



Современный взгляд на коморбидность при целиакии: взаимосвязь морфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и формирования билиарной дисфункции

Л.С. Орешко¹, З.М. Цховребова¹, И.Г. Бакулин¹, М.И. Сафоев², Е.А. Семенова¹

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить ведущие клинко-диагностические маркеры коморбидности, отражающие риск развития билиарной патологии при целиакии.

Дизайн: скрининговое наблюдение.

Материалы и методы. В исследование включены 133 пациента с установленным диагнозом целиакии и билиарной дисфункцией. Показатели субъективной клинической симптоматики оценивали по данным опроса и анкетирования пациентов, объективную клиническую симптоматику — по данным физикального обследования. При характеристике клинической симптоматики определяли наличие у больных субъективных клинических критериев синдрома функционального расстройства желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди.

Результаты. Установлены специфические маркеры билиарной дисфункции у больных целиакией. У ряда пациентов на основании IV Римских критериев (2016) субъективная клиническая симптоматика была расценена как признаки синдрома билиарной диспепсии: боль в правом подреберье (45,1%), горечь во рту (36,1%), тошнота (36,1%). У участников выявлены ультразвуковые признаки аномалии ЖП в виде перегибов в области тела (31,6%), шейки (35,3%) и в области шейки и тела (33,1%).

У пациентов с целиакией найдена значимая корреляция между степенью активности воспаления двенадцатиперстной кишки (ДПК) и морфологической характеристикой большого дуоденального сосочка (БДС). Воспалительный процесс БДС характеризуется лимфоплазмоцитарной (44,4%) и лейкоцитарной инфильтрацией (22,6%), дистрофическими изменениями железистого эпителия, гиперплазией желез (62,9%) ($\chi^2_{(3)} = 48,53$; $p < 0,001$; $C = 0,75$), что оказывает влияние на пассаж желчи. Повышение шансов формирования билиарного сладжа в ЖП у больных целиакией связано с наличием аномалий ЖП и признаков воспаления и атрофии слизистой оболочки ДПК и ее взаимосвязи с БДС. **Заключение.** Проведенный анализ показал, что у пациентов с целиакией коморбидность сопряжена с синдромом билиарной дисфункции. Маркеры билиарной дисфункции — врожденные аномалии анатомического строения ЖП, которые определяются его деформацией и дисхолией; выраженной степенью активности хронического воспаления слизистой оболочки ДПК и БДС; 3-й стадией, по M.N. Marsh, атрофических изменений слизистой оболочки ДПК.

Ключевые слова: целиакия, билиарная дисфункция, аномалии желчного пузыря, коморбидная патология.

Вклад авторов: Орешко Л.С. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Бакулин И.Г., Семенова Е.А. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Цховребова З.М. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Сафоев М.И. — сбор клинического материала, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Орешко Л.С., Цховребова З.М., Бакулин И.Г., Сафоев М.И., Семенова Е.А. Современный взгляд на коморбидность при целиакии: взаимосвязь морфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и формирования билиарной дисфункции. Доктор.Ру. 2020; 19(7): 52–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-52-58



Contemporary Perspective of Comorbidity in Celiac Syndrome: Connection Between Morphological Changes in Duodenum Mucosa and Biliary Dysfunction

L.S. Oreshko¹, Z.M. Tshovrebova¹, I.G. Bakulin¹, M.I. Safoev², E.A. Semenova¹

¹ I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Russian Ministry of Health; 41 Kirochnaya St. Petersburg, Russian Federation 191015

² St. Petersburg Scientific and Research Institute of Ambulance named after I.I. Dzhaneldidze; 3A Budapeshtskaya Str., St. Petersburg, Russian Federation 192242

Орешко Людмила Саварбековна — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 3158-7425. <https://orcid.org/0000-0002-2726-9996>. E-mail: oreshkol@yandex.ru (Окончание на с. 53.)

ABSTRACT

Study Objective: to identify the key clinical and diagnostic markers of comorbidity presenting the risk of biliary pathology in celiac syndrome patients.

Study Design: screening observation.

Materials and Methods. The study included 133 patients with confirmed celiac syndrome and biliary dysfunction. Subjective clinical symptoms were analysed on the basis of reviews and questionnaires, while objective clinical symptoms were assessed following physical examination. When clinical symptoms were characterised, presence of subjective clinical criteria of functional disorders of gall bladder (GB) and Oddi's sphincter were assessed.

Study Results. Specific markers of biliary dysfunction in patients with celiac syndrome were identified. Following IV Rome criteria (2016), it was determined that subjective symptoms in some patients were signs of biliary indigestion syndrome: aches in right hypochondrium (45.1%), bitter taste in mouth (36.1%), nausea (36.1%). Subject had ultrasound signs on GB pathologies: bends in GB body (31.6%), GB neck (35.3%) and both (33.1%).

