

Диагностика дисплазии соединительной ткани у больных целиакией

Л. С. Орешко, д.м.н., проф. кафедры
Е. А. Семенова, к.м.н., ассистент кафедры

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Diagnosis of connective tissue dysplasia in patients with celiac disease

L. S. Oreshko, E. A. Semyonova
North-West State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Резюме

Обоснование. Имеются сведения о неблагоприятном влиянии дисплазии соединительной ткани (ДСТ) на развитие, течение и прогноз заболеваний различных органов и систем. В последние годы большое внимание уделяется наследственным заболеваниям органов пищеварения, среди которых выделяют целиакию. Повсеместное наличие СТ в органах пищеварения определяет неблагоприятное течение патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при ДСТ. В связи с этим особый интерес представляет изучение сочетанного течения ДСТ и целиакии. Цель исследования. Изучение частоты и структуры внешних и висцеральных стигм дисэмбриогенеза, их влияния на течение целиакии и вклада в развитие сочетанной патологии. Методы. Обследовано 90 больных в возрасте от 18 до 67 лет с верифицированным диагнозом целиакии. Обследование включало анализ клинико-анамнестических данных, результатов лабораторно-инструментальных исследований. Скрининг на выявление признаков дисэмбриогенеза основывался на Национальных российских рекомендациях (2012). Материалы исследования обрабатывались в приложении Statistica, программе Microsoft Excel. Результаты. По выраженности признаков ДСТ больные целиакией были разделены на три группы: 1-я — с легкой степенью выраженности — 32 человека (35,5%); 2-я — со средней степенью выраженности — 37 (41,1%); 3-я — с ДСТ тяжелой степени — 21 (23,3%). Утяжелению степени ДСТ соответствовало нарастание частоты встречаемости плоскостопия, готического неба, диафрагмальной грыжи, аномалии желчного пузыря, трахеобронхиальной дискинезии ($p < 0,051$). У пациентов 3-й группы признаки нарушения работы сфинктерного аппарата верхних отделов ЖКТ, билиарного тракта и повышенной астенизации диагностировались чаще, чем у больных 1-й и 2-й групп. Заключение. При целиакии выявлен высокий уровень стигматизации признаками дисэмбриогенеза, сопряженный со степенью тяжести ДСТ, что обуславливает многообразие клинических проявлений, системных нарушений и вносит вклад в неблагоприятный прогноз и течение основного заболевания.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, целиакия, дисэмбриогенез, коморбидность.

Summary

Justification. There is information about the adverse effects of connective tissue dysplasia (DST) on the development, course and prognosis of diseases of various organs and systems. In recent years, much attention has been paid to hereditary diseases of the digestive organs, among which celiac disease is isolated. The widespread presence of CT in the digestive organs determine the adverse course of the pathology of the gastrointestinal tract (GIT) in the DST. In this regard, of particular interest is the study of the combined course of DST and celiac disease. Purpose of the study. The study of the frequency and structure of external and visceral stigmas of disembiogenesis, their influence on the course of celiac disease and their contribution to the development of comorbidity. Methods. 90 patients aged from 18 to 67 years old were examined with a verified diagnosis of celiac disease. The survey included an analysis of clinical and anamnestic data, the results of laboratory and instrumental studies. Screening for the identification of signs of disambiogenesis was based on the Russian National Recommendations (2012). The research materials were processed in the Statistica application, Microsoft Excel. Results. According to the severity of symptoms of DST, the patients with celiac disease were divided into 3 groups: 1st with mild severity — 32 people (35.5%); 2nd with an average degree of severity — 37 (41.1%); 3rd with severe DST — 21 (23.3%). The increase in the frequency of occurrence of flat-stop, Gothic palate, diaphragmatic hernia, gallbladder anomaly, and tracheobronchial dyskinesia ($p < 0.051$) corresponded to the increase in the degree of DST. In patients of the 3rd group, signs of dysfunction of the sphincter apparatus of the upper GI tract, biliary tract and increased asthenia were diagnosed more often than in patients of the 1st and 2nd groups. Conclusion. In celiac disease, there is a high level of stigmatization of symptoms of disembiogenesis, coupled with the severity of DST, which causes a variety of clinical manifestations, systemic disorders and contributes to the unfavorable prognosis and course of the underlying disease.

