

На правах рукописи

ЖУРАВЛЕВА Мария Сергеевна

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОРГАНОВ
ПИЩЕВАРЕНИЯ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
С СИНДРОМОМ МАЛЬАБСОРБЦИИ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2014

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук доцент

Орешко Людмила Саварбековна

Официальные оппоненты:

Голофеевский Вячеслав Юрьевич – доктор медицинских наук профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» Министерства обороны РФ, профессор кафедры военно-полевой терапии.

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

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

Защита диссертации состоится «___» _____ 2014 г. в _____ часов на заседании совета Д 212.232.60 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Санкт-Петербургском государственном университете по адресу: 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия, д. 8а, медицинский факультет, актовЫй зал.

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

Автореферат разослан «___» _____ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Напалков А.Н.

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

Синдром мальабсорбции остается одной из актуальных медицинских проблем и представляет собой комплекс клинических проявлений, обусловленных нарушениями полостного, пристеночного и мембранного пищеварения и транспорта в тонкой кишке, приводящими к метаболическим расстройствам. В основе мальабсорбции рассматривают генетически-детерминированные или приобретенные дефекты расщепления и всасывания одного или нескольких ингредиентов и объединяют различные патологические состояния. Наиболее часто встречающимися в клинической практике наследственными заболеваниями, протекающими с синдромом мальабсорбции, являются целиакия и муковисцидоз [Каширская Н.Ю., 2001; Шептулин А.А., 2001; Фролькис А.В., 2003; Рысс Е.С., 2005; Буторова Л.И., 2011].

Целиакия является одним из наиболее распространенных и изученных генетически-детерминированных заболеваний [Rawashdeh M.O. et al., 1996; Gandolfi L. et al., 2000; Sood A. et al., 2001; Shahbazkhani B. et al., 2003; Barada K. et al., 2010]. Распространенность целиакии в Европе составляет примерно 1 %, точные сведения об истинной распространенности заболевания в России отсутствуют [Романенко О.П., Вохмянина Н.В., 2000; Парфенов А.И., 2007; Орешко Л.С., 2008, 2011; Вохмянина Н.В., 2009; Fasano A. et al., 2003; Hoffenberg E.J. et al., 2003; Mäki M. et al., 2003; West J. et al., 2003; Tommassini A. et al., 2004; Dube C. et al., 2005; Zhernakova A., 2009]. Целиакию относят к полигенным аутоиммунным болезням с преимущественным поражением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в ответ на поступление нерасщепленных пептидов злаковых культур. Установлена достоверная связь развития заболевания с двумя аллельными вариантами главного комплекса гистосовместимости DQ2 и DQ8, рецепторы которых образуют более сильную связь с пептидами глиадина, обладающими иммуногенными свойствами [Tosi R. et al., 1983; Аруин Л.И., 1998; Парфенов А.И., 2007; Dicke W.K., 1953].

Другим заболеванием, сопровождающимся синдромом мальабсорбции, является муковисцидоз (кистозный фиброз), патогенетические механизмы которого многофакторны. Моногенное аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, обусловленное мутациями гена муковисцидозного трансмембранного регуляторного белка (МВТР), характеризуется поражением экзокринных желез жизненно важных органов и тяжелым течением. Системные поражения органов пищеварения при муковисцидозе приводят к развитию синдрома мальабсорбции и недостаточности нутриционного статуса [Каширская Н.Ю., 2001; Орлов А.В., Пашкевич А.А., 2012; Schöni M.H., Casaulta-Aebischer C., 2000; Farrell P.M. et al., 2001; Sharma R. et al., 2001; Schechter M.S., 2004; Pedreira C.C. et al., 2005].

Патогенетические механизмы синдрома мальабсорбции многообразны, в условиях генетического дефекта при наследственных заболеваниях

развивается дефицит массы тела, вызывая сложные сопряженные нарушения функций организма и хронизацию патологического процесса [Рысс Е.С., 2005; Буторова Л.И., 2011].

Несмотря на определенный прогресс в изучении механизмов патогенеза целиакии и муковисцидоза, морфофункциональные взаимосвязи различных отделов пищеварительного тракта и нарушения двигательной активности при данной патологии остаются недостаточно изученными. Полагают, что комплексная терапия с учетом выявленных морфофункциональных особенностей органов пищеварения при наследственно-обусловленных заболеваниях будет способствовать регрессии патологического процесса.

Степень разработанности темы исследования

В современной мировой литературе широко освещены вопросы этиопатогенеза, диагностики и лечения наследственных заболеваний с синдромом мальабсорбции [Гембицкая Т.Е., 1987; Желенина Л.А., 1998; Ревна М.О., 2005; 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]. В России и других странах мира накоплен значительный опыт оказания медицинской помощи больным целиакией и муковисцидозом, в то же время совершенствование диагностических и лечебных мероприятий больным целиакией и муковисцидозом продолжается. В настоящее время опубликовано недостаточно сведений, оценивающих двигательную активность различных отделов желудочно-кишечного тракта у больных целиакией и муковисцидозом. Так, в работах А.М. Уголева (1985) и Л.С. Орешко (2008) показано, что системность поражения органов пищеварительной системы и их морфофункциональная взаимосвязь объясняют сочетанную патологию органов пищеварения у больных целиакией. Согласно данным отечественных и зарубежных исследователей, морфофункциональные изменения энтероцитов и подавление экзо- и паракринной секреций желудочно-кишечного тракта (нарушение выработки гастрина, глюкагона, холецистокинина, панкреатического пептида, секретина, мотилина) у больных целиакией и муковисцидозом способствуют нарушению моторно-эвакуаторной деятельности желчевыводящих путей и всего пищеварительного канала [Бельмер С.В., 1990; Пономарева А.П. и др., 2007; Орешко Л.С., 2008; Орешко Л.С., Журавлева М.С. и др., 2012; Weber A.M. et al., 1973; Allen J.M. et al., 1983; Bali A., et al., 1983; Buchan A.M. et al., 1984; Hedsund C. et al., 2012]. В этих условиях представляется актуальным исследование, направленное на выявление и анализ двигательных расстройств желудочно-кишечного тракта, закономерно развивающихся у больных в рамках генетического дефекта и сочетанной патологии органов пищеварения, и совершенствование терапевтической тактики. Изложенное выше определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – усовершенствовать лечебно-диагностические мероприятия у больных наследственными заболеваниями с синдромом мальабсорбции.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Уточнить клинико-лабораторные и морфологические особенности различных отделов органов пищеварения у больных целиакией и муковисцидозом.

2. Определить особенности нутриционного статуса у больных целиакией и муковисцидозом с синдромом мальабсорбции.

3. Провести комплексную оценку особенностей моторно-эвакуаторной функции различных отделов желудочно-кишечного тракта у больных целиакией и муковисцидозом.

4. Установить влияние морфофункционального состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта на двигательную активность различных отделов пищеварительного тракта у больных наследственно-обусловленными заболеваниями.

5. Обосновать подходы к патогенетической терапии наследственно-обусловленных заболеваний с синдромом мальабсорбции, включающие коррекцию моторно-эвакуаторных нарушений желудочно-кишечного тракта.

Научная новизна

Получены данные о влиянии моторно-эвакуаторных нарушений пищеварительного тракта в развитие синдрома мальабсорбции при наследственно-обусловленных заболеваниях в виде дискинетических расстройств желудка, тонкой кишки по гипертоническому типу и гипотоническому типу, деятельности сфинктеров в препрандиальный и постпрандиальный периоды. Установлено влияние функционального состояния желудка и билиарной системы (желчного пузыря) на двигательную активность пищеварительного тракта. Выявлена взаимосвязь двигательных нарушений пищеварительного тракта и гистоморфологических показателей слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, характера питания у больных целиакией, а также показателей нутриционного статуса и вентиляционной функции легких у больных муковисцидозом.