Celiac syndrome patients had significant correlation between duodenitis severity and morphological characteristic of the major duodenal papilla. Major duodenal papilla inflammation is associated with lymphocytoplasmodic (44.4%) and leucocytal infiltration (22.6%), dystrophic changes in glandular epithelium, gland hyperplasia (62.9%) ($\chi^2_{(3)} = 48.53$; $p < 0.001$; $C = 0.75$), demonstrating impact on bile passage. A higher risk of biliary sludge in gall bladder in patients with celiac syndrome is due to GB abnormalities and signs of inflammation and atrophy in major duodenal papilla mucosa and its relation to major duodenal papilla.

Conclusion. Our analysis demonstrated that comorbidity in patients with celiac syndrome is associated with biliary dysfunction syndrome. Biliary dysfunction markers are congenital abnormalities in GB structure, that are a result of GB deformation and dyscholia; marked chronic inflammation of major duodenal papilla and duodenum mucosa; stage 3 atrophic changes in duodenum mucosa, according M.N. Marsh.

Keywords: celiac syndrome, biliary dysfunction, gall bladder abnormalities, comorbid pathology.

Contributions: Oreshko, L.S. — patient selection, examination and management, thematic publications reviewing, study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication.; Bakulin, I.G. and Semenova, E.A. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Tskhovrebova, Z.M. — collection of clinical materials, data review, analysis and interpretation, manuscript preparation; Safoev, M.I. — clinical material collection, review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Oreshko L.S., Tshovrebova Z.M., Bakulin I.G., Safoev M.I., Semenova E.A. Contemporary Perspective of Comorbidity in Celiac Syndrome: Connection Between Morphological Changes in Duodenum Mucosa and Biliary Dysfunction. Doctor.Ru. 2020; 19(7): 52–58. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-52-58

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях преобладают заболевания, отличающиеся системностью поражения, мультифакториальностью и развитием коморбидности. Актуальность проблемы коморбидных состояний обусловлена четко наметившейся тенденцией к дальнейшему росту их числа в популяции, что вызывает определенные трудности лечебно-диагностического процесса и снижение качества жизни пациентов [1].

Клиническое значение в медицинской практике этого понятия не может рассматриваться как результат суммации количества болезней и утяжеления состояния больного, оно определяется маркерностью отдельных сочетаний болезней. Согласно современным рекомендациям, коморбидность — сосуществование двух и более заболеваний у одного пациента, патогенетически и генетически связанных между собой [2].

Механизмы коморбидности многообразны, особое место среди них занимают висцеральные состояния с генетической детерминированностью и наследственными аномалиями [3, 4]. В формировании коморбидности важнейшую роль играют универсальные патофизиологические механизмы, имеющие общепатологическое значение, такие как хроническое системное воспаление, тканевая гипоксия, генотоксический эффект, развитие эндотелиальной дисфункции.

В основе коморбидности лежит закономерно частое сочетание определенных болезней с общностью этиологических факторов или патогенетических механизмов — синтропия (вид полипатологии).

Гены, обуславливающие развитие синтропий, локализованные во всем пространстве генома человека, определяют биохимический метаболизм. В настоящее время установлено, что ассоциации болезней на уровне клинических фенотипов имеют молекулярно-генетическую основу — общие гены и перекрывающиеся метаболические пути [5, 6]. Следовательно, изучение патологического состояния на уровне генетических и фенотипических признаков имеет большое практическое значение для выявления болезней, имеющих определенные маркеры коморбидности.

В настоящее время для исследования связи всех заболеваний человека («феном» болезней) с полным списком генов, контролирующих заболевание («геном» болезней), разработана концептуальная основа, что создает картину известных ассоциаций «ген — болезнь» [7]. Фенотипическая информация о сочетании болезней человека

Цховребова Зарина Мерабовна (автор для переписки) — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARU.RU SPIN: 1683-4575. E-mail: ms.zarina.84@mail.ru
 Бакулин Игорь Геннадьевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARU.RU SPIN: 3158-7425. <https://orcid.org/0000-0002-2726-9996>. E-mail: igor.bakulin@szgmu.ru
 Сафоев Муса (Абдулмусаяб) Искандарович — к. м. н., заведующий эндоскопическим отделением отдела неотложной хирургии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». 192242, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3А. E-mail: info@emergency.spb.ru
 Семенова Елена Анатольевна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARU.RU SPIN: 6424-8321. E-mail: kynardy@yandex.ru
 (Окончание. Начало см. на с. 52.)