Key words: connective tissue dysplasia, celiac disease, disambiogenesis, comorbidity.

Введение

На протяжении последних 30 лет в клинической практике большое внимание уделялось проблемам наследственных нарушений со стороны соединительной ткани (СТ). Впервые термин «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ) был введен в 1983 г. и обозначал клинические проявления, обусловленные аномальным синтезом и функционированием волокнистых структур СТ. Несмотря

на длительность существования данного термина, вопросы диагностики и классификации наследственных нарушений СТ к настоящему времени остаются открытыми в связи с отсутствием корреляции клинической симптоматики и нарушением структуры СТ [1–3, 9, 11]. В зависимости от этиологии выделяют две группы ДСТ: первая — редко встречающиеся дифференцирован-

ные дисплазии с установленным определенным генным дефектом и четкой клинической картиной (синдромы Марфана, Элерса–Данлоса, несовершенный остеогенез и др.), относящиеся к коллагенопатиям [10, 11]; вторая — дисплазии (ранее называемые недифференцированными ДСТ), являющиеся генетически гетерогенной, мультифакториальной патологией с широким полимор-

физмом клинической картины [17]. Клиническая классификация ДСТ основана на выявлении определенных синдромов (астенический, косметический, бронхолегочный, пролапс митрального клапана (ПМК), гипермобильность суставов и др.) и фенотипов (астеническая конституция, арахнодактилия, грыжеобразование, варикозное расширение вен и др.). Для клинической оценки выделяют отдельные внешние (фенотипические) и внутренние (висцеральные) признаки, оцениваемые в баллах, сумма которых определяет степень выраженности ДСТ [10, 11].

По данным литературы, распространенность наследственных нарушений СТ моногенного характера невелика: так, для синдрома Марфана она составляет 1 : 10000–15000. Частота встречаемости отдельных фенотипов ДСТ широко колеблется от 8–9 до 26–86% [10, 11, 15, 16]. Однако в случае верификации диагноза согласно разработанным критериям частота выявления ДСТ снижается до 20–25%, при этом клиническая значимость выявленных аномалий возрастает [5]. Отмечено, что частота ДСТ зависит от возраста пациента с максимальным приростом признаков в возрасте от 11 до 14 лет [3, 6].

В 2009 г. были разработаны первые Национальные рекомендации, одобренные международным медицинским сообществом, согласно которым использование термина «недифференцированная ДСТ» для обозначения любых признаков дисэмбриогенеза привело к необоснованной гипердиагностике наследственных нарушений СТ. С точки зрения последних рекомендаций, ДСТ рассматривают как нарушение метаболизма СТ в эмбриональном и постнатальном периодах, связанное с генетически детерминированными аномалиями структуры внеклеточного матрикса, характеризующееся прогрессирующим течением и полиморфизмом клинических проявлений [6, 10, 11].

Особый интерес представляет группа полигенных недифференцированных ДСТ, не имеющих диагностических критериев, определяющих конкретный наследственный

синдром, но характеризующихся тесной связью с аномалиями соединительнотканного каркаса внутренних органов [4, 13]. Многообразие диагностических шкал во взрослой и педиатрической практике свидетельствует об отсутствии единой точки зрения на верификацию отдельных фенотипов ДСТ, что создает трудности для практикующего врача [1, 2, 5, 9, 11]. Поэтому необходим комплексный диагностический подход, включающий анализ анамнестических, генеалогических, клинических и лабораторно-инструментальных данных для определения ДСТ, оценки ее выраженности и степени влияния на состояние организма в целом [11]. В МКБ-10 болезни костно-мышечной системы и СТ относятся к разделам M00 — M99. В то же время ДСТ не являются самостоятельной нозологической единицей, в связи с чем их следует рассматривать в группе системных поражений СТ, кодируемых в разделах M30 — M36.