Теоретическая значимость

В данном научном исследовании проведена комплексная оценка моторно-эвакуаторной функции различных отделов желудочно-кишечного тракта у больных целиакией и муковисцидозом, выявлены морфофункциональные взаимосвязи органов пищеварительной системы, что расширяет представление о механизмах развития синдрома мальабсорбции у больных целиакией и муковисцидозом, и создает возможности для совершенствования патогенетической терапии пациентов.

Практическая значимость работы

1. Установлено, что в клинической практике для повышения эффективности терапевтических мероприятий у больных целиакией и муковисцидозом необходимо проводить исследование моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта.

2. Показана необходимость мониторинга нутриционного статуса у больных целиакией и муковисцидозом с помощью антропометрии и

биоимпедансометрии, что позволяет оптимизировать лечебные мероприятия данной категории больных.

3. Разработана лечебно-профилактическая тактика с использованием препарата прокинетического действия для устранения патогенетических нарушений двигательной активности желудочно-кишечного тракта.

Методология и методы исследования

Концептуальной теоретической основой исследования послужили работы отечественных и зарубежных ученых, посвященные вопросам этиологии, патогенеза и диагностики целиакии и муковисцидоза, современным лечебным мероприятиям у больных целиакией и муковисцидозом [Гембицкая Т.Е., 1987; Желенина Л.А., 1998; Ревнова М.О., 2005; 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 и статистические методы. При оценке нутриционного статуса пациентов применялись методы исследования, указанные в приказе Министерства здравоохранения РФ от 05 августа 2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» (с изменениями на 26 апреля 2006 года). Для диагностики нарушений двигательной активности различных отделов пищеварительного тракта у больных целиакией и муковисцидозом применена периферическая электрогастроэнтерография.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наследственные формы заболеваний, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции, характеризуются функциональными нарушениями моторно-эвакуаторной деятельности различных отделов желудочно-кишечного тракта.
2. Нарушения двигательной активности желудочно-кишечного тракта выступают патогенетическим фактором развития синдрома мальабсорбции при наследственных заболеваниях (целиакии и муковисцидозе).
3. Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта связаны с изменением секреторной активности желудка, линейными и морфофункциональными показателями слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и нарушением аглютеновой диеты.
4. Развитие нутриционной недостаточности неблагоприятно влияет на функциональные показатели и течение патологического процесса у больных наследственно-обусловленными заболеваниями.
5. При выборе терапии применительно к больным наследственными заболеваниями необходимо оценивать секреторную активность желудка, моторно-эвакуаторную функцию верхних отделов (желудка, двенадцатиперстной кишки) и билиарного тракта.

Степень достоверности и апробация результатов работы

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 ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова (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:

- 11-м Съезде Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2011);
- 13-м, 15-ом Международных Славяно-Балтийских научных форумах «Санкт-Петербург – Гастро-2011», «Санкт-Петербург – Гастро-2013» (Санкт-Петербург, 2011, 2013);
- ежегодной конференции «Муковисцидоз. Актуальные вопросы организации помощи» (Санкт-Петербург, 2011);
- 9-й Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии (Санкт-Петербург, 2012);
- 7-м Российском научном форуме «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии» (Санкт-Петербург, 2012);
- 5-м Санкт-Петербургском научно-медицинском форуме «Врач – Провизор – Пациент – 2013» «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики функциональных и хронических заболеваний кишечника» (Санкт-Петербург, 2013);
- III Всероссийской конференции с международным участием «Профилактическая медицина – 2013» (Санкт-Петербург, 2013).

Внедрение

Результаты исследования, проведенного по теме диссертации, внедрены в практическую деятельность СПб ГБУЗ «Городская больница № 9», СПб ГБУЗ «Городской гериатрический медико-социальный центр», в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО СЗГМУ имени И.И. Мечникова. Изданы методические рекомендации «Комплексная терапия целиакии» (утв. 06.05.2010 г. Комитетом по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга), «Современные подходы к терапии генетических заболеваний органов пищеварения» (утв. 22.11.2010 г. Комитетом по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга).

Личный вклад автора

Личное участие автора в получении научных результатов, излагаемых в диссертации, осуществлялось на всех этапах работы. Автор непосредственно участвовал в отборе пациентов, их клиническом и лабораторно-

инструментальном обследовании, первичной обработке полученного материала, его систематизации, статистической обработке и анализе результатов. Доля участия автора в накоплении информации – 80%, в обработке результатов – 100%.

Публикации. По материалам исследования опубликовано 29 научных работ, в том числе 5 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, одной главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, 2 приложений. Библиографический список содержит 284 источника, из них 103 отечественный и 181 зарубежный. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 21 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 2 группы пациентов с генетически-детерминированными заболеваниями органов пищеварения, из них 67 пациентов с целиакией и 19 пациентов с муковисцидозом, которые находились на стационарном и амбулаторном лечении в отделении гастроэнтерологии и отделении общей терапии больницы имени Петра Великого в период с 2009 по 2013 год.

Критериями включения в исследование являлись: подписанное информированное согласие; пациенты с верифицированным диагнозом «целиакия» или пациенты с верифицированным диагнозом «муковисцидоз» старше 18 лет.

Диагноз «целиакия» устанавливали на основании клинико-анамнестических данных, гистоморфологических изменений биопсийного материала, генетического исследования крови – HLA-DQ2 и HLA-DQ8, повышения диагностических титров специфических антител – АГА, АЭМА, АТТГ. Среди больных целиакией мужчин было 27 (40,3 %), женщин – 40 (59,7 %). Средний возраст больных целиакией составил $31,6 \pm 11,5$ лет (от 18 до 60 лет). Диагноз «муковисцидоз» устанавливали на основании клинико-анамнестических данных, трехкратного положительного потового теста и идентификации мутаций гена МВТР. Среди больных муковисцидозом мужчин было 9 (47,36 %), женщин – 10 (52,63 %). Средний возраст больных муковисцидозом составил $29,1 \pm 9,8$ лет (от 18 до 55 лет).

При обследовании пациентов с целиакией и муковисцидозом использовались современные клинические (сбор жалоб, анамнеза, осмотр), лабораторные (клинический анализ крови, копрограмма, биохимический анализ крови, генетическое исследование крови) и инструментальные (ФГДС, УЗИ органов брюшной полости, биоимпедансометрия, периферическая электрогастроэнтерография) методы исследования.

Антропометрическое исследование включало измерение роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности плеча (ОП) и толщины 4-х кожно-жировых складок (над трицепсом – КЖСТ, бицепсом, углом лопатки, в паховой области) с помощью калипера.

Генетические исследования проводились методом полимеразной цепной реакции. У больных целиакией идентифицировали аллели локусов DQA1 и DQB1 с помощью тест-реагентов НПФ «ДНК-Технология» (Москва). У больных муковисцидозом выявляли мутацию delF508 в гомозиготном или гетерозиготном положении delF508/delF508, delF508/R334W, delF508/ -, N1303K/2143 del T.

Биоимпедансометрию осуществляли с помощью анализатора структуры тела и параметров гемодинамики фирмы ДИАМАНТ-АИСТ (г. Санкт-Петербург). *Фиброгастродуоденоскопия* (ФГДС) проводилась для оценки состояния слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) с помощью гибкого эндоскопа фирмы «Olympus» модели GIF-Q-160 (Япония). При эндоскопическом исследовании выполнялась прицельная биопсия слизистой оболочки ретробульбарного отдела ДПК и слизистой оболочки антрального отдела желудка на уреазную активность *Helicobacter pylori* (Н.р.). Проводилась хромогастроскопия с раствором конго красного красителя. Выраженность хронического дуоденита определяли по классификации R. Whitehead (1990), о степени активности течения хронического дуоденита судили по наличию и степени выраженности расстройств кровообращения и инфильтрации эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки полиморфноядерными лейкоцитами [Коноров М.Р. и др., 2003]. При морфометрическом исследовании согласно классификации M.N. Marsh (1992) изучались линейные и морфофункциональные показатели слизистой оболочки ДПК. *Ультрасонографическое исследование* (УЗИ) проводили на аппарате «Sonoline Prima LC» фирмы «Сименс» (Германия) по стандартной методике [Мухарлямов Н.М., 1987]. *Исследование функции внешнего дыхания и компьютерная томография органов грудной клетки* с целью изучения структурного и функционального состояния бронхолегочной системы выполнено больным муковисцидозом в лаборатории НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с помощью спирографа Master Screen (фирма Erich Jager, Германия) и компьютерного томографа. *Периферическая электрогастроэнтерография* (ПЭГЭГ) выполнена с помощью прибора гастроэнтеромонитора ГЭМ-01 «Гастроскан-ГЭМ» (НПП «Исток-Система», г. Фрязино), программы «Гастроскан-ГЭМ» версия 4.09.