по мере совершенствования технологий генотипирования дополняется построением генных сетей с последующим анализом «ген-феном» ассоциаций. Примером концептуальной основы ассоциации «феном» болезней и «ген — болезнь» являются целиакия и многочисленные дисплазии соединительной ткани, сопровождающиеся аномалиями желчного пузыря (ЖП). Наличие аномалий тканевой структуры ЖП становится базой для формирования клинико-функциональных нарушений органов пищеварения при целиакии [8].

На основе собственных клинических наблюдений нами ранее описана коморбидность целиакии с синдромом билиарной дисфункции, расцененная нами как природно-видовое сочетание патологических состояний [9]. В настоящее время, согласно новым Римским критериям IV (2016), функциональные билиарные расстройства диагностируются при наличии болей в правом подреберье, вызванных моторно-тонической дисфункцией ЖП и сфинктера Одди (СО) и отсутствием структурных и биохимических изменений билиарного тракта [10].

При целиакии в происхождении первичной билиарной дисфункции имеет значение патология гладкомышечных клеток ЖП, сопровождающаяся нарушением сократительной способности ЖП, реологических свойств желчи, изменением дуоденальной зоны и большого дуоденального сосочка (БДС). Речь идет об анатомических изменениях строения ЖП и его различных аномалиях, которые влияют на функцию ЖП преимущественно по гипотоническому типу и создают условия для развития билиарной недостаточности [11].

Как известно, важным модулем в процессе пищеварения считается двенадцатиперстная кишка (ДПК), где происходит переход от желудочного переваривания к кишечному и регулирование секреторной, моторной и эвакуаторной деятельности органов пищеварения. Главной мишенью при глютенной энтеропатии является ДПК с характерными признаками хронического воспаления и атрофического процесса ультраструктуры микроворсинок и снижения синтеза гастроинтестинальных гормонов пептидной природы, в частности холецистокинина [12].

К физиологическим эффектам холецистокинина относят регуляцию дуоденальной фазы пищеварения, а также регулирование билиарной функции, касающееся опорожнения ЖП и расслабления СО [13].

Причиной билиарной дисфункции у больных целиакией может являться длительное существование хронического дуоденита, характеризующееся структурными изменениями слизистой оболочки ДПК воспалительно-дистрофического, дисрегенераторного характера, приводящими к атрофии слизистой оболочки и нарушению основных функций ДПК.

Предположения о связи воспалительного процесса ДПК и синдрома билиарной дисфункции изложены ранее в отечественных работах. Патология желчевыводящих путей в 80–85% случаев сопровождается дуоденитом, а в 70–85% случаев — дискинетическими расстройствами ДПК [14]. При целиакии хроническое воспаление и атрофические изменения слизистой оболочки ДПК могут выступать в качестве единого патогенетического фактора вторичной билиарной дисфункции. С другой стороны, имеющиеся аномалии ЖП как висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани, сопровождающиеся снижением сократительной функции, можно рассматривать в качестве первичной причины билиарных нарушений при целиакии.

Итак, при целиакии билиарная дисфункция имеет смешанный этиопатогенез, а маркерами в формировании коморбидной патологии могут служить топические билиарные факторы: патоморфологические изменения ДПК и БДС, анатомические особенности строения ЖП, снижение сократительной функции < 40%.

С учетом вышеперечисленных аспектов коморбидности при целиакии в конечном механизме синдрома мальабсорбции решающее значение следует придавать билиарной дисфункции: аномалиям, застою желчи на фоне гипокинезии ЖП и нарушению реологии желчи, хроническому воспалению стенки при одновременном снижении поступления желчных кислот в ДПК.

Следовательно, развитие синдрома мальабсорбции у больных целиакией — полиэтиологический симптомокомплекс. Атрофические изменения слизистой оболочки ДПК не могут рассматриваться как единственная причина нарушенного всасывания, важным патогенетическим звеном в развитии мальабсорбции является также недостаточное поступление желчи в ДПК на фоне билиарной дисфункции. Поэтому улучшение реологии желчи играет существенную роль в коррекции билиарной дисфункции у больных целиакией на фоне исключения глютена.

В целом патогенетическая связь сосуществующих заболеваний билиарной системы и целиакии еще нуждается в дальнейшем изучении.

Цель настоящего исследования: определить ведущие клинико-диагностические маркеры коморбидности, отражающие риск развития билиарной патологии при целиакии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 133 больных целиакией с наличием боли или дискомфорта в правом верхнем квадранте живота, которые находились на амбулаторном и стационарном обследовании в гастроэнтерологическом отделении ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» в период с 2016 по 2018 г. Средний возраст участников составил $31,6 \pm 11,5$ года (от 18 до 44 лет). Соотношение мужчин и женщин — 1 : 1,1 (62 (46,6%) и 71 (53,4%) соответственно).