Имеются многочисленные данные о неблагоприятном влиянии ДСТ на развитие, течение и прогноз заболеваний различных органов и систем [2, 4, 5, 16]. В последние годы большое внимание уделяется наследственным заболеваниям органов пищеварения, среди которых выделяют целиакию. Являясь заболеванием мультифакториальной природы, целиакия может сопровождаться нарушениями со стороны различных органов и систем, в т. ч. наследственными нарушениями образования коллагена [12, 18, 19]. Целиакия представляет собой генетически детерминированное системное заболевание, возникающее вследствие развития аутологических иммунных реакций в слизистой оболочке тонкой кишки при поступлении с пищей белков пшеницы, ржи и ячменя. Результатом повреждающего действия провоспалительных цитокинов, продуцируемых лимфоцитами, является формирование атрофической энтеропатии, приводящей к симптомокомплексу мальабсорбции. Важное значение имеет обратимость клинических и морфологических изменений при

отсутствии глютена в пищевом рационе, что определяет основной патогенетический подход к терапии заболевания [14, 19, 21].

Популяционными исследованиями показана различная частота целиакии в отдельных странах, которая варьирует от 1 : 99 (Финляндия), 1 : 132 (Швейцария), 1 : 476 (Австрия), 1 : 300 (Ирландия), 1 : 100–200 (Великобритания, Финляндия, Италия, США) до 1 : 2000 случаев в других регионах (Латинская Америка, Центральная Африка, Восточная Азия) [19, 21]. В России частота целиакии приближается к европейским показателям и составляет не менее одного случая на 133–380 новорожденных [12, 14].

Согласно современным представлениям целиакия относится к мультифакториальным заболеваниям, в патогенезе которых ведущими являются генетические факторы [18]. Предполагаемые молекулярные механизмы развития данной патологии многофакторны, но в основе индукции аутоиммунных процессов лежат HLA-зависимые и HLA-независимые генетические маркеры. Целиакия наследуется по аутосомно-доминантному типу 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, HLA DQ8 и HLA DQ7, а также HLA-независимые единицы — IL4RA, IL1B, IL4, IL1RN, регулирующие работу клеток-продуцентов интерлейкинов и фактора некроза опухоли α . Многообразие факторов, определяющих развитие заболевания, обуславливает полиморбидность клинического течения целиакии. К ее внекишечным проявлениям относят патологию кожи, гепатобилиарной и эндокринной систем, репродуктивные нарушения, метаболические, гематологические и опорно-двигательные расстройства [14, 20].

Повсеместное наличие СТ в органах пищеварительного тракта определяет неблагоприятное течение патологии ЖКТ при ее дисморфогенезе [7, 8, 16].

Таблица 1
Диагностические критерии ДСТ Т. Милковской-Дмитровой и А. Каркашова (1985)

Главные признаки	Второстепенные признаки
Плоскостопие	Аномалии ушных раковин
Расширение вен	Аномалии зубов
Готическое небо	Преходящие суставные боли
Гипермобильность суставов	Вывихи и подвывихи суставов
Нарушение органа зрения	Птеригодактилия
Деформация позвоночника и грудной клетки	
Увеличенная растяжимость и дряблость кожи	
Длинные тонкие пальцы	

Цель исследования

Изучение частоты и структуры внешних и висцеральных стигм дисэмбриогенеза, их влияния на течение целиакии и вклада в развитие сочетанной патологии.

Материал и методы

Обследовано 90 больных в возрасте от 18 до 67 лет с верифицированным диагнозом целиакии. Соотношение мужчин и женщин в исследуемой выборке составило 1 : 1,25 соответственно. Диагноз устанавливали по совокупности клинических и лабораторно-инструментальных данных: результаты эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС), гистологического и морфометрического исследований биоптатов залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки, генетического HLA-типирования крови.

