ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ И.И. МЕЧНИКОВА

На правах рукописи

104.200.9 04644

ФОМИНЫХ
Юлия Александровна

КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ ВЗРОСЛЫХ

14.00.47 - гастроэнтерология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор Ткаченко Е.И.

Научный консультант:
доктор психологических наук
профессор Соловьева С.Л.

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2008

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....2

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....6

ВВЕДЕНИЕ.....7

ГЛАВА 1.СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЦЕЛИАКИИ.....14

1.1. Исторические аспекты изучения целиакии.....15

1.2. Общие сведения о распространенности целиакии.....20

1.3. Современные представления об этиологии и патогенезе целиакии (патогенетические механизмы формирования целиакии).....21

1.4. Классификация целиакии по клиническим формам заболевания.....24

1.5. Особенности клинического течения целиакии у взрослых.....26

1.6. Диагностика целиакии.....30

1.7. Перспективы изучения психологического статуса и качества жизни у больных целиакией.....33

1.7.1. Основные понятия психологического статуса.....34

1.7.2. Понятие качества жизни.....38

1.7.3. Необходимость изучения изменений психологического статуса и качества жизни у больных целиакией с позиций биопсихосоциального подхода.....40

1.8. Резюме.....41

ГЛАВА 2. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....42

2.1. Общая характеристика обследованных.....42

2.2. Диагностическая программа.....46

2.3. Методы исследования……47
2.3.1. Методы клинического обследования……....47
2.3.2. Методы лабораторных исследований……48
2.3.3. Методы иммунологического исследования……..49
2.3.4. Методы исследования состояния микробиоценоза кишечника……..…51
2.3.5. Методы инструментальных исследований……..….54
2.3.6. Методы морфологического исследования……....56
2.3.7. Методы оценки психологического статуса и качества жизни……....58
2.3.8. Методы многомерного статистического анализа……..…64

ГЛАВА 3. ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЦЕЛИАКИИ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ВАРИАНТОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДАННОЙ КАТЕГОРИИ ПАЦИЕНТОВ……....66
3.1. Особенности клинической манифестации целиакии в зависимости от клинического варианта заболевания……...66
3.2. Особенности лабораторного обследования больных целиакией взрослых……69
3.3. Особенности иммунологического обследования больных целиакией взрослых в зависимости от клинического варианта заболевания……71
3.4. Характеристика нарушений микробиоценоза кишечника у больных целиакией взрослых……..72
3.5. Эндоскопические изменения при целиакии……73
3.6. Ультразвуковая картина при целиакии……....74
3.7. Особенности морфологического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки……75
3.8. Корреляционные взаимосвязи различных диагностически значимых факторов у больных целиакией взрослых……...…75
3.8.1. Зависимость клинических проявлений, морфологических и лабораторных изменений при целиакии……...…..76

3.8.2. Взаимосвязи степени обсемененности Helicobacter pylori с особенностями клинических, лабораторных и эндоскопических проявлений у больных целиакией.....77

3.8.3. Взаимосвязи степени дисбиоза кишечника с особенностями клинических, эндоскопических, морфологических проявлений у больных целиакией; внекишечными манифестациями атипичного клинического варианта заболевания.....78

ГЛАВА 4. СОЦИАЛЬНО-БЫТОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ЦЕЛИКИЕЙ ВЗРОСЛЫХ, ОСНОВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА, ИЗМЕНЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗИ С КЛИНИЧЕСКИМИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....80

4.1. Особенности психологического статуса пациентов с целиакией в зависимости от клинического варианта заболевания.....80

4.2. Некоторые сведения о социально-бытовых особенностях пациентов с целиакией.....83

4.3. Особенности качества жизни больных целиакией в зависимости от клинического варианта заболевания.....84

4.4. Зависимость показателей психологического статуса, качества жизни и клинической манифестации у больных целиакией.....86

4.5. Зависимость показателей психологического статуса, качества жизни и внекишечных манифестаций при атипичном варианте заболевания.....88

4.6. Зависимость показателей психологического статуса, качества жизни и морфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при целиакии.....89

ГЛАВА 5. ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ ВЗРОСЛЫХ.....91

5.1. Динамика клинических проявлений целиакии на фоне использования различных схем терапии……...91
5.2. Динамика показателей иммунологического исследования крови на фоне различных схем лечения……..….92
5.3. Динамика микробиоценоза кишечника на фоне различных схем терапии……...……95
5.4. Динамика изменений психологического статуса и качества жизни пациентов с целиакией на фоне использования различных схем лечения……...……96

ПРИЛОЖЕНИЕ…….....104
Анкета…….....104

ЗАКЛЮЧЕНИЕ……...107

ВЫВОДЫ……112

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……114

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……...……115

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГА – антиглиадиновые антитела

АГД – аглютеновая диета

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспарагинаминотрансфераза

АРА – антитела к ретикулину

АЭМА – антитела к эндомизию

БАД – биологическая активная добавка

ГЭП – глютеновая энтеропатия

ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖДА – железодефицитная анемия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИТТ (СТ-Л) – интегративный тест для оценки личностной тревожности

ИТТ (СТ-С) – интегративный тест для оценки ситуативной тревожности

КЖ – качество жизни

МЭЛ – межэпителиальные лимфоциты

СО – слизистая оболочка

УДС – уровень депрессии

УН – уровень невротизации

УНПН – уровень нервно-психического напряжения

ФГДС - фиброгастродуоденоскопия

ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы

HP – Helicobacter pylori

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В последнее время возрос интерес к целиакии в связи с совершенствованием методов диагностики, более широкой осведомленностью о данном заболевании врачей [107, 108].

Целиакия (глютеновая энтеропатия) - болезнь пищеварительного тракта, при которой повреждается тонкая кишка и развивается гиперрегенераторная атрофия из-за употребления в пищу глютена - растительного белка, найденного в зернах пшеницы, ржи, ячменя и овса. В ответ на употребление глютена иммунная система больных целиакией отвечает повреждением тонкой кишки, таким образом, глютеновую энтеропатию рассматривают как аутоиммунное заболевание.

Кроме того, целиакия является генетическим заболеванием, так как может наследоваться в семье и проявляется у генетически предрасположенных лиц часто после провоцирующих факторов, таких как беременность, роды, интеркуррентные заболевания, острые кишечные инфекции, нервно-психические стрессы и др. [11].

Изучению распространенности целиакии посвящено значительное количество исследований в различных странах: частота встречаемости заболевания колеблется от 1:132 в Швейцарии до 1:1000 - 1:2000 в других европейских странах; в Швеции — 1 - 3,7:1000, в Италии — 4,9:1000, в Австрии — 1:476, на западе Ирландии — 1:300 [255]. Крайне редко диагноз глютеновой энтеропатии (ГЭП) устанавливают в Японии и Китае. Почти 80% больных целиакией составляют женщины [99]. Несмотря на продолжающиеся исследования, истинная распространенность целиакии изучена недостаточно, что связано с многообразием клинических проявлений заболевания и трудностями достоверной диагностики [70].

Из-за полиморфности клинической картины целиакии симптомы часто приписываются другим заболеваниям. Существуют типичные клинические формы болезни, характеризующиеся классической симптоматикой (диарея,

вздутие живота, задержка развития) и манифестирующие в детском возрасте, и атипичные, протекающие без кишечных проявлений [78].

Во многих случаях целиакия является причиной не только снижения работоспособности и инвалидности, но и онкологических заболеваний с высокой степенью летальности [16].

В 70-х годах XX-века в медицине и психологии появилась новая научная парадигма в рамках биопсихосоциальной модели, которая предполагает участие трех групп факторов – биологического, психологического и социального - в возникновении любого заболевания [38, 121, 164]. При разных патологиях удельный вес данных факторов различен. Широко изучены такие заболевания, как бронхиальная астма, язвенная болезнь, синдром раздраженного кишечника, хронический панкреатит, инфаркт миокарда и др. При глютеновой энтеропатии такие исследования не проводились. Между тем, изучение клинико-психологических особенностей при целиакии в рамках биопсихосоциальной парадигмы позволило бы совершенствовать комплексную терапию данного заболевания и реабилитацию этих больных с учетом как клинических, так и социально-психологических характеристик.

Все вышеуказанное указывает на актуальность планируемой решить в ходе настоящего исследования проблемы, предопределяет значимость изучения клинической картины заболевания, психологического статуса и качества жизни, важность разработки способов оптимизации терапии больных целиакией.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является изучение клинико-психологических особенностей, дисбиотических нарушений микрофлоры кишечника данной категории пациентов и разработка способов коррекции нарушений микробиоценоза кишечника и психологического статуса больных с целиакией, соблюдающих аглютеновую диету.

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели предполагается решить следующие задачи:

1. Определить дифференциально-диагностические критерии, характеризующие бессимптомный, диарейный, обстипационный и атипичный варианты целиакии.

2. Оценить характер иммунологических изменений у больных целиакией.

3. Изучить сопряженность клинических проявлений целиакии и внекишечных проявлений заболевания при его атипичном варианте - с одной стороны - и нарушениями психологического статуса, изменениями качества жизни больных целиакией - с другой.

4. Провести анализ частоты встречаемости, характера и степени выраженности нарушений микрофлоры кишечника у больных целиакией; оценить эффективность влияния коррекции дисбиотических изменений на течение целиакии, динамику изменений психологического статуса и качества жизни данной категории пациентов.

5. Оценить клинические возможности анксиолитической терапии в лечении больных целиакией, коррекции нарушений психологического статуса пациентов.

Научная новизна

Впервые проведена оценка клинического, психологического статуса и качества жизни больных целиакией в зависимости от клинического варианта заболевания.

Впервые у больных глютеновой энтеропатией выявлены взаимосвязи между клиническим течением заболевания, в том числе наличием внекишечных проявлений при атипичном варианте целиакии, и изменениями психологического статуса и качества жизни.

Уточнен характер взаимосвязей тяжести дисбиоза кишечника у больных целиакией с особенностями клинических, лабораторных и морфологических проявлений при глютеновой энтеропатии.

Впервые оценена динамика показателей психоэмоциональной сферы на фоне коррекции микробиоценоза кишечника у больных целиакией.

Впервые проведена оценка изменений психологического статуса на фоне терапии препаратом анксиолитического действия.

Практическая значимость работы

Выявлена связь манифестации целиакии со степенью дисбиоза кишечника, что следует учитывать в клинической практике для улучшения качества обследования данной категории пациентов.

Данные исследования особенностей психологического статуса и качества жизни больных целиакией являются дополнительным клинически важным критерием, отражающим тяжесть течения заболевания и эффективность проводимого лечения.

Дополнительное включение в программу психологического обследования при целиакии для определения нарушений психологического статуса и качества жизни является актуальным для практики в целях индивидуального подбора терапии.

Получены важные в практическом отношении данные, согласно которым дифференцированный подход с использованием средств коррекции состояния кишечного микробиоценоза, позволяет эффективно нормализовать состояние микрофлоры кишечника, субъективные показатели состояния больных, оптимизировать показатели психологического статуса и качества жизни пациентов. Также важными для практической гастроэнтерологии являются полученные данные о купировании тревожно-невротических нарушений психологического статуса у больных целиакией на фоне терапии препаратом анксиолитического действия.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных целиакией взрослых имеются изменения психологического статуса в зависимости от клинического варианта заболевания.

2. У больных целиакией взрослых повышены уровни тревожности и невротизации; дополнительное использование препаратов анксиолитического действия способствует нормализации измененных показателей психологического статуса пациентов.

3. У всех больных целиакией взрослых наблюдаются количественные и качественные изменения кишечного микробиоценоза, выраженность которых пропорциональна выраженности клинических, эндоскопических, морфологических и психологических проявлений заболевания.

4. Дополнительное назначение к аглютеновой диете средств коррекции микробиоценоза кишечника у больных целиакией взрослых способствует улучшению течения заболевания, показателей психологического статуса пациентов, а также повышает качество их жизни.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Автором проведено комплексное обследование 187 больных целиакией взрослых, а также 115 пациентов, у которых диагноз глютеновой энтеропатии не был верифицирован. Лично автором произведены сбор жалоб, данных анамнеза, была произведена оценка некоторых социально-бытовых факторов, включающая в себя выяснение удовлетворенности семейным, профессиональным и материально-бытовым положением пациентов, результатов клинического, лабораторно-инструментального, психологического обследований и оценка качества жизни исследуемых до и после коррекции микробиоценоза кишечника, терапии препаратом анксиолитического действия (доля личного участия – 100%). Создана анкета для сбора данных о пациенте, составлена диагностическая программа

обследования больных целиакией (доля личного участия – 80%). Составление программы математико-статистической обработки полученного материала и сама обработка проведены с участием автора (доля личного участия – 100%). Полученные результаты обработаны с применением прикладных пакетов статистического анализа (Statistica 6.0). Анализ, интерпретация, изложение полученных данных, формулирование заключения, выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на следующих научных конференциях: отчетной научно-практической конференции сотрудников СПбГМА им. И.И. Мечникова «Состояние окружающей среды и здоровье населения Северо-Западного региона», 2006 год; VIII Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2006»; 6-ом Съезде Научного общества гастроэнтерологов России и XXXIII сессии ЦНИИГ, Москва, 2006 год; IX Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2007»; отчетной научно-практической конференции сотрудников СПбГМА им. И.И. Мечникова «Состояние окружающей среды и здоровье населения Северо-Западного региона», 2007 год; II-ом международном конгрессе «Психосоматическая медицина-2007»; отчетной научно-практической конференции сотрудников СПбГМА им. И.И. Мечникова «Состояние окружающей среды и здоровье населения Северо-Западного региона», 2008 год; X Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2008».

Внедрение в практику

Основные положения и результаты исследования используются в практической работе клиники пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии; применяются в учебном процессе при

подготовке слушателей и врачей на кафедре пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии СПбГМА им. И.И. Мечникова. Материалы диссертации и разработанные методики внедрены в практику работы ряда лечебных учреждений Санкт-Петербурга: гастроэнтерологических отделений больниц Петра Великого и святой преподобномученицы Елизаветы.

Комитетом по Здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга 22.06.2006г. утверждено методическое пособие «Целиакия взрослых: диагностика, лечение, профилактика».

Получен Патент РФ на изобретение: «Способ коррекции нарушений психоэмоционального статуса у больных с целиакией» (№2302242, заявка №2005135286, приоритет изобретения 14 ноября 2005г., зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 июля 2007г.). Сделаны рационализаторские предложения «Использование биологически активной добавки «Нормофлорин Л и Б» в коррекции дисбиотических нарушений у больных целиакией» № 1740 (2006г.); «Определение циркулирующих иммунных комплексов в крови больных целиакией» № 1741 (2006г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, приложения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 40 таблицами и 7 рисунками. Библиография включает 260 источников, из них – 134 иностранных авторов.

ГЛАВА 1.СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЦЕЛИАКИИ

Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта остаются одной из наиболее частых форм патологии среди взрослого трудоспособного населения. Целиакия - одно из наиболее распространенных хронических заболеваний органов пищеварения, которое значительно ухудшает качество жизни больных, приводит к инвалидизации, а при развитии некоторых онкологических осложнений является одной из причин смерти больных с гастроэнтерологической патологией [16].

В литературе можно встретить различные синонимы термина «целиакия» такие как глютеновая энтеропатия, болезнь Ги (Джи) – Гейтера - Гейбнера (Хюбнера), кишечный инфантилизм, нетропическая спру, глютенчувствительная болезнь, идиопатическая стеаторея, непереносимость глютена.

На данный момент единого определения целиакии не существует. Согласно представлению отечественных ученых Изачика Ю.А. и Изачика Н.А., глютеновая энтеропатия является классическим примером синдрома нарушенного всасывания, диапазон клинических проявлений которого колеблется от генерализованной тяжелой мальабсорбции до почти нормального состояния здоровья [32], но это определение справедливо только для типичной формы заболевания.

Финские ученые Kaukinen K., Partanen J., Maki M. et al. рассматривают целиакию как многофакторное и системное заболевание, являющееся результатом аутоиммунной Т-клеточно-опосредованной энтеропатии у генетически предрасположенных лиц [197].

Согласно точке зрения Логинова А.С. и Парфенова А.И., глютеновая энтеропатия рассматривается как интестинальная энзимопатия в связи с недостаточным количеством в слизистой оболочке тонкой кишки фермента дисахаридазы [43, 44, 45, 73, 74, 78].

По мнению Ревновой М.О., Лайла Х.Б., целиакия представляет собой хроническое полисиндромное заболевание, характеризующееся неспецифическими повреждениями слизистой оболочки тонкой кишки глютеном, нарушающими пищевую абсорбцию на поврежденном участке, и исчезновением повреждения при устранении из пищи глиадина пшеницы и аналогичных ему фракций ржи, ячменя, овса [94].

В целом, глютеновую энтеропатию можно определить как хроническое заболевание, связанное с непереносимостью определенных белковых цепей, обнаруживаемых в некоторых злаках, в результате чего возникает неспецифическое поражение тонкой кишки, деструкция ее ворсинок и развитие гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией.

1.1. Исторические аспекты изучения целиакии

Большинство людей никогда не контактировало с глютенсодержащими продуктами. Культивационные процессы возникли приблизительно 10 тысяч лет назад. Лишь у жителей небольшой области в форме треугольника на юго-востоке Азии, называемой «плодородный полумесяц» («Fertile Crescent»), расположенной между Южной Турцией и Ираком, был широко распространен процесс культивирования [136, 171, 216]. В деревне Catal Huyuk в Южной Турции впервые были выращены дикая пшеница и овес. Эти ранние штаммы имели значительные отличия от наших современных полиплоидных гибридов. В большинстве своем они не содержали белка с компонентами глютена, содержащимися в современных штаммах. Таким образом, у людей того времени не было признаков непереносимости глютена, так как содержание глютена в злаках было очень низким. Земельное культивирование принесло великую революцию, возникла необходимость освоения новых земель и необходимость в появлении фермеров. Из небольшой деревни «плодородный полумесяц» с юго-востока Азии люди-фермеры постепенно распространились и заняли Ирландию и Норвегию. Это

привело к тому, что по всей Европе культивировали пшеницу, рожь, овес и ячмень, а хлеб стал основой ежедневного питания. В результате постепенной селекции пшеницы для улучшения хлебопечения произошло повышение содержания белка в составе хлеба до 50% [165, 216]. В Италии к концу 16в. создали макароны [182, 216]. Появление макаронных изделий в составе пищевого рациона людей привело к пику заболеваемости целиакией [216, 243]. Проводимая селекция в течение тысяч лет вела у лиц генетически предрасположенных к непереносимости глютена к активированию HLA - иммунных реакций к глютену, сходных с реакциями против вирусов и бактерий, формированию сложных иммунных процессов с развитием аутоиммунного механизма, приводящего к повреждению желудочно-кишечного тракта и других систем [216].

Изучение целиакии имеет многовековую историю. Aretaios Kappadozien и Aurelian в первом столетии новой эры описали заболевание у женщин и детей с хроническими поносами, наличием жирного стула, развитием истощения и назвали эту болезнь Diathesis coeliacus или Morbus coeliacus.

Английский врач Бартоломеевского госпиталя Самуэль Ги (Samuel Gee) в 1888г. опубликовал первое детальное описание заболевания у детей, которое позднее стало классическим. Он описал целиакию как вид хронического непереваривания, который может встречаться у больных разных возрастов, в особенности у детей между 1-ым и 5-ым годами жизни с характерными симптомами заболевания, такими как поносы, истощение и задержка роста. Gee S. назвал болезнь целиакийным поражением или целиакией, что в переводе с латинского языка означает "чревная болезнь" [173].

В 1908г. американец Herter C. обратил внимание на нарушения полового созревания у детей с данной патологией, вследствие чего предложил термин интестинального инфантилизма. Он предполагал, что у детей грудного возраста болезнь вызывается микробной флорой [17].

Исследователь из Германии Heubner O. в 1909г. в качестве причины целиакии описывал тяжелую недостаточность пищеварения. С тех пор в литературе целиакию стали называть болезнью Джи (Ги) - Хертера - Гейбнера (Хюбнера), согласно фамилиям ученых впервые описавших данное заболевание [17].

В 1921г. Howland впервые рекомендовал исключение комплекса углеводов из диеты больных целиакией детей, причем ни один из 30 детей на фоне терапии не погиб. В это же время в Англии врачи назначали безжировую диету, но летальность при ее соблюдении оставалась на прежнем уровне и составляла от 10 до 30% больных целиакией детей и взрослых [216].

Голландский педиатр Dicke W. в 1950г. сделал решающий вклад в изучении целиакии. В диссертации, посвященной этому заболеванию, он впервые предположил, что глютеновая энтеропатия является результатом непереносимости глютена, и ведущая роль в патогенезе целиакии принадлежит пшенице и ржи. Основой для данного предположения послужило то, что в Голландии во время второй мировой войны заболеваемость целиакией была резко снижена в связи с уменьшением потребления в пищу продуктов содержащих злаки. В странах без снижения потребления злаковых количество больных целиакией оставалось на прежнем уровне [17, 156].

В 1952-1953гг. ученые Anderson и Dicke окончательно идентифицировали повреждающий фактор при целиакии, которым оказался глютен - растворимая в алкоголе фракция белка, содержащаяся в пшенице и ржи [216].

Впервые в конце 1953г. для лечения целиакии аглютеновую диету применили McIver и French. После внедрения в лечебную практику аглютеновой диеты летальность в странах Европы снизилась практически до нуля. Они изучали слизистую тонкой кишки с помощью перорального интестинального биопсийного аппарата, реагирующую на данный вид диеты.

В настоящий момент времени данный метод обследования является золотым стандартом диагностики [216].

В 1954г. Paulley сделал первое патоморфологическое описание слизистой оболочки тонкой кишки, наблюдающееся у больных целиакией. Он описал тотальную и субтотальную атрофию, возникающую в ответ на введение глютена в дистальный отдел слепой кишки [17].

В 1960г. Rubin с помощью аспирационной биопсии установил характерный для целиакии гиперрегенераторный тип атрофии и высказал предположение, что целиакия является единым заболеванием детей и взрослых. Этот метод биопсии был адаптирован также и для маленьких детей [18].

В 1960г. в госпитале Педиатрического университета было обследовано 53 ребенка в возрасте менее 2-ух лет со следующими симптомами: продолжительная диарея, рвота, потеря массы тела, увеличение в объеме живота. Самый маленький ребенок был 5-месячным и находился на аглютеновой диете в течение 1 месяца. На фоне аглютеновой диеты происходило улучшение клинической картины заболевания [251].

В 1970г. Европейская клиническая группа по изучению целиакии впервые начала обсуждение вопроса о непереносимости глютена, латентной, бессимптомной (малосимптомной) форме целиакии [133, 166, 216].

Marks J. в 1970г. классифицировала причинные заболевания при глютеновой энтеропатии как заболевания с прямым родством с целиакией [221]. Было выделено понятие глютениндуцированных заболеваний, к числу которых отнесли герпетиформный дерматит как особый тип внекишечной манифестации целиакии [170, 227, 231].

В 1983г. O'Farrelly C., Kelly J. и Hekkens W. описали диагностические значения высоких титров циркулирующих антител к глиадину (антиглиадиновых антител) в крови больных целиакией, что способствовало началу интенсивных исследований по выявлению атипичных форм глютеновой энтеропатии и ассоциации ее с другими заболеваниями [233].

В своей диссертации в 1988г. врач Изачик Ю.А. описал клинические и морфофункциональные критерии дифференциальной диагностики различных вариантов синдрома мальабсорбции у детей, уделив большое внимание целиакии в связи с тем, что целиакия является основной причиной возникновения данного синдрома; кроме того, выявил, что эффективность соблюдения аглютеновой диеты способствует восстановлению морфологической структуры тонкой кишки [30].

Биолог Изачик Н.А. в 1989 г. в диссертации, посвященной глютеновой энтеропатии, идентифицировал структурно-функциональные критерии оценки состояния и оценивал репаративную способность тонкой кишки при целиакии у детей по содержанию ДНК и РНК в ядрах энтероцитов [28].

В 1988г. группой финских ученых во главе с Maki M. были выделены типичная форма, при которой наблюдаются продолжительная диарея с потерей массы тела, и моносимптомная с наличием малого количества клинических симптомов заболевания [219]. В 1990г. авторами описаны латентная форма целиакии с нормальной слизистой тонкой кишки и проявления клинической картины заболевания после провокации глютеном [217]. Позднее в 1991г. Maki M. et al. активно изучали серологические скрининговые тесты для выявления целиакии у родственников больных глютеновой энтеропатией [218].

В 1992г. Logan R. сравнил целиакию с айсбергом, т.к. на поверхности находится только типичная клиническая форма заболевания, а истинная распространенность данной патологии неизвестна [212].

Парфенов А.И. и соавторы из Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии г. Москвы с 1992г. изучали этиопатогенез целиакии, иммунологические изменения и системные проявления данного заболевания. Кроме того, они создали первую классификацию глютеновой энтеропатии по клиническим проявлениям заболевания [75, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 84, 85, 86].

В 1996г. Бельмер С.В. впервые сообщил о том, что целиакия является генетической болезнью, так как может наследоваться в семье и проявляться у генетически предрасположенных лиц после воздействия провоцирующих факторов - беременности, родов, интеркуррентных заболеваний, острых кишечных инфекций, нервно-психических стрессов и др. Он описал различные системные проявления глютеновой энтеропатии и сочетанность поражения органов желудочно-кишечного тракта [11].

Visakorpi J.K. в 1997г. подразделил целиакию на три группы заболеваний с разной степенью родства: 1) заболевания с истинными ассоциациями, со сходными патогенетическими механизмами формирования (HLA, иммунная активность и др.), например СД тип1 и др. аутоиммунные заболевания [76, 86, 116, 172, 176, 178, 187, 190, 216]; 2) глютениндуцированные манифестации в других органах с прямой связью возникновения, например герпетиформный дерматит и гипоплазия зубной эмали [99, 116, 128, 130, 147, 170, 188, 196, 216]; 3) осложнения – продолжительная питательная недостаточность, остеопороз, малигнизация [52, 56, 57, 99, 116, 118, 119, 151, 155, 180, 191, 203, 207, 216, 225, 230].

1.2. Общие сведения о распространенности целиакии

Целиакия до недавнего времени традиционно считалась одним из редких заболеваний. Истинная распространенность целиакии мало изучена, что связано с многообразием клинических проявлений заболевания и трудностями достоверной диагностики.

Частота встречаемости целиакии в среднем по Европе составляет 1:300 человек населения. Считается, что распространенность заболевания колеблется от более 1:8 в Германии [132, 257], 1:132 в Швейцарии [255] до 1:500 в Дании, что было определено по результатам скринингового исследования антител к эндомизию [258]. Распространенность целиакии в Швеции [144, 186, 204, 205, 220] и Норвегии [169, 174] изучалась по крови доноров и составляет 1:250. В Италии частота встречаемости глютеновой

энтеропатии 1:200 [140, 142, 143, 181, 253]. Крайне редко целиакию выявляют в Японии и Китае. Почти 80% больных глютеновой энтеропатией составляют женщины [99]. Предположительно встречаемость целиакии составляет 1% от общей популяции. По данным литературы, соотношение симптомной и бессимптомной форм составляет от 1:5 до 1:7 в разных странах [216].

С каждым годом растет величина распространенности данного заболевания, которая находится в прямой зависимости от количества обследованных.

1.3. Современные представления об этиологии и патогенезе целиакии (патогенетические механизмы формирования целиакии)

Несмотря на многочисленные исследования, этиопатогенез целиакии остается до конца неизученным. Существует несколько основных гипотез: энзимная (ферментативная, дипептидазная) гипотеза, согласно которой глютеновую энтеропатию рассматривают как интестинальную энзимопатию в связи с недостаточным количеством в слизистой оболочке тонкой кишки ферментов глутаминилпролиндипептидазы и глицилпролиндипептидазы, обеспечивающих отщепление пролина от глиадина, в результате чего глютен поступающий извне с пищей не расщепляется полностью, и продукты неполного расщепления токсически воздействуют на слизистую оболочку [7, 33, 109, 154]; иммунологическая гипотеза, суть сводится к тому, что при целиакии имеет место сенсибилизация слизистой оболочки тонкой кишки к белковым компонентам злаковых с последующим антителообразованием к глютену [7, 166]; рецепторная гипотеза, в основе которой лежит дефект рецепторного аппарата энтероцитов, с которыми глютен или продукты его распада вступают в прочную связь, вызывая повреждение клеток [248]; вирусная гипотеза, основанная на выявленных повышенных титрах антител к аденовирусам E1b типа 12 в крови у больных целиакией [11, 116]; лектиновая, согласно которой глютен рассматривается как токсичный белок

или гликопротеин растительного мира, вызывающий возникновение реакции антиген + антитело [75]; мембранная, в основе которой лежит повышенная проницаемость мембран к токсическому глютену, после чего происходит ее разрушение [75], и генетическая, по которой в развитии целиакии большое значение принадлежит генетической предрасположенности с аутосомно-доминантным типом наследования [11] с неполной пенетрантностью [116, 154], встречаемость заболевания в семьях больных глютеновой энтеропатией выше в 200-300 раз. На данный момент предпочтение отдается иммунологической и энзимной гипотезам [33, 82].

Согласно современным представлениям, сложившимся в XX столетии, целиакия является генетически детерминированным заболеванием тонкой кишки, связанным с одной из фракций растительного белка глютена – глиадином. У лиц, предрасположенных к целиакии, глиадин повреждает слизистую оболочку тонкой кишки и приводит к атрофии и тяжелому нарушению всасывания [192, 193]. Все случаи целиакии имеют врожденную основу, а сроки манифестации заболевания связаны со степенью выраженности основного дефекта, и, следовательно, с компенсаторными возможностями кишки [11, 94].

При целиакии нарушена структура HLA–области на хромосоме 6. У больных глютеновой энтеропатией имеется почти идентичный HLA DQ2 половой гетеродимер [184]. Люди, имеющие DR17, несут ассоциированные с заболеванием DQ аллели на той же хромосоме, что и DR17 [159, 160, 183, 241]. В литературе описаны наиболее часто встречающиеся аллели: DQA1*0501, DQB1*0201 и DRB1*04 [94, 129, 134, 167, 213, 236, 238, 245, 247].

Установлено, что Т–лимфоциты слизистой оболочки тонкой кишки узнают только те пептиды глиадина, которые относятся к DQ молекулам и обладают свойствами антигенов. В основе индукции аутоиммунных процессов лежит селективное дезаминирование ферментом тканевой трансглютаминазой пептидов глиадина. Неполное дезаминирование

отдельных фракций глиадина приводит к образованию токсических продуктов. В ответ на присутствие последних значительно возрастает количество глиадин–специфических интраэпителиальных (межэпителиальных) Т–лимфоцитов CD4+ и CD8+ и лимфоцитов собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки. Узнавание антигена ведет к повышению выработки цитокинов. В биоптатах тощей кишки больных целиакией не соблюдающих аглютеновую диету повышена концентрация интерлейкина – 10 mRNA, а содержание интерферона mRNA увеличено на 2–3 порядка [197, 232, 249]. Образующиеся лимфокины и антитела повреждают энтероциты ворсинок, с развитием укорочения высоты ворсинок слизистой оболочки, в дальнейшем слизистая оболочка тонкой кишки отвечает атрофией и инфильтрацией иммунокомпетентными клетками [1, 5, 6, 14, 25, 29, 49, 146, 153, 158, 163, 166, 199, 211, 215].

Нарушение абсорбции при целиакии обусловлено не только уменьшением всасывающей поверхности тонкой кишки из–за резкого укорочения ворсинок, но и замещением поврежденных зрелых энтероцитов малодифференцированными клетками [5, 49, 222, 223]. Возникновение не полностью дифференцированных клеток на ворсинках, неспособных к полноценному выполнению функции мембранного пищеварения и всасывания, связано с ускоренной пролиферацией [5].

Принципиальной особенностью гиперрегенераторной атрофии при глютеновой энтеропатии является способность к восстановлению структуры после исключения глютена из пищевого рациона. Длительное лечение аглютеновой диетой приводит к восстановлению нормального строения слизистой оболочки, улучшению всасывания и выздоровлению большинства больных. У остальных ворсинки остаются частично атрофированными, но эпителий становится высокодифференцированным, симптомы мальабсорбции становятся менее выраженными. Причина неполной реабилитации больных, соблюдающих аглютеновую диету, до сих пор не выяснена [84].

Если механизм повреждающего действия глиадина и остается гипотетическим, то в практическом отношении значительное улучшение состояния больных, восстановление нормальной морфологической картины слизистой оболочки тонкой кишки и нормализация показателей клеточного иммунитета при строгом соблюдении аглютеновой диеты доказано многими авторами [25, 41, 83, 93, 198, 201].

1.4. Классификация целиакии по клиническим формам заболевания

В настоящее время принято выделять типичные клинические формы болезни, характеризующиеся классической симптоматикой (диарея, вздутие живота, задержка развития) и манифестирующие в детском возрасте, и атипичные, чаще проявляющиеся во взрослом возрасте и протекающие без кишечных проявлений с аутоиммунными нарушениями, такими как аутоиммунный тиреоидит, бронхиальная астма, атопический дерматит, алопеция и др. [64, 66, 70, 75, 81]. Атипичная форма заболевания подразделяется на торпидную (рефрактерную), потенциальную, латентную и скрытую [70, 76, 81].

Из-за полиморфности клинической картины целиакии симптомы часто приписываются другим заболеваниям, в связи с чем затруднено изучение истинной распространенности заболевания.

Целиакия с типичной формой (классическая целиакия) появляется после введения в питание прикорма - продуктов, содержащих белки пшеницы, ржи, овса, проявляется симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта и симптомами мальабсорбции. Развитие заболевания возникает в раннем детском возрасте, характеризуется диареей с полифекалией, стеатореей, анемией, развитием признаков синдрома нарушенного всасывания различной степени тяжести [20, 21, 22, 26, 31, 33, 46, 50, 52, 54, 72, 76, 87, 93, 94, 105, 117, 126, 137, 150, 185].

Целиакия с атипичными формами. По данным литературы, выявляется у 35% больных, встречается у взрослого населения. Торпидная (рефрактерная) форма заболевания встречается у 13% пациентов с атипичной формой глютеновой энтеропатии, проявляется выраженным синдромом мальабсорбции, тяжелым течением, отсутствием эффекта от проводимого лечения. Больным с данной формой заболевания помимо строгой аглютеновой диеты к терапии добавляют глюкокортикостероиды и иммуносупрессивные средства [76, 87, 105, 117, 126, 150]. Потенциальная форма наблюдается у родственников больных ГЭП, клинические проявления заболевания отсутствуют, слизистая оболочка тонкой кишки может быть нормальной, но повышено содержание интраэпителиальных лимфоцитов, обладающих цитотоксическим действием [103, 104, 127, 149]. В крови больных повышены титры специфических для целиакии антител [76]. Латентная форма встречается в пожилом возрасте, характеризуется субклиническим течением, наблюдается в 14% атипичных случаев заболевания. Диагноз устанавливается у пациентов чаще при полном отсутствии клинических проявлений, но наличии позитивных иммуногенетических и серологических тестов, атрофии слизистой оболочки тонкой кишки при биопсии [76]. У больных со стертой (малосимптомной) формой в клинической картине заболевания преобладают внекишечные манифестации генетического и аутоиммунного генеза в виде железодефицитной анемии, аллергических проявлений, геморрагического синдрома, поражения кожи, нарушений метаболизма костной ткани, полиартралгий, эндокринных нарушений. Данная форма заболевания наблюдается у 35% больных целиакией. У большинства больных изменения в слизистой оболочке тонкой кишки могут ограничиваться поражением короткого участка тонкой (двенадцатиперстной) кишки, некоторым углублением крипт и/или повышением количества интраэпителиальных лимфоцитов в слизистой оболочке. Чаще у больных с данной формой

заболевания кишечная симптоматика и признаки нарушения всасывания отсутствуют [11, 41, 63, 75].

Ткаченко Е.И. и Орешко Л.С. в 2006г. предложили выделять клинические варианты целиакии в зависимости от основного проявления заболевания: с преобладанием диареи, с преобладанием обстипаций, с преобладанием внекишечных проявлений [70].

1.5. Особенности клинического течения целиакии у взрослых

Клинические проявления целиакии зависят от степени выраженности синдрома мальабсорбции, характера, степени тяжести и интенсивности диарейного синдрома, степени компенсации нарушенных функций разных органов и тяжести дисбиоза.

По клиническому течению различают целиакию у детей и взрослых. Заболевание всегда начинается в детстве и протекает по классическому типу после употребления в питание прикорма - продуктов, содержащих белки пшеницы, ржи, овса [54]. Максимальная частота клинических проявлений приходится на возраст от 6 месяцев до 2 лет. Клиническая картина целиакии у детей характеризуется хронической диареей, болями в животе, вздутием живота, снижением аппетита, тошнотой, рвотой, задержкой в росте и в весе. У детей с нелеченной целиакией наблюдается отставание в росте, половом развитии, рахитоподобные симптомы, анемия, раздражительность. В подростковом и юношеском возрасте заболевание протекает часто атипично, проявляется интермиттирующими болями в животе, в суставах, мышцах, неустойчивостью нервной системы [54, 71, 93, 94, 115, 125]. Симптомы наблюдаются в течение всего периода детства, но в подростковом периоде уменьшаются или исчезают полностью, вследствие увеличения всасывательной площади слизистой оболочки тонкой кишки и компенсации нарушенных функций.

У взрослых глютеновая энтеропатия, как правило, начинает проявляться после 30-ти лет жизни, иногда в пожилом возрасте и анамнез

заболевания на первый взгляд отсутствует. Клиническая картина болезни у взрослых часто бывает стертой и длительное время ограничивается неясными болями в животе, вздутием живота, урчанием в животе, периодической диареей или запорами, стойкой к проводимой терапии анемией, резко повышенной утомляемостью, различными изменениями со стороны психоневрологического статуса [76]. Факторами, провоцирующими первые проявления клинических симптомов целиакии, являются чаще всего беременность и роды, нервно-психические травмы, реже интеркуррентные заболевания, острые кишечные инфекции [11].

В клинической картине заболевания следует различать кишечные (интестинальные) и внекишечные (экстраинтестинальные) проявления.

К кишечным проявлениям относится синдром диареи, синдром констипации, дискомфорт в животе, диспепсические явления [76].

Ведущим симптомом в клинике глютеновой энтеропатии, практически все авторы выделяют хронические, рецидивирующие, длительные поносы с полифекалией и стеатореей, в результате чего иногда возможно развитие синдрома нарушенного всасывания различной степени тяжести. Частые поносы являются одним из наиболее постоянных симптомов заболевания. Частота стула у пациентов с ГЭП может варьировать от 2 до 10 и более раз в сутки. Согласно Бристольской шкале стул чаще соответствует 6 и 7 типу. Наличие у больных стеатореи объясняется недостатком липазы в слизистой оболочке с различной степенью атрофии, в результате чего не происходит всасывания в слизистой оболочке тонкой кишки жирных кислот [41].

Синдром констипации: встречается у больных целиакией с атипичной формой заболевания, наблюдаются стойкие запоры, которые служат основанием для постановки ошибочного диагноза синдрома раздраженного кишечника с преобладанием констипаций. Наличие запоров часто сопровождается интеррмитирующими болями в животе, вздутием живота, урчанием в животе, чувством неполного опорожнения кишечника.

Среди кишечных проявлений целиакии, помимо нарушений стула, частым симптомом является дискомфорт в животе, который носит разлитой характер и беспокоит больных без связи с приемом пищи.

Из диспепсических проявлений у больных ГЭП чаще встречаются проявления синдрома кишечной диспепсии, такие как урчание в животе, вздутие живота, реже синдрома желудочной диспепсии - тошноты, рвоты.

Целиакия характеризуется сочетанностью поражения других органов пищеварения, таким образом, нарушение процессов пищеварения усугубляется изменениями функционального состояния со стороны других органов ЖКТ. У пациентов частыми клиническими симптомами заболевания могут быть поражение слизистых оболочек ротовой полости (гингивит, стоматит, парадонтит). У большинства больных по результатам фиброгастродуоденоскопии наблюдаются органические дефекты слизистой оболочки (СО) желудка с формированием эрозивно-язвенных дефектов и возникновение функциональных нарушений, таких как недостаточность кардиального сфинктера, рефлюксы. Кроме того, частым симптомом заболевания является поражение желчного пузыря и желчных путей по типу гипомоторных нарушений. У части больных целиакией наблюдаются изменения со стороны гепатобилиарного тракта в виде жировой дистрофии печени, первичного билиарного цирроза [157, 202]. Поражение поджелудочной железы у больных ГЭП характеризуется внешнесекреторной недостаточностью [27, 76, 137, 138, 256].

К внекишечным проявлениям относят клинические симптомы заболевания, обусловленные нарушением процессов всасывания питательных веществ и поражением других органов и систем. Внекишечная симптоматика у больных целиакией характеризуется выраженной разнообразностью [76].

При тяжелой степени мальабсорбции происходит нарушение всех видов обмена, однако у взрослых больных данное осложнение целиакии наблюдается редко [8, 52, 76].

Ранними проявлениями нарушений витаминного обмена (гиповитаминоза) при целиакии являются глоссит, стоматит, гингивит, которые обусловлены дефицитом водорастворимых витаминов группы В. При дефиците жирорастворимых витаминов симптомы заболевания могут быть различными. Сухость, шелушение кожи, нарушение зрения беспокоит больных при недостаточности витаминов А, Д, Е. По данным литературы, у 5% больных глютеновой энтеропатией наблюдаются различные проявления геморрагического синдрома. Данные изменения являются следствием значительного дефицита витаминов С, Р и К [70, 76].

Нарушения минерального обмена: у больных целиакией с кальциевой недостаточностью часто встречается остеопороз, клиническими проявлениями являются парестезии, судороги, боли в мышцах и костях [145, 242]. Клинические симптомы гипокалиемии характеризуются вялостью, мышечной слабостью, сердцебиением, при тяжелом синдроме нарушенного всасывания нарушениями сердечного ритма. Недостаточность железа практически у всех у пациентов с ГЭП способствует развитию железодефицитной анемии (ЖДА) [139].

Проявлениями нарушений белкового обмена при целиакии являются дефицит массы тела, гипопротеинемические отеки, локализующиеся чаще всего на нижних конечностях [76, 162].

К неврологическим симптомам заболевания относятся слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, раздражительность, агрессивность, плохой сон, парестезии, боли по ходу нервных стволов, чаще в икроножных мышцах. В зарубежной литературе описаны судорожный синдром, мозжечковая атаксия и частичная демиелинизация нервных волокон у больных целиакией [131, 142, 148, 151, 152, 175, 179, 189, 200].

Нарушения эндокринной системы: чаще всего у больных с ГЭП развивается сахарный диабет тип1 (7,7%) [127, 153, 176, 252], аутоиммунный тиреоидит [75, 250, 254], гипофункция половых желез, проявляющаяся в

снижении потенции у мужчин и нарушением менструального цикла у женщин с развитием вторичной аменореи, частыми выкидышами на ранних сроках беременности, которые в литературе получили название «привычные» [161, 237].

Поражения кожи, волос, суставов: герпетиформный и буллезный дерматит, псориаз, алопеция являются внекишечными манифестациями заболевания у пациентов с ГЭП [75, 170, 188, 196, 210, 214, 221, 227, 228, 231, 240]. Алопеция у больных целиакией чаще бывает диффузной, реже локальной.

Аллергические проявления: у пациентов с целиакией встречаются непереносимость различных пищевых продуктов, рецидивирующая крапивница, бронхиальная астма [20, 76, 115].

1.6. Диагностика целиакии

Диагностика глютеновой энтеропатии представляет определенные трудности, причиной которых являются [2, 40, 75, 78, 108, 233]:

- системность поражения, полисиндромность проявлений;
- редкая частота встречаемости классических случаев заболевания;
- отсутствие специфических и чувствительных серологических тестов, которые пригодны для широкого проведения диагностических исследований;
- отсутствие стандартизации серологических тестов и патологических критериев целиакии.

В настоящее время алгоритм обязательной диагностики следующий:

- тщательное изучение анамнестических данных;
- тщательное изучение клинических данных с учетом полисиндромного подхода (кишечные и внекишечные проявления) [75, 78];
- изучение гематологических (часто наличие признаков анемии) и биохимических показателей крови (при наличии синдрома мальабсорбции и внекишечной манифестации целиакии отмечается дефицит железа [139], гипопротеинемия с диспротеинемией и гипоальбуминемией,

гипохолестеринемия, гипокальциемия, гипокалиемия, повышение уровня тимоловой пробы, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспарагинаминотрансферазы (АСТ)). Чаще отмечалось повышение уровня АСТ, что свидетельствует о выраженном повреждении печени [157, 190, 202]. При нарушении метаболизма в костной ткани у пациентов с ГЭП содержание фосфора в сыворотке крови может быть понижено, а щелочной фосфатазы повышено [145, 242];

- изучение показателей иммунной системы (циркулирующие иммунные комплексы, иммуноглобулины классов А (IgA), М (IgM) и G (IgG)) с определением уровней антиглиадиновых антител (АГА), антител к трансглютаминазе, эндомизию (АЭМА), ретикулину (АРА). Известно, что АГА не являются строго специфичными, т.к. могут быть повышены у здоровых людей, пациентов с ревматоидным артритом, язвенным стоматитом, саркоидозом [2, 35, 36, 55, 75, 94, 99, 143, 194, 201, 210, 226, 233]. Определение в крови у больных целиакией АЭМА и АРА свидетельствует об иммунной агрессии против соединительно-тканного покрытия волокон гладких мышц и мышечных пучков [141, 147, 168, 176, 206, 239]. Чаще всего определяют антитела класса IgA, которые, как известно, в основном формируются в слизистой оболочке тонкой кишки. Антитела к эндомизию считаются на 100% специфичными для целиакии, идентичны антителам к ретикулину класса А (АРА-IgA) [141]. В настоящее время предпочтение в диагностике глютеновой энтеропатии отдается определению антител к трансглютаминазе в связи с высокой чувствительностью и специфичностью [94, 135, 159, 160, 176, 195, 208, 209, 229, 235, 239];

- генетическое исследование крови: проведение HLA-типирования. Для больных целиакией характерно наличие аллелей DQ2 и DQ8 [130, 197, 213, 222, 236, 244, 245, 247];

- копрологическое исследование – наличие стеатореи, чаще в стуле у пациентов с ГЭП определяются мыла, жирные кислоты, значительно реже

нейтральный жир при развитии вторичной недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы [43, 76, 94, 137, 138];

- рентгенологическое исследование костей: диффузная деминерализация с генерализованным снижением костной плотности, вследствие остеомаляции и сопутствующего ей остеопороза возможно возникновение компрессионных переломов позвоночника [19, 242];

- фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с биопсией из проксимальных отделов тонкой кишки: за рубежом используется сравнительно недорогой капсульный метод биопсии, в России – фиброэндоскопический [94]. По результатам эндоскопического исследования у больных целиакией выявляются признаки атрофии слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК) [29, 49, 94, 110, 153, 158]. К ним относятся истончение и ее повышенная травмируемость, редкие керинговы складки, фестончатые складки. Часто наблюдаются эрозии, дефекты слизистой оболочки ЖКТ;

- исследование морфометрических показателей биоптата слизистой оболочки тонкой кишки - основными морфологическими признаками целиакии является атрофия ворсинок, углубление крипт, обильная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки, лимфоидно-клеточная инфильтрация эпителия, снижение высоты слизистой оболочки, свидетельствующими об уменьшении абсорбционной функции [1, 5, 6, 7, 17, 33, 53, 89, 90, 94, 222, 223, 224]. Биопсия является самым надежным критерием для выявления больных с минимальными клиническими проявлениями заболевания и положительными результатами тестов на уровень антител [35]. Кроме того, производится оценка степени инфильтрации межэпителиальными лимфоцитами (МЭЛ) до и после проведения аглютеновой диеты. На фоне аглютеновой диеты (АГД) происходит восстановление морфологической структуры ДПК [25, 49, 83, 94];

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости и щитовидной железы – часто выявляются дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП), наблюдаются врожденные дефекты структуры желчного пузыря, диффузные изменения поджелудочной железы [75, 138]. По результатам ультразвукового исследования щитовидной железы выявляются диффузные изменения щитовидной железы [76, 250, 252, 254];

- исследование микробиоценоза кишечника: отмечаются количественные и качественные изменения аэробной и анаэробной составляющей кишечной флоры [23];

- проведение элиминационной и провокационной пробы с глютеном в сомнительных случаях для дифференциального диагноза [94].

1.7. Перспективы изучения психологического статуса и качества жизни у больных целиакией

В концепции биопсихосоциального подхода, впервые предложенной Engel G.L. в 1977г. и синтезировавшей достижения психосоматической медицины, постулируется мультифактериальность всех заболеваний: все клинические биомедицинские проблемы находятся отчасти под влиянием психосоциальных факторов и сами могут послужить причиной вторичных поведенческих и психосоциальных проблем. Этот подход подчеркивает системность, поскольку каждый индивид имеет биологическую, психологическую и социальную структуру, затрагивающую другие уровни системы. Биопсихосоциальный подход как наиболее универсальный и системный, оформившись в модель медицины, приложим к любому ее направлению [38, 121].

Engel G.L. рассматривает биопсихосоциальную модель как динамическое единство, включающее различные подструктуры, находящиеся в процессе постоянного изменения и взаимного влияния. Модель Engel способствовала возникновению комплесных подходов к изучению и лечению психических расстройств. В рамках биопсихосоциальной модели, снимается

вопрос о том, какие факторы главные, он заменяется вопросом о характере их взаимодействия. Только в отношении конкретной проблемы может быть определен удельный вес различных факторов [121, 164].

При глютеновой энтеропатии исследования по изучению удельного веса данных факторов не проводились. Между тем, изучение клинико-психологических особенностей при целиакии в рамках биопсихосоциальной парадигмы позволило бы совершенствовать комплексную терапию данного заболевания и реабилитацию этих больных с учетом как клинических, так и социально-психологических характеристик.

1.7.1. Основные понятия психологического статуса

Для оценки психологического статуса и качества жизни (КЖ) больных, прежде всего, определяются различные эмоционально-негативные психические состояния, такие как тревожность, депрессия, нервно-психическое напряжение (НПН), а также уровень невротизации и показатели качества жизни [92].

Психологический статус - уровень функционирования психики в определенный момент времени. В клинике внутренних болезней нас наиболее интересуют отклонения от нормы различных показателей психологического статуса больных [4]. Основными показателями, характеризующими состояние психологического статуса: тревога, депрессия, нервно-психическое напряжение и невротизация.

Тревога - универсальный психофизиологический феномен, связанный с реакцией на стресс, на неопределенную или угрожающую ситуацию, а также на дефицит информации, является наиболее часто встречающимся в медицинской практике. Адаптационное значение тревоги состоит в мобилизации организма для быстрого изменения поведения под влиянием внешних или внутренних условий. Тревога - адаптивное состояние эмоциональной сферы человека, если она кратковременна и связана с неблагоприятными или неопределенными жизненными событиями и

возрастает в условиях высокой субъективной значимости выбора, внешней угрозе, при недостатке информации и времени. Средний уровень тревоги помогает адаптироваться к различным ситуациям. Если же тревога приобретает постоянный характер, она может стать фактором развития различных заболеваний. Страх и тревога - одни из самых частых и широко распространенных расстройств человеческой психики в современном обществе, существенно нарушающие качество жизни человека и его деятельность. Они непропорциональны реальной угрозе или не связаны с ней, неадекватны значимости ситуации и резко снижают продуктивность и адаптационные возможности.

Адаптивная роль тревоги характеризуется рядом физиологических сдвигов, подготавливающих организм к быстрому ответу на опасность: увеличивается выброс адреналина, активируется симпатическая система, в результате чего повышается артериальное давление, увеличивается кровоток в мышцах и мозге, в крови повышается уровень глюкозы, чтобы создать этим системам максимально благоприятные условия для деятельности. Увеличение свертываемости крови предохраняет от большой кровопотери в случае ранения, усиление секреции глюкокортикоидов предохраняет от острой анафилактической реакции. Эти и другие физиологические сдвиги носят отчетливый приспособительный характер, но они же при чрезмерной силе и длительности могут быть причиной соматических катастроф и заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной систем, метаболических нарушений. С учетом характера нейроэндокринных реакций тревога может быть определена как психический компонент стресса. Соответственно термин "тревога" часто применяется для обозначения всего комплекса биохимических, эндокринных, нейровегетативных и психических процессов.

Тревожные расстройства - это патологические состояния, основными клиническими признаками которых являются физические и психические симптомы тревоги и которые не являются вторичными по отношению к

органическому заболеванию мозга или какому-либо психическому расстройству. Клинические проявления тревоги разнообразны и могут носить приступообразный или постоянный характер, проявляясь как психическими, так - и даже преимущественно - соматическими симптомами, обусловленными усилением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, представленных в таблице 1 [4, 62, 96, 106].

Таблица 1.

Клинические проявления тревожных расстройств.

Психические симптомы	Соматические (вегетативные) симптомы
• тревога • беспокойство по мелочам • ощущение напряженности и скованности • неспособность расслабиться • раздражительность и нетерпеливость • ощущение взвинченности • пребывание на грани срыва • невозможность сконцентрироваться • ухудшение памяти • трудности засыпания и нарушение ночного сна • быстрая утомляемость • страхи	• учащенное сердцебиение • приливы жара или холода • потливость, холодные и влажные ладони • ощущение «кома» в горле • чувство нехватки воздуха • боли в груди • тошнота, понос, боли в животе • сухость во рту • головокружение и предобморочное состояние, шум в ушах • тремор, мышечные подергивания, вздрагивания • напряжение и боли в мышцах • учащенное мочеиспускание • снижение либидо, импотенция

Депрессия - психическое состояние, характеризующееся патологически сниженным настроением с негативной пессимистической оценкой себя, своего положения в окружающей действительности, своего прошлого и будущего.

Депрессивные изменения настроения наряду с искажением когнитивных процессов сопровождается моторным торможением, снижением побуждений к деятельности, соматовегетативными дисфункциями [3, 100].

В соответствии с критериями МКБ-10 выделяют ряд основных и дополнительных симптомов депрессивного эпизода.

Основные диагностические критерии депрессивного эпизода:

- снижение настроения, очевидное по сравнению с присущей пациенту нормой, преобладающее ежедневно и большую часть дня (вне зависимости от ситуации);
- отчетливое снижение интересов или удовольствия от деятельности, обычно связанной с положительными эмоциями;
- снижение энергии и повышенная утомляемость.

Дополнительные симптомы:

- сниженная способность к сосредоточению;
- снижение самооценки и чувство неуверенности в себе;
- идеи виновности и самоуничижения;
- мрачное и пессимистическое видение будущего;
- идеи или действия, касающиеся самоповреждения или самоубийства;
- нарушения сна в виде ранних пробуждений;
- нарушенный аппетит и снижение веса (хотя бы на 5% от первоначального);
- снижение или полное отсутствие полового влечения;
- вегетативные расстройства - запоры, аменорея, сухость кожи и слизистых, тяжесть в груди и др.

Для верификации тяжелого депрессивного эпизода в клинической симптоматике больного ведущее место должны занимать три первых основных проявления депрессии, которые сочетаются не менее с четырьмя дополнительными симптомами. Для установления диагноза депрессивного эпизода средней тяжести необходимо присутствие двух основных и трех дополнительных симптомов. Для легкого депрессивного эпизода достаточно присутствия двух основных и двух дополнительных симптомов. Для установления диагноза каждого из трех вариантов депрессии основные проявления должны длиться не менее двух недель [97, 98].

Нервно-психическое напряжение (эмоциональное напряжение) - состояние чрезмерной мобилизации физиологических функций организма (в

первую очередь, нервной системы), возникающее в условиях решения трудной задачи или в опасной ситуации.

В настоящее время многие области трудовой деятельности человека связаны с нервно-психическим напряжением. Урбанизация, ускорение темпа жизни, информационные перегрузки, усиливая это напряжение, зачастую способствуют возникновению и развитию пограничных форм нервно-психической патологии, что выводит вопросы психогигиены и психопрофилактики в ряд важнейших задач охраны психического здоровья человека. Решение этих проблем связано, прежде всего, с необходимостью ранней диагностики субклинических проявлений такого рода состояний. Немаловажную роль играет и диагностика акцентуаций характера, которые под воздействием психотравмирующих факторов способны провоцировать формирование патологических состояний [96].

Тревожно-депрессивный синдром, наряду с астеническим, самый частый в клинике внутренних болезней.

1.7.2. Понятие качества жизни

В последние десятилетия во всём мире отмечается рост интереса к вопросам социального функционирования и КЖ людей. Впервые возникнув в 60-е гг. в контексте измерения благополучия человеческого бытия, предложенного Римским клубом в 70-х гг. для использования в научных исследованиях, в последние годы КЖ все чаще используется как мера результата медицинских вмешательств в клинических и эпидемиологических исследованиях. Количество исследований, связанных с КЖ, в различных отраслях здравоохранения прогрессивно возрастает. Растет понимание того, что качество жизни является чрезвычайно важной мерой эффективности лечения. Коттке в 1982г. подчеркивал, что каждый человек заботится не только о продолжительности жизни, но и о ее смысле; это последнее он и ассоциирует с КЖ, придавая ему большее значение, чем просто долгожительству. «Для всех из нас определенный уровень физического и

материального благополучия, безопасности и здоровья является необходимым базисом для полного удовлетворения жизнью», - заключает он. Понятие «качество жизни» является не только специальным медицинским, но и философским понятием, тесно связанным с медициной, особенно с медициной неотложных состояний.

В целях интегративного измерения и применения Меран в 1992г. предложил рассматривать четыре ценностных аспекта качества жизни:

1. физический (мобильность, здоровье, соматический комфорт, функциональные параметры и т.д.);

2. психический (удовлетворенность, покой, радость и т.п.);

3. социальный (семейные, культурные, рабочие, экономические отношения);

4. духовный (смысл жизни, цели, ценности, метафизически-религиозные отношения).

Понятие «качество жизни» сегодня прочно вошло в медицинскую терминологию и все чаще используется как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Существует много определений этого термина, обычно включающих такие компоненты, как показатели физического здоровья, социального положения, психического состояния пациента и др. Согласно рекомендациям ВОЗ (The WHOQOL Group, 1996), качество жизни определяется как индивидуальное соотношение положения индивидуума в жизни общества с учетом культуры и систем ценностей этого общества с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью неустройства. Другими словами, качество жизни - это субъективный показатель удовлетворения личных потребностей в жизни, отражающий степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества.

Сфера применения оценки качества жизни сегодня охватывает широкий круг проблем и включает:

1. общую оценку состояния не только конкретного здорового или больного человека, но и определенной популяции лиц;

2. изучение влияния различных производственных, социальных и других факторов, профилактических и реабилитационных программ;

3. оценку эффективности лечения;

4. разработку индивидуализированной программы терапии;

5. комплексную экспертизу трудоспособности;

6. клинические испытания новых медикаментозных и немедикаментозных лечебных подходов [59].

1.7.3. Необходимость изучения изменений психологического статуса и качества жизни у больных целиакией с позиций биопсихосоциального подхода

В литературе описаны результаты множества исследований по изучению особенностей психологического статуса и качества жизни при заболеваниях органов пищеварения и болезнях других систем. Впервые изучение качества жизни началось с оценки данного критерия при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в основном у больных перенесших инфаркт миокарда [37, 91]. Широко освещены в литературе вопросы изучения качества жизни и психоэмоциональной сферы у больных с различными заболеваниями ЖКТ: хроническим панкреатитом [39, 177, 234], язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [61], гастроэзофагеальнорефлюксной болезни [260].

На сегодняшний день уже достаточно подробно описана клиническая картина целиакии, разработаны алгоритмы диагностики и подходы к терапии этого заболевания. Однако нерешенным остается вопрос особенностей психологического статуса и качества жизни данной категории пациентов, в то время как изучение клинико-психологических особенностей при целиакии в рамках биопсихосоциальной парадигмы позволило бы совершенствовать

комплексную терапию данного заболевания и реабилитацию этих больных с учетом как клинических, так и социально-психологических характеристик.

1.8. Резюме

В настоящее время целиакия является заболеванием актуальным для изучения в связи с частой встречаемостью, недостаточной изученностью патогенетических механизмов и недостаточной эффективностью терапии.

Достигнуты определённые успехи в понимании этиологических аспектов, клинических проявлений и подходов к диагностике и терапии заболевания. Между тем, роль психологических факторов остается практически неисследованной.

При появлении симптомов целиакии обращало на себя внимание наличие патоморфологических изменений слизистой тонкой кишки, а так же изменений психологического статуса и качества жизни у данной группы больных. В связи с этим возникает необходимость более детального изучения взаимосвязи сопряженности клинической формы заболевания и изменений со стороны психоэмоциональной сферы. Это позволит разработать дополнительные психотерапевтические программы, направленные на повышение качества жизни и нормализацию показателей психоэмоциональной сферы больных целиакией.

Лечение глютеновой энтеропатии в первую очередь заключается в соблюдении аглютеновой диеты. В последние годы уделено много внимания возможностям применения препаратов способствующих нормализации кишечной микрофлоры.

Все вышеизложенное предопределяет актуальность изучения взаимосвязи клинической формы заболевания и особенностей психологического статуса у больных целиакией взрослых, а также перспективам использования препаратов для коррекции дисбиотических нарушений кишечника.

ГЛАВА 2. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных

В основу исследования положен анализ результатов комплексного клинического, лабораторно-инструментального и психологического исследования 187 больных, находившихся на обследовании и лечении на базе общетерапевтического и гастроэнтерологического отделений кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии ГОУВПО «Санкт-Петербургская Государственная Медицинская Академия им. И.И. Мечникова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию в период с 2003 по 2008 гг. с диагнозом «целиакия» и «глютеновая энтеропатия». Пациенты были госпитализированы для обследования по направлению врачей поликлиник г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Украины, Белоруссии, Медико-генетического центра и Ревновой М.О., д.м.н., профессора Санкт-Петербургской Государственной Медицинской Педиатрической Академии.

Проведено первичное обследование 302 больных, из которых у 187 пациентов был установлен диагноз целиакии, 115 человек составили больные с другой патологией ЖКТ (синдром раздраженного кишечника, язвенная болезнь, хронический гастродуоденит). В результате под наблюдением находилось 187 пациентов с ГЭП в возрасте от 17 лет до 81 года. Средний возраст больных составил 31,61±13,81 лет. Как видно, из таблицы соотношение мужчин и женщин составило 1:1,25 (83:104 человека соответственно), преобладали мужчины в возрасте до 29 лет и женщины в возрасте от 30 до 39 лет. Общая характеристика обследованных представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Распределение больных целиакией по возрасту и полу, n (%)

Возраст, лет	Больные целиакией		Всего
	мужчины	женщины	
менее 20	30 (16,04)	10 (5,35)	40 (21,39)
20-29	30 (16,04)	27 (14,44)	57 (30,48)
30-39	10 (5,35)	37 (19,79)	47 (25,14)
40-50	6 (3,21)	19 (10,16)	25 (13,37)
более 50	7 (3,74)	11 (5,88)	18 (9,62)
Итого	83 (44,38)	104 (55,62)	187 (100)

По ведущей жалобе больных целиакией были разделены на 3 клинических варианта: первый – с преобладанием диареи (диарейный), второй – с преобладанием обстипаций (обстипационный) и третий - с преобладанием в клинической картине внекишечных проявлений (атипичный). В группу с бессимптомным вариантом заболевания были включены больные с отсутствием жалоб [70, 111]. Распределение больных с учетом пола и возраста по клиническому варианту заболевания представлено в таблице 3.

Таблица 3.

Распределение больных в зависимости от клинического варианта заболевания по возрасту и полу, n (%)

Клинический вариант	Пол	Возраст, лет					
		менее 20	20-29	30-39	40-50	более 50	Итого
Бессимптом-ный, n=34	мужчины	6 (3,21)	7 (3,74)	0 (0)	0 (0)	1 (0,53)	14 (7,49)
	женщины	3 (1,60)	4 (2,14)	8 (4,28)	2 (1,07)	3 (1,60)	20 (10,70)
Диарейный, n=72	мужчины	13 (6,95)	13 (6,95)	8 (4,28)	3 (1,60)	3 (1,60)	40 (21,39)
	женщины	1 (0,53)	7 (3,74)	10 (5,35)	8 (4,28)	6 (3,21)	32 (17,11)
Обстипацион-ный, n=39	мужчины	2 (1,07)	2 (1,07)	1 (0,53)	2 (1,07)	3 (1,60)	10 (5,35)
	женщины	1 (0,53)	8 (4,28)	12 (6,42)	6 (3,21)	2 (1,07)	29 (15,51)

продолжение табл. 3

Атипичный, n=42	мужчины	9 (4,81)	8 (4,28)	1 (0,53)	1 (0,53)	0 (0)	19 (10,15)
	женщины	5 (2,67)	8 (4,28)	7 (3,74)	3 (1,60)	0 (0)	23 (12,30)
Всего, n=187	мужчины	30 (16,04)	30 (16,04)	10 (5,35)	6 (3,21)	7 (3,74)	83 (44,38)
	женщины	10 (5,35)	27 (14,44)	37 (19,79)	19 (10,16)	11 (5,88)	104 (55,62)

По данным таблицы видно, что бессимптомный вариант целиакии наиболее часто наблюдался у мужчин в возрасте от 20 до 29 лет и женщин – от 30 до 39 лет; мужчины в возрасте до 29 лет и женщины в возрасте от 30 до 39 лет максимально страдают от диарейного варианта заболевания; обстипационный клинический вариант чаще встречался у мужчин старше 50 лет и женщин в возрасте от 30 до 39 лет: пациенты с атипичным вариантом ГЭП преобладают в возрастной группе мужчин менее 20 лет и женщин – от 20 до 29 лет.

В группу обследованных в основном были включены больные с отягощенной наследственностью (родители и другие родственники детей больных целиакией). У 110 пациентов (58,82% обследованных) наследственность была отягощенной, у 77 больных (41,18%) наследственность отягощена не была.

Для оценки влияния фармакотерапии на клинические проявления заболевания, изменения иммунологического обследования крови, состояние кишечного микробиоценоза, психологического статуса и КЖ [10, 13, 42, 51] было выделено 3 группы пациентов общей численностью 120 человек, у которых согласно проведенным лабораторно-инструментальным исследованиям был установлен диагноз целиакии. В зависимости от варианта получаемой терапии было сформировано две группы исследования и одна группа сравнения. В группу исследования 1 было включено 50 пациентов с целиакией, которым проводилось комплексное лечение, включающее аглютеновую диету (АГД) и биологически активную добавку (БАД) с симбиотическим механизмом действия «Нормофлорин Лакто и Бифидо».

БАД «Нормофлорин Лакто» больные получали по 15 мл 2 раза в день после еды и «Нормофлорин Бифидо» по 15 мл на ночь в течение 4 недель [65, 69, 107, 108]. В группу исследования 2 вошли 30 пациентов с установленными повышенными уровнями тревожности и невротизации, получавших комплексное лечение, включающее аглютеновую диету, а также анксиолитик «Афобазол» по 1 таблетке 2 раза в день во время еды в течение 4 недель. Группу сравнения составили 40 пациентов с целиакией, соблюдающие АГД.

В исследовании были использованы два разных препарата с доказанной эффективностью терапевтического действия для более точной оценки положительного влияния различных по составу лекарственных средств. В состав БАД «Нормофлорина Бифидо» входят штаммы бифидобактерий B.bifidum, B.longum; «Нормофлорина Лакто» – штаммы лактобактерий L.acidophilus, L.planfarum. Жидкие синбиотики Нормофлорины имеют два действующих начала: активные живые клетки лактобактерий и бифидобактерий и сбалансированную композицию пребиотических веществ, необходимых для осуществления физиологических процессов, поддержания гомеостаза организма (витамины: B1, B2, B3, B6, B12, H, PP, C, E; микроэлементы: Fe, Ca, K, Na, Zn, Mg, Cu; органические кислоты; заменимые и незаменимые аминокислоты; гликопротеидный комплекс, входящий в состав клеточной стенки бактерий; ферменты). В состав анксиолитика «Афобазол» входят афобазол, крахмал картофельный, целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, повидон, магния стеарат. Афобазол является новым селективным небензодиазепиновым анксиолитиком, позволяющим устранить характерные для лечения бензодиазепинами побочные явления, обладает сочетанным противотревожным и легким стимулирующим действием. При его применении не формируется лекарственная зависимость и не возникает синдром отмены. Афобазол обладает анксиолитическим действием с активирующим компонентом, не сопровождающимся гипноседативными эффектами. У препарата отсутствуют миорелаксантные свойства, негативное влияние на показатели памяти и внимания.

Полный объем нижеуказанных диагностических мероприятий проводился всем больным до лечения и через 4 недели после начала терапии.

2.2. Диагностическая программа

На кафедре пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии Санкт-Петербургской Государственной Медицинской Академии им. И.И. Мечникова (зав. кафедрой д.м.н., профессор Ткаченко Е.И.) была разработана диагностическая программа для обследования больных целиакией взрослых, которая включает в себя следующие разделы:

1. Клиническое обследование пациента:

- корректный сбор анамнеза;

2. Лабораторное исследование:

- общеклинический минимум;
- иммунологическое исследование крови;
- копрограмма;
- исследование биоптата из двенадцатиперстной кишки;
- анализ кала на дисбактериоз;

3. Инструментальное исследование:

- фиброгастродуоденоскопия с прицельной биопсией;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости и щитовидной железы;

4. Психологическое обследование, оценка качества жизни.

Кроме того, больным проводились реакции непрямой агглютинации с иерсиниозным, псевдотуберкулезным, дизентерийным антегенами, возбудителями тифопаратифозной группы для исключения инфекционных заболеваний кишечника.

2.3. Методы исследования

Основная часть обследования пациентов проводилась на клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии СПбГМА им. И.И. Мечникова – в больнице Петра Великого - и включала: активное выявление у обследуемых субъективных жалоб, анализ анамнеза с помощью разработанной нами анкеты (представлена на стр. 104-106), клиническое обследование, антропометрию, общий анализ крови и мочи, биохимическое и иммунологическое исследование крови, копрограмму, анализ кала на дисбактериоз, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и щитовидной железы, ФГДС с прицельной биопсией из нижнегоризонтальной ветви залуковичной области ДПК, морфометрию, изучение психологического статуса (ИТТ (СТ-Л), ИТТ (СТ-С), УН, УДС, УНПН), оценку качества жизни (методика SF-36).

2.3.1. Методы клинического обследования

Клиническое обследование пациентов заключалось в традиционной оценке жалоб, сборе анамнеза заболевания и жизни, объективном осмотре.

При оценке жалоб и сборе анамнеза внимание акцентировалось, прежде всего, на специфических особенностях возникновения заболевания, наличии провоцирующих факторов. Тщательно анализировались характер питания [8, 15, 47, 48, 122, 246, 259], перенесенные заболевания, особенности жизни до возникновения глютеновой энтеропатии, уровень материальной обеспеченности семьи, социальный статус пациентов, наследственная отягощенность по заболеваниям ЖКТ, эндокринной системы (сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит), аллергическим заболеваниям, в особенности вазомоторный ринит и бронхиальная астма, нарушениям со стороны костной системы, онкологической патологии, особенно лимфомы кишки. Анализировались основные проявления кишечной и внекишечной

симптоматики заболевания. Проводилось традиционное физикальное обследование пациентов.

2.3.2. Методы лабораторных исследований

Лабораторное исследование было выполнено в центральной лаборатории больницы Петра Великого.

Общий анализ крови включал исследование концентрации гемоглобина, содержания эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, цветового показателя, лейкоцитарной формулы и проводился по унифицированному методу с использованием счётной камеры Горяева. Скорость оседания эритроцитов определялась с помощью стандартного микрометра Панченкова.

Большинство биохимических показателей крови исследовались на приборе «Спектрум» фирмы «Abbot» и аппарате «Technicon». Уровень общего белка сыворотки крови оценивался унифицированным методом по биуретовой реакции, а белковые фракции – с использованием метода электрофоретического фракционирования на плёнках из ацетата целлюлозы. Уровень амилазы измеряли амилокластическим методом со стойким крахмальным субстратом. Щелочная фосфатаза сыворотки крови изучалась на основе оптимизированного метода по гидролизу Л-нитрофенилфосфата. Уровень общего билирубина и его фракций определялся по методу Илька с применением уксусного ангидрида. Концентрация электролитов (калий, кальций, железо) в плазме изучалась методом фотометрии пламени. Содержание глюкозы сыворотки крови оценивалось с помощью глюкозооксидазного метода по окислению фенолфталеина. Липидный спектр сыворотки крови определялся методом дисэлектрофореза в полиакриламидном геле. Креатинин сыворотки оценивался по методу Полпера по цветной реакции Яффе.

Оценка нарушений в копрограмме осуществлялась путем сравнения с нормативными величинами, которые представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Нормативные показатели копрограммы человека

Название показателя	Величина показателя, баллы
Мышечные волокна:	
-неизмененные	0,5
-измененные	1,0
Растительная клетчатка:	
-неперевариваемая	2,0
-перевариваемая	2,0
Крахмал:	
-внеклеточный	0
-внутриклеточный	0
Жиры:	
-нейтральный жир	0
-кристаллы жирных кислот	0
-мыла	1,0
Йодофильная флора	0

Лабораторные исследования мочи и кала выполнялись по общепринятым методикам [95].

2.3.3. Методы иммунологического исследования

Иммунологическое исследование проводилось в лаборатории иммуноферментного анализа больницы Петра Великого (зав. лабораторией Гайковая Л.Б.).

Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводилось по методике Гриневича Ю.А. и Алферова А.А. Метод основан на селективной преципитации комплексов антиген-антитело в 3,75% растворе полиэтиленгликоля с последующим определением фотометрической плотности преципитата. В пробирку вносят 0,3 мл сыворотки, добавляют 0,6 мл боратного раствора, тщательно перемешивают и переносят по 0,3 мл в две пробирки. В одну из них приливают 2,7 мл

боратного раствора, в другую – 2,7 мл раствора полиэтиленгликоля. Содержимое пробирок тщательно перемешивают и оставляют на 60 мин при комнатной температуре. Нормальные показатели для циркулирующих иммунных комплексов – 50-80 ЕД [24].

Для определения концентрации иммуноглобулинов по классам использовался метод простой иммунодиффузии по Манчини: на ровную поверхность наносят гель, содержащий антитела; молекулы антигена радиально диффундируют из лунки и, встречаясь с антителами, образует кольцо преципитации, диаметр которого пропорционален концентрации антигена. Разведенные по титру антисыворотки тщательно смешивают с 2% агаром, приготовленные в буфере. Смесь разливают на предварительно подогретые стекла, чтобы толщина застывшего слоя была равна 1-2 мм. После застывания агара металлическим штампом диаметром 2 мм выбивают лунки. Четыре первые лунки заполняют эталонной сывороткой в различных разведениях (цельная, 1:2, 1:4, 1:8), в остальные вносят испытуемые сыворотки. Стекла помещают во влажную камеру при комнатной температуре. Учет результатов проводят через 24ч для IgA и IgG и через 48ч – для IgM. Нормальными значениями для IgA являются - 1,20-2,50 г/л, IgM - 0,65-1,65 г/л, IgG - 7,5-15,5 г/л [88, 120].

Определение антиглиадиновых антител (АГА) классов IgA и IgG проводилось по принципу двухсайтового (сэндвич) иммуноферментного анализа (ООО «Хема-Медика», Москва / Xema-Medica Co. Ltd.) с точностью измерения ±1% или ±0,005. Принцип метода заключается в реакции антиген-антитело, где антигеном выступает глиадин. В лунки микропланшета, на поверхности которых адсорбирован антиген, вносится исследуемый образец. Антитела из образца связываются с антигеном на поверхности лунки. Несвязавшийся материал удаляется отмывкой. В лунки вносят вторые антитела к Ig человека, меченые пероксидазой. После повторной отмывки активность фермента, связанного с поверхностью лунки микропланшета, проявляется и измеряется добавлением хромоген-субстратной смеси 3,3’,5,5’-

тетраметилбензидина, стоп-раствора 5% серной кислоты и фотометрией при 450 нм. Цветная реакция останавливается и происходит изменение цвета с голубого на желтый. Интенсивность цветной реакции прямо пропорциональна количеству антител в сыворотке. Расчет результатов производится по калибровочным графикам с определением концентрации АГА в опытных образцах, соответствующих полученному значению оптической плотности. Нормальными значениями IgA и IgG являются менее 25,0 Ед/мл.

2.3.4. Методы исследования состояния микробиоценоза кишечника

Исследование анализа кала на дисбиоз проводилось в бактериологической лаборатории больницы Петра Великого асс. Оришак Е.А. на базе кафедры микробиологии СПбГМА имени И.И. Мечникова, (зав. кафедрой д.м.н., профессор Бойцов А.Г.).

Материалом для изучения микрофлоры кишечника являлись фекалии, взятые из последней порции калового цилиндра, которые в количестве 1 г отбирались в пробирку с 9 мл стерильной среды “СКС-199” и в течение 1,5 часов доставлялись в лабораторию, где готовился гомогенат, а в последующем – ряд десятикратных серийных разведений от 10^{-2} до 10^{-11}, после чего из каждого разведения материал засевали по 0,1 мл на чашки с питательными средами. Чашки с посевами для выделения аэробных бактерий помещали в термостат и инкубировали при 37°С в течение двух суток, для выделения анаэробов - помещали в микроанаэростат, который заполняли анаэробной газовой смесью и инкубировали в термостате при 37°С в течение трёх суток.

После инкубации посевов в термостате все типы выросших колоний подсчитывали и микроскопировали. Подсчёт количества каждого вида микроорганизмов в 1 г материала (М) проводили по формуле:

$$M = N \times 10^{n+1},$$

где: N – количество выросших колоний на чашке;

n – степень разведения материала.

Анализ характера роста микроорганизмов на элективных питательных средах (SS-агар, агар Эндо-ГРМ, Левина-ГРМ, Сабуро) позволял провести идентификацию основных представителей аэробов до рода, а на селективных (среды “Клебсиелла 5-АСК” и “Протеус-ППМ”) – до вида. На чашке с 5% кровяным агаром отмечали наличие гемолитических форм как кишечной, так и кокковой микрофлоры. Со среды Эндо-ГРМ отсевали лактозоотрицательные и доминирующие лактозоположительные колонии для дифференциации кишечных палочек, цитробактера, энтеробактера и других условно-патогенных энтеробактерий. Колонии, выросшие в анаэробных условиях, проверяли на аэротолерантность путём пересева секторами на 5% кровяном агаре и выращивания при 37°С в аэробных условиях. Анализ характера роста микроорганизмов на селективных средах позволял провести идентификацию основных представителей анаэробов (бактероиды, бифидобактерии, лактобактерии, фузобактерии, эубактерии, пептострептококки и др.) до рода [9, 23, 42, 51, 123, 124].

При анализе полученных результатов использовались нормативные показатели микрофлоры кишечника, используемые в бактериологической лаборатории СПбГМА им. И.И. Мечникова, представленные в таблице 5.

Таблица 5.

Нормативные показатели микрофлоры кишечника

№	Группы микроорганизмов	Показатель нормы (кл/г)
1	Бифидобактерии	$10^8 – 10^{10}$
2	Лактобациллы	$10^6 – 10^7$
3	Бактероиды	$10^8 – 10^{10}$
4	E. coli с нормальной ферментативной активностью	$10^7 – 10^8$
5	E. coli со сниженной ферментативной активностью	$10^6 – 10^7$ (не более 10%)
6	Энтерококки	$10^5 – 10^6$

продолжение табл. 5

7	Гемолитические микроорганизмы	Отсутствие
8	Условно-патогенные бактерии	$<10^4$
9	Золотистый стафилококк	$<10^2$
10	Стафилококк (сапрофитический, эпидермальный)	$<10^4$
11	Дрожжеподобные грибы рода Candida	$<10^4$
12	Клостридии	$<10^5$

На данный момент большинство авторов придерживается классификации по степени тяжести, которая основана на данных клинического и микробиологического (оценка качественного и количественного состава микрофлоры) исследований. Выделяют четыре степени дисбактериоза кишечника. В таблице 6 представлен модифицированный вариант классификации согласно «Методическим рекомендациям по микробиологической диагностике дисбактериозов кишечника в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота» (1999).

Таблица 6.

Классификация дисбактериоза кишечника

Степень дисбиоза	Данные микробиологического исследования содержимого толстой кишки	Данные клинического обследования
I степень	- снижение общего количества основных представителей микрофлоры (бактероиды, бифидо- и лактофлора] до 10^8-10^7КОЕ/г; - уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью до 10^6 КОЕ/г; - уровень условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода Candida до 10^3 КОЕ/г.	- сниженный аппетит; - метеоризм; - неустойчивость стула; - неравномерная окраска каловых масс
II степень	- снижение общего количества основных представителей кишечной микрофлоры до 10^5 КОЕ/г; - увеличение количества лактозонегативной кишечной палочки до 10^4-10^5 КОЕ/г на фоне уменьшения их нормальных форм; повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода Candida до 10^4 КОЕ/г.	- боли в животе; - отрыжка, изжога; - чувство распирания после приёма пищи; - метеоризм постоянно; - умеренно выраженная диарея; - симптомы гиповитаминоза; - кожные аллергические реакции

продолжение табл. 6

III степень	- снижение общего количества основных представителей кишечной микрофлоры до 10^3-10^4 КОЕ/г; - отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью на фоне повышения числа их неполноценных штаммов; повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода Candida до 10^5-10^8 КОЕ/г.	- усиление симптомов желудочно-кишечной диспепсии; - появление трофических расстройств
IV степень	- отсутствие основных представителей анаэробной микрофлоры; - отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью; подавляющее превосходство условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода Candida и их ассоциаций – более 10^8 КОЕ/г.	- нарушения общего статуса организма; - симптомы интоксикации; - патологические примеси в кале; - генерализация процесса при крайнем ослаблении организма

Выражаем благодарность за проведение данного исследования сотрудникам кафедры микробиологии СПбГМА имени И.И. Мечникова, д.м.н., профессору Бойцову А.Г., к.м.н., ассистенту Оришак Е.А.

2.3.5. Методы инструментальных исследований

Фиброэзофагогастродуоденоскопия проводилась всем пациентам с диагнозом целиакии. Применялись гибкие фибродуоденоскопы фирмы “Olympus”, с помощью которых изучалось состояние слизистой оболочки пищевода, желудка, ДПК, косвенно оценивалась моторно-эвакуаторная и секреторная функция желудка. Результаты эндоскопического исследования оценивались полуколичественно в баллах от 0 до 3 (таблица 7).

Таблица 7.

Эндоскопические признаки и тест на Helicobacter pylori

Показатель	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Гиперемия	нет	Слабо выражена	Умеренно выражена	Резко выражена
Воспаление слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка	нет	Слабо выражено	Умеренно выражено	Резко выражено

продолжение табл. 7

Воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки	нет	Слабо выражено	Умеренно выражено	Резко выражено
Тест на Helicobacter pylori (оценка уреазной активности)	0	1	2	3

Во время эндоскопического исследования выполнялась прицельная биопсия из луковицы, верхней горизонтальной и нижней горизонтальной ветвей ДПК для последующего морфометрического исследования [1, 5, 6, 7].

Для оценки обсемененности Helicobacter pylori слизистой оболочки желудка был использован HelPil-test (фирмы “Sintana SM”). Всем больным проводилось исследование биопсийного материала на уреазную активность, т.к. во время своей жизнедеятельности Helicobacter pylori продуцирует фермент уреазу. Во время ФГДС у пациентов брались биоптаты слизистой оболочки антрального отдела желудка, которые сразу помещались на диск HelPil-test. Результаты исследования оценивались через три минуты. Тест считался положительным при изменении цвета диска с желтого на зеленый. По степени окрашивания диска выставлялась степень обсеменности Helicobacter pylori в баллах (от 1 до 3-х баллов), данные представлены в таблице 6.

Выражаем благодарность за проведение эндоскопического исследования сотрудникам эндоскопического отделения СПбГМА имени И.И. Мечникова врачам-эндоскопистам, к.м.н. Лоевой И.А. и Мартемьянову С.А.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и щитовидной железы было выполнено однократно всем испытуемым. При данном исследовании проводилась оценка размеров, структуры, наличия ультразвуковых симптомов изменений печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, почек. Ультразвуковое исследование щитовидной

железы позволило оценить размеры, структуру, исключить диффузные и узловые изменения органа.

2.3.6. Методы морфологического исследования

Проводилось комплексное морфологическое и морфометрическое исследование материала, полученного при эндоскопическом исследовании с прицельной биопсией слизистой оболочки разных морфофункциональных отделов двенадцатиперстной кишки (луковицы, верхней горизонтальной ветви и нижней горизонтальной ветви) [18, 29, 49]. Исследуемый материал фиксировался в 10% формалине, заливался парафином, затем изготавливались многоступенчатые срезы (от 20 до 30 с каждого кусочка), которые окрашивались гематоксилин-эозином, пикрофуксином (по методу Ван-Гизон), альциановым синим, толуидиновым синим, проводилась ШИК-реакция.

Проводилось морфометрическое исследование с использованием окуляр-микрометра, обьект-микрометра, комбинированной окулярной стереометрической сетки с количественной оценкой общей толщины слизистой, высоты ворсин, ширины ворсин, глубины крипт, с высчитыванием коэффициента соотношения высоты ворсин к глубине крипт.

При анализе полученных результатов использовались нормативные показатели слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СО ДПК), представленные в таблице 8.

Таблица 8.

Нормальные показатели слизистой оболочки

двенадцатиперстной кишки

Показатель	Нормальная СО ДПК	Автор, год
Высота ворсинки	426,6±3,2 мкм	Новикова А.В., 1984
Толщина ворсинки	113,1±3,6 мкм	Изачик Ю.А., 1995
Глубина крипты	162,0+14,3 мкм	Новикова А.В., 1984
Ширина крипты	70 мкм	Новикова А.В., 1984
Ворсинка/крипта	2,85	Новикова А.В., 1984

продолжение табл. 8

Лимфоциты	31% от клеточной плотности	Новикова А.В., 1984
Плазмоциты	17,7% от клеточной плотности	Новикова А.В.,1984
Эозинофилы	1,3% от клеточной плотности	Новикова А.В.,1984
Нейтрофилы	0,05% от клеточной плотности	Новикова А.В.,1984
Бокаловидные клетки ворсин	25-30 на 1 ворсину	Ворожцова Н.Я., Батанина Г.И., 1973
Бокаловидные клетки крипт	18,7±1,9	Новикова А.В.,1984
МЭЛ ворсин	172,98+1,66 на 1000 энтероцитов	Аруин Л.И., и др., 1998
МЭЛ крипт	81,4+12,93 на 1000 энтероцитов	Аруин Л.И., и др., 1998

Полуколичественно оценивались степень фиброза и отёка стромы, полнокровия сосудов, наличие бруннеровых желёз в собственной пластинке слизистой оболочки: 1 балл – слабо выраженные изменения, 2 – умеренно выраженные, 3 – выраженные изменения.

Диагноз целиакии по результатам морфологического исследования биоптатов ДПК устанавливался с учетом классификации по стадиям, предложенной в 1995г. M. Marsh:

1-ая стадия – инфильтративная: характеризуется выраженной лимфоцитарной инфильтрацией эпителия, строение СО ДПК полностью сохранено;

2-ая стадия – гиперпластическая: к лимфоцитарной инфильтрации эпителия ворсинок и крипт присоединяется заметное удлинение крипт;

3-ья стадия – деструктивная: соответствует классической картине глютеновой энтеропатии;

4-ая стадия – гипопластическая или атрофическая: в этой стадии в отличие от других морфологические изменения кишки являются необратимыми.

Выражаем благодарность сотрудникам кафедры патологической анатомии ГОУВПО СПбГМА имени И.И. Мечникова заведующему кафедрой

д.м.н., профессору Аничкову Н.М., к.м.н., ассистенту Калининой Е.Ю. за содействие в проведении морфологического исследования биопсийного материала.

2.3.7. Методы оценки психологического статуса и качества жизни

Психологическое обследование пациентов включало индивидуальную беседу и психологическое тестирование с помощью опросников для количественной оценки изучаемых признаков [92]. Проводилась статистическая обработка полученных результатов.

Интегративный тест тревожности

Определение уровня личностной и ситуативной тревожности проводилось с помощью опросника интегративного теста тревожности (ИТТ (СТ-Л)) для определения личностной и (ИТТ (СТ-С)) – ситуативной тревожности. Методика разработана в лаборатории клинической психологии Психоневрологического института им. В.М. Бехтерева (авторы: д.м.н., проф. Л.И. Вассерман, к.пс.н. А.П. Бизюк, к.пс.н. Б.В. Иовлев). ИТТ представляет собой экспресс-диагностический клинико-психологический инструмент для выявления уровня тревожности в настоящий момент (ситуативная или реактивная тревожность как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая личностно-типологическая характеристика человека) [12].

Одной из основных особенностей ИТТ является его многомерность, которая реализуется путем выделения 6 дополнительных субшкал.

Субшкала «Эмоциональный Дискомфорт» (ЭД) отражает наличие эмоциональных расстройств, сниженный эмоциональный фон или неудовлетворенность жизненной ситуацией, эмоциональную напряженность, элементы ажитации.

Субшкала «Астенический Компонент Тревожности» (АСТ) отражает наличие усталости, расстройств сна, вялости и пассивности, быстрой утомляемости.

Субшкала «Фобический Компонент Тревожности» (ФОБ) отражает ощущение непонятной угрозы, неуверенности в себе, собственной бесполезности. Испытуемые с пиком по данной шкале не всегда могут сформулировать источник своих тревог и в беседе апеллируют главным образом к феноменологии «хронических» страхов, периодически возрастающих в зависимости от внутреннего состояния или обострения внешней ситуации.

Четвертая вспомогательная шкала – «Тревожной Оценки Перспективы» (ОП) - тесно связана с предыдущей, но здесь отчетливо прослеживается проекция страхов не на текущее положение дел, а в перспективу, общая озабоченность будущим на фоне повышенной эмоциональной чувствительности.

Пятая вспомогательная шкала обозначена как «Социальные Реакции Защиты» (СЗ), что связано с проявлениями тревожности в сфере социальных контактов или с попытками испытуемого рассматривать социальную сферу как основной источник тревожных напряжений и неуверенности в себе.

Текст опросников содержит 15 вопросов для оценки личностной тревожности и 15 вопросов для определения ситуативной тревожности. Для ответа на каждое утверждение предусмотрены 4 градации по степени интенсивности и степени постоянства проявления тревоги. Для шкалы ситуационной тревожности: 3 – «очень выражено», 2 – «выражено», 1 – «слабо выражено», 0 – «совсем нет». Для шкалы личностной тревожности: 3 – «почти все время», 2 – «часто», 1 – «редко», 0 – «почти никогда». Результаты исследования по методике «Интегративный тест тревожности»: максимальная выраженность тревоги 9 баллов, минимальная -1 балл. Обработку результатов проводили с помощью «ключа» путем подсчета баллов по шкалам. Общий показатель ситуативной и личностной тревожности переводился в станайны и оценивался по специальным таблицам.

Полученные оценки суммы 1-3 балла свидетельствовали о низком уровне тревоги, 4-6 баллов - норме, 7-9 баллов - высоком уровне тревожности, свидетельствующем об устойчивой тенденции воспринимать большой круг ситуаций, как угрожающие.

Опросник уровень невротизации

Определение уровня невротизации проводилось с помощью опросника уровня невротизации (УН). Методика была разработана в Психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева в 1999 году Б.В. Иовлевым, Э.Б. Карповой и А.Я. Вуксом. Текст опросника УН с инструкцией содержит 45 утверждений. Шкала искренности – ответы нет на №1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40. В случае 6 баллов и более результаты обследования недостоверны. Затем подсчитываются суммы положительных и отрицательных ответов и вычисляют их алгебраическую сумму. Полученные результаты оценивались по специальным таблицам с учетом пола пациента [34].

Опросник уровень депрессии

Определение уровня депрессии у больных целиакией взрослых проводилось с помощью опросника уровня депрессии Цунга, адаптированного в отделении наркологии НИИ им. В.М. Бехтерева Т.И. Балашовой (УДС).

Уровень депрессии рассчитывается по формуле:

$$УД = пр. + обр.,$$

где пр. – сумма зачеркнутых цифр к «прямым» высказываниям №1, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 13, 15, 19;

обр. - сумма зачеркнутых цифр к «обратным» высказываниям №2, 5, 6, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 20.

Если уровень депрессии не более 50 баллов, состояние без депрессии; более 50 и менее 59 баллов – легкая степень депрессии ситуативного или

невротического генеза; от 60 до 69 баллов – умеренная степень депрессии, субдепрессивное состояние или маскированная депрессия; более 90 баллов – тяжелая степень депрессии или истинное депрессивное состояние.

Опросник нервно-психического напряжения

Определение нервно-психического напряжения у больных целиакией взрослых проводилось с помощью опросника нервно-психического напряжения (УНПН). Опросник был предложен Т.А. Немчиным, представляет собой перечень признаков нервно-психического напряжения, составленный по данным клинико-психологического наблюдения и содержит 30 основных характеристик этого состояния, разделенных на три степени выраженности.

Подсчет баллов производится путем их суммирования, при этом за отметку пункта а – 1 балл, б - 2 балла, в – 3 балла.

Диапазон слабого, или «детензивного», нервно-психического напряжения – от 30 до 50 баллов; умеренного, или «интенсивного» - от 51 до 70 баллов; чрезмерного, или «экстенсивного» - от 71 до 90 баллов [58].

Опросник для оценки качества жизни SF-36

Определение уровня КЖ проводилось с помощью опросника SF-36. Опросник SF-36 включает 36 вопросов, которые представляют 8 шкал: физического функционирования, ролевого физического функционирования, боли, общего здоровья, ролевого эмоционального функционирования, жизнеспособности, психологического здоровья и социального функционирования. Все шкалы опросника объединены в два суммарных измерения – физический компонент здоровья (1 – 4 шкалы) и психический (5 – 8 шкалы) [59, 60].

Физическое функционирование (PF - Physical Functioning) предполагает способность к самообслуживанию и выполнению физических

нагрузок различной интенсивности и характера (статической и динамической).

Ролевое физическое функционирование (RP - Role-Physical Functioning) предполагает влияние физического состояния на ролевое функционирование, отражающее степень, с которой физическое здоровье лимитирует физические нагрузки (основную работу, повседневную внерабочую деятельность).

Шкала боли (BP - Bodily pain) исследует интенсивность болевого синдрома и его влияние на способность заниматься деятельностью.

Шкала общего состояния здоровья (GH - General Health) исследует оценку пациента своего состояния здоровья в настоящий момент, перспективы лечения, устойчивость болезни.

Шкала жизнеспособности (VT - Vitality) подразумевает ощущение себя полным сил, энергии или, напротив, обессиленным.

Социальное функционирование (SF - Social Functioning) подразумевает социальную адаптированность и удовлетворённость уровнем своей социальной активности (общением), отражает степень, с которой физическое или эмоциональное состояние ее ограничивает.

Ролевое эмоциональное функционирование (RE - Role-Emotional Functioning) или влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование предполагает оценку степени, с которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или иной повседневной деятельности, включая затраты времени, уменьшение объёма работы и её качества.

Шкала психического здоровья (MH - Mental Health) характеризует настроение и выраженность отрицательных эмоций.

Результаты по всем шкалам опросника оценивались в баллах и пересчитывались в соответствии с существующей процедурой обработки баллов, представленной в таблице 9. Каждая шкала выражалась значением в диапазоне от 0 до 100 баллов.

Таблица 9.

Методика вычисления основных показателей по опроснику SF-36

Шкала	Сумма окончательных значений пунктов	Наименьшая и наибольшая возможные предварительные оценки	Возможный размах колебаний предварительн ых оценок
Физическое функционирование (PF)	3a+3b+3c+3d+3e+ 3f+3g+3h+3i+3j	10, 30	20
Ролевое физическое функционирование (RP)	4a+4c+4c+4d	4, 20	16
Боль (BP)	7+8	2, 12	10
Общее здоровье (GH)	1+11a+11b+11c+ 11d	5, 25	20
Жизнеспособность (VT)	9a+9e+9g+9i	4, 20	16
Социальное функционирование (SF)	6+10	2, 10	8
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	5a+5b+5c	3, 15	12
Психологическое здоровье (MH)	9b+9c+9d+9f+9h	5, 25	20

В пунктах 6, 9а, 9д, 9г, 9з, 10, 11 – производится обратный счет значений.

Формула для преобразования результатов предварительных оценок в показатели шкалы 0-100 баллов (Y):

$$Y = X \cdot 100,$$

где X - $\frac{\text{предварительная оценка – возможная наименьшая предварительная оценка}}{\text{возможный размах предварительной оценки}}$

Нормальные показатели качества жизни представлены в таблице 10.

Таблица 10.

Нормальные показатели качества жизни по шкале SF-36, баллы

Показатель	Норма
Физическое функционирование (PF)	83,4±7,4
Ролевое физическое функционирование (RP)	62,5±15,7
Боль (BP)	71,8±10,5
Общее здоровье (GH)	67,2±9,9

продолжение табл. 10

Жизнеспособность (VT)	57,5±9,8
Социальное функционирование (SF)	64,9±9,5
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	58,8±15,8
Психологическое здоровье (MH)	64,5±9,1

2.3.8. Методы многомерного статистического анализа

Все клинические, лабораторно-инструментальные показатели, результаты оценки психологического статуса и КЖ, выявленные при обследовании больных, были адаптированы для математической обработки и изучались с использованием методов многомерного статистического анализа.

Изучаемые переменные и их кодовые наименования были занесены в дескрипторный словарь, который в расширенном варианте включал адаптированные к дескриптору жалобы больных, анамнестические данные, результаты объективного исследования, лабораторных, инструментальных исследований и другие интересующие данные. Для каждого обследованного из состава выборки была проведена регистрация всех показателей, закодированных в дескрипторном словаре.

Результаты представлены в виде M±m, где M - средняя величина изучаемого параметра, m – ее средняя ошибка. Оценка достоверности различий средних величин для независимых переменных осуществлялась по t-критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

В соответствии с поставленными задачами использован корреляционный анализ.

Среди вероятностно-статистических методов использовался линейный регрессионный анализ, с помощью которого осуществлялось установление статистически значимых связей, проводился прогноз неизвестных значений результирующих показателей и выявление причинно-следственных взаимосвязей между объясняющими переменными и результирующими показателями. При проведении регрессионного анализа путем пошаговой процедуры отбора было проведено ранжирование перемены с тем, чтобы

задача решалась в пространстве ключевых переменных первоначально определенных эмпирическим путем, а также с использованием корреляционного анализа.

Обработка данных осуществлялась с применением стандартных программ для электронно-вычислительной машины – пакет анализа для Microsoft Excel 2000, STATISTICA (версия 6.0).

ГЛАВА 3.
ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЦЕЛИАКИИ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ВАРИАНТОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДАННОЙ КАТЕГОРИИ ПАЦИЕНТОВ

3.1. Особенности клинической манифестации целиакии в зависимости от клинического варианта заболевания

Основные клинические симптомы целиакии можно разделить на 3 основные группы. К первой группе относятся проявления синдрома желудочной диспепсии, такие как боли, дискомфорт в эпигастрии, потеря и повышение аппетита, изжога, потеря массы тела, тошнота. Ко второй группе относятся проявления кишечной диспепсии, такие как боли по ходу кишечника, вздутие живота, урчание в животе, диарея, обстипации, неустойчивый стул. К третьей группе относятся проявления метаболических нарушений: выпадение волос, ломкость ногтей, слабость, утомляемость, сухость кожи, высыпания на коже, боли в мышцах и костях.

Основные жалобы больных при различных клинических вариантах целиакии представлены в таблице 11.

Таблица 11.

Характеристика основных жалоб при различных клинических вариантах целиакии, n (%)

Жалобы больных целиакией	Клинический вариант заболевания			
	Бессимптомный, n=34	Диарейный, n=72	Обстипационный, n=39	Атипичный, n=42
Боли, дискомфорт в эпигастрии	0 (0)	50 (69,44)	26 (66,67)	28 (66,67)
Боли по ходу кишечника	0 (0)	38 (52,78)	16 (41,03)	17 (40,48)
Диарея	0 (0)	71 (98,61)	0 (0)	1 (2,38)
Вздутие живота	0 (0)	56 (77,78)	18 (46,15)	28 (66,67)
Урчание в животе	1 (2,94)	57 (79,17)	15 (38,46)	27 (64,29)
Потеря аппетита	0 (0)	3 (4,17)	0 (0)	1 (2,38)

продолжение табл. 11

Повышение аппетита	0 (0)	9 (12,50)	2 (5,13)	10 (23,81)
Изжога	1 (2,94)	20 (27,78)	9 (23,08)	13 (30,95)
Потеря массы тела	0 (0)	12 (16,67)	5 (12,82)	2 (4,76)
Неустойчивый стул	0 (0)	5 (6,94)	0 (0)	27 (64,29)
Обстипации	0 (0)	0 (0)	39 (100)	6 (14,29)
Выпадение волос	0 (0)	16 (22,22)	7 (17,95)	11 (26,19)
Ломкость ногтей	0 (0)	18 (25,00)	11 (28,21)	12 (28,57)
Слабость, утомляемость	2 (5,88)	45 (62,50)	17 (43,59)	29 (69,05)
Сухость кожи	0 (0)	24 (33,33)	10 (25,64)	18 (42,86)
Высыпания на коже	0 (0)	17 (23,61)	2 (5,13)	24 (57,14)
Тошнота	0 (0)	11 (15,28)	3 (7,69)	6 (14,29)
Боли в мышцах, костях	1 (2,94)	20 (27,78)	13 (33,33)	11 (26,19)

Как видно из представленной таблицы, при бессимптомном клиническом варианте заболевания в единичных случаях больные предъявляют жалобы на урчание в животе, изжогу, слабость, утомляемость и боли в мышцах, костях. Больные с диарейным вариантом заболевания предъявляют жалобы на боли и дискомфорт в эпигастрии и проявления синдрома кишечной диспепсии (боли по ходу кишечника, вздутие живота, урчание в животе, диарея), реже на слабость, утомляемость и сухость кожи. При обстипационном варианте заболевания пациенты предъявляют жалобы на запоры, боли в эпигастрии и по ходу кишечника, слабость, утомляемость. Больных с атипичным вариантом беспокоили жалобы на выпадение волос, ломкость ногтей, слабость, утомляемость, сухость кожи, высыпания на коже, боли в мышцах и костях, боли и дискомфорт в эпигастрии, вздутие живота, урчание в животе и неустойчивый стул [66, 70].

В целом из представленных данных видно, что пациентов с целиакией беспокоили разнообразные жалобы, являющиеся проявлениями синдромов желудочной и кишечной диспепсии и метаболических нарушений. По наличию проявлений синдрома кишечной диспепсии при всех клинических

вариантах заболевания можно предположить наличие нарушений микробиоценоза кишечника.

У больных целиакией, включенных в исследование, в структуре сопутствующей патологии диагностировались другие заболевания ЖКТ. Данные о структуре сопутствующей патологии у данной категории пациентов представлены в таблице 12.

Таблица 12.

Характеристика частоты встречаемости сопутствующей гастроэнтерологической патологии у больных целиакией (n=187), n (%)

Заболевание	Частота встречаемости
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	16 (8,56)
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	18 (9,63)
Хронический гастродуоденит	166 (88,77)
Язвенная болезнь	26 (13,90)
Дискинезия желчевыводящих путей	90 (48,13)
ЖКБ, хронический калькулезный холецистит	13 (6,95)
Хронический панкреатит	34 (18,18)
Ишемическая болезнь сердца	6 (3,21)
Гипертоническая болезнь	11 (5,88)

Как видно из представленной таблицы, у больных целиакией преобладали хронический гастродуоденит и дискинезия желчевыводящих путей. Наличие другой гастроэнтерологической патологии не исключает диагноз целиакии, а свидетельствует о сочетанном поражении органов ЖКТ.

При атипичном варианте заболевания были выявлены разнообразные внекишечные проявления: бронхиальная астма, дерматит, алопеция, аутоиммунный тиреоидит, ЖДА, пищевая аллергия. Данные о системных проявлениях при атипичном варианте целиакии представлены в таблице 13.

Таблица 13.

Структура внекишечных проявлений при атипичном варианте целиакии (n=42), n (%)

Заболевание	% встречаемости
Бронхиальная астма	11 (26,19)
Дерматит	23 (54,76)
Аутоиммунный тиреоидит	8 (19,05)

продолжение табл. 13

Алопеция	1 (2,38)
ЖДА	8 (19,05)
Пищевая аллергия	6 (14,29)
Остеопороз	7 (16,67)

Как следует из таблицы, среди внекишечных проявлений у больных с атипичным вариантом целиакии доминировали дерматит и бронхиальная астма [63].

3.2. Особенности лабораторного обследования больных целиакией взрослых

Результаты клинического анализа крови больных целиакией в зависимости от клинического варианта представлены в таблице 14.

Таблица 14.

Характеристика результатов клинического анализа крови при различных клинических вариантах целиакии, M±m

Показатель	Клинический вариант заболевания			
	Бессимптомный, n=34	Диарейный, n=72	Обстипационный, n=39	Атипичный, n=42
Гемоглобин, г/л	126,59±17,67	127,83±14,68	123,85±13,11	116,22±10,08
Лейкоциты, 109/л	6,29±1,61	6,09±1,64	5,78±1,22	5,79±1,31
Лимфоциты, %	21,06±11,08	31,07±8,72	31,15±7,68	36,74±9,76
Нейтрофилы, %	65,35±8,63	60,49±9,31	60,59±7,55	52,06±9,83

Как видно из представленной таблицы, при диарейном, обстипационном и атипичном вариантах заболевания уровень лимфоцитов крови выше, чем при бессимптомном варианте, что свидетельствует об иммунной активности организма и опосредованно характеризует наличие лимфоцитарной инфильтрации в слизистой оболочке тонкой кишки. При атипичном варианте целиакии уровень гемоглобина ниже, чем при других клинических вариантах заболевания, что объясняется наличием ЖДА, как внекишечного проявления.

Результаты биохимического исследования крови больных целиакией при различных клинических вариантах представлены в таблице 15.

Таблица 15.

Характеристика результатов биохимического анализа крови при различных клинических вариантах целиакии, M±m

Показатель	Клинический вариант заболевания			
	Бессимптомный, n=34	Диарейный, n=72	Обстипационный, n=39	Атипичный, n=42
Калий, ммоль/л	4,38±0,81	4,17±0,46	4,32±0,32	4,15±0,35
Железо, ммоль/л	18,04±4,33	13,58±5,55	13,76±4,62	10,37±3,22
Белок, г/л	69,93±6,91	71,31±6,81	70,30±6,42	69,65±6,35
Холестерин, ммоль/л	4,50±0,56	4,08±0,52	4,63±0,84	4,96±0,88
Кальций ммоль/л	2,52±0,29	2,32±0,11	2,34±0,41	2,25±0,15

Как следует из таблицы, уровень холестерина наиболее высокий при атипичном варианте, что, вероятно, связано с наличием в качестве внекишечного проявления аутоиммунного тиреоидита. Наличие пониженного уровня железа при атипичном варианте заболевания может характеризовать такое внекишечное проявление как ЖДА. Склонность к низкому уровню холестерина при диарейном варианте целиакии может объясняться наличием у больных стеатореи. Пониженный уровень кальция при атипичном варианте целиакии может быть объяснен наличием такого внекишечного проявления как остеопороз.

По результатам копрологического исследования значимых различий между больными целиакией с различными клиническими вариантами заболевания выявить не удалось. При анализе копрограммы были выявлены следующие изменения: мышечные волокна неизмененные – 0,71±0,12, мышечные волокна измененные – 1,07±0,06; растительная клетчатка неперевариваемая – 1,39±0,18, растительная клетчатка перевариваемая – 0,87±0,08; крахмал внеклеточный – 0,68±0,05, крахмал внутриклеточный –

0,47±0,03; нейтральный жир – 0,19±0,04, кристаллы жирных кислот – 0,22±0,02, мыла – 1,34±0,09; йодофильная флора – 0,45±0,05 баллов. Из представленных данных видно, что у больных целиакией имел место энтеральный синдром, включающий в себя наличие креатореи, амилореи и стеатореи.

3.3. Особенности иммунологического обследования больных целиакией взрослых в зависимости от клинического варианта заболевания

Результаты иммунологического исследования крови больных целиакией с различными клиническими вариантами представлены в таблице 16.

Таблица 16.

Характеристика результатов иммунологического исследования крови при различных клинических вариантах целиакии, M±m

Показатель иммунологического исследования крови	Клинический вариант заболевания			
	Бессимптомный, n=34	Диарейный, n=72	Обстипационный, n=39	Атипичный, n=42
ЦИК, ЕД	97,36±9,68	96,53±9,33	98,88±9,42	101,36±9,38
IgA, г/л	1,64±0,23	1,78±0,32	1,66±0,48	1,71±0,45
IgM, г/л	1,83±0,60	2,66±0,86	1,85±0,45	1,86±0,60
IgG, г/л	14,24±2,60	12,25±4,32	12,97±4,10	11,75±4,48

Как видно из представленной таблицы, при всех клинических вариантах целиакии повышен уровень ЦИК и IgM, что характеризует активность иммунной системы больных и наличие острого воспалительного процесса. Уровень ЦИК особенно повышен у больных с атипичным вариантом целиакии, что объясняется наличием системных проявлений заболевания.

При анализе уровня антиглиадиновых антител (АГА) у больных целиакией были выявлены следующие изменения: АГА класса IgA составил

28,79±7,75 Ед./мл; АГА класса IgG - 32,92±8,59 Ед./мл. Более выраженное повышение титра АГА класса IgG характеризовало целиакию как хроническое заболевание, а повышение титра АГА класса IgA свидетельствовало о поражении слизистых оболочек ЖКТ.

3.4. Характеристика нарушений микробиоценоза кишечника у больных целиакией взрослых

По результатам исследования выявлено, что нарушение микрофлоры кишечника имеет место у 100% больных целиакией, наиболее часто наблюдается вторая степень дисбиоза кишечника. Средний показатель степени тяжести дисбиоза кишечника у больных целиакией, составляет 2,15±0,72.

Характеристика выраженности микробиологических изменений в толстой кишке представлена в таблице 17.

Таблица 17.

Характеристика степени тяжести дисбиоза кишечника у больных целиакией взрослых, n (%)

Степень тяжести дисбиоза кишечника	Больные целиакией
1-ая	37 (19,79)
2-ая	85 (45,45)
3-я	65 (34,76)
4-ая	0 (0)

Кроме того, обращало на себя внимание то, что у больных целиакией были снижены уровни бифидобактерий, лактобацилл, бактероидов, эшерихий с нормальной ферментативной активностью и повышены уровни эшерихий со сниженной ферментативной активностью и гемолитических микроорганизмов в толстой кишке (таблица 18).

Таблица 18.

Характеристика содержания различных микроорганизмов в толстой кишке у больных целиакией, (lgКОЕ, M±m)

Группы микроорганизмов	Больные целиакией, lgКОЕ	Показатель нормы (кл/г)
Бифидобактерии	5,20±0,39	$10^8 – 10^{10}$
Лактобациллы	5,40±0,32	$10^6 – 10^7$
Бактероиды	6,34±0,40	$10^8 – 10^{10}$
E. coli с нормальными ферментативными свойствами	2,87±0,79	$10^7 – 10^8$
E. coli со сниженными ферментативными свойствами	4,54±0,23	$10^6 – 10^7$ (не более 10%)
Энтерококки	5,88±0,35	$10^5 – 10^6$
Гемолитические микроорганизмы	2,74±0,10	Отсутствие
Условнопатогенные бактерии	2,32±0,10	$<10^4$
Staph. aureus	1,07±0,78	$<10^2$
Staph. saprophyticus, epidermalis	1,50±0,29	$<10^4$
Грибы рода Candida	0	$<10^4$
Клостридии	2,40±0,89	$<10^5$

3.5. Эндоскопические изменения при целиакии

При анализе эндоскопической картины верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у больных целиакией были выявлены органические и функциональные изменения органов ЖКТ (таблица 19).

Таблица 19.

Характеристика особенностей эндоскопических проявлений при целиакии, (n=187), n (%)

Эндоскопический признак	Встречаемость признака, n (%); выраженность признака, баллы (M±m)
Эзофагит неэрозивный	30 (16,04)
Недостаточность кардиального сфинктера	100 (53,48)
Скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	18 (9,63)
Гастрит	170 (90,91)
Дуоденит	170 (90,91)
Эрозивный бульбит	32 (17,11)
Рубцовая деформация луковицы ДПК	19 (10,16)

Обсемененность Helicobacter pylori слизистой оболочки антрального отдела желудка (уреазная активность) в среднем по результатам эндоскопического исследования ЖКТ составляет 1,71±0,69 баллов.

Как следует из таблицы, у больных целиакией преобладали явления воспаления слизистых оболочек желудка, ДПК и недостаточность кардиального сфинктера.

3.6. Ультразвуковая картина при целиакии

Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости и щитовидной железы представлены в таблице 20.

Таблица 20.

Характеристика основных ультразвуковых признаков в зависимости от клинического варианта целиакии, n (%)

УЗ-признаки	Клинический вариант заболевания			
	Бессимптомный, n=34	Диарейный, n=72	Обстипационный, n=39	Атипичный, n=42
Дискинезия желчевыводящих путей гипомоторного типа	8 (23,52)	36 (50,00)	20 (51,28)	26 (61,90)
Диффузные изменения поджелудочной железы	4 (11,76)	13 (18,06)	10 (25,64)	7 (16,67)
Изменения щитовидной железы с формированием кист	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (19,05)

Как видно из представленной таблицы, при диарейном варианте целиакии наиболее часто наблюдаются дискинезия желчевыводящих путей и диффузные изменения поджелудочной железы, а изменения щитовидной железы характерны лишь для атипичного варианта заболевания.

3.7. Особенности морфологического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

По результатам морфологического исследования слизистой оболочки ДПК значимых различий между больными целиакией с различными клиническими вариантами заболевания выявить не удалось. Результаты морфологического исследования биопсийного материала представлены в таблице 21.

Таблица 21.

Характеристика особенностей морфологического исследования слизистой оболочки ДПК при целиакии, (n=187), n (%), (M±m)

Морфологический признак	Встречаемость признака, n (%); выраженность признака, мкм (M±m)
Укорочение ворсин	125 (66,84)
Полнокровие сосудов	148 (79,14)
Лимфоцитарная инфильтрация стромы	158 (84,49)
Эозинофильная инфильтрация стромы	89 (47,59)
Углубление крипт	107 (57,22)
Снижение количества бокаловидных клеток	63 (33,69)
Фиброз	94 (50,27)
Толщина слизистой	484,14±64,78
Высота ворсин	318,28±33,03
Ширина ворсин	132,33±49,88
Глубина крипт	175,56±57,77
Ширина крипт	56,74±18,42

Как следует из таблицы, у больных целиакией наиболее часто наблюдаются укорочение ворсин, углубление крипт, полнокровие сосудов, лимфоцитарная и эозинофильная инфильтрация, фиброз, что и позволяет верифицировать диагноз.

По результатам морфологического исследования СО ДПК у больных целиакией преобладала 2-ая степень по M. Marsh.

3.8. Корреляционные взаимосвязи различных диагностически значимых факторов у больных целиакией взрослых

Для установления характера взаимосвязей между клиническими проявлениями, морфологическими изменениями, степенью дисбиоза

кишечника и другими факторами у данной категории пациентов был проведен корреляционный анализ (таблицы 22-26).

3.8.1. Зависимость клинических проявлений, морфологических и лабораторных изменений при целиакии

Между клиническими проявлениями, лабораторными и морфологическими изменениями при целиакии была установлена взаимосвязь, представленная в таблице 22.

Таблица 22.

Корреляционные взаимосвязи между клиническими проявлениями целиакии, лабораторными и морфологическими изменениями, (r, $p<0,05$)

Признак	Коэффициент корреляции, r
1. Боли, дискомфорт в эпигастрии	
Лабораторные изменения:	
Креаторея	0,23
Стеаторея	0,18
Морфологические изменения:	
Укорочение ворсин	0,23
2. Боли по ходу кишечника	
Морфологические изменения:	
Укорочение ворсин	0,25
3. Диарея	
Высота ворсин	-0,17
4. Высыпания на коже	
Морфологические изменения:	
Полнокровие сосудов	0,19
Лимфоцитарная инфильтрация стромы	0,21

Из представленной таблицы видно, что укорочение ворсин ДПК сопряжено с наличием болей в эпигастрии и по ходу кишечника, и имеет обратную корреляционную зависимость с диарей. Прямая корреляционная связь имела место между высыпаниями на коже и такими морфологическими изменениями, как полнокровие сосудов и лимфоцитарная инфильтрация стромы.

Морфологические изменения СО ДПК также связаны с некоторыми данными лабораторного обследования, представленными в таблице 23.

Таблица 23.

Корреляционные взаимосвязи между морфологическими изменениями слизистой оболочки ДПК, данными лабораторного и иммунологического исследования крови у больных целиакией, (r, p<0,05)

Признак	Коэффициент корреляции, r
1. Укорочение ворсин	
Лабораторные изменения:	
IgA	-0,18
2. Лимфоцитарная инфильтрация стромы	
Лабораторные изменения:	
IgM	-0,17
3. Фиброз	
Лабораторные изменения:	
IgG	-0,19
4. Высота ворсин	
Лабораторные изменения:	
ЦИК	-0,22
5. Глубина крипт	
Лабораторные изменения:	
ЦИК	0,25

Как следует из таблицы, более выраженные морфологические изменения при целиакии сочетаются с более низким уровнем иммуноглобулинов крови и более высоким - ЦИК, в то время как между показателем ЦИК и высотой ворсин была выявлена обратная корреляционная зависимость.

3.8.2. Взаимосвязи степени обсемененности Helicobacter pylori с особенностями клинических, лабораторных и эндоскопических проявлений у больных целиакией

Между степенью обсемененности HP и признаками манифестации целиакии были установлены корреляционные взаимосвязи, которые представлены в таблице 24.

Таблица 24.

Корреляционные взаимосвязи между степенью уреазной активности HP и признаками манифестации целиакии, (r, p<0,05)

Признак	Коэффициент корреляции, r
1. Клинические проявления:	
Боли, дискомфорт в эпигастрии	0,23
Боли по ходу кишечника	0,19
2.Лабораторные изменения:	
IgA	-0,25
3. Эндоскопические изменения:	
Гастрит	0,26
Эрозивный бульбит	0,23
Рубцовая деформация луковицы ДПК	0,20

Из представленной таблицы видно, что более высокая степень обсемененности HP сочетается с более выраженными клиническими проявлениями и эндоскопическими изменениями при целиакии. Обращает на себя внимание то, что была выявлена обратная корреляционная зависимость между степенью обсемененности HP и уровнем иммуноглобулина А крови, свидетельствующая о снижении местной иммунологической защиты СО против данной инфекции.

3.8.3. Взаимосвязи степени дисбиоза кишечника с особенностями клинических, лабораторных, морфологических проявлений у больных целиакией; внекишечными проявлениями атипичного клинического варианта заболевания

В зависимости от степени дисбиоза кишечника были установлены корреляционные взаимосвязи с признаками манифестации целиакии и внекишечными проявлениями при атипичном варианте целиакии. Данные взаимосвязи представлены таблицах 25 и 26.

Таблица 25.

Корреляционные взаимосвязи между степенью дисбиоза кишечника и признаками манифестации целиакии, (r, p<0,05)

Признак	Коэффициент корреляции, r
1. Клинические проявления:	
Неустойчивый стул	0,21
Высыпания на коже	0,24
Боли в мышцах, костях	0,19
2.Лабораторные изменения:	
АГА IgA	0,18
Креаторея	0,17
Стеаторея	0,16
Амилорея	0,17
3. Морфологические изменения:	
Высота ворсин	-0,20

Из данных таблицы можно сделать вывод о том, что более высокая степень дисбиоза кишечника сочетается с более выраженными клиническими и лабораторными изменениями у больных целиакией. Увеличение степени дисбиоза кишечника имеет обратную корреляционную связь с высотой ворсин СО ДПК.

Таблица 26.

Корреляционные взаимосвязи между степенью дисбиоза кишечника и внекишечными проявлениями при атипичном варианте заболевания, (r, p<0,05)

Признак	Коэффициент корреляции, r
Заболевание:	
Бронхиальная астма	0,24
Дерматит	0,29
Аутоиммунный тиреоидит	0,25

Как следует из таблицы, увеличение степени дисбиоза кишечника связано с возрастанием частоты внекишечных проявлений при атипичном варианте целиакии.

ГЛАВА 4.
СОЦИАЛЬНО-БЫТОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ЦЕЛИКИЕЙ ВЗРОСЛЫХ. ОСНОВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗИ С КЛИНИЧЕСКИМИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

4.1. Особенности психологического статуса пациентов с целиакией в зависимости от клинического варианта заболевания

При оценке уровней личностной и ситуативной тревожности больных целиакией были установлены различия для данной категории пациентов с учетом клинического варианта заболевания (таблица 27).

Таблица 27.

Характеристика уровней личностной и ситуативной тревожности по результатам ИТТ в зависимости от клинического варианта целиакии, (станайны, M±m)

Уровень тревожности и ее субшкал	Клинический вариант заболевания			
	Бессимптомный, n=34	Диарейный, n=72	Обстипационный, n=39	Атипичный, n=42
Личностная общая	5,82±0,26	7,14±0,27*	6,39±0,21*	7,99±0,16*
ЭД	5,47±0,23	7,04±0,37	6,28±0,33	7,19±0,13
АСТ	5,47±0,30	7,09±0,20	6,29±0,18	7,21±0,19
ФОБ	5,08±0,24	5,63±0,21	5,69±0,20	7,08±4,22
ОП	5,00±0,25	5,92±0,24	5,59±0,41	7,07±0,36
СЗ	4,79±0,32	5,17±0,36	4,97±0,21	7,01±0,18
Ситуативная общая	5,15±0,28	5,82±0,13	5,31±0,21	5,71±0,17
ЭД	4,59±0,26	4,93±0,31	4,54±0,20	5,12±0,23
АСТ	4,59±0,32	5,78±0,22	5,38±0,28	5,83±0,37
ФОБ	4,65±0,34	4,86±0,28	4,59±0,39	4,90±0,28
ОП	4,59±0,24	5,10±0,21*	5,00±0,24	5,21±0,37
СЗ	4,48±0,20	4,68±0,17	4,28±0,25	4,55±0,16

* - $p<0,05$ для данного варианта по сравнению с другими вариантами

Согласно данным таблицы, при бессимптомном и обстипационном вариантах заболевания уровни личностной и ситуативной тревожности находились в пределах нормы. Но у пациентов с обстипационным вариантом заболевания уровни общей личностной тревожности и ее субшкал эмоционального дискомфорта и астенического компонента были на верхней границе нормы. У больных с диарейным и атипичным клиническими вариантами имели место высокий уровень общей личностной тревожности, эмоционального дискомфорта и астенического компонента, а при атипичной целиакии – всех субшкал личностной тревожности [67, 101, 112, 113].

Уровень невротизации больных целиакией изменялся в зависимости от варианта заболевания (таблица 28).

Таблица 28.

Характеристика уровня невротизации больных целиакией с различными клиническими вариантами по результатам УН, n (%)

Уровень невротизации	Клинический вариант заболевания			
	Бессимптомный, n=34	Диарейный, n=72	Обстипационный, n=39	Атипичный, n=42
Повышенный	3 (8,82)	8 (11,12)	5 (12,82)	4 (9,52)
Высокий	0 (0)	4 (5,56)	7 (17,95)	4 (9,52)
Очень высокий	0 (0)	8 (11,12)	2 (5,13)	8 (19,04)
Нормальный	31 (91,18)	52 (72,20)	25 (64,10)	26 (61,92)

Как следует из таблицы, у больных со всеми клиническими вариантами целиакии преобладал нормативный уровень невротизации. Наиболее часто уровень невротизации был повышен у больных с диарейным вариантом целиакии, реже – у пациентов с атипичным и обстипационным клиническими вариантами заболевания[67, 101, 112, 113].

При определении уровня депрессии у больных целиакией взрослых были выявлены следующие изменения, представленные в таблице 29.

Таблица 29.

Характеристика уровня депрессии у больных целиакией с различными клиническими вариантами по результатам УДС, n (%)

Степень депрессии	Клинический вариант заболевания			
	Бессимптом-ный, n=34	Диарейный, n=72	Обстипационный, n=39	Атипичный, n=42
Легкая	1 (2,94)	5 (6,94)	5 (12,82)	7 (16,66)
Умеренная	0 (0)	0 (0)	4 (10,26)	9 (21,42)
Тяжелая	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Норма	33 (97,06)	67 (93,06)	30 (66,82)	26 (61,92)

Как следует из представленной таблицы, при бессимптомном варианте целиакии практически отсутствовали депрессивные нарушения. Депрессивные нарушения в виде легкой и умеренной степеней депрессии были выявлены при атипичном и обстипационном вариантах целиакии [67, 68, 101, 112, 113].

В таблице 30 представлен уровень нервно-психического напряжения больных целиакией, изменяющийся в зависимости от клинического варианта заболевания.

Таблица 30.

Характеристика уровня нервно-психического напряжения у больных целиакией в зависимости от клинического варианта по результатам УНПН, n (%)

Уровень нервно-психического напряжения	Клинический вариант заболевания			
	Бессимптомный, n=34	Диарейный, n=72	Обстипационный, n=39	Атипичный, n=42
Слабый	34 (100)	67 (93,06)	37 (94,87)	36 (85,72)
Умеренный	0 (0)	5 (6,94)	2 (5,13)	4 (9,52)
Чрезмерный	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4,76)

У всех пациентов с бессимптомным клиническим вариантом целиакии был выявлен слабый уровень нервно-психического напряжения. При атипичном варианте заболевания наблюдались чрезмерное, умеренное и

слабое нервно-психического напряжения. У пациентов с диарейным и обстипационным вариантами целиакии определялись слабый и умеренный уровни нервно-психического напряжения [67, 101, 112, 113].

4.2. Некоторые сведения о социально-бытовых особенностях пациентов с целиакией

У больных целиакией взрослых была произведена оценка некоторых социально-бытовых факторов, включающая в себя выяснение удовлетворенности семейным, профессиональным и материально-бытовым положением данной категории пациентов (таблица 31).

Таблица 31.

Характеристика некоторых сведений социально-бытовых условий больных целиакией с различными клиническими вариантами заболевания, M±m

Социально-бытовой показатель	Клинический вариант заболевания			
	Бессимптомный, n=34	Диарейный, n=72	Обстипационный, n=39	Атипичный, n=42
удовлетворенность семейным положением	1,74±0,51	1,49±0,35	1,72±0,60	1,50±0,67
удовлетворенность профессиональным положением	1,79±0,41	1,74±0,37	1,82±0,39	1,45±0,67
удовлетворенность материально-бытовым положением	1,59±0,50	1,50±0,48	1,79±0,41	1,62±0,58

По данным таблицы при всех клинических вариантах целиакии больные были удовлетворены семейным, профессиональным и материально-бытовым положениями. При этом обращало на себя внимание наличие самых низких показателей при диарейном и атипичном клинических вариантах заболевания.

Полученные данные позволили оценить психологический статус и качество жизни данной категории пациентов без учета отягощенных социально-бытовых особенностей.

4.3. Особенности качества жизни больных целиакией в зависимости от клинического варианта заболевания

У больных целиакией взрослых была произведена оценка качества жизни [67, 113, 114] (таблица 32).

Таблица 32.

Качество жизни больных целиакией с учетом клинического варианта заболевания по результатам шкалы SF-36, (баллы, M±m)

Показатель	Клинический вариант заболевания			
	Бессимптомный, n=34	Диарейный, n=72	Обстипационный, n=39	Атипичный, n=42
PF-физическое функционирование	81,95±2,26	72,19±2,90	76,22±3,12	74,10±2,21
RP-ролевое физическое функционирование	74,63±2,10	48,26±2,90	62,21±1,97	56,57±1,64
BP-шкала боли	69,65±1,39	53,34±2,66	55,80±2,75	59,09±2,47
GH-общее здоровье	67,73±1,97	48,84±2,36	49,19±1,91	56,36±1,81
VT-жизнеспособность	68,69±1,06	52,87±2,23	62,19±2,30	56,11±2,32
SF-социальное функционирование	69,07±1,96	54,65±1,61	60,02±1,54	58,61±2,16
RE-ролевое эмоциональное функционирование	74,54±1,71	59,81±3,13	69,91±1,78	69,37±2,59
MH-психическое здоровье	68,59±1,67	53,36±2,73	60,80±1,74	54,75±1,80

Как видно из представленной таблицы, у больных с бессимптомным вариантом целиакии достоверно значимых изменений КЖ выявлено не было. У пациентов с диарейным клиническим вариантом имело место выраженное снижение КЖ по всем шкалам за счет ухудшения всех показателей физического компонента здоровья (физическое функционирование, ролевое

физическое функционирование, боль, общее здоровье) и большинства показателей психического компонента (жизнеспособность, социальное функционирование, психическое здоровье). В группе больных с обстипационным вариантом целиакии КЖ было снижено за счет ухудшения показателей ролевого физического функционирования, боли, общего здоровья, социального функционирования, психического здоровья. У пациентов с атипичным вариантом целиакии имело место выраженное снижение КЖ по всем шкалам за счет ухудшения всех показателей физического компонента здоровья (физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, боль, общее здоровье) и большинства показателей психического компонента (жизнеспособность, социальное функционирование, психическое здоровье). Наглядно изменения КЖ в зависимости от клинического варианта заболевания по сравнению с нормальными показателями (см. выше - глава 2, таблица 9) представлены на рис. 1.

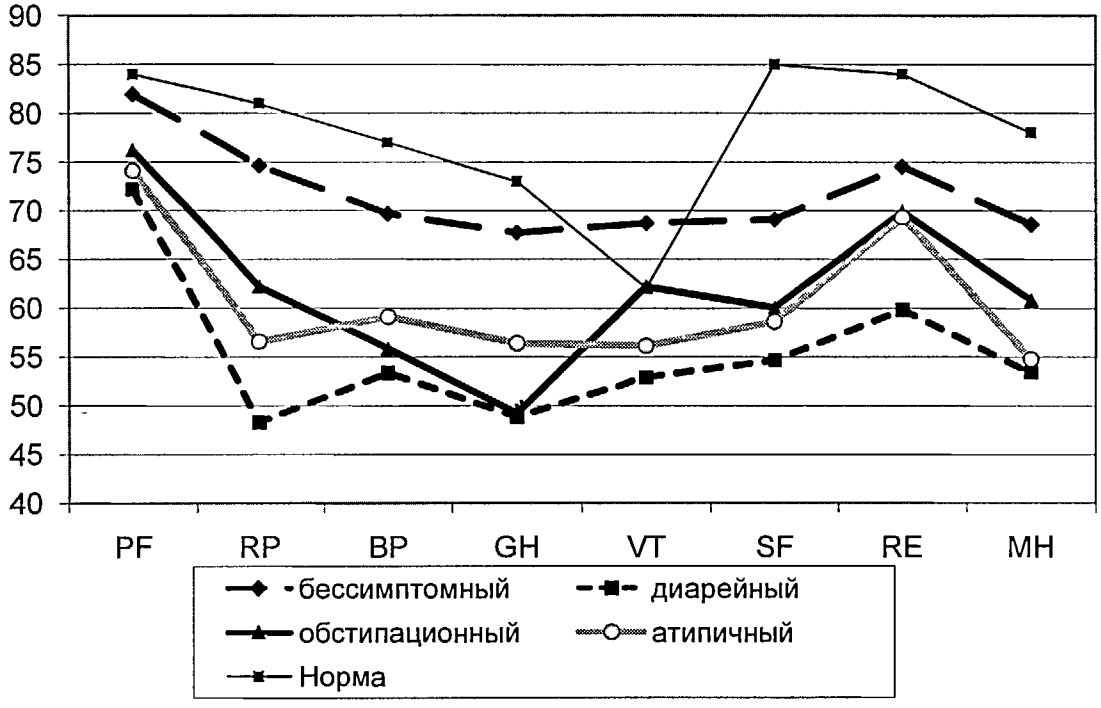

Рисунок 1. Качество жизни больных целиакией по шкале SF-36 в зависимости от клинического варианта заболевания.
По оси ординат – уровень качества жизни в баллах.

4.4. Зависимость показателей психологического статуса, качества жизни и клинической манифестации у больных целиакией

Между клиническими проявлениями заболевания, психологическими нарушениями и показателями качества жизни была установлена взаимосвязь, представленная в таблице 33.

Таблица 33.

Корреляционные взаимосвязи между клиническими проявлениями целиакии, психологическими нарушениями и изменениями качества жизни, (r, p<0,05)

Признак	Коэффициент корреляции, r
1. Боли, дискомфорт в эпигастрии	
Психологические нарушения:	
Личностная тревожность	0,25
Качество жизни:	
RP	-0,28
GH	-0,21
VT	-0,20
MH	-0,20
2. Боли по ходу кишечника	
Психологические нарушения:	
Личностная тревожность	0,27
ЭД	0,21
АСТ	0,30
Повышенный уровень невротизации	0,26
3. Диарея	
Психологические нарушения:	
Личностная тревожность	0,29
ЭД	0,20
Ситуативная тревожность	0,25
Качество жизни:	
PF	-0,23
RP	-0,39
BP	-0,27
GH	-0,25
VT	-0,33
SF	-0,27
RE	-0,35
MH	-0,31
4. Вздутие живота	
Психологические нарушения:	
Личностная тревожность	0,24
ЭД	0,20
АСТ	0,16
Качество жизни:	
PF	-0,23

продолжение табл. 33

RP	-0,23
VT	-0,27
SF	-0,19
5. Урчание в животе	
Психологические нарушения:	
Личностная тревожность	0,24
Качество жизни:	
PF	-0,21
RP	-0,21
VT	-0,23
SF	-0,19
6. Обстипации	
Психологические нарушения:	
Высокий уровень невротизации	0,26
7. Неустойчивый стул	
Психологические нарушения:	
Личностная тревожность	0,26
ЭД	0,22
Очень высокий уровень невротизации	0,22
8. Сухость кожи	
Психологические нарушения:	
Личностная тревожность	0,18
ЭД	0,22
АСТ	0,26
Очень высокий уровень невротизации	0,25
9. Высыпания на коже	
Психологические нарушения:	
Личностная тревожность	0,25
ЭД	0,20
АСТ	0,28
ФОБ	0,26
ОП	0,26
Очень высокий уровень невротизации	0,29
Умеренная степень депрессии	0,33
Умеренная степень нервно-психического напряжения	0,29
Качество жизни:	
GH	-0,29
MH	-0,30

По данным представленной таблицы видно, что более выраженные клинические проявления целиакии имеют прямую корреляционную связь с изменениями психологического статуса и обратную корреляционную связь с показателями качества жизни.

4.5. Зависимость показателей психологического статуса, качества жизни и внекишечных проявлений при атипичном варианте заболевания

Наличие внекишечных проявлений при атипичном варианте ГЭП взаимосвязано с психологическими нарушениями и изменениями качества жизни (таблица 34).

Таблица 34.

Корреляционные взаимосвязи между внекишечными проявлениями при атипичном варианте целиакии, психологическими нарушениями и изменениями КЖ, (r, p<0,05)

Признак	Коэффициент корреляции, r
1. Дерматит	
Психологические нарушения:	
Личностная тревожность	0,21
ЭД	0,21
ФОБ	0,27
ОП	0,22
Очень высокий уровень невротизации	0,23
Умеренная степень депрессии	0,36
Умеренная степень нервно-психического напряжения	0,27
Качество жизни:	
GH	-0,25
VT	-0,20
MH	-0,20
2. Бронхиальная астма	
Психологические нарушения:	
Личностная тревожность	0,24
ЭД	0,26
АСТ	0,19
ОП	0,23
Ситуативная тревожность	0,19
Очень высокий уровень невротизации	0,19
Умеренная степень депрессии	0,18
Умеренная степень нервно-психического напряжения	0,23
Качество жизни:	
GH	-0,29
3. ЖДА	
Качество жизни:	
RP	-0,20
BP	-0,20
GH	-0,25
SF	-0,20

Как видно из представленной таблицы, у больных с атипичным вариантом заболевания наличие внекишечных проявлений сопряжено с психологическими нарушениями и имеет обратную корреляционную связь с показателями КЖ.

4.6. Зависимость показателей психологического статуса, качества жизни и морфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при целиакии

У пациентов данной категории была выявлена взаимосвязь между морфологической картиной СО ДПК и изменениями психологического статуса и качества жизни, которые представлены в таблице 35.

Таблица 35.

Корреляционные взаимосвязи между морфологическими изменениями СО ДПК, психологическими нарушениями и изменениями качества жизни, (r, p<0,05)

Признак	Коэффициент корреляции, r
1. Укорочение ворсин	
Психологические нарушения:	
Слабая степень нервно-психического напряжения	0,29
2. Толщина слизистой	
Качество жизни:	
RE	-0,27
3. Высота ворсин	
Психологические нарушения:	
Личностная тревожность	-0,28
СЗ	-0,15
Чрезмерная степень нервно-психического напряжения	-0,27
Качество жизни:	
RP	-0,26
SF	-0,26
RE	-0,27
4. Глубина крипт	
Психологические нарушения:	
Личностная тревожность	0,25
ЭД	0,26
ОП	0,22
Качество жизни:	
PF	-0,24

продолжение табл. 35

RP	-0,30
BP	-0,24
SF	-0,25
RE	-0,26

Как следует из таблицы, более выраженные морфологические изменения при целиакии сочетаются с более выраженными изменениями психологического статуса, в то время как между толщиной слизистой ДПК, высотой ворсин, глубиной крипт и показателями качества жизни была выявлена обратная корреляционная зависимость.

ГЛАВА 5.
ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ ВЗРОСЛЫХ

5.1. Динамика клинических проявлений целиакии на фоне использования различных схем терапии

На фоне лечения в группе исследования 1 и группе сравнения отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшение болевого абдоминального синдрома, проявлений желудочной и кишечной диспепсии, внекишечных манифестаций, тенденция к нормализации стула. Степень динамики была более выражена у пациентов группы исследования 1, часто достоверными ($p<0,05$). У больных группы исследования 2 проводимая терапия практически не влияла на клиническую картину заболевания (таблица 36).

Таблица 36.

Динамика клинических проявлений целиакии на фоне использования различных схем терапии, n (%)

Симптомы	Группа исследования 1, n=50		Группа исследования 2, n=30		Группа сравнения, n=40	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боли, дискомфорт в эпигастрии	27 (54)	7 (14)*	30 (100)	18 (60)	40 (80)	25 (50)
Боли по ходу кишечника	20 (40)	10 (20)	18 (60)	15 (50)	24 (60)	8 (40)
Диарея	37 (74)	12 (24)*	18 (60)	12 (40)	30 (75)	14 (35)
Вздутие живота	40 (80)	15 (30)*	27 (90)	24 (80)	40 (100)	20 (60)
Урчание в животе	37 (74)	12 (24)*	24 (80)	21 (70)	36 (90)	30 (75)
Изжога	30 (60)	20 (40)	21 (70)	18 (60)	24 (60)	20 (50)
Потеря массы тела	5 (10)	4 (8)	6 (20)	3 (10)	6 (15)	4 (10)
Неустойчивый стул	3 (6)	0 (0)	3 (10)	0 (0)	4 (10)	2 (5)

продолжение табл. 36

Обстипации	10 (20)	5 (10)	6 (20)	3 (10)	6 (15)	4 (10)
Выпадение волос	30 (60)	12 (24) *	24 (80)	18 (60)	30 (75)	28 (70)
Ломкость ногтей	25 (50)	12 (24)*	21 (70)	18 (60)	28 (70)	24 (60)
Слабость, утомляемость	40 (80)	10 (20)*	24 (80)	21 (70)	30 (75)	26 (65)
Сухость кожи	37 (74)	27 (54)	21 (70)	18 (60)	34 (85)	32 (80)
Высыпания на коже	37 (74)	27 (54)	18 (60)	18 (60)	30 (75)	28 (70)
Тошнота	15 (30)	5 (10)	12 (40)	9 (30)	16 (40)	12 (30)
Боли в мышцах, костях	17 (34)	15 (30)	12 (40)	12 (40)	20 (50)	18 (45)

* - $p<0,05$ (различия между группой исследования 1 и группой сравнения статистически достоверны)

Т.о, в состав комплексной терапии больных целиакией помимо строгого соблюдения аглютеновой диеты необходимо включение средств коррекции микробиоценоза кишечника, что способствует купированию клинических симптомов заболевания [69, 107, 108].

5.2. Динамика показателей иммунологического исследования крови на фоне различных схем лечения

На фоне различных схем лечения наблюдались различные изменения показателей иммунологического исследования крови в группах исследования и группе сравнения (таблица 37).

Таблица 37.

Динамика показателей иммунологического исследования крови больных целиакией на фоне использования различных схем терапии, (M±m)

Симптомы	Группа исследования 1, n=50		Группа исследования 2, n=30		Группа сравнения, n=40	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЦИК, ЕД	101,66±8,75	92,36±8,32	97,66±6,68	95,36±6,14	102,65±8,53	98,05±6,31
IgA, г/л	1,60±0,33	1,40±0,13	1,64±0,27	1,61±0,43	1,69±0,23	1,68±0,15

продолжение табл. 37

IgM, г/л	2,10±0,34	1,65±0,11*	2,02±0,51	1,99±0,60	2,09±0,60	2,08±0,10
IgG, г/л	10,14±1,26	11,11±1,18	12,24±2,21	14,07±2,60	11,24±1,62	12,45±1,05

* - p<0,05 (различия между группой исследования 1 и группой сравнения статистически достоверны)

В группе исследования 1 наблюдалось значительное улучшение показателей иммунологического исследования крови в виде понижения ЦИК, IgA и IgM на фоне проводимой терапии, причем снижение уровня IgM было достоверным (p<0,05). В группе исследования 2 и группе сравнения данные изменения были незначительными. Во всех группах на фоне лечения увеличивался уровень IgG. Наглядно изменения показателей иммунологического исследования крови у разных групп пациентов Ц представлены на рис. 2 - 4.

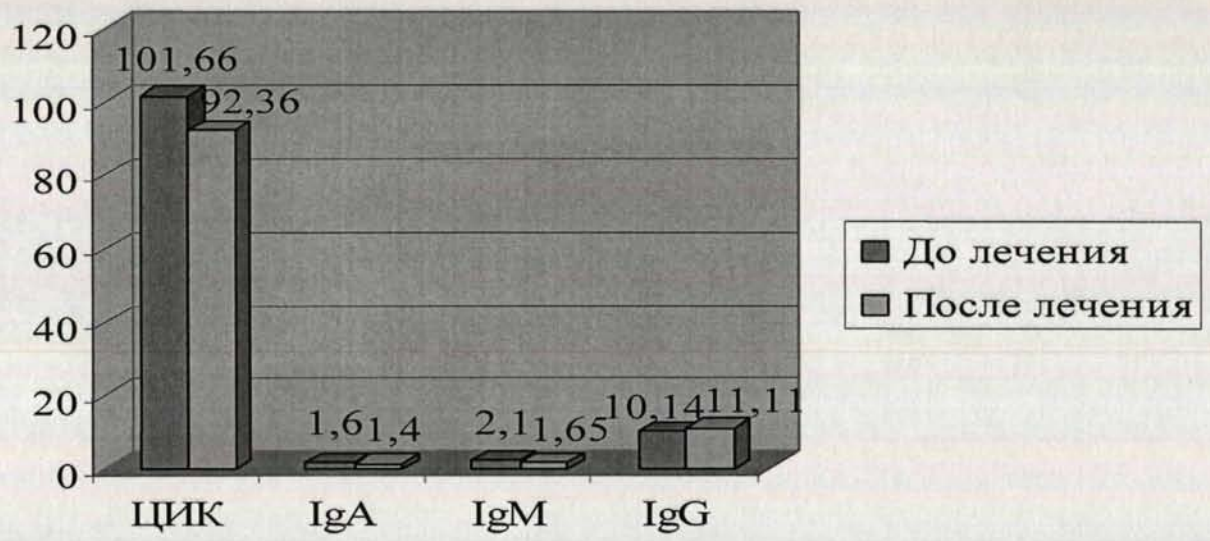

Рис. 2. Динамика показателей иммунологического исследования крови у больных целиакией в группе исследования 1 на фоне использования различных схем терапии.

По оси абсцисс – показатели иммунологического исследования крови

По оси ординат – уровень показателей иммунологического исследования крови, ЦИК в ЕД, Ig в г/л

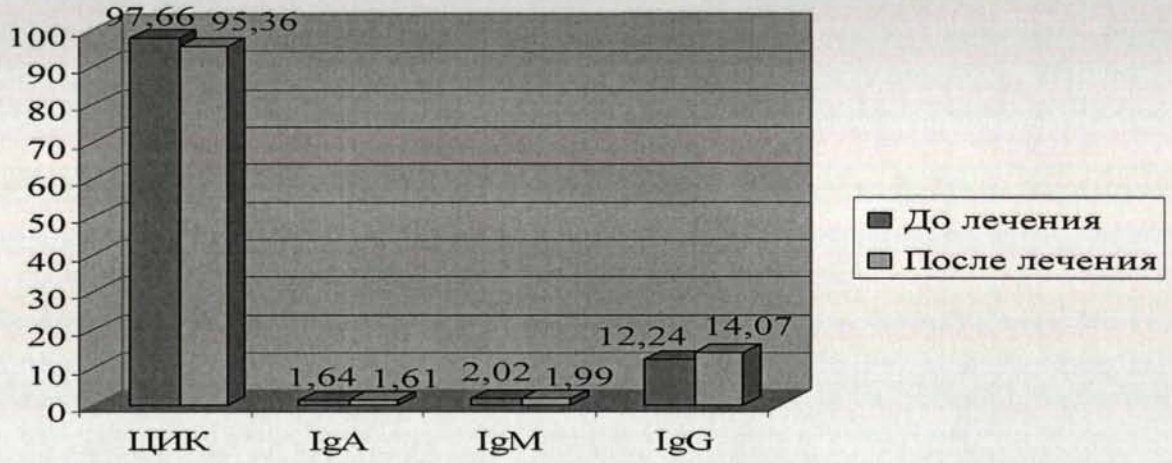

Рис. 3. Динамика показателей иммунологического исследования крови у больных целиакией в группе исследования 2 на фоне использования различных схем терапии.

По оси абсцисс – показатели иммунологического исследования крови

По оси ординат – уровень показателей иммунологического исследования крови, ЦИК в ЕД, Ig в г/л

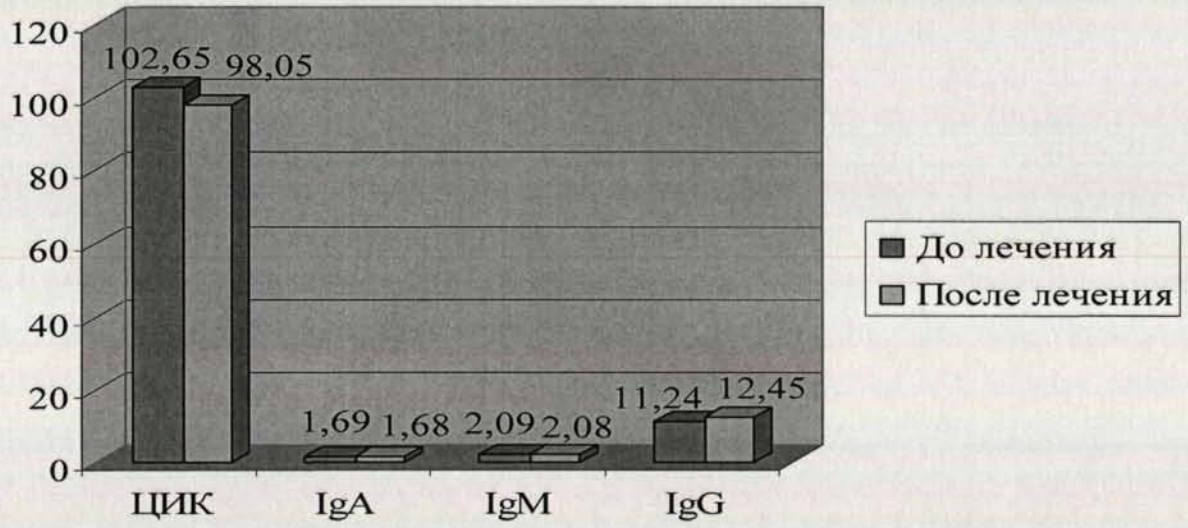

Рис. 4. Динамика показателей иммунологического исследования крови у больных целиакией в группе сравнения на фоне использования различных схем терапии.

По оси абсцисс – показатели иммунологического исследования крови

По оси ординат – уровень показателей иммунологического исследования крови, ЦИК в ЕД, Ig в г/л

5.3. Динамика микробиоценоза кишечника на фоне различных схем терапии

При оценке состояния микробиоценоза кишечника в динамике после лечения было установлено снижение степени тяжести дисбиоза у лиц из группы исследования 1, достоверно увеличивалось представительство облигатной кишечной флоры (бифидобактерий, лактобацилл, бактероидов, кишечной палочки, энтерококков), достоверно уменьшался уровень факультативной микрофлоры (условно-патогенных микроорганизмов, гемолитических микроорганизмов, стафилококков, клостридий) [69, 107, 108]. В то же время в группе исследования 2 и группе сравнения имела место тенденция к сходным изменениям в микробиоценозе кишечника, но в меньшей степени (таблица 38).

Таблица 38.

Динамика состояния микробиоценоза кишечника у больных с целиакией на фоне использования различных схем терапии

(lgКОЕ/г, M±m)

Показатели	Группа исследования 1, n=50		Группа исследования 2, n=30		Группа сравнения, n=40	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Бифидобактерии	5,20±0,39	6,22±0,35 *	6,12±0,33	6,14±0,26	5,86±0,36	5,90±0,79
Лактобациллы	5,40±0,32	7,00±0,62 *	6,01±0,35	6,34±0,38	6,13±0,51	6,19±0,23
Бактероиды	6,34±0,40	6,38±0,68 *	6,11±0,34	6,13±0,24	6,04±0,42	6,19±0,47
E. coli с нормальными ферментативными свойствами	2,87±0,79	4,38±0,41 *	5,03±0,51	5,06±0,48	5,72±0,50	5,87±0,29
E. coli со сниженными ферментативными свойствами	4,54±0,23	4,33±0,11 *	4,07±0,71	4,28±0,48	3,08±0,71	2,75±0,69
Энтерококки	5,88±0,35	5,99±0,41 *	5,83±0,50	5,80±0,47	4,84±0,75	5,17±0,68

продолжение табл. 38

Гемолитические микроорганизмы	2,74±0,10	1,03±0,24 *	1,10±0,44	1,08±0,28	0,68±0,41	0,62±0,37
Условнопатогенные бактерии	2,32±0,10	1,78±0,53 *	2,52±0,41	2,48±0,63	2,39±0,47	2,28±0,38
Staph. aureus	1,07±0,78	1,06±0,19 *	0,95±0,29	0,81±0,32	0,89±0,34	0,86±0,27
Staph. saprophyticus, epidermalis	1,50±0,29	1,11±0,28 *	2,08±0,30	2,07±0,43	1,51±0,50	1,68±0,50
Грибы рода Candida	0	0	0	0	0	0
Клостридии	2,40±0,89	0*	2,78±0,54	2,15±0,39	2,08±0,44	2,05±0,79
Степень тяжести дисбиоза кишечника	2,15±0,72	1,03±0,37 *	2,21±0,62	2,18±0,33	2,14±0,68	2,10±0,15

* - $p<0,05$ (различия между группой исследования 1 и группой сравнения статистически достоверны)

5.4. Динамика изменений психологического статуса и качества жизни пациентов с целиакией на фоне использования различных схем лечения

Как видно из представленных данных в таблице 39, большое число достоверных различий в динамике психологического статуса пациентов наблюдалось между группой исследования 1 и группой сравнения, между группой исследования 2 и группой сравнения, следует отметить, что для больных из группы исследования 2 изменения показателей психологического статуса были более выраженными. Данные изменения касались для пациентов из группы исследования 1 уровней общей личностной тревожности, субшкал эмоционального дискомфорта, астенического компонента и фобического компонента по шкале ИТТ, которые на фоне проводимой терапии нормализовались. У пациентов из группы исследования 2 на фоне лечения снижались до нормальных значений большее количество субшкал уровней общей личностной и ситуативной тревожности,

эмоционального дискомфорта, астенического компонента, фобического компонента, оценки перспективы и социальной защиты. В то же время, у больных из группы сравнения наблюдалось ухудшение состояния психологического статуса: повышение уровней личностной и ситуативной тревожностей, эмоционального дискомфорта, астенического компонента, фобического компонента, оценки перспективы до высоких значений. Для обеих групп исследования было установлено достоверное снижение уровня невротизации по шкале УН, характеризующееся уменьшением количества пациентов с высоким и очень высоким уровнями. На фоне проводимой терапии в группе сравнения увеличилось количество больных с высоким уровнем невротизации. В группе исследования 1 уровень депрессии по шкале УДС наблюдалось уменьшение количества пациентов с умеренной степенью депрессии. На фоне лечения уменьшилось количество пациентов с легкой и умеренной степенями депрессии в группе исследования 2. В то же время, у больных из группы сравнения наблюдались противоположные изменения: увеличение количества пациентов с легкой и умеренной степенями депрессии.

В целом, обращало на себя внимание то, что у пациентов из группы исследования 1 редукция психопатологической симптоматики достигалась преимущественно за счет снижения тревожности, невротизации и депрессивных расстройств [102], а у пациентов из группы исследования 2 - за счет уменьшения выраженности тревожности и невротизации. В группе сравнения наблюдалось ухудшение показателей психоэмоциональной сферы, т.к. соблюдение аглютеновой диеты уже является фактором, способствующим повышению тревожности и невротизации и возникновению депрессивных расстройств у данной категории пациентов.

Таблица 39.

Динамика психологического статуса больных целиакией на фоне использования различных схем терапии, n (%), (станайны, M±m)

Показатели	Группа исследования 1, n=50		Группа исследования 2, n=30		Группа сравнения, n=40	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1. Уровень тревожности и ее субшкалы по шкале ИТТ						
Личностная общая	8,14±0,21	6,19±0,27	8,69±0,16	6,03±0,37 **	8,39±0,31	8,49±0,30
ЭД	8,04±0,37	6,08±0,23 *	8,39±0,13	6,18±0,33 **	8,28±0,33	8,31±0,21
АСТ	8,19±0,40	6,49±0,18 *	7,21±0,19	6,20±0,28 **	6,69±0,21	7,09±0,28
ФОБ	7,63±0,18	5,57±0,30 *	7,08±4,22	5,69±0,20 **	7,68±0,40	7,85 ±0,31
ОП	6,52±0,24	5,79±0,31	7,07±0,36	5,59±0,41 **	5,59±0,41	7,19±0,38
СЗ	5,87±0,25	4,91±0,25	7,01±0,18	5,27±0,32 **	5,90±0,22	5,90±0,29
Ситуативная общая	5,81±0,23	5,50±0,27	7,21±0,17	5,31±0,21 **	6,81±0,21	7,35±0,24
ЭД	6,18±0,40	4,98±0,27	5,22±0,23	5,14±0,20	6,14±0,22	6,54±0,19
АСТ	5,88±0,31	5,58±0,29	5,85±0,37	5,41±0,38	5,99±0,22	6,27±0,17
ФОБ	5,89±0,38	4,69±0,31	5,80±0,28	5,59±0,19	5,27±0,35	5,94±0,29
ОП	5,00±0,31	4,29±0,24	5,21±0,37	5,10±0,21	6,30±0,24	6,65±0,24
СЗ	4,88±0,19	4,58±0,25	5,65±0,36	4,18±0,35	5,18±0,25	5,20±0,34
Уровень невротизации по шкале УН						
Повышен-ный	5 (10)	5 (10)	9 (30)	6 (20)	10 (25)	10 (25)
Высокий	5 (10)	3 (6)	5 (16,67)	3 (10)	6 (15)	8 (20)
Очень высокий	8 (16)	2 (4)*	6 (20)	0 (0)**	4 (10)	4 (10)
Нормальный	32 (64)	40 (80) *	10 (33,33)	21 (70) **	20 (50)	18 (45)
Степень депрессии по шкале УДС						
Легкая	5 (10)	5 (10)	9 (30)	6 (20)	8 (20)	10 (25)
Умеренная	5 (10)	3 (6) *	6 (20)	5 (16,67)	6 (15)	8 (20)

продолжение табл. 39

Тяжелая	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Норма	40 (80)	42 (84)	15 (50)	19 (63,33)	26 (65)	22 (55)

* - p<0,05 (различия между группой исследования 1 и группой сравнения статистически достоверны)

** - p<0,05 (различия между группой исследования 2 и группой сравнения статистически достоверны)

Таблица 40.

Динамика показателей качества жизни по шкале SF-36 у больных целиакией на фоне использования различных схем терапии, (баллы, M±m)

Показатели	Группа исследования 1, n=50		Группа исследования 2, n=30		Группа сравнения, n=40	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
PF-физическое функционирование	70,19±2,90	85,20±1,61*	75,10±2,29	79,10±3,91	75,40±3,15	78,01±2,13
RP-ролевое физическое функционирование	45,26±4,30	80,05±3,71*	50,57±5,64	64,24±4,17	62,20±2,71	64,04±5,42
BP-шкала боли	53,21±2,18	70,02±2,74*	58,09±3,47	64,50±3,28	55,80±2,75	61,20±4,35
GH-общее здоровье	46,84±2,36	64,42±3,31*	56,31±1,88	57,05±2,36	48,39±2,95	53,20±3,2
VT-жизне-способность	56,47±2,65	72,34±3,10*	52,06±2,75	59,41±2,24	62,09±3,34	64,08±2,70
SF-социальное функционирование	54,65±1,61	84,14±2,59*	62,40±3,16	75,47±2,38**	60,22±2,54	64,25±3,51
RE-ролевое эмоциональное функционирование	58,40±3,13	80,21±5,56*	59,37±4,29	67,51±6,25**	59,12±4,78	59,98±3,20
MH-психологическое функционирование	54,26±2,71	70,25±3,30*	54,75±1,80	69,50±3,10**	53,30±4,14	62,10±2,26

* - p<0,05 (различия между группой исследования 1 и группой сравнения статистически достоверны)

** - p<0,05 (различия между группой исследования 2 и группой сравнения статистически достоверны)

Как видно из представленных данных (таблица 40), на фоне проводимой терапии у пациентов во всех группах имело место улучшение по всем показателям качества жизни. Причем в группе исследования 1 наблюдалось более значимое улучшение как физического, так и психического компонентов здоровья, чем в группе сравнения ($p<0,05$). Это связано не только с улучшением физического самочувствия вследствие купирования жалоб, но и обусловлено опосредованным положительным действием самих препаратов, т.к. оптимизация состава микробиоценоза кишечника больных обеспечивает восстановление выработки микробных гормонов и метаболитов, что, несомненно, способствует улучшению психологического статуса и социальной адаптации, благоприятно сказывается на организме пациентов в целом.

Данное предположение подтверждается полученными нами положительными результатами влияния на состояние психологического статуса пациентов на фоне лечения пробиотиками. Следует отметить, что у больных из группы исследования 2 достоверным было улучшение только показателей психического компонента здоровья: социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования, психологического функционирования, что объясняется приемом препарата анксиолитического действия и вследствие этого производимым положительным эффектом именно на психическое функционирование пациентов. Наглядно изменения показателей качества жизни у разных групп пациентов целиакией на фоне различных схем лечения представлены на рис. 5-7.

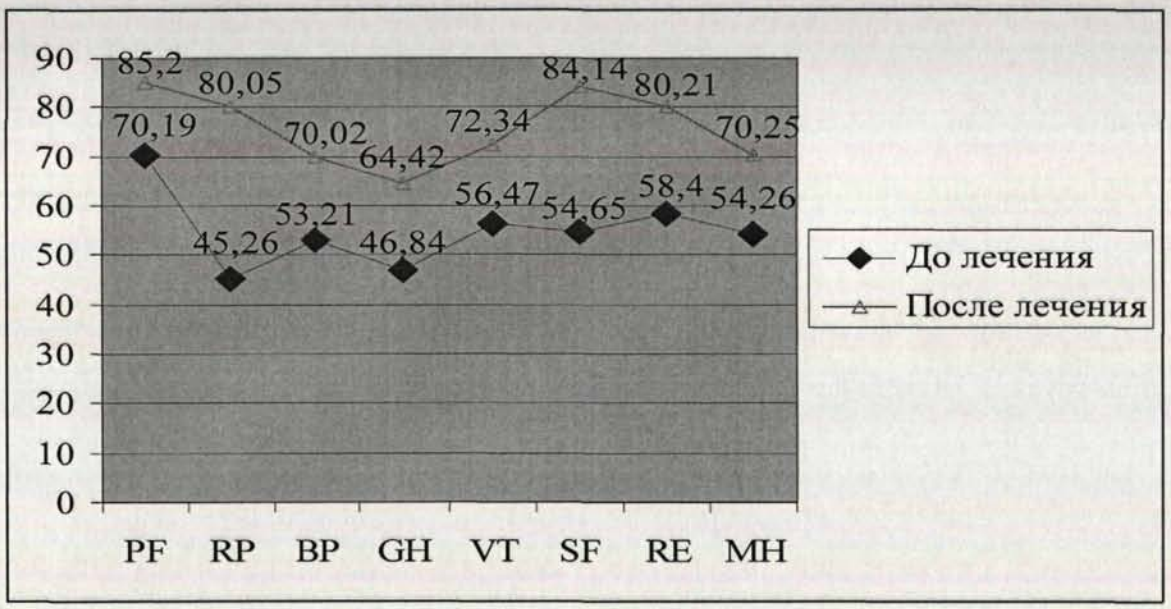

Рис. 5. Динамика показателей качества жизни у больных целиакией в группе исследования 1 на фоне использования различных схем терапии.

По оси абсцисс – показатели качества жизни

По оси ординат – уровни показателей качества жизни, баллы

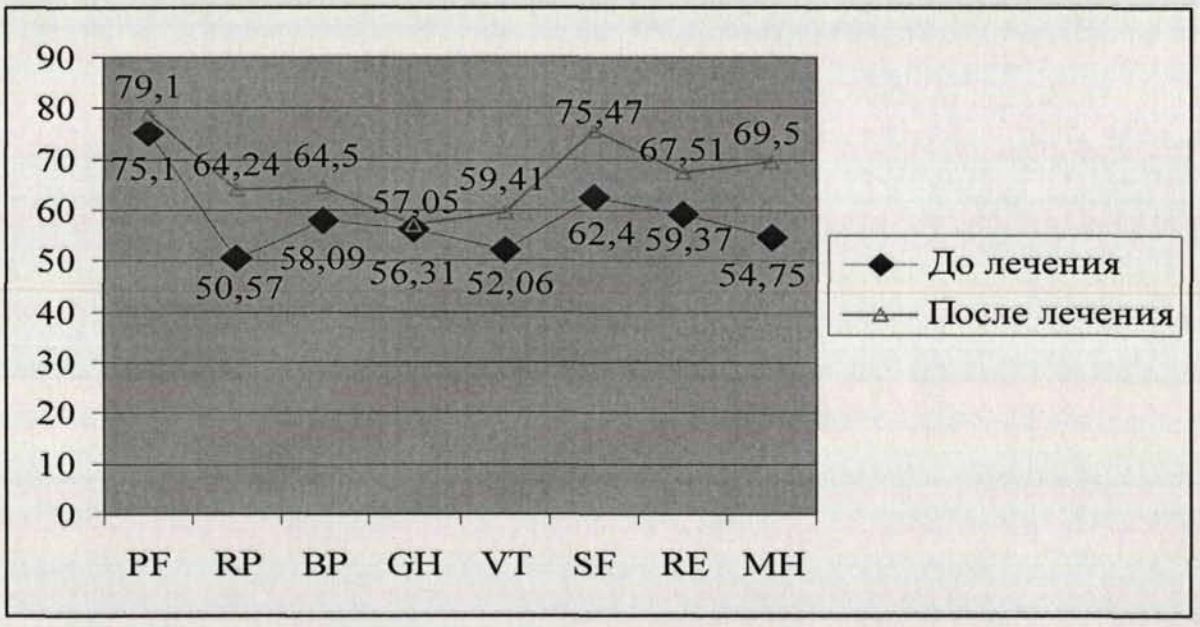

Рис. 6. Динамика показателей качества у больных глютеновой энтеропатией в группе исследования 2 на фоне использования различных схем терапии.

По оси абсцисс – показатели качества жизни

По оси ординат – уровни показателей качества жизни, баллы

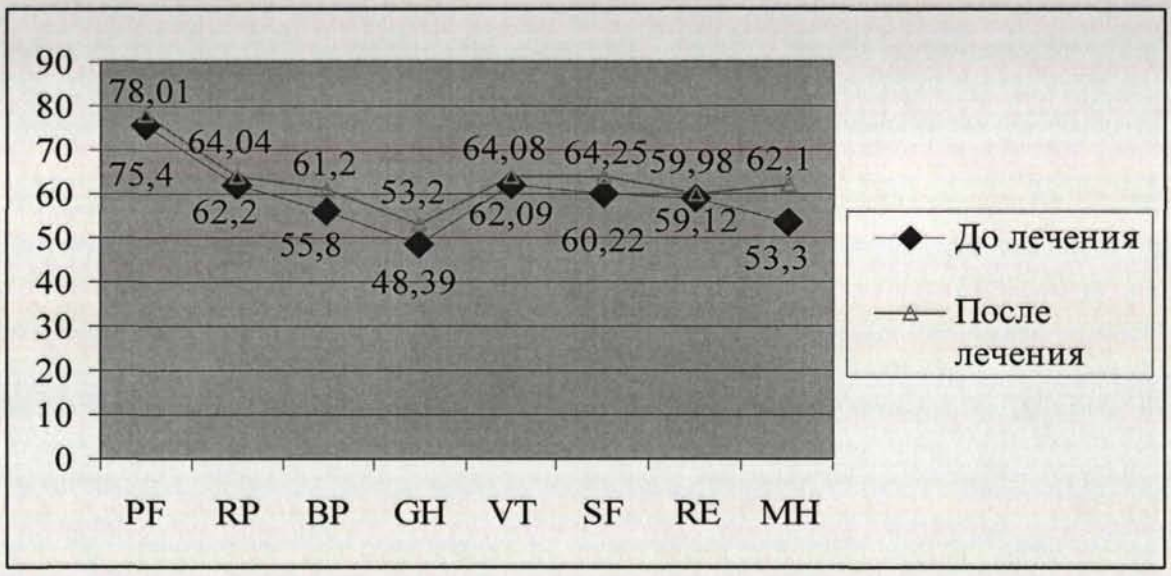

Рис. 7. Динамика показателей качества жизни у больных целиакией в группе сравнения на фоне использования различных схем терапии.

По оси абсцисс – показатели качества жизни

По оси ординат – уровни показателей качества жизни, баллы

В заключении следует заметить, что использование препаратов, улучшающих состояние микробиоценоза кишечника, в лечении больных целиакией оптимизирует подход к комплексной терапии и способствует купированию клинических симптомов заболевания, улучшению показателей иммунологического исследования крови, положительной динамике микробиоценоза кишечника, а также оптимизации психологического статуса и качества жизни данной категории пациентов. Оценивая дополнительное назначение к АГД препаратов анксиолитического действия, было установлено положительное влияние на купирование повышенных тревожность, невротизацию и на психологический компонент качества жизни. Соблюдение аглютеновой диеты оказывает негативное воздействие на состояние психологического статуса данной категории пациентов. Назначение препаратов, улучшающих состояние микробиоценоза кишечника, является средством альтернативы для лечения психологических нарушений у данной категории пациентов, т.к. имеет минимальное

количество побочных эффектов и выраженный положительный клинический эффект.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Анкета

Дата заполнения: № истории болезни:

Ф.И.О.:
Возраст:

Семейное положение:
Дети:
Удовлетворенность семейным положением:

Материально-бытовые условия:
Доход в месяц на одного человека из семьи (в рублях):
Удовлетворенность материально-бытовым положением:

Образование:
Профессия:
Место работы, характер работы:
Удовлетворенность профессиональным положением:

Рост: Вес:

Контактный телефон:

Жалобы:

Боли в эпигастрии		Утомляемость	
Боли по ходу кишечника		Раздражительность	
Диарея		Выпадение волос	
Запоры		Ломкость ногтей	
Неустойчивый стул		Сухость кожи	
Изжога		Высыпания на коже	
Тошнота		Боли в мышцах	
Урчание в животе		Боли в костях	
Вздутие живота		Задержка костного развития	
Повышение аппетита			

Наследственность:

Отягощена	
Не отягощена	

Развитие в детстве:

Соблюдение аглютеновой диеты:

Нет	
Да	
Длительность соблюдения	

Кожные покровы:

Сухие		Влажные	
Нормальные		Высыпания на коже	

Анализ крови:

Гемоглобин		Лимфоциты	
Лейкоциты		Нейтрофилы	

Биохимия крови:

Общий белок		Билирубин		Калий	
Фосфатаза		Холестерин		Кальций	
Амилаза		Липопротеиды		Железо	

Ультразвуковое исследование:

Дискинезия желчевыводящих путей	
Диффузные изменения поджелудочной железы	
Изменения щитовидной железы	

PH - метрия:

Гиперацидность	
Нормоацидность	
Гипоацидность	

Фиброгастродуоденоскопия:

Гиперемия слизистой оболочки пищевода		Недостаточность кардии	
Гиперемия слизистой оболочки желудка		Рефлюкс	
Гиперемия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки		Эрозии	
Отек слизистой оболочки		Язвы	

Обсемененность HP:

-		+		++		+++	

Биопсия: № иссл.:

Толщина слизистой	
Высота ворсин	
Ширина ворсин	
Глубина крипт	
Ширина крипт	
Полнокровие сосудов	
Лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация	
Эозинофильная инфильтрация	
Снижение количества бокаловидных клеток	
Межэпителиальные лимфоциты	
Фиброз	

Титр антиглиадиновых антител:

IgA	
IgG	

Иммунологическое исследование крови:

ЦИК		IgM	
IgA		IgG	

Копрограмма:

Мыш. волокна перев.		Крахмал внекл.	
Мыш. волокна неперев.		Нейтр. жир	
Раст. клетчатка перев.		Жирные кислоты	
Раст. клетчатка неперев.		Мыла	
Крахмал внутрикл.			

Анализ кала на дисбиоз:

Психо-эмоциональный статус:

Медико-генетическое исследование:

Заключение:

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

В связи с увеличением частоты встречаемости заболеваемости целиакией в популяции трудоспособного населения закономерно, что интенсивно изучаются вопросы патогенеза, клинические проявления заболевания, особенности лабораторного и морфологического обследования, изменения микробиоценоза кишечника. Изучению вопросов особенностей психологических нарушений и изменений качества жизни у данной категории пациентов внимания не уделялось, несмотря на установленные данные, что любые длительно протекающие заболевания, в том числе и органов пищеварения, протекают с негативным влиянием на психологический статус больных. Основываясь на результатах существующих исследований, в которых обсуждается роль кишечной микрофлоры в развитии изменений психологического функционирования человека, нами была проведена оценка психологических особенностей больных целиакией и взаимосвязь с дисбиотическими нарушениями. Кроме того, нами была произведена разработка способов коррекции выявленных дисбиотических нарушений, изменений психологического статуса и качества жизни.

В рамках данной проблемы нами было проведено исследование особенностей кишечного микробиоценоза у больных целиакией взрослых, в результате которого было установлено, что различные по степени выраженности проявления дисбиотических изменений в толстой кишке имели место у 100% пациентов. При этом с наибольшей частотой выявлялся дисбиоз второй степени (45,45% больных), тогда как нарушения кишечной микрофлоры, соответствующие дисбиозу первой степени тяжести, наблюдались у 19,79%, третьей – у 34,76% обследованных, четвертой – не наблюдались. У больных целиакией были выявлены общие изменения, характеризующие дисбиоз кишечника, проявляющиеся в снижении представителей облигатной флоры (бифидобактерий, лактобацилл,

бактероидов, E. coli с неизмененными ферментативными свойствами) в среднем до уровня 4-5 lgКОЕ/г и повышенном размножении E. coli со сниженными ферментативными свойствами и гемолитических микроорганизмов, максимальный уровень которых достигал 3-4 lgКОЕ/г.

Вместе с тем по результатам проведенного исследования установлено, что изменения кишечного микробиоценоза сочетаются с наличием и выраженностью основных проявлений глютеновой энтеропатии. Так, увеличение степени дисбиоза кишечника было пропорционально связано с такими клиническими проявлениями заболевания, как неустойчивый стул, высыпания на коже, боли в мышцах и костях, и лабораторными изменениями (признаки энтерального синдрома по результатам копрологического исследования кала и уровнем АГА класс IgA). Вместе с тем, повышение степени дисбиотических нарушений микрофлоры кишечника обратно пропорционально высоте ворсин слизистой оболчки ДПК по результатам морфологического исследования биоптатов.

Также нами была проведена оценка взаимосвязей между клиническими проявлениями целиакии и некоторыми показателями, характеризующими состояние психологического статуса и качество жизни данной категории пациентов. В результате выявлено, что более выраженные клинические проявления целиакии имеют прямую корреляционную связь с негативными изменениями психологического статуса и обратную корреляционную связь с показателями качества жизни.

Следует обратить внимание, что у больных с различными клиническими вариантами заболевания были выявлены особенности клинической картины. Кроме того, при атипичном варианте заболевания наличие внекишечных манифестаций объясняет лабораторные изменения (в клиническом анализе крови низкий уровень гемоглобина, в биохимическом анализе крови высокие уровни липопротеидов, холестерина, низкие уровни железа, кальция, в иммунологическом анализе крови высокий уровень ЦИК), изменения при УЗИ щитовидной железы. У пациентов с диарейным

вариантом заболевания по ультразвуковому исследованию преобладают дискинезия желчевыводящих путей, диффузные изменения поджелудочной железы, в биохимическом анализе крови низкий уровень липопротеидов и холестерина из-за выраженности стеатореи.

При сравнительной оценке особенностей психологических нарушений в зависимости от клинического варианта заболевания были выявлены следующие изменения: у больных с бессимптомным клиническим вариантом целиакии нарушений практически выявлено не было, при диарейном варианте преобладали повышение тревожности, невротизации, при обстипационном варианте наблюдались депрессивные нарушения, при атипичном варианте – повышенные тревожность, нервно-психическое напряжение и депрессивные расстройства. Также по результатам опросника SF-36 при бессимптомном варианте заболевания изменений качества жизни определено не было, у больных с диарейным и атипичным вариантом были выявлены нарушения физического и психологического функционирования, у пациентов с обстипационным вариантом преобладали нарушения показателей психологического компонента здоровья.

Важной научно-практической задачей была динамическая оценка клинических проявлений целиакии, изменений иммунологического обследования крови, состояния кишечного микробиоценоза, психологического статуса и качества жизни на фоне дифференцированной терапии, предусматривающей у части больных к аглютеновой диете дополнительное назначение биологически активной добавки с симбиотическим механизмом действия («Нормофлорин Лакто» по 15 мл 2 раза в день после еды и «Нормофлорин Бифидо» по 15 мл на ночь в течение 4 недель) или анксиолитика («Афобазол» по 1 таблетке 2 раза в день во время еды в течение 4 недель).

Установлено, что у больных целиакией дополнительное использование симбиотика обеспечивает более значимую положительную динамику клинических проявлений, иммунологических изменений (достоверное

снижение уровня IgM) по сравнению с пациентами, соблюдающими только АГД и получающими дополнительно анксиолитик.

При анализе динамики изменений микрофлоры толстой кишки было установлено, что при дополнительном использовании пробиотика в составе комплексного лечения имело место улучшение состояния микрофлоры: увеличивалось представительство облигатной кишечной флоры (бифидобактерий, лактобацилл, бактероидов, кишечной палочки, энтерококков), уменьшался уровень факультативной микрофлоры (условно-патогенных микроорганизмов, гемолитических микроорганизмов, стафилококков, клостридий) ($p<0,05$), тогда как в других группах больных отмечались сходные изменения, но в меньшей степени.

При анализе изменений психологического статуса пациентов с целиакией, дополнительно получающих «Афобазол», на фоне лечения наблюдалась наиболее выраженная регрессия показателей тревожности, невротизации: было выявлено достоверное уменьшение уровня ситуативной и личностной тревожности по ИТТ и уровня невротизации по опроснику УН. У пациентов, дополнительно получающих «Нормофлорин Лакто и Бифидо» имела место положительная динамика в отношении снижения выраженности тревожно-невротических и депрессивных расстройств. Негативное влияние на психологический статус было выявлено у больных, соблюдающих АГД.

Также на фоне дополнительного использования БАД у пациентов с целиакией имело место достоверное улучшение показателей качества жизни как физического, так и психического функционирования по данным опросника SF-36 ($p<0,05$). У больных, получающих дополнительно анксиолитик, положительная динамика наблюдалась в показателях психического компонента здоровья ($p<0,05$). Соблюдение АГД в небольшой степени улучшает показатели физического и психического функционирования здоровья.

Таким образом, больным глютеновой энтеропатией показано дополнительное назначение средств коррекции нарушений микробиоценоза

кишечника. Их использование в лечении больных целиакией оптимизирует подход к комплексной терапии и способствует купированию клинических симптомов заболевания, улучшению показателей иммунологического исследования крови, положительной динамике микробиоценоза кишечника, а также улучшению психологического статуса и качества жизни данной категории пациентов. Оценивая дополнительное назначение к АГД препаратов анксиолитического действия, было установлено положительное влияние на купирование повышенных тревожности, невротизации и на психологический компонент качества жизни. Соблюдение аглютеновой диеты оказывает негативное воздействие на состояние психологического статуса данной категории пациентов. Назначение препаратов, улучшающих состояние микробиоценоза кишечника, способствует уменьшению выраженности психологических нарушений у данной категории пациентов. Использование