Диагноз целиакии устанавливался на основании данных клинической картины, анамнеза, генетического профиля крови с выявлением HLA-DQ2 и HLA-DQ8 и антител к тканевой трансглутаминазе IgA и IgG, чьи уровни превышали 10 ед/мл, на основании результатов эндоскопического исследования и гистоморфологического исследования биопсии слизистой оболочки ДПК у пациентов, не соблюдавших безглютеновую диету [15].

Показатели субъективной клинической симптоматики оценивали по данным опроса и анкетирования пациентов, объективную клиническую симптоматику — по данным физического обследования. При характеристике клинической симптоматики определяли наличие у пациентов субъективных клинических критериев синдрома функционального расстройства ЖП и СО (Римские критерии IV) при отсутствии данных о другой гепатобилиарной патологии [10].

Билиарную дисфункцию и желчнокаменную болезнь (ЖКБ) верифицировали на основании клинических данных, характерных изменений сократительной функции и выявления конкрементов в просвете ЖП по данным УЗИ. Дифференциальную диагностику патологии БДС осуществляли путем выполнения дуоденоскопии в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург) в эндоскопическом отделении.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Анализ субъективных расстройств показал, что пациенты предъявляли разнообразные жалобы, обусловленные патологией верхних отделов пищеварительной и билиарной систем. Клиническая картина патологии верхних отделов органов пищеварения характеризовалась наличием боли в эпигастральной области — 68 (51,1%), отрыжки — 69 (51,9%), изжоги — 70 (52,6%).

Со стороны нижних отделов наблюдались следующие симптомы кишечной диспепсии: боль в левом подреберье — 24 (18,0%), абдоминальная боль — 48 (36,1%), вздутие, урчание в животе — 93 (69,9%), нарушение стула по типу запора — 52 (39,1%), диарея — 36 (27,1%), неустойчивый стул — 40 (30,1%). Проявлениями билиарной патологии были ощущение горечи — 48 (36,1%), боли в правом подреберье — 60 (45,1%), тошнота в утреннее время — 48 (36,1%). Кроме гастроэнтерологических симптомов пациенты отмечали различные внекишечные проявления — 35 (26,3%), слабость — 21 (15,8%).

Полученные данные (рис. 1) наглядно свидетельствуют о том, что наряду с синдромом желудочной и кишечной диспепсии у 48,1% пациентов обнаружен синдром билиарной боли, диспепсия.

Анализ эндоскопических признаков

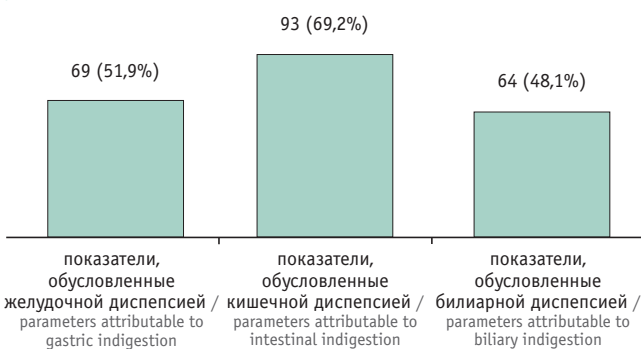
При эндоскопическом исследовании у всех пациентов с целиакией выявлены признаки воспалительных изменений пищевода, желудка и ДПК. Признаки неэрозивного поражения слизистой оболочки пищевода в виде катарального дистального эзофагита найдены у 62 (46,6%) обследованных, признаки эрозивного поражения слизистой оболочки пищевода — у 28 (21,0%). У 20 (15,1%) больных наблюдали степень А эрозивного эзофагита, у 8 (6,1%) — степень В, согласно Лос-Анджелесской классификации (1-я и 2-я степень Savary — Miller).

Признаки воспаления слизистой оболочки желудка были у 99 (74,4%) человек, эрозивные изменения антрального отдела желудка — у 48 (36,1%), отек и гиперемия слизистой оболочки луковицы ДПК — у 102 (76,7%). Эрозивный бульбит диагностирован у 25 (18,8%) обследованных, у 14 (10,5%) пациентов — парапапиллярный дивертикул, что стало впервые обнаруженной находкой.

Признаками функциональных нарушений в верхних отделах пищеварительного тракта и дискинезии желчевыводящих путей служили изменения в виде недостаточности

Рис. 1. Клинические показатели больных целиакией

Fig. 1. Clinical parameters of patients with celiac syndrome



кардии — 63 (47,4%), дуодено-гастрального рефлюкса — 55 (41,4%), отсутствие желчи в просвете ДПК — 32 (24,1%). Наличие вышеперечисленных признаков можно отнести к висцеральным стигмам дисплазии соединительной ткани.

Гистоморфологическое исследование пациентов

Как видно на рисунке 2, результаты гистоморфологического исследования свидетельствуют, что у больных наблюдались все стадии гистологических изменений слизистой оболочки ДПК по классификации M.N. Marsh.