Оценка клинического течения целиакии и коморбидного фона проводилась посредством активного расспроса больных, анализа анамнестических данных, результатов обследований и консультативных заключений специалистов. Учитывая наличие разнообразных подходов к диагностике ДСТ, проводилось комплексное скрининговое обследование пациентов на выявление признаков дисэмбриогенеза, основанное на Национальных российских рекомендациях (2012). При этом степень выраженности диспластического процесса с учетом выявленных фенотипических признаков определяли по критериям дисплазии Т. Милковской-Дмитровой и А. Каркашова и по балльной шкале значимости отдельных фенотипических признаков Л. Н. Аббакумовой и соавт. Согласно диагностическим критериям выделя-

ют главные и второстепенные признаки ДСТ (табл. 1). В зависимости от их сочетания различают легкую (два главных признака), среднюю (три главных и два второстепенных признака) и тяжелую (более пяти главных и три второстепенных признаков) степени ДСТ.

Признаки, оцениваемые по шкале Л. Н. Аббакумовой и соавт., представлены в табл. 2. В зависимости от количества баллов, набранных по данной шкале, также можно оценить степени тяжести диспластического процесса: легкая степень, рассматриваемая как вариант нормы, — до 12 баллов; умеренная — от 13 до 24; выраженная — более 25 баллов.

Для выявления висцеральных стигм, обусловленных нарушением соединительнотканного каркаса внутренних органов, всем пациентам выполняли ЭФГДС и ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и сердца.

По набору выявленных дисморфогенетических нарушений обследованные были разделены на три группы, сопоставимые по возрастным и гендерным особенностям в зависимости от степени выраженности диспластического процесса.

У пациентов всех групп оценивались клиническая симптоматика целиакии, дисморфогенетические изменения и коморбидный статус.

Таблица 2
Балльная шкала оценки значимости отдельных фенотипических признаков ДСТ Л. Н. Аббакумовой и соавт. (2006)

Признак	Баллы	Признак	Баллы	Признак	Баллы	Признак	Баллы
Эпиант	2	Высокое небо	3	Воронкообразная деформация грудины	6	Поперечная исчерченность стоп	3
Гипертелоризм глаз	1	Бледность кожи	2	Легкое вдавление на груди	2	Плоскостопие	3
Патология зрения	4	Повышенная растяжимость кожи	3	Кифоз	4	Натоптыши	2
Голубые склеры	1	Кожа как замша	2	Сколиоз	4	Неполная синдактилия 1-го и 2-го пальцев стопы	2
Широкое переносье	1	Нежная кожа	2	Астеническое телосложение	1	Сандале-видная щель	2
Седловидный нос	2	Выраженный венозный рисунок	3	Клинодактилия мизинцев	1	Вальгусные стопы	3
Оттопыренные уши	2	Морщинистость кожи	2	Легкое возникновение гематом	3	Полая стопа	3
Приросшие мочки	1	Пигментные пятна	1	Грыжи	3	ГМС	4
Асимметрия носовой перегородки	2	Плоская грудная клетка	2	Слабость мышц живота	3	Килевидная грудная клетка	5
Рубчики на коже	2	Расширенные капилляры кожи спины, лица	2				

Таблица 3
Оценка встречаемости отдельных фенотипических признаков у пациентов в зависимости от степени ДСТ

