишка	2,20±0,94	2,41±1,55	2,71±1,96	2,41±1,48
Kritm подвздошная кишка	3,51±1,67	3,92±2,54	4,08±2,89	3,81±2,35
Kritm толстая кишка	13,18±6,75	14,59±8,59	15,70±11,14	14,35±8,64

Таблица 4.
Распределение показателей периферической электрогастроэнтерографии в зависимости от степени ДСТ натошак (M±σ)

Примечание:
* различия между группами значимы (p<0,001)

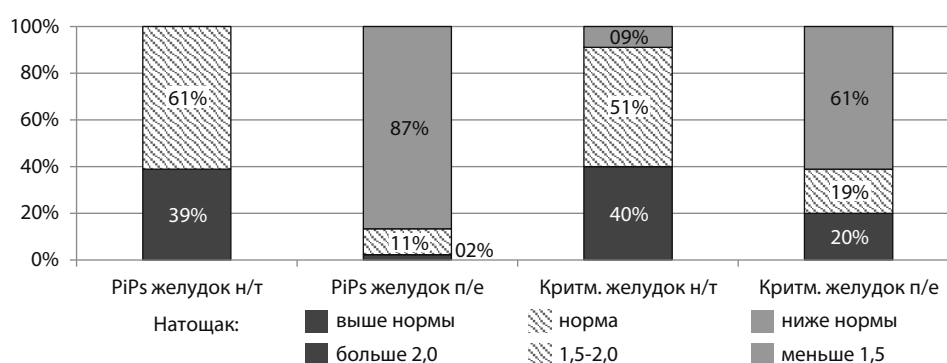


Рисунок 4.
Показатели двигательной активности желудка натошак и после еды

увеличивалось с утяжелением степени ДСТ и достигло максимальных цифр у пациентов 3-й группы (3,84±1,03). Учитывая повышение уровня Pi/PS, (%) ДПК при сравнении со здоровыми лицами, можно говорить о гипертонической дисфункции ДПК у пациентов с тяжелой степенью дисплазии.

При детальном изучении биоэлектрических показателей на разных частотах в 1-ю натошачковую и 2-ю постпрандиальную фазы ПЭГЭГ, были получены следующие данные. На частоте желудка в первую фазу исследования у 39,9% отмечено повышение тонической активности (гипертонус) и у 40% выявлено повышение коэффициента ритмичности, что отражает нарушение пропульсивной активности и гиперкинезию (рис. 4). Во вторую фазу исследования у большей части больных отмечались моторные нарушения в виде недостаточного

и неадекватного ответа на стандартную пищевую стимуляцию по мощности (86,7%) и ритмичности (61,1%), что свидетельствовало о гипотонической и гипокинетической дисфункции.

Анализ показателей на частоте ДПК, показал, что в первую фазу исследования у большей части больных нарушений двигательной активности не выявлено, однако у 43,3% отмечены признаки гиперкинетической дисфункции в виде высокого значения Kritm. Иная картина наблюдалась во вторую фазу исследования (рис. 5). Так, в постпрандиальный период у большей части пациентов (77,8%) зарегистрирован недостаточный ответ ДПК по мощности (PiPs), а у 63,3% пациентов выявлен недостаточный прирост коэффициента ритмичности в ответ на пищевую стимуляцию, что в обоих случаях свидетельствовало о нарушении

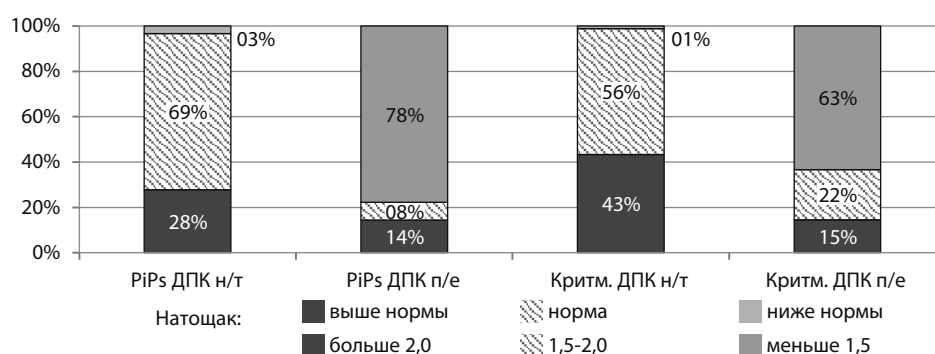


Рисунок 5.
Показатели двигательной активности двенадцатиперстной кишки натошак и после еды