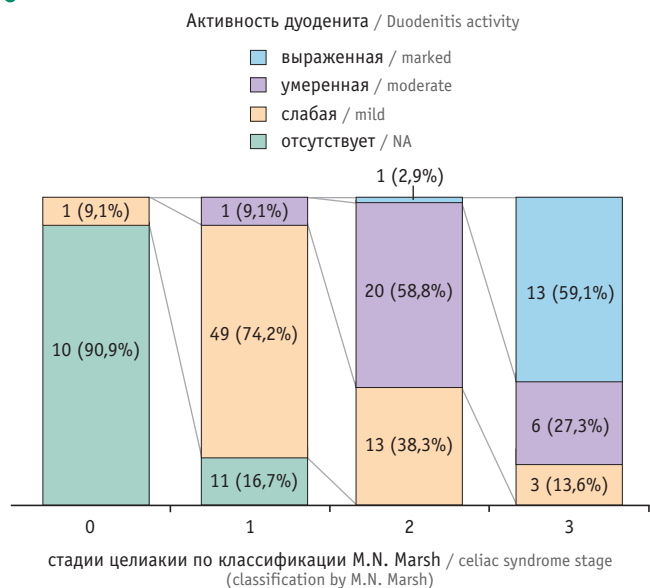
В соответствии с критериями классификации R. Whitehead, у больных целиакией определяли три степени выраженности хронического дуоденита. У лиц с хроническим дуоденитом разной степени были признаки воспаления (отек стромы и полнокровие сосудов), но при этом они различались по распространенности. У 21 (15,8%) человека отсутствовали признаки активности воспалительного процесса, среди них 10 пациентов имели нормальную гистологическую картину, у 11 гистологическая картина соответствовала 1-й стадии целиакии. У 66 (49,6%) больных диагностирован хронический дуоденит I степени, среди них у 74,2% гистологическая картина соответствовала 1-й стадии целиакии, у 38,3% — 2-й стадии.

У 32 (24,1%) участников определяли хронический дуоденит II степени, среди них преобладали лица с гистологической картиной 2-й (58,8%) и 3-й (27,3%) стадии. Хронический дуоденит III степени наблюдали у 14 (10,5%) пациентов, из них у 13 была гистологическая картина 3-й стадии целиакии (по M.N. Marsh).

Из вышеизложенного следует, что по мере нарастания выраженности гистологических изменений от 0 до 3-й стадии значительно снижалась доля пациентов с отсутствием активности дуоденита (от 90,9% до 0, $p < 0,001$), а доля больных с умеренной (от 0 до 58,8%, $p < 0,001$) и выраженной (от 0 до 59,1%, $p < 0,001$) активностью дуоденита, напротив, закономерно увеличивалась.

Рис. 2. Распределение активности дуоденита в зависимости от стадии целиакии, согласно классификации M.N. Marsh

Fig. 2. Duodenitis activity distribution depending on celiac syndrome stage (classification by M.N. Marsh)



**Эндоскопическое исследование
большого дуоденального сосочка**

С целью изучения характера морфологических изменений БДС и оценки степени воспаления у 32 пациентов с выраженным болевым синдромом проводилась биопсия для морфологического исследования. Забор материала из неизменной слизистой БДС осуществлялся во время проведения дуоденоскопии для гистоморфологического исследования.

При изучении биопатов, взятых из БДС, получены следующие варианты гистологической картины: у 22 (68,7%) пациентов встречалась гиперпластическая форма, у 7 (21,8%) — атрофическая и у 3 (9,5%) — аденоматозная форма БДС. На основании полученных результатов биопсии БДС выявлены нижеследующие изменения: лимфоплазматическая инфильтрация (44,4%), лейкоцитарная инфильтрация (22,6%), дистрофические изменения железистого эпителия, гиперплазия желез (62,9%) ($\chi^2_{(3)} = 48,53$; $p < 0,001$; $C = 0,75$), что позволяет рассматривать указанные изменения как одну из причин влияния на пассаж желчи.

Для уточнения влияния воспалительного процесса ДПК на морфологические изменения БДС оценивали активность дуоденита и характер клеточной инфильтрации слизистой оболочки БДС.