Признак	Степень ДСТ					
	Легкая		Средняя		Тяжелая	
	Абс.	Процент	Абс.	Процент	Абс.	Процент
Плоскостопие	2	6,3 (2, 3)	12	32,4 (1, 3)	16	76,2 (1, 2)
Расширение вен	3	9,4 (2, 3)	11	29,7 (1)	13	61,9 (1)
Готическое небо	0	0,0 (2, 3)	5	13,5 (1, 3)	14	66,7 (1, 2)
ГМС	7	21,9	3	8,1 (3)	14	66,7 (2)
Нарушение органа зрения	6	18,8 (3)	11	29,7	17	80,9 (1)
Деформация позвоночника и грудной клетки	20	62,5 (2, 3)	27	73,0 (1)	21	100,0 (1)
Увеличение растяжимости и сухость кожи	4	12,5 (3)	8	21,6	12	57,1 (1)
Длинные тонкие пальцы	6	18,8 (2, 3)	17	45,9 (1)	17	80,9 (1)
Аномалии ушных раковин	5	15,6	9	24,3	10	47,6
Аномалии зубов	6	18,8 (2, 3)	19	51,4 (1)	16	76,2 (1)
Преходящие суставные боли	12	37,5	15	40,5	14	66,7
Вывихи и подвывихи суставов	2	6,3 (3)	5	13,5	12	57,1 (1)
Птеригодактилия	0	0,0 (3)	2	5,4	5	23,8 (1)
Асимметрия носовой перегородки	17	53,1 (3)	15	40,5 (3)	18	85,7 (1, 2)
Патологические переломы	3	9,4 (3)	6	16,2 (3)	13	61,9 (1, 2)
Неполная синдактилия 1-го и 2-го пальцев стопы	2	6,3	0	0,0	3	14,3
Широкое переносье	3	9,4	4	10,8	7	33,3
Оттопыренные уши	3	9,4	6	16,2	9	42,9
Слабость мышц живота	8	25,0	13	35,1	13	61,9
Грыжи	11	34,4	5	13,5	9	42,9
Пигментные пятна > 20	11	34,4	14	37,8	14	66,7
Гипертелоризм глаз	4	12,5	2	5,4	3	14,3
Приросшие мочки ушей	22	68,8	16	43,2	17	80,9
Расширенные капилляры спины и лица	7	21,9	9	24,3	6	28,6
Легкое возникновение гематом	5	15,6 (3)	4	10,8	12	57,1 (1)
Натоптыши	12	37,5 (3)	4	10,8	2	9,5 (1)

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

Для обработки полученных результатов использовали программы Statistica, Microsoft Excel.

Результаты исследования

По результатам комплексного обследования установлено, что у всех пациентов с целиакией имелись те или иные признаки ДСТ. Частыми главными фенотипическими признаками ДСТ были различные деформации позвоночника (сколиоз, кифоз, кифосколиоз) и грудной клетки (асимметрия, воронкообразная и килевидная формы; 85,6%; $p < 0,05$), плоскостопие (41,1%), патология зрения (37,8%), изменения сосудов венозного русла (30,0%). В структуре второстепенных при-

знаков у каждого второго пациента определялись аномалии зубного ряда (50,0%) и суставные боли (53,3%).

В зависимости от количества главных и второстепенных признаков дисэмбриогенеза обследованные были распределены на 3 группы: 1-я — с легкой степенью выраженности — 32 человека (35,5%); 2-я — со средней степенью выраженности — 37 (41,1%); 3-я — с ДСТ тяжелой степени — 21 (23,3%) пациент. Согласно шкале Л. Н. Аббакумовой и соавт. количество набранных баллов среди пациентов каждой группы соответствовало степени тяжести ДСТ: 5–14, 13–24 и 17–38 баллов у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно.

Сравнительный анализ частоты отдельных фенотипических признаков ДСТ у обследованных пациентов представлен в табл. 3. Частота встречаемости плоскостопия и готического неба достоверно различалась во всех трех группах. При сравнении частоты таких признаков, как расширение вен, деформация позвоночника и грудной клетки, аномалии пальцев и зубного ряда, они достоверно чаще выявлялись у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ДСТ. У пациентов с тяжелой степенью ДСТ частота патологии органов зрения, увеличения растяжимости и сухость кожи, патологических вывихов и подвывихов суставов, птеригодактилии, асимметрии носовой перегородки, патологических перело-

Таблица 4
Структура висцеральных признаков ДСТ у обследованных

Признак	Степень ДСТ					
	Легкая		Средняя		Тяжелая	
	Абс.	Процент	Абс.	Процент	Абс.	Процент
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	37	100	21	100

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

мов, образования натоптышей и легкого возникновения гематом была достоверно выше при сравнении с таковой у пациентов с легкой степенью ДСТ ($p < 0,017$). Гипермобильность суставов (ГМС) достоверно чаще диагностировалась у пациентов с тяжелой степенью дисплазии по сравнению с частотой данного признака у пациентов со средней степенью ДСТ.