Таблица 5.
Влияние степени ДСТ на
тоническую активность двенадцатиперстной кишки

Показатель PiPs ДПК н/т	Степень ДСТ			Всего n=90
	1 (n=32)	2 (n=37)	3 (n=21)	
выше нормы, абс.	3	5	17	25
%	9,4%	13,5%	68,0%	27,8%
норма, абс.	28	30	4	62
%	87,5%	81,1%	6,4%	68,9%
ниже нормы, абс.	1	2	0	3
%	3,1%	5,4%	0,0%	3,3%

моторики двенадцатиперстной кишки по гипомоторному типу.

Для оценки влияния степени тяжести ДСТ на двигательную активность ЖКТ, пациенты были распределены на три группы в зависимости от функционального состояния ДПК: пациенты с повышенными показателями PiPs ДПК (25 человек), пациенты с нормальными показателями PiPs ДПК (62 человека) и пациенты с пониженным тонусом (3 человека). Распределение пациентов и показатели тонической активности ДПК представлены в таблице 5, согласно данным которой видно, что среди больных с повышенными показателями PiPs

преобладают лица с 3-й степенью ДСТ, в то время как среди пациентов с нормальными показателями PiPs ДПК доля больных с тяжелой дисплазией минимальна ($p < 0,001$).

Из вышеизложенного следует, что у больных целиакией наличие ДСТ определяет функциональную несостоятельность сфинктерного аппарата и мышечного слоя пищеварительной трубки, что характеризуется гипертоническим и гиперкинетическим состоянием ДПК натощак, неадекватным ответом органов на пищевую стимуляцию и, следовательно, дискоординацией верхних отделов ЖКТ.

Заключение

Функциональное состояние органов пищеварения у больных целиакией, имеющих признаки ДСТ, характеризуется нарушениями работы гастродуоденального комплекса и билиарной системы, что определяется высоким уровнем стигматизации и повсеместным присутствием СТ в пищеварительной системе. Основными проявлениями дисфункции следует считать нарушения желчевыделения (билиарный сладж, билиарная недостаточность) на фоне деформаций желчного

пузыря, дисфункциональные расстройства желудка и ДПК по гипертоническому и гиперкинетическому типу с нарушением координации их работы и неадекватным ответом на поступление пищевого комка. Таким образом высокую степень ДСТ у больных целиакией следует рассматривать как независимый фактор риска моторных нарушений верхних отделов ЖКТ и билиарной системы, что необходимо учитывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

Литература | References

- Morbidity of the population by the main groups of diseases (2020). Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (accessed at 30.11.2020) (In Russ.)
- Antipov M.O., Mindlina A. Y. Infectious and Non-infectious Diseases of the Digestive System. Epidemiological Interrelation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(1):55–66. (In Russ.) Doi: 10.31631/2073–3046–2019–18–1–55–66
Антипов М. О., Миндлина А. Я. Болезни органов пищеварения инфекционной и неинфекционной природы. Эпидемиологическая взаимосвязь. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019;18(1):55–66. Doi: 10.31631/2073–3046–2019–18–1–55–66
- Jansson-Knodell CL, Hujoel IA, West CP, Taneja V, Prokop LJ, Rubio-Tapia A, Murray JA. Sex Difference in Celiac Disease in Undiagnosed Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Sep;17(10):1954–1968.e13. Doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.013. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30448593.
- King JA, Jeong J, Underwood FE, et al. Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2020 Apr;115(4):507–525. Doi: 10.14309/ajg.0000000000000523. PMID: 32022718.
- Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, et al. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut*. 2007 Aug;56(8):1054–9. Doi: 10.1136/gut.2006.108530. Epub 2007 Mar 7. PMID: 17344279; PMCID: PMC1955501.
- Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32–39. (In Russ.) Doi: 10.18786/2072–0505–2018–46–1–32–39
Быкова С. В., Парфенов А. И., Сабельникова Е. А. Обзор. Эпидемиология целиакии в мире / С. В. Быкова, А. И. Парфенов, Е. А. Сабельникова // Альманах клинической медицины. 2018; 46 (1): 23–31. Doi: 10.18786/2072–0505–2018–46–1–23–3.
- The Russian consensus on diagnosis and treatment of coeliac disease in children and adults. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(6):661–668. (In Russ.) Doi: 10.18786/2072–0505–2016–44–6–661–688
Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(6):661–668. <https://doi.org/10.18786/2072–0505–2016–44–6–661–688>
- Bessonov A. A., Kryukova N. A., Mukharaeva E. M., Skvortsov V.V. Gluten enteropathy in practice of the general doctor. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;167(7): 4–9. (In Russ.) Doi: 10.31146/1682–8658-ecg-167–7–4–9
Бессонов А. А., Крюкова Н. А., Мухараева Е. М., Скворцов В. В. Целиакия в практике гастроэнтеролога.

- Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;167(7):4–9. Doi: 10.31146/1682–8658-ecg-167–7–4–9
9. Tjon J.M., van Bergen J., Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics*. 2010 Oct;62(10):641–51. Doi: 10.1007/s00251–010–0465–9. Epub 2010 Jul 27. PMID: 20661732; PMCID: PMC2944025.
 10. Piccini B., Vascotto M., Serracca L., et al. HLA-DQ typing in the diagnostic algorithm of celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012 May;104(5):248–54. Doi: 10.4321/s1130–01082012000500005. PMID: 22662777.
 11. World Gastroenterology Organization. Global Guidelines Celiac disease (long version). 2016. 35p.
 12. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology Journal*, 2019, vol. 7 (5), pp. 583–613. Doi: 10.1177/2050640619844125
 13. Shumilov P.V., Muhina YU.G., Netrobenko O.K., et al. Modern understanding of celiac disease pathogenetic mechanisms: defining role in course clinical variants. *Pediatrics*. 2016; 95 (6): 110–121. (In Russ.)
Шумилов П. В., Мухина Ю. Г., Нетребенко О. К., Рязанова О. В., Щигалева Н. Е., Коваленко А. А., Левина Е. Е., Пономарева А. П. Современные представления о патогенетических механизмах целиакии: определяющая роль в клинических вариантах течения. *Педиатрия*. 2016; 95 (6): 110–121.
 14. Oreshko L.S., Semyonova E. A. Diagnosis of connective tissue dysplasia in patients with celiac disease. *Medical alphabet*. 2018;3(30):50–56. (In Russ.)
Орешко Л. С., Семенова Е. А. Диагностика дисплазии соединительной ткани у больных целиакией. *Медицинский алфавит*. 2018;3(30):50–56.
 15. Zhang D. Y., Olofson A. M., Jhala N., Liu X. Celiac Disease: Updates on Pathology and Differential Diagnosis. *Adv Anat Pathol*. 2019 Sep;26(5):292–312. Doi: 10.1097/RAP.0000000000000242. PMID: 31274508.
 16. Tkachenko E., Oreshko L. S., Soloveva E. A., Shabanova A. A., Zhuravleva M. S. [Connective tissue dysplasia in patients with celiac disease as a problem of violation of adaptation reserve islands of the body]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015;(2):4–10. (In Russ.) PMID: 25993866.
Ткаченко Е. И., Орешко Л. С., Соловьева Е. А., Шабанова А. А., Журавлева М. С. Дисплазия соединительной ткани у больных целиакией как проблема нарушения адаптационных резервов организма. *ЭиКГ*, 2015, № 2 (114).
 17. All-russian scientific society of cardiologists. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani. Rossijskie rekomendacii [Hereditary connective tissue disorders. Russian recommendations]. *Cardiovascular therapy and prevention*, 2009, no. 8 (6S5), pp. 3–24. (In Russ.) Doi: 10.15829/1728–8800–2009–6S5–3–24
Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2009. № 8(6), прил. 56, 24 С.
 18. All-russian scientific society of cardiologists. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani. Rossijskie rekomendacii ANSC [Hereditary connective tissue disorders. Russian recommendations VNOK]. 2012, 78 p. (In Russ.)
Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации ВНОК, 2012, 78 с.
 19. Klinicheskie rekomendacii RNMOT «Displazii soedinitel'noj tkani» [Clinical guidelines RNMOT “Connective tissue dysplasia”]. 2017, 181 p. (In Russ.)
Клинические рекомендации РНМОТ «Дисплазии соединительной ткани», 2017, 181с.