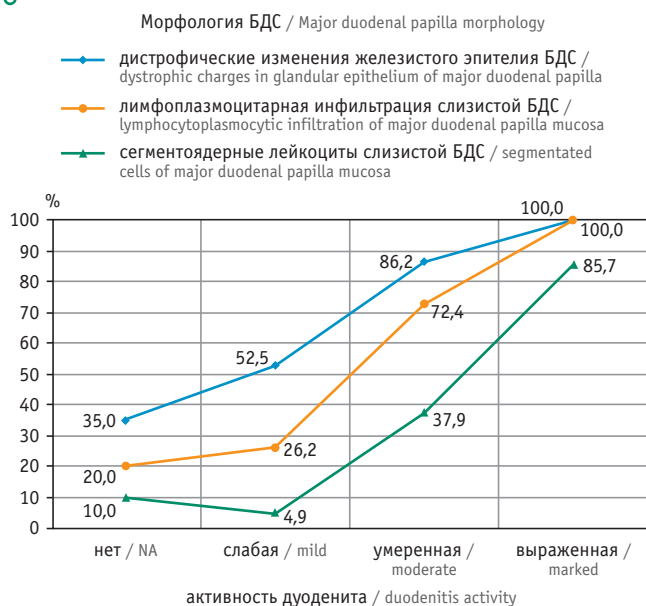
По результатам анализа активности дуоденита и морфологических изменений БДС установлена их высокозначимая сопряженность (коэффициент взаимной сопряженности $C = 0,75$; $p < 0,001$) (рис. 3).

Ультрасонографическое исследование

По результатам инструментального исследования у больных целиакией диагностированы аномалии, связанные с изменением формы ЖП. У 44 (33,1%) пациентов выявлена S-образная форма ЖП, у 42 (31,6%) — перегиб в области тела ЖП и у 47 (35,3%) — перегиб в области шейки ЖП. Особый интерес представляет изучение взаимосвязи аномалий и сократительной функции ЖП.

Рис. 3. Взаимосвязь активности дуоденита и морфологических показателей большого дуоденального сосочка (БДС)

Fig. 3. Dependence between duodenitis activity and major duodenal papilla morphology



Установлено, что у пациентов с перегибом в области тела и S-образной формой сократительная функция ЖП понижена, а у больных с перегибом в области шейки — повышена. Таким образом, становится очевидным, что тип дискинетических расстройств у больных целиакией зависит от вида аномалий ЖП (рис. 4).

Для оценки влияния аномалий ЖП на реологию желчи изучалась их взаимосвязь со стадией ЖКБ. По результатам наблюдения у 51 пациента выявлена ЖКБ. Итак, среди участников с перегибом в области тела, сопровождающимся пониженной сократительной функцией, по данным УЗИ, нарушение реологии желчи в виде билиарного сладжа визуализируется у 17 (40,5%), в виде конкрементов — у 3 (7,1%). При перегибе в области шейки билиарный сладж и конкременты наблюдали у 13 (27,6%) и у 2 (4,3%) человек соответственно. Среди лиц с S-образным перегибом ЖП отмечено увеличение доли пациентов с конкрементами ЖП — 7 (15,9%), билиарный сладж был у 9 (20,5%) больных.

Наличие нарушения реологии желчи по типу билиарного сладжа и конкрементов в ЖП, согласно классификации, разработанной в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии (г. Москва) и рекомендованной III съездом Научного общества гастроэнтерологов России (2003) [16], соответствует ЖКБ 1-й и 2-й стадии. Обращает на себя внимание, что наибольшая доля больных с ЖКБ 2-й стадии отмечена при S-образном перегибе ЖП (рис. 5).

С целью уточнения влияния патоморфологической картины слизистой оболочки ДПК на функцию ЖП проводилась сравнительная оценка сократительной функции ЖП при различных стадиях по M.N. Marsh. Оказалось, что у больных целиакией по мере нарастания выраженности атрофических изменений слизистой оболочки ДПК снижается функция ЖП. Так, у пациентов со стадиями 1–3 по M.N. Marsh сократительная функция была ниже в 1,2–1,3 раза, чем у участников со стадией 0. Однако между

Рис. 4. Показатели сократительной функции желчного пузыря (ЖП) при различных аномалиях

Fig. 4. Contractile function parameters of gall bladder (GB) in various abnormalities