В структуре висцеральных стигм ДСТ выявлены следующие признаки патологии сердечно-сосудистой (ПМК, варикозная болезнь, аномалии строения и хода сосудов), дыхательной (трахеобронхиальная дискинезия), пищеварительной (аномалии желчного пузыря, хиатальная грыжа) и мочевыделительной систем (нефроптоз, поликистоз, гипермобиль-

ность почек). Анализ полученных данных показал, что достоверно чаще у больных целиакией определялись следующие висцеральные признаки: ПМК (66,7%), аномалии желчного пузыря (53,3%), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (25,6%); каждый третий пациент имел признаки нефроптоза (30,0%) и трахеобронхиальной дискинезии (35,6%; рис. 1).

Следует отметить, что при оценке висцеральных нарушений с учетом степени выраженности диспластического процесса отмечена достоверно более высокая частота таких признаков, как диафрагмальная грыжа, аномалии желчного пузыря, трахеобронхиальная дискинезия, у пациентов 3-й группы по сравнению с таковой в 1-й и 2-й группах (табл. 4). Патология венозного русла достоверно чаще

определялась у пациентов 2-й и 3-й групп по сравнению с 1-й. Уровень стигматизации остальными висцеральными проявлениями дисэмбриогенеза был одинаковым у пациентов всех групп.

Анализируя частоту и структуру гастроинтестинальной симптоматики, следует отметить, что у пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й и 2-й достоверно чаще встречались отрыжка (76,2%), боль в правом подреберье (57,1%) и абдоминальная боль (61,9%). Вышеуказанные симптомы являются клиническими проявлениями ДСТ и обусловлены несостоятельностью сфинктерного аппарата верхних отделов ЖКТ и функциональными расстройствами билиарной системы, что подтверждалось результатами инструментальных исследований. У обследованных отмечены проявления кишечной диспепсии (нарушения стула, вздутие, урчание живота), при этом доля пациентов с диарейным синдромом была достоверно выше, чем доля пациентов с запорами.

Клиническая картина у больных целиакией, ассоциированной с ДСТ, характеризовалась многообразием внекишечной симптоматики, имевшей прямую зависимость от степени тяжести дисплазии (рис. 2). Жалобы



Рисунок 1. Структура висцеральных признаков ДСТ у пациентов с целиакией.

на головную боль, головокружение, психоэмоциональную нестабильность, зябкость конечностей и суставные боли чаще наблюдались у пациентов 3-й группы ($p < 0,05$) и свидетельствовали о повышенной астенизации и низких адаптационных резервах организма. Остальные предъявляемые жалобы пациентов всех трех групп не имели достоверных различий.

Таким образом, частота кишечных и внекишечных жалоб увеличивалась с нарастанием степени тяжести ДСТ, что определяло отрицательное влияние дисплазии на клиническое течение основного заболевания.

При изучении коморбидного статуса определена высокая значимость висцеральных диспластических нарушений в формировании полисистемной патологии. Согласно данным, представленным в табл. 5, с наибольшей частотой выявлялись следующие патологии: гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), функциональное расстройство желчного пузыря и недостаточность питания. Достоверно чаще перечисленные заболевания определялись у пациентов с тяжелой степенью ДСП. Особого внимания заслуживают аномалии желчного пузыря, структура которых была представлена перегибом в области тела — 26 человек (28,9%), перегибом в области шейки — 5 (5,6%) и S-образной формой пузыря, обусловленной двойным изгибом — 17 (18,9%). Представленные данные свидетельствуют о четкой связи наличия аномалий желчного пузыря, как висцерального проявления ДСТ, с функциональным состоянием органа. Так, среди пациентов с легкой степенью дисплазии и деформацией желчного пузыря (46,9%) признаки билиарного сладжа были зарегистрированы в 20% случаев, среди у пациентов со среднетяжелой степенью ДСТ и деформацией желчного пузыря (48,6%) — в 33,3%, а среди пациентов с тяжелой ДСТ и деформацией желчного пузыря (71,4%) — в 66,7%, что имело значимую сопряженность ($p = 0,0002$). Ряд