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., Лиф-

ляндский 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 γ_s – критерия Спирмена. Данные исследования были подвергнуты обработке на ПК с использованием стандартного пакета программ «STATISTICA» v. 6.1 [Гельман В.Я., 2009]. Критический уровень значимости (p) нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Клинико-лабораторная характеристика обследованных

Манифестация целиакии в детском возрасте наблюдалась у 34 (50,8 %) пациентов, в возрасте от 18 до 29 лет – у 11 (16,4 %) больных, в возрасте от 30 до 39 лет – у 12 (17,9 %), в возрасте от 40 до 49 лет – у 6 (8,9 %), в возрасте от 50 до 59 лет – у 4 (6,0 %) пациентов. В зависимости от клинического течения заболевания были выделены варианты: с преобладанием диареи – 37 (55,2 %) пациентов; с преобладанием запоров – 19 (28,4 %); с преобладанием внекишечных проявлений без гастроэнтерологических симптомов – 9 (13,4 %) больных; с бессимптомным течением – 2 (3,0 %) пациента. В зависимости от приверженности аглютеновой диете пациенты распределялись на соблюдающих диету – 45 (67,2 %) человек и не придерживающихся диеты – 22 (32,8 %) пациента. По продолжительности соблюдения аглютеновой диеты пациенты распределялись на соблюдающих более 1 года – 31 (46,2 %) человек; менее 1 года – 14 (21 %) пациентов.

Анализ субъективного обследования показал, что больные целиакией предъявляли разнообразные жалобы гастроинтестинального и внегастроинтестинального характера. К гастроинтестинальным относились жалобы, обусловленные желудочной и кишечной диспепсией: боли в собственно эпигастральной области (35,8 %); тошнота (11,9 %); отрыжка воздухом (32,8 %), горечью (6,0 %), съеденной пищей (6,0 %); изжога (17,9 %); абдоминальные боли разной локализации (в околопупочной области – 25,4%, внизу живота и в подвздошных областях – 13,4%, в правом подреберье – 11,9 %, в левом подреберье – 9,0 %); диарея (50,7 %), запоры (22,4 %) с изменением консистенции и формы стула различных типов согласно Бристольской шкале (1, 2, 3, 5, 6); вздутие (64,2 %) и урчание живота (56,7 %). Внегастроинтестинальные симптомы проявлялись болями в костях

и артралгиями (17,9 %), кожными высыпаниями (22,4 %), зудом (6,0 %), выпадением волос (25,4 %), алопецией (1,5 %). Астеновегетативная симптоматика сопровождалась повышенной утомляемостью (50,7 %) и раздражительностью (35,8 %) и рассматривалась как неспецифическое проявление синдрома мальабсорбции и метаболических изменений [Уголев А.М., 1967; Успенская И.Д., 2007; Орешко Л.С., 2008].

Клиническая картина муковисцидоза характеризовалась поражением бронхолегочной системы, верхних дыхательных путей и органов пищеварения. По клиническому течению заболевания легочная форма диагностирована у 5 (26,3 %) пациентов и смешанная форма (с поражением дыхательной системы, органов пищеварения) – у 14 (73,7 %) пациентов. Течение муковисцидоза сопровождалось постоянным кашлем с мокротой различного характера (100 %), одышкой (47,4 %) и сердцебиением (26,3 %) при физической нагрузке, повышением температуры тела до фебрильных цифр (84,2 %). К гастроинтестинальным жалобам отнесены отрыжка (73,3 %), изжога (36,8 %), абдоминальные боли (в эпигастрии – 47,4 %, в правом подреберье – 26,3 %, в околопупочной области – 15,8 %), диарея (52,6 %), констипации (26,3 %) с изменением консистенции и формы кала 1, 2, 3, 5 и 6 типов, вздутие и урчание живота (42,1 %). Жалобы на общую слабость и повышенную утомляемость, снижение работоспособности, снижение аппетита наблюдались у большинства пациентов, были обусловлены эндогенной интоксикацией и относились к проявлениям астеновегетативного синдрома [Гембицкая Т.Е., 1987; Успенская И.Д., 2007].

Нутриционный статус больных целиакией характеризовался нормальными значениями ИМТ у 41 (61,2%) больного, у 18 (26,8%) пациентов ИМТ имел низкие значения (менее 19,0), у 8 (12,0%) пациентов ИМТ варьировал от 25,0 – 30,0 и выше. Особенности нутриционного статуса больных целиакией явились признаки недостаточности питания по типу алиментарного маразма: низкие значения КЖСТ (41,8%), ОП (46,3%), ЖМ (26,8 %), БЖМ (65,7 %). У 14 (73,7 %) пациентов с муковисцидозом ИМТ соответствовал нормальным значениям, у 4 (21,0 %) – ниже нормы, и лишь у одного (5,3 %) пациента – выше нормы. Особенности нутриционного статуса больных муковисцидозом явились признаки недостаточности питания по типу алиментарного маразма: низкие значения ИМТ (21,1 %), КЖСТ (42,1 %), ОП (68,4 %), ЖМ (21,1 %), БЖМ (63,2 %).

Результаты лабораторных исследований крови в группах обследованных показали, что общими признаками синдрома мальабсорбции явились гипохромная анемия, снижение уровня железа и общего кальция сыворотки крови, снижение уровня общего белка. Повышение общего и конъюгированного билирубина сыворотки крови у больных целиакией и муковисцидозом свидетельствовало о вовлечении в патологический процесс гепатобилиарной системы. Признаки воспалительных изменений (увеличение СОЭ и умеренный лейкоцитоз до $11,6 \cdot 10^9/\text{л}$, повышение процентного отношения гамма-глобулинов и уровня фибриногена) наблюдались у больных муковисцидозом. Повышение уровня гемоглобина у 7 пациентов с

муковисцидозом расценивалось как признак компенсаторной реакции на дыхательную недостаточность.

По результатам копрологического исследования у обследованных с разными нозологическими формами выявлены признаки нарушения переваривания пищевых структур с различными типами: энтеральным (креаторея, стеаторея, амилорея), пилородуоденальным (креаторея) и цекальным (неперевариваемая растительная клетчатка и йодофильная флора).

Результаты инструментальных исследований

Результаты ФГДС. У обследованных эндоскопическая картина характеризовалась признаками воспаления слизистой оболочки желудка и ДПК, функциональными нарушениями – недостаточностью нижнего пищеводного и пилорического жомов на фоне повышенной кислотопродукции желудка и инфицированности Н.р.. Макроскопические признаки атрофии наблюдались только у больных целиакией. У 66 (98,5 %) больных целиакией выявлены гиперемия и отек слизистой оболочки желудка и у 100 % – слизистой оболочки ДПК. У 15 (22,4 %) пациентов выявлены макроскопические признаки атрофии антрального отдела желудка и у 27 (40,3 %) – признаки субатрофии ДПК, у 10 (14,5 %) – признаки эрозивного бульбита на фоне рубцовой деформация луковицы ДПК. У 40 (59,7 %) больных выявлены неполное смыкание кардиального жома, у 9 (13,4 %) – признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, у 11 (16,4 %) – признаки эзофагита. У 11 (16,4 %) пациентов наблюдались признаки ДГР. Признаки гиперхлоргидрии выявлены у 75 % пациентов с целиакией, у 25 % – нормохлоргидрия. У большинства (90,9 %) больных целиакией диагностировано инфицирование Н.р. слизистой оболочки желудка. У 100 % больных муковисцидозом выявлены гиперемия и отек слизистой оболочки желудка и ДПК. Признаки эрозивного бульбита наблюдались у 4 (21,1 %) пациентов. У 15 (78,9 %) пациентов с муковисцидозом выявлены признаки недостаточности нижнего пищеводного сфинктера, у 4 (21,1 %) – признаки скользящей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, у 4 (21,1 %) пациентов – признаки эзофагита. У 3 (15,8 %) больных выявлены признаки ДГР. У 16 (84,2 %) пациентов выявлена гиперхлоргидрия, у 3 (15,8 %) – нормохлоргидрия. Несмотря на длительную антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия, у 100 % больных муковисцидозом обнаружена инфицированность Н.р. слизистой оболочки желудка.