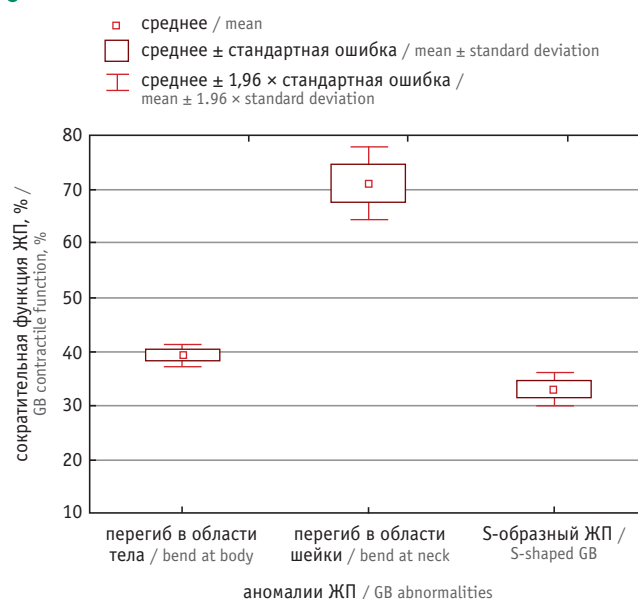
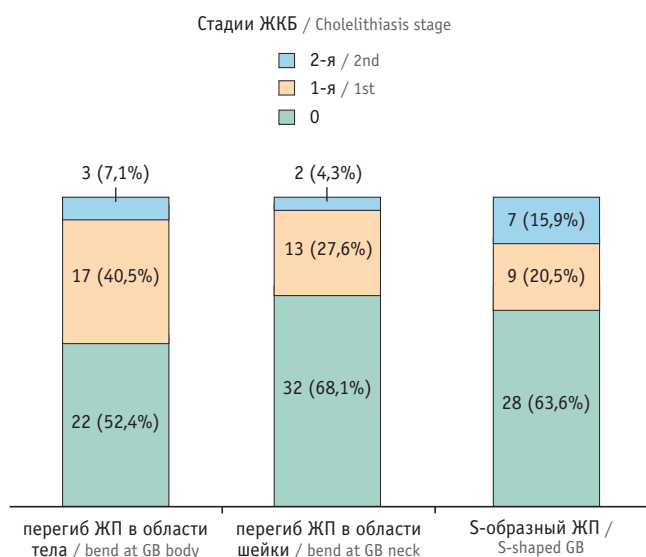


Рис. 5. Взаимосвязь аномалий желчного пузыря (ЖП) и стадии желчнокаменной болезни (ЖКБ)

Fig. 5. Correlation of gall bladder (GB) abnormalities and cholelithiasis stage



пациентами со стадиями 1, 2 и 3 различий по сократительной функции ЖП не было (рис. 6).

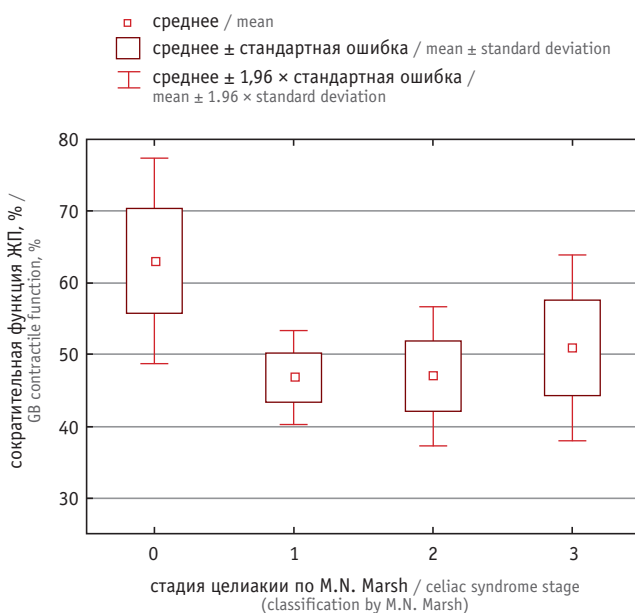
ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования установлено, что у больных целиакией наблюдается высокая частота сочетанной гастроэнтерологической патологии и заболеваний желчевыводящих путей, что определяет их общие патогенетические механизмы и, как следствие, формирование коморбидности. При целиакии как генетически детерминированном заболевании причина первичной билиарной дисфункции — врожденные аномалии ЖП, являющиеся висцеральным признаком дисплазии соединительной ткани, отражающим наследственные нарушения соединительной ткани с мультифакториальной природой, согласно Национальным российским рекомендациям по диагностике и лечению наследственных нарушений соединительной ткани (2012) [17].

Описанные анатомо-физиологические особенности пищеварительной системы, воспалительно-дистрофические изменения слизистой оболочки ДПК приводят к воспалению слизистой оболочки БДС и, как следствие, к нарушению функции СО, пассажа желчи и ее реологии. Кроме того, структурная перестройка слизистой оболочки ДПК в виде атрофических

Рис. 6. Показатели сократительной функции желчного пузыря (ЖП) при различных морфологических стадиях целиакии

Fig. 6. Gall bladder (GB) contractile function in various morphological celiac syndrome stage



процессов оказывает негативное влияние на сократительную функцию ЖП, являясь фактором риска развития билиарной дисфункции.