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

заболеваний других систем органов также достоверно чаще определялся у пациентов с тяжелой степенью ДСТ, в частности, вегетососудистая дистония (ВСД) и ЛОР-патология (атрофический ринит, вазомоторный ринит, хронический тонзиллит). Структура сочетанной патологии всех групп обследованных больных была представлена следующими нозологиями: хронический панкреатит, стоматит,

анемия, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь (МКБ), артериальная гипертензия, бронхиальная астма, заболевания кожи и щитовидной железы, частота которых не превышала 33% и не имела достоверных различий в зависимости от степени тяжести ДСТ. Таким образом, наличие висцерального дефекта СТ создает основу для формирования соответствующей патологии.

Таблица 5
Структура сочетанной патологии у пациентов с целиакией в зависимости от степени ДСТ

Заболевание	Степень ДСТ, %		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
Болезни 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)
Желчнокаменная болезнь	12,5 (3)	27,0	47,6 (1)
Дисфункциональное расстройство желчного пузыря	46,9 (3)	48,6 (3)	66,7 (1, 2)
ГЭРБ	37,5 (3)	29,7 (3)	61,9 (1, 2)

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

Обсуждение

Влияние ДСТ на течение и прогноз заболеваний различных органов и систем неоднократно обсуждалось в литературе, доказана роль в формировании кардиоваскулярной, бронхолегочной, мочеполовой, костно-суставной, эндокринной и кожной патологий [2, 3, 7]. Вклад ДСТ в развитие нарушений со стороны пищеварительного тракта обусловлен включением СТ как в каркас органов, так и в сфинктерный аппарат, что и определяет возникновение функциональных и органических расстройств [13, 16]. Согласно представленным данным, у больных целиакией можно наблюдать все степени проявлений диспластического процесса, но чаще всего у них диагностируется ДСТ средней степени тяжести (41,1%). Клиническое течение ДСТ характеризовалось как внекишечными полисистемными симптомами, свидетельствовавшими о повышенной астенизации организма, так и изменениями со стороны органов ЖКТ, заключающимися в нарушении моторно-эвакуаторной функции и процессов желчевыведения на фоне различных деформаций желчного пузыря. Как и у пациентов с другими группами заболеваний, у больных целиакией индекс коморбидности увеличивался по мере нарастания степени выраженности диспластического процесса; достоверно чаще у больных 3-й группы выявлялась патология сердечно-сосудистой системы и ЛОР-органов.

Наличие ДСТ у пациентов с целиакией отягощает клиническое течение заболевания и служит предиктором неблагоприятного прогноза. Использование комплексного подхода к ведению больных целиакией с применением в клинической практике диагностических критериев ДСТ позволит определить степень выраженности дисплазии и сформировать группы повышенного риска для диспансерного наблюдения.

Заключение

Согласно полученным данным, при целиакии имеет место высокий уровень стигматизации признаков дисэмбриогенеза, частота выявле-

ния которых выше общепопуляционной. Многообразие клинических проявлений и системных нарушений при этом заболевании обусловлено дисплазией соединительнотканых структур, которая является определяющим фактором в развитии моторно-тонической дисфункции ЖКТ. Частота выявления внешних и висцеральных стигм дисэмбриогенеза сопряжена со степенью тяжести ДСТ, клинической симптоматикой и коморбидностью основного заболевания. Выявленные у больных целиакией фены ДСТ относятся к наследственным нарушениям СТ, определяющим функционально-морфологические изменения, которые вносят вклад в неблагоприятный прогноз и течение основного заболевания.