Результаты гистологического и морфометрического исследований

При гистологическом исследовании у всех больных целиакией и муковисцидозом выявлены фиброз, отек и воспалительно-клеточная инфильтрация слизистой оболочки ДПК разной степени выраженности, свидетельствующие о воспалительных изменениях. У 7 (10,4 %) больных целиакией выявлено эрозивное поражение слизистой оболочки ДПК, которое указывало на высокую степень активности дуоденита. Следует отметить, что

у больных муковисцидозом признаки эрозирования слизистой оболочки ДПК не наблюдались. Согласно классификациям хронического дуоденита по R. Whitehead (1990) и М.Р. Конореву (2003), гистологические изменения соответствовали слабой, средней и высокой степеням выраженности и активности (таблица 1).

Т а б л и ц а 1 – Распределение больных целиакией и муковисцидозом в зависимости от степени выраженности и активности хронического дуоденита

Степень	Выраженность хронического дуоденита				Активность хронического дуоденита			
	больные целиакией (n=67)		больные муковисцидозом (n=14)		больные целиакией (n=67)		больные муковисцидозом (n=14)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Слабая	13	19,4	6	42,8	23	34,3	7	50,0
Умеренная	32	47,8	6	42,8,0	23	34,3	5	35,7
Высокая	22	32,8	2	14,3	21	31,3	2	14,3
Всего	67	100,0	14	100,0	67	100,0	14	100,0

Клеточный инфильтрат слизистой оболочки ДПК у обследованных был представлен эозинофилами, нейтрофилами и лимфоцитами.

Согласно классификации M.N. Marsh (1992), у больных целиакией диагностированы все стадии гистоморфологических изменений слизистой оболочки ДПК, причем среди пациентов, соблюдавших аглютеновую диету, у 40 (59,7 %) больных наблюдали инфильтративную стадию и у 5 (7,4 %) – гиперпластическую стадию. Среди пациентов, не соблюдающих эту диету, у 19 (28,4%) человек диагностировалась деструктивная стадия и у 3 (4,5 %) – гиперпластическая стадия. Структурных изменений слизистой оболочки ДПК, характерных для перестройки слизистой оболочки согласно стадиям M.N. Marsh, у больных муковисцидозом не определялось. Однако обращало на себя внимание у 5 больных, имеющих в клинической картине констипации, очаговое скопление слизи на поверхности биоптата и увеличение количества бокаловидных клеток в слизистой оболочке и бруннеровых желез в подслизистом слое.

Результаты ультрасонографического исследования органов брюшной полости

У больных целиакией наиболее частыми УЗИ-признаками явились деформация и перегибы желчного пузыря у 43 (64,2 %) больных, диффузные изменения поджелудочной железы встречались у 15 (22,4 %) пациентов. Признаки повышенной эхогенности печени встречались у 5 (7,5 %) больных, конкременты и «билиарный сладж» желчного пузыря обнаружены у 5 (7,5 %) пациентов. У больных муковисцидозом выявлены признаки патологии поджелудочной железы: у 17 (89,5 %) пациентов – повышение эхогенности поджелудочной железы, у 2-х (10,5 %) – киста в теле поджелудочной железы, у одного (5,3 %) – мелкие кисты поджелудочной железы. У 10 (52,6 %) –

пациентов выявлены повышение эхогенности и увеличение размеров печени, которые расценивались как признаки жирового гепатоза. У 9 (47,4 %) пациентов обнаружены признаки спленомегалии, из них у 4 (21,1 %) – расширение воротной вены, свидетельствующие о развитии цирротического процесса печени. У 6 (31,6 %) больных выявлена деформация желчного пузыря, у 4 (21,1%) – камни и «билиарный сладж» в желчном пузыре, у 2 (10,5 %) – нефункционирующий желчный пузырь.

Оценка моторно-эвакуаторной деятельности различных отделов желудочно-кишечного тракта обследованных

В процессе изучения сократительной деятельности пищеварительного тракта с учетом относительной электрической активности (P_i/P_s), характеризующей тонус каждого отдела, коэффициента ритмичности (K_{ritm}), отражающего пропульсивность сокращений, и коэффициента соотношения (P_i/P_{i+1}), означающего координированность сокращений соседних отделов, было выявлено, что биоэлектрические показатели больных целиакией имели достоверные различия при сравнении с таковыми показателями группы здоровых (таблица 2). Выявленные дискинетические расстройства по гипертоническому типу характеризовались неэффективной пропульсивностью гастродуоденальной зоны. В нижних отделах пищеварительного тракта отмечалось снижение ритмичности сокращений, что расценивалось как дискинетические расстройства по гипокинетическому типу со снижением пропульсивной способности.

Т а б л и ц а 2 – Показатели электрической активности отделов желудочно-кишечного тракта здоровых обследованных и больных целиакией натошак ($M \pm \sigma$)

Отдел ЖКТ	Биоэлектрические показатели	Здоровые обследованные (N=112)	Больные целиакией (N=67)
Желудок	P_i/P_s , %	22,4±11,2	27,23±5,9*
	K_{ritm} , ед.	4,85±2,1	8,32±5,98*
	P_i/P_{i+1} желудок/ДПК	10,4±5,7	17,86±10,81*
ДПК	P_i/P_s , %	2,1±1,2	2,66±1,57*
	K_{ritm} , ед.	0,9±0,5	1,80±1,59*
	P_i/P_{i+1} ДПК/тощая	0,6±0,3	0,74±0,25*
Тощая кишка	P_i/P_s , %	3,35±1,65	3,97±2,11*
	K_{ritm} , ед.	3,43±1,5	2,83±1,48*
	P_i/P_{i+1} тощая/подвздошная	0,4±0,2	0,39±0,12
Подвздошная кишка	P_i/P_s , %	8,08±4,01	10,71±4,37*
	K_{ritm} , ед.	4,99±2,5	4,39±2,12
	P_i/P_{i+1} подвздошная/толстая	0,13±0,08	0,25±0,18*
Толстая кишка	P_i/P_s , %	64,04±32,01	55,04±9,69*
	K_{ritm} , ед.	22,85±9,8	14,43±6,97*

Примечание. * – различия с соответствующим показателем группы здоровых пациентов значимы при $p \leq 0,05$

Как видно из рисунка 1, биоэлектрические показатели верхних отделов пищеварительного тракта изменялись в обе фазы. Повышение P_i/P_s на частотах желудка и ДПК натощак свидетельствовало об избыточной сократительной активности и гипертонусе желудка и ДПК и рассматривалось как дискинетические расстройства по гипертоническому типу. После пищевой стимуляции наблюдалось снижение P_i/P_s , $Kritm$ и повышение P_i/P_{i+1} желудок/ДПК, которые свидетельствовали о дискинетических расстройствах желудка и ДПК по гипотоническому типу и нарушении эвакуаторной функции желудка. Повышенные показатели P_i/P_{i+1} желудок/ДПК рассматривались как косвенные критерии ГЭР. Со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта наблюдалось снижение значений P_i/P_s и $Kritm$ на частотах тощей, подвздошной и толстой кишки и повышение значений P_i/P_{i+1} подвздошная/толстая кишка в постпрандиальную фазу. Указанные изменения расценивались нами как физиологическое явление, обеспечивающее рефлекторное согласование сокращений перистальтической волны с ее констриктивным и дилатационным компонентом. Повышение P_i/P_{i+1} подвздошная/толстая кишка явилось критерием дискинезии подвздошной кишки по гипертоническому типу с неэффективной пропульсивностью подвздошной кишки.