 20. Torshin I. U., Gromova O. A. Displazija soedinitel'noj tkani, kletochnaja biologija i molekularnye mehanizmy vozdeystvija magnija [Connective tissue dysplasia, cell biology and molecular mechanisms of magnesium action]. *RMJ*, 2008, no. 16, vol. 4 (314), pp. 230–238. (In Russ.)
Торшин И. Ю., Громова О. А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *РМЖ*, 2008, Т. 16, № 4 (314), С. 230–238
 21. Ivanova I., Gnusaev S. F., Apenchenko Yu. S., Kapustina L. V., Gerasimov N. A., Soldatova I. A. The characteristic manifestations of digestive tract disorders in children with connective tissue dysplasia. *Current Pediatrics*. 2012;11(5):50–55. (In Russ.) Doi:10.15690/vsp.v11i5.428
Иванова И. И., Гнусаев С. Ф., Апенченко Ю. С., Капустина Л. В., Герасимов Н. А., Солдатова И. А. Особенности проявлений заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(5):50–55. Doi:10.15690/vsp.v11i5.428
 22. Gulneva M. U., Shilkina N. P., Malafeeva E. V. Mikro biocenoz kishechnika pri sistemnyh zabolevanijah soedinitel'noj tkani. [Intestinal micro biocenosis in systemic connective tissue diseases]. *Clinical medicine*, 2007, no. 85 (8), pp.50–54. (In Russ.)
Гульнева М. Ю., Шилкина Н. П., Малафеева Э. В. Микро биоценоз кишечника при системных заболеваниях соединительной ткани. *Клиническая медицина*. 2007; 85 (8): 50–54.
 23. Kurnikova I. A., Klimentieva G. I., Maslova I. S. K probleme vlijaniya displazii soedinitel'noj tkani na risk razvitiya patologii zheludочно-kishechnogo trakta u bol'nyh saharnym diabetom [To the problem of the influence of connective tissue dysplasia on the risk of developing pathology of the gastrointestinal tract in patients with diabetes mellitus]. *Siberian Medical Journal*, 2011, Vol. 26, No. 3 (2), pp. 71–73. (In Russ.)
Курникова И. А., Климентьева Г. И., Маслова И. С. К проблеме влияния дисплазии соединительной ткани на риск развития патологии желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом. *Сибирский медицинский журнал*, 2011; Т. 26, № 3 (2), с. 71–73.
 24. Lyalukova, E. A. Anomalii pankreatoduodenal'noj zony u pacientov s displaziej soedinitel'noj tkani: klinicheskie projavlenija, taktika vedenija pacientov [Anomalies of the pancreatoduodenal zone in patients with connective tissue dysplasia: clinical manifestations, patient management tactics]. *Siberian Medical Journal*, 2011, Vol. 26, No. 3 (2), pp. 74–76. (In Russ.)
Лялюкова, Е. А. Аномалии панкреатодуоденальной зоны у пациентов с дисплазией соединительной ткани: клинические проявления, тактика ведения пациентов. *Сибирский медицинский журнал*, 2011, Т. 26, № 3 (2), С. 74–76.
 25. Mosca M., Tani C., Carli L., Bombardieri S. Undifferentiated CTD: a wide spectrum of autoimmune diseases. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2012. Vol. 26, pp. 73–77.
 26. Zemtsovsky E. V. Non-differentiated connective tissue dysplasia. “Carthage should be destroyed”? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(6):73–78. (In Russ.)
Земцовский Э. В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. «Карфаген должен быть разрушен»? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(6):73–78.
 27. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Displazija soedinitel'noj tkani. Rukovodstvo dlja vrachej [Connective tissue dysplasia. A guide for doctors]. Spb, ELBI, 2009, 714 P. (In Russ.)
Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб, ЭЛБИ, 2009, 714 с.