Конфликт интересов

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить. Выражение признательности неприменимо.

ORCID: orcid.org/0000-0002-2726-9996; orcid.org/0000-0001-7606-2556.

Список литературы

1. Аббакумова Л. Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей / Л. Н. Аббакумова. — СПб., 2006. — 36 с.
2. Арсентьев В. Г. Дисплазии соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Арсентьев Вадим Геннадьевич. — СПб., 2012. — 42 с.
3. Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков: учебно-методическое пособие для врачей-интернов и ординаторов / А. Ф. Бабарцева, О. В. Шанова, Т. Е. Бойченко, К. А. Арутюнян, Е. Б. Романцова. — Благовещенск, 2010. — 101 с.
4. Дисплазия соединительной ткани у больных целиакией, как проблема нарушения адаптационных резервов организма. / Е. И. Ткаченко, Л. С. Орешко, Е. А. Соловьева, А. А. Шабанова, М. С. Журавлева // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. — 2015. — № 2 (114). — С. 4–10.
5. Земцовский Э. В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Состояние и перспективы развития представлений о наследственных расстройствах соединительной ткани / Э. В. Земцовский // Дисплазия соединительной ткани. — 2008. — № 1. — С. 5–9.
6. Кадурина Т. И. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. — СПб.: ЭЛБИ, 2009. — 714 с.
7. Курникова И. А. К проблеме влияния дисплазии соединительной ткани на риск

развития патологии желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом / И. А. Курникова, Г. И. Климентьева, И. С. Маслова // Сибирский медицинский журнал. // 2011. — Т. 26, № 3 (2). — С. 71–73.

8. Лялюкова, Е. А. Аномалии панкреатодуоденальной зоны у пациентов с дисплазией соединительной ткани: клинические проявления, тактика ведения пациентов / Е. А. Лялюкова // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — Т. 26, № 3 (2). — С. 74–76.
9. Милковска-Димитрова, Т. Врожденная соединительнотканная малостойкость у децата / Т. Милковска-Димитрова. — София: Медицина и Физкультура, 1987. — 188 с.
10. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 8 (6), прил. 5. — С. 24.
11. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации ВНОК. — 2012. — 78 с.
12. Орешко Л. С. Целиакия взрослых: особенности патогенеза, клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики осложнений: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.47 / Орешко Людмила Саварбековна. — СПб., 2008. — 291 с.
13. 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.
14. Парфенов А. И., Маев И. Г., Баранов А. А., Бакулин И. Г., Орешко Л. С., Сабельникова Е. А., и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых*Принят на 42-й Научной сессии ЦНИИГ // Педиатрия — приложение к журналу Consilium Medicum. — 2016. — № 1. — С. 6–19.
15. Распространенность дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) / Дедова В. О., Доценко Н. Я., Боев С. С., Шехунова И. А., Герасименко Л. В. // Медицина и образование сибиряка // 2011. — № 2 — www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=478.
16. Соловьева Е. А. Клинико-функциональное состояние верхних отделов органов пищеварения у больных целиакией, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.04 / Соловьева Елена Анатольевна. — СПб., 2016. — 22 с.
17. Творогова Т. М., Воробьева А. С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дизэлементоза у детей и подростков // РМЖ. 2012. № 24. С. 1215.
18. Cupfer S. S. Pathophysiology of celiac disease / S. S. Cupfer, B. Jabry // Gastrointestinal endoscopy clinics of North America. — 2012. — Vol. 24 (4). — P. 639–660.
19. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease / S. Husby [et al.] // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. — 2012. — Vol. 54, Issue 1. — P. 136–160.
20. HLA-DQ typing in the diagnostic algorithm of celiac disease / B. Piccini [et al.] // Revista española de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva. — 2012. — Vol. 104, Issue 5. — P. 248–254.
21. World Gastroenterology Organization Global Guidelines Celiac disease (long version). — 2016. — 35 p.