В зависимости от условно принятого повышения или понижения P_i/P_s , $Kritm$, A_i относительно базальных значений были получены различные ответы желудка на стандартную пищевую стимуляцию: нормальный ответ желудка у 25,6 % пациентов, которые были строго привержены к аглютенному питанию в течение длительного периода; у 22,8 % пациентов – 1-й тип («раздраженный желудок»); у 13,4 % – 2-й тип («ленивый желудок»); у 32,8 % – 3-й тип ответа желудка («астеничный желудок») [Рачкова Н.С., Хавкин А.И., 2007].

По данным вейвлет-анализа диагностированы признаки ГЭР (58,2 % натощак и 56,7 % после приема пищи) и ДГР (23,9 % натощак и 16,4 % после приема пищи). Частота ГЭР до и после приема пищи не имела достоверных различий, в то время как ДГР устранялись во вторую фазу. Пищевая стимуляция при ДГР оказывала положительное терапевтическое действие.

У больных муковисцидозом показатели электрической активности P_i/P_s , $Kritm$, P_i/P_{i+1} гастродуоденального комплекса натощак варьировали от нормальных до повышенных значений (рисунок 2). Повышенные значения показателей биоэлектрической активности (P_i/P_s , $Kritm$, P_i/P_{i+1}) желудка и ДПК свидетельствовали об избыточной активности тонических и перистальтических сокращений. Имеющееся нарушение моторики гастродуоденального комплекса, рассматриваемое как дискинетическое расстройство по гипертоническому типу, способствует повышению давления в желудке и развитию ГЭР. Двигательная активность нижних отделов кишечника натощак характеризовалась как повышением показателей, так и их понижением. Препрандиальное повышение $Kritm$ толстой кишки имело диагностическое значение, и было зарегистрировано у 5 пациентов с констипациями.

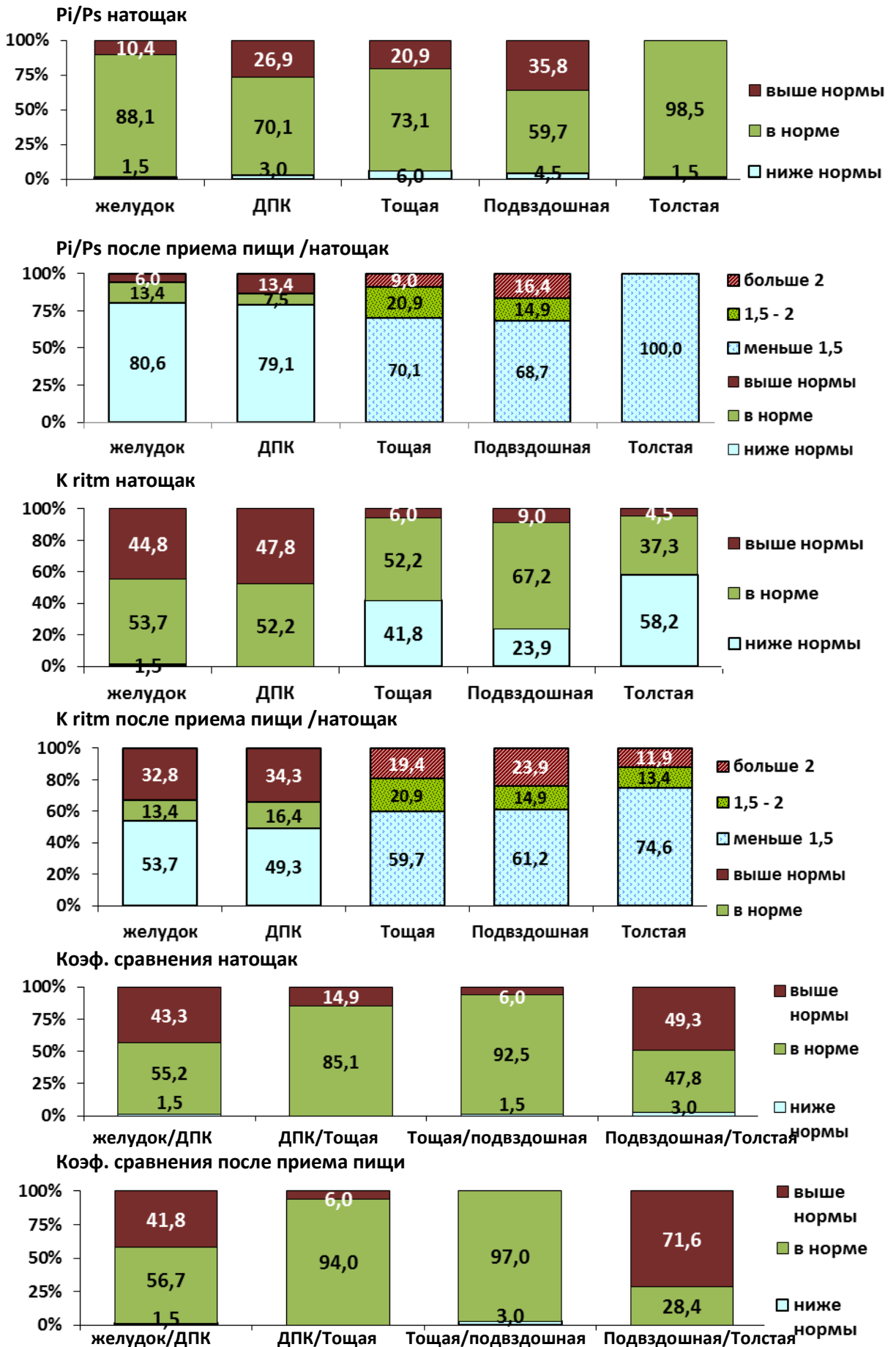


Рисунок 1 – Распределение больных целиакией в зависимости от значений биоэлектрических показателей различных отделов ЖКТ натощак и после приема пищи

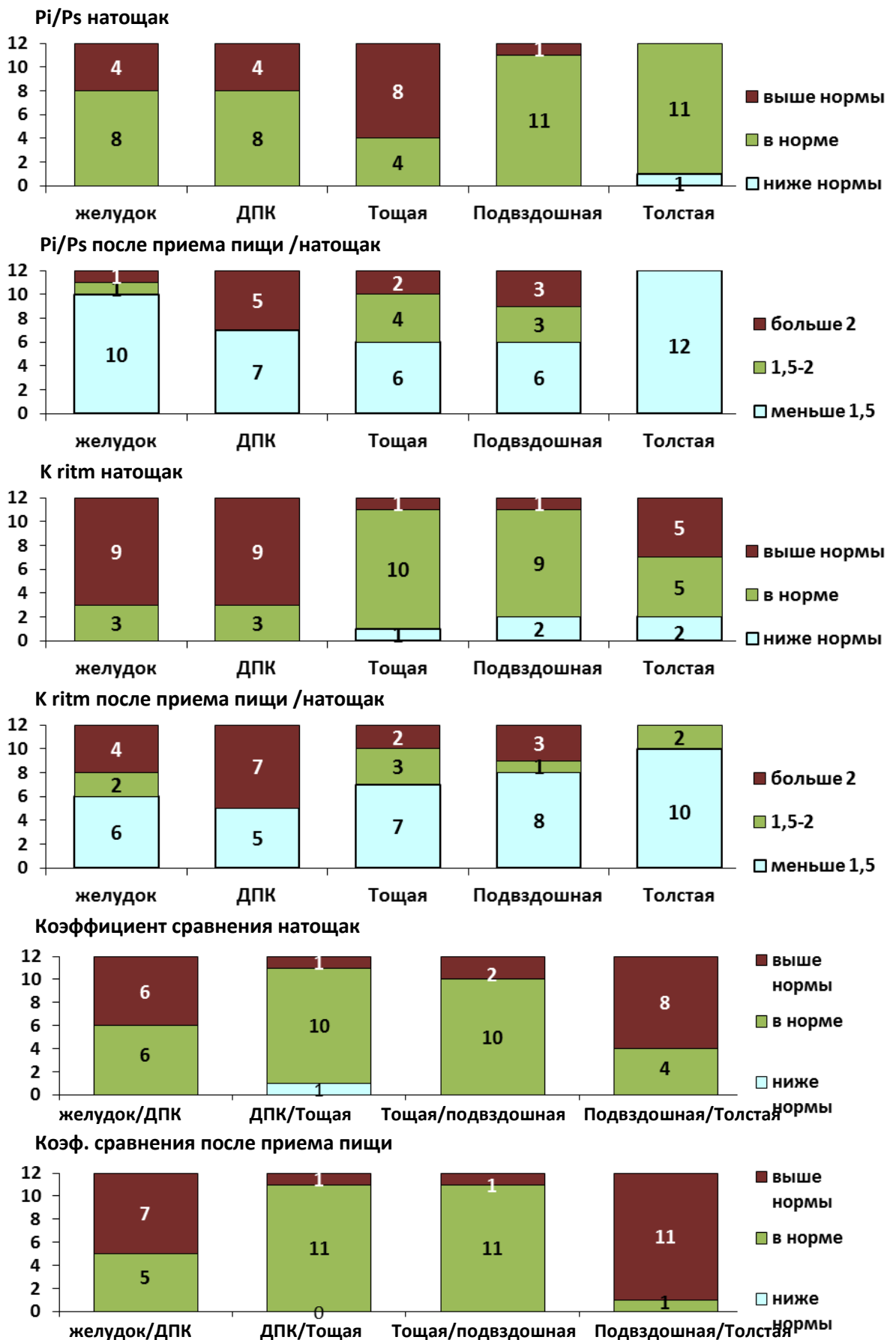


Рисунок 2 – Распределение больных муковисцидозом в зависимости от значений биоэлектрических показателей различных отделов ЖКТ натощак и после приема пищи

Согласно классификации основных типов ответов желудка, у пациентов с муковисцидозом наблюдались следующие типы: 1-й тип («раздраженный желудок») у 1 пациента; 2-й тип («ленивый желудок») – у 7 пациентов, 3-й тип («астеничный желудок») – у 4 пациентов. В постпрандиальный период двигательная активность нижних отделов пищеварительного тракта характеризовалась снижением P_i/P_s и $Kritm$, повышением P_i/P_{i+1} подвздошная/толстая кишка, такое обстоятельство обусловлено процессом формирования дилатационного компонента постпрандиальной перистальтической волны и ослаблением рефлекторного влияния верхних отделов ЖКТ.

Частота патологических ответов желудка и двенадцатиперстной кишки на пищевую стимуляцию была выше у больных с верифицированными признаками недостаточности питания при сравнении с таковой больных, у которых показатели нутриционного статуса соответствовали нормальным значениям. Таким образом, имеющиеся нарушения моторно-эвакуаторной деятельности верхних отделов пищеварительного тракта способствовали развитию синдрома мальабсорбции.

По результатам вейвлет-анализа диагностированы признаки ГЭР (у 9 пациентов натощак и у 4-х пациентов после пищевой стимуляции) и ДГР (у 6 пациентов натощак и 4 после пищевой стимуляции).

Функциональные взаимосвязи показателей исследования

При сопоставлении показателей P_i , $Kritm$ и A_i желудка и его секреторной функции нами установлено, что значения P_i , $Kritm$ и A_i желудка были ниже в группе пациентов с гиперхлоргидрией, чем таковые показатели у пациентов с нормохлоргидрией ($p < 0,05$). Низкая перистальтическая деятельность у этих пациентов в условиях избыточной продукции соляной кислоты обусловлена рефлекторным подавлением антродуоденального регулирующего механизма [Горшков В.А., 2005]. При сравнительном анализе постпрандиальной реакции желудка у больных целиакией с нормальной и повышенной секреторной функцией желудка значимых различий не выявлено.

При изучении взаимосвязи показателей моторики ДПК и стадий гистоморфологических изменений слизистой оболочки ДПК было установлено, что значения P_i/P_s ДПК оказались ниже у пациентов с деструктивной стадией, чем таковые (P_i/P_s) у больных с инфильтративной стадией ($p = 0,012$).

При изучении эффективности влияния аглютеновой диеты на двигательную активность пищеварительного тракта выявлено, что у больных, соблюдающих аглютеновую диету, базальные значения показателей $Kritm$ ДПК ($1,50 [1,17; 1,86]^1$) и подвздошной кишки ($3,60 [2,90; 5,65]^1$) были выше ($p < 0,05$), чем у пациентов без аглютенового рациона питания (ДПК – $1,17 [1,03; 1,44]^1$; подвздошная кишка – $2,73 [2,20; 3,87]^1$). Следует обратить вни-

¹ Данные представлены медианой (первое число), в квадратных скобках указаны нижний и верхний квартили.

мание, что при пищевой стимуляции показатели электрической активности (Kritm) снижались по сравнению с базальными значениями таковых показателей. В условиях генетической несостоятельности кишечных дипептидаз и нарушения гидролиза продуктов, содержащих глютен, образующиеся пептиды глютена вызывают иммунное воспаление слизистой оболочки тонкой кишки, приводят к дисбиотическим расстройствам и влияют на функциональное состояние пищеварительного тракта [Крумс Л.М., 1989; Бельмер С.В., 1990; Парфенов А.И., 2007; Орешко Л.С., 2008].

При оценке постпрандиального ответа ДПК в зависимости от наличия УЗИ-признаков изменений желчного пузыря было выявлено, что у 74,4 % пациентов с целиакией, имеющих УЗИ-признаки деформации и перегибов желчного пузыря, регистрировали патологический (избыточный, недостаточный или неадекватный) ответ ДПК, в то время как у 58,3 % больных, не имеющих УЗИ-признаки наблюдался нормальный адекватный ответ (рисунок 3). По данным вейвлет-анализа у пациентов, имеющих дисфункциональные расстройства билиарного тракта, регистрировались ДГР в обе фазы исследования, что диктовало необходимость включения в лечебные мероприятия препаратов, направленных на нормализацию моторики и улучшение функции желчного пузыря и желчеотделения.

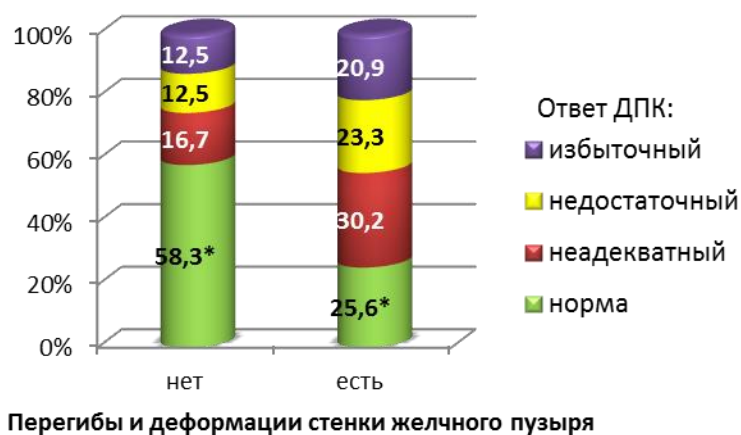


Рисунок 3 – Ответ двенадцатиперстной кишки на пищевую стимуляцию при наличии или отсутствии перегибов и деформации желчного пузыря (* – $p < 0,01$)

У больных муковисцидозом при изучении взаимосвязи нутриционного статуса и вентиляционной функции легких была установлена прямая корреляционная связь между показателями антропометрии и биоимпедансометрии – ИМТ, ОП, БЖМ и объемом форсированного выхода за первую секунду (ОФВ₁): чем ниже были значения нутриционных показателей у обследованных, тем ниже оказались значения ОФВ₁ (рисунок 4). Значения ИМТ и ОП ниже нормы и дефицит БЖМ можно рассматривать как клинические критерии неблагоприятного течения заболевания.

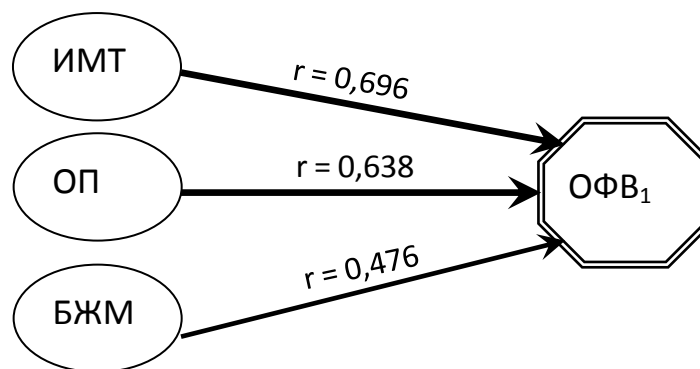


Рисунок 4 – Корреляционные связи показателей нутриционного статуса и ОФВ₁ у больных муковисцидозом

Совершенствование лечебных мероприятий

Диетотерапия является важным компонентом в лечении больных целиакией, но несмотря на приверженность диете, не всегда удается добиться клинической ремиссии. Эффективность использования препарата прокинетики действия итроприда гидрохлорида была изучена у 10 больных, имеющих нарушения моторно-эвакуаторной деятельности ЖКТ. Критерием выбора препарата явилось отсутствие глютена в составе и фармакологические свойства, обеспечивающие влияние на парасимпатическую систему за счет антагонизма с допаминовыми рецепторами и ингибирования активности ацетилхолинэстеразы. После 14-дневного курса терапии препаратом прокинетики действия у больных наблюдалась достоверная регрессия гастроинтестинальных клинических проявлений: уменьшились симптомы желудочной и кишечной диспепсии, пациенты с запорами отмечали положительную динамику к окончанию курса ($p < 0,05$).

Объективной оценкой положительного влияния проводимой терапии явились результаты ПЭГЭГ. Интегральным показателем, отражающим изменения величин P_i/P_s , $Kritm$, P_i/P_{i+1} , чувствительным к влиянию фармакотерапии, оказался ответ желудка и ДПК. После курса терапии наблюдалась нормализация постпрандиальной реакции желудка и ДПК (рисунок 5). Установленное значимое ($p < 0,05$) снижение $Kritm$ желудка (до терапии – 12,5 [11,9; 13,9] натошак и 16,6 [15,4; 19,2] после пищевой стимуляции; после терапии – 6,7 [4,73; 8,01] натошак и 8,35 [7,6; 9,02] после пищевой стимуляции) и коэффициента соотношения P_i/P_{i+1} желудок/ДПК после пищевой стимуляции (до терапии – 22,2 [15; 29,3], после терапии – 15,35 [14,2; 23,7]) относительно их исходного уровня после терапии считалось положительной динамикой. Повышение показателя $Kritm$ тощей и толстой кишки и снижение P_i/P_{i+1} подвздошная/толстая кишка на фоне проводимой терапии свидетельствовали об увеличении сократительной способности кишечника, приводящей к нормализации координированности и пропульсивной перистальтики этих отделов. По данным вейвлет-анализа у больных после терапии ГЭР и ДГР не зарегистрировано.

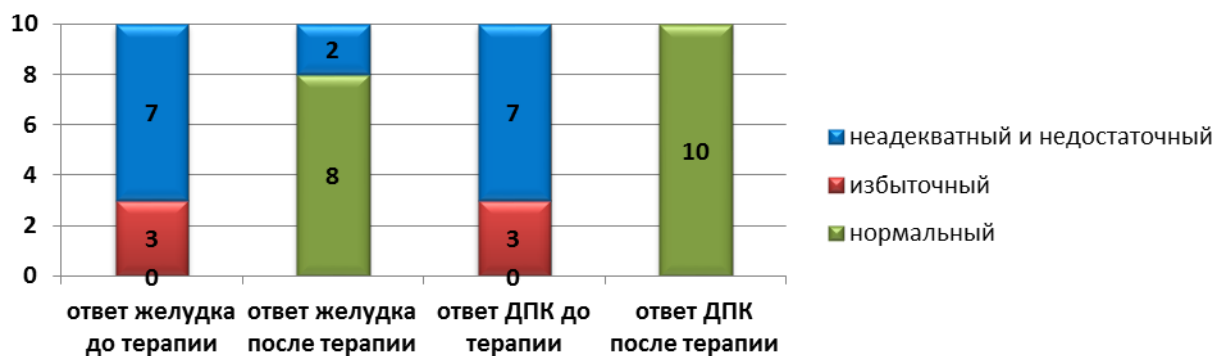


Рисунок 5 – Ответ желудка и ДПК на стандартную пищевую стимуляцию до и после терапии итопридом гидрохлоридом у больных целиакией

В комплексной терапии 9 больным муковисцидозом, имеющим нарушение моторики и деятельности сфинктеров, на фоне базисной терапии для купирования симптомов желудочной и кишечной диспепсий и нормализации моторики также использовали итоприд гидрохлорид в стандартной дозе в течение 14 дней. Клиническую эффективность оценивали по данным субъективного исследования и ПЭГЭГ. У больных после проводимой терапии наблюдалась регрессия гастроинтестинальных клинических проявлений и нормализация частоты стула ($p < 0,05$). По результатам ПЭГЭГ отмечались значимое ($p < 0,05$) снижение величины биоэлектрического показателя P_i/P_{i+1} желудок/ДПК после пищевой стимуляции (до терапии – 18,4 [16,65; 20,1]; после терапии – 12,9 [12,1; 14,5]), отсутствие по вейвлет-анализу ГЭР и ДГР в обе фазы исследования, нормализация постпрандиальной реакции желудка и ДПК (рисунок 6).

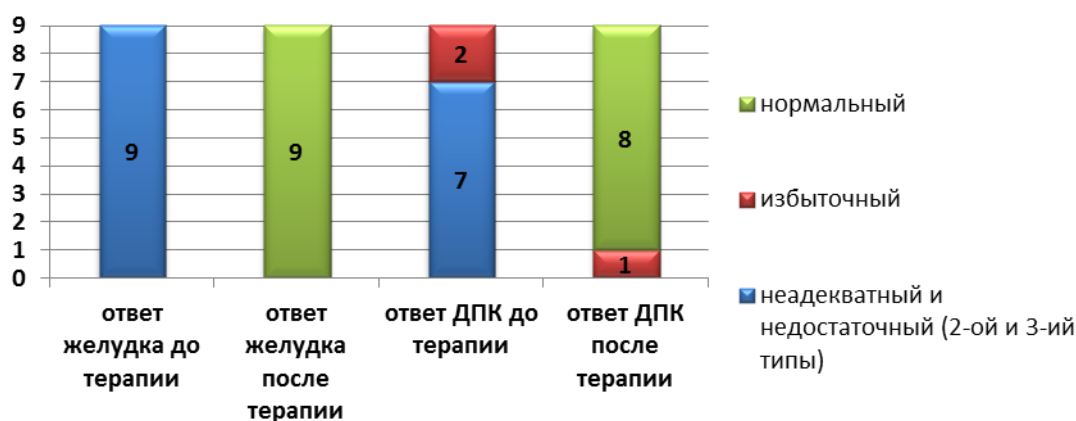


Рисунок 6 – Ответ желудка и ДПК на стандартную пищевую стимуляцию до и после терапии итопридом гидрохлоридом у больных муковисцидозом

Таким образом, комплексная терапия обследованных с нарушениями двигательной активности различных отделов пищеварительного тракта и деятельности сфинктеров с использованием препарата прокинетического действия эффективна в целях купирования гастроинтестинальных симптомов, коррекции моторно-эвакуаторной дисфункции желудочно-кишечного тракта и нарушений деятельности сфинктеров, что положительно влияет на течение основного заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Клиническое течение наследственных заболеваний с синдромом мальабсорбции (целиакии и муковисцидоза) у обследованных характеризуется морфофункциональными особенностями: недостаточностью питания по типу алиментарного маразма, изолированной стеатореей, признаками остеопороза и остеопении, изменениями ультраструктуры слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и неспецифическими признаками – слабостью, утомляемостью.
2. У больных целиакией изменения биоэлектрических показателей (относительной электрической активности, коэффициента ритмичности и коэффициента соотношения) периферической электрогастроэнтерографии свидетельствовали об избыточной сократительной активности и гипермоторной дискинезии желудка и двенадцатиперстной кишки в препрандиальный период и гипомоторной дискинезии желудка и ДПК в постпрандиальный период; гипокинетической дискинезии с низкой пропульсивностью толстой кишки.
3. У больных муковисцидозом двигательная активность желудочно-кишечного тракта характеризовалась дисфункциональными расстройствами верхних и нижних отделов пищеварительного тракта как по гипертоническому, так и по гипотоническому типу в препрандиальную и постпрандиальную фазы, снижением пропульсивности толстой кишки, что подтверждалось изменением биоэлектрических показателей относительной электрической активности (P_i/P_s), коэффициента ритмичности (K_{ritm}) и коэффициента соотношения каждого отдела (P_i/P_{i+1}).
4. Механизмы нарушения моторно-эвакуаторной функции у больных целиакией реализуются через функциональные взаимосвязи гастродуоденальной зоны (избыточную секреторную активность желудка, морфофункциональное состояние ворсинок слизистой оболочки ДПК), билиарной системы (УЗИ-признаки деформации и перегибов желчного пузыря) и нарушение аглютенной диеты, что влияет на клиническое течение заболевания. Дисфункциональные нарушения моторики у больных муковисцидозом, обусловленные функциональными расстройствами гепатобилиарной системы, поджелудочной железы и ДПК, выступают в роли патогенетического фактора нутриционной недостаточности. Показатели биоимпедансометрии ИМТ, ОП, БЖМ и ОФВ₁, имеющие прямую корреляционную взаимосвязь, можно рассматривать как клинические критерии неблагоприятного течения заболевания.
5. Лечебные мероприятия, включающие в стандартную терапию больных целиакией и муковисцидозом назначение препарата прокинетического действия, способствуют повышению пропульсивной активности и координации сокращений всех отделов ЖКТ, устранению клинических симптомов мальабсорбции и достижению стойкой ремиссии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больные наследственными заболеваниями с синдромом мальабсорбции нуждаются в мониторинге нутриционного статуса

(антропометрия и биоимпедансометрия) с целью выявления и последующей коррекции недостаточности питания.

2. Больным целиакией и муковисцидозом рекомендуется выполнение периферической электрогастроэнтерографии для идентификации нарушений двигательной активности различных отделов пищеварительного тракта.

3. В комплексной терапии целиакии и муковисцидоза целесообразно использование препаратов прокинетического действия.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список статей, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. Орешко, Л.С. Особенности инфекции *Helicobacter pylori* у больных целиакией / Л.С. Орешко, М.С. Балагаева (Журавлева) // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. – 2010. – Сер. 11, вып. 4. – С. 9–15.

2. Орешко, Л.С. Влияние *Sacharomices boulardii* на иммунитет у больных с генетическими заболеваниями / Л.С. Орешко, М.С. Балагаева (Журавлева), Н.А. Прокофьева, Н.О. Коновалова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – № 3 (40). – С. 175–179.

3. Журавлева, М.С. Гастроинтестинальные проявления муковисцидоза / М.С. Журавлева, Л.С. Орешко, Т.Е. Гембицкая / Врач. – 2012. – № 10. – С. 62–65.

4. Орешко, Л.С. Нарушения моторной функции органов пищеварения у больных целиакией и их коррекция / Л.С. Орешко, М.С. Журавлева, А.А. Шабанова, Н.В. Новоселова // Российские Медицинские Вести. – 2012. – Т. XVII, № 4. – С. 65–72.

5. Сравнительная характеристика спазмолитических препаратов по данным периферической электрогастроэнтерографии / Л.Н. Белоусова, Н.В. Барышникова, Е.Ю. Павлова, Е.И. Ткаченко, М.С. Журавлева, А.А. Шабанова // Фарматека. – 2012. – № 13 (246). – С. 108–112.

Список усовершенствованных медицинских технологий

1. Орешко, Л.С. Комплексная терапия целиакии / Л.С. Орешко, И.И. Матвеева, О.И. Иванова, Н.А. Прокофьева, М.С. Балагаева (Журавлева). – СПб. : СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2010. – 20 с.

2. Орешко, Л.С. Современные подходы к терапии генетических заболеваний органов пищеварения / Л.С. Орешко, О.И. Иванова, Н.А. Прокофьева, Ю.А. Лимарева, М.С. Балагаева (Журавлева), Н.О. Коновалова. – СПб. : СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2010. – 16 с.

Список статей и тезисов конференций

1. Орешко, Л.С. К вопросу об иммуномодулирующем действии препарата Аципол в комплексной патогенетической терапии у больных целиакией / Л.С. Орешко, И.И. Матвеева, О.И. Иванова, Н.А. Прокофьева, М.С. Балагаева (Журавлева) // Российский медицинский журнал. Приложение «Болезни органов пищеварения». – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 63–65.

2. Орешко, Л.С. Функциональные особенности органов пищеварения при муковисцидозе / Л.С. Орешко, М.С. Балагаева (Журавлева) // Материалы

конференции «Муковисцидоз. Актуальные вопросы организации помощи». – СПб., 2011. – С. 32–33.

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

4. Орешко, Л.С. Оптимизация симптоматической терапии больных целиакией / Л.С. Орешко, М.С. Журавлева // Материалы 9-й Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии / Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2012. – №4. – С. 24–25.

5. Орешко, Л.С. Нутриционный статус больных с генетически-детерминированными заболеваниями органов пищеварения / Л.С. Орешко, М.С. Журавлева // Материалы восьмой международной научной конференции «Донозология – 2012». – СПб., 2012. – С. 256–257.

6. Орешко, Л.С. Взаимосвязь нутриционного статуса и респираторной функции у взрослых больных муковисцидозом / Л.С. Орешко, Т.Е. Гембицкая, М.С. Журавлева // Материалы IV ежегодной Северо-Западной конференции по муковисцидозу «Муковисцидоз. Что важно сегодня?». – СПб., 2013. – С. 54–55.

7. Орешко, Л.С. Недостаточность питания у взрослых больных муковисцидозом / Л.С. Орешко, Т.Е. Гембицкая, М.С. Журавлева // Сборник тезисов XI национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых. Взгляд в будущее». – М., 2013. – С. 64–65.

8. Oreshko, L.S. Gastrointestinal motility disorders in patients with coeliac disease / L.S. Oreshko, M.S. Zhuravleva // Book of abstracts of The Third International Symposium on gluten-free cereal products and beverages. – Vienna, 2013. – P. 94.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГА – антиглиадиновые антитела

АМАТ – антиэндомизимальные антитела

АТТГ – антитела к тканевой трансглутаминазе

БЖМ – безжировая масса тела

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДГР – дуоденогастральный рефлюкс

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖМ – жировая масса тела

ИМТ – индекс массы тела

МВТР – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости

ОФV₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ОП – окружность плеча

ПЭГЭГ – периферическая электрогастроэнтерография

КЖСТ – толщина кожно-жировой складки над трицепсом

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

HLA-система – система генов главного комплекса гистосовместимости

H.p. – *Helicobacter pylori*