Таким образом, связь синдрома билиарной дисфункции и целиакии — это установленный факт. В данной работе впервые уточнена значимость аномалий ЖП в развитии билиарной патологии. К факторам, влияющим на формирование синдрома билиарной диспепсии у больных целиакией, относятся выраженность хронического воспаления, стадия атрофических изменений слизистой оболочки ДПК и БДС.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что у пациентов с целиакией коморбидность сопряжена с синдромом билиарной дисфункции. Маркеры билиарной дисфункции — врожденные аномалии анатомического строения желчного пузыря, которые определяются его деформацией и дисхолией; выраженной степенью активности хронического воспаления слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК) и большого дуоденального сосочка; 3-й стадией, по M.N. Marsh, атрофических изменений слизистой оболочки ДПК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность — современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. Кардиология. 2018; 58(suppl.9): S29–38. [Tarlovskaya E.I. Comorbidity and polymorbidity — a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Cardiology*. 2018; 58(suppl.9): S29–38. (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2562
2. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18(1): 5–66. [Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G. et al., Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms

- for diagnosis and treatment. *Clinical recommendations. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18(1): 5–66. (in Russian)]
3. Klimek P., Aichberger S., Thurner S. Disentangling genetic and environmental risk factors for individual diseases from multiplex comorbidity networks. *Sci. Rep.* 2016; 6: 39658. DOI: 10.1038/srep39658
4. Hu J.X., Thomas C.E., Brunak S. Network biology concepts in complex disease comorbidities. *Nat. Rev. Genet.* 2016; 17(10): 615–29. DOI: 10.1038/nrg.2016.87
5. Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека. *Генетика*. 2015; 51(4): 491–502. [Puzyrev V.P. Genetic foundations of comorbidity in humans. *Genetics*. 2015; 51(4): 491–502. (in Russian)]

6. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 154(6): 4–9. [Lazebnik L.B., Konev Yu.V. Historical features and semantic difficulties of using the terms denoting multiplicity of diseases in one patient. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 154(6): 4–9. (in Russian)]
7. Наумова Л.А., Осипова О.Н. Коморбидность: как ее понимать? *Вестник СурГУ. Медицина*. 2017; 2(32): 57–63. [Naumova L.A., Osipova O.N. Comorbidity: how to understand it? *Bulletin of Surgut State University. Medicine*. 2017; 2(32): 57–63. (in Russian)]
8. Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Соловьева Е.А. и др. Дисплазия соединительной ткани у больных целиакией как проблема нарушения адаптационных резервов организма. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 2(114): 4–10. [Tkachenko E.I., Oreshko L.S., Solovieva E.A. et al. Connective tissue dysplasia in celiac patients as a problem of violation of adaptive reserves of the body. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015; 2(114): 4–10. (in Russian)]
9. Орешко Л.С., Цховребова З.М., Леденцова С.С. Метабиотики последнего поколения в лечении синдрома нарушенного пищеварения у больных целиакией. *Фарматека*. 2017; 2: 50–4. [Oreshko L.S., Tshovrebova Z.M., Ledentsova S.S. Metabiotics of the last generation in the treatment of impaired digestion syndrome in patients with celiac disease. *Pharmateca*. 2017; 2: 50–4. (in Russian)]
10. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1257–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
11. Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новоженова Е.В. Билиарный сладж: решенные и нерешенные вопросы. *Медицинский совет*. 2018; 14: 90–6. [Minushkin O.N., Burdina E.G., Novozhenova E.V. Biliary sludge: resolved and unsolved issues. *Medical Council*. 2018; 14: 90–6. (in Russian)]
12. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Терапевтический архив*. 2017; 89(3): 94–107. [Parfenov A.I., Bykova S.V., Sabelnikova E.A. et al. All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Therapeutic Archive*. 2017; 89(3): 94–107. (in Russian)]
13. Wang H.H., Liu M., Li X., Portincasa P., Wang D.Q. Impaired intestinal cholecystokinin secretion, a fascinating but overlooked link between coeliac disease and cholesterol gallstone disease. *Eur. J. Clin. Invest*. 2017; 47(4): 328–33. DOI: 10.1111/eci.12734
14. Орешко Л.С., Цховребова З.М., Ситкин С.И. Клинико-диагностические аспекты билиарной патологии у больных целиакией. *Доктор.Ру*. 2018; 7(151): 11–13. [Oreshko L.S., Tshovrebova Z.M., Sitkin S.I. Clinical and diagnostic aspects of biliary pathology in patients with celiac disease. *Doctor.Ru*. 2018; 7(151): 11–13. (in Russian)]
15. 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 Gastroenterol. J*. 2019; 7(5): 583–613. DOI: 10.1177/2050640619844125
16. Ильченко А.А. Классификация желчнокаменной болезни. *Терапевтический архив*. 2004; 2: 75–9. [Ilchenko A.A. Cholelithiasis classification. *Therapeutic Archives*. 2004; 2: 75–9. (in Russian)]
17. Наследственные нарушения соединительной ткани. *Российские рекомендации ВНОК*. 2012. 78 с. [Hereditary connective tissue disorders. *Russian recommendations of GFCF*. 2012. 78 p. (in Russian)] 

Поступила / Received: 26.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 20.04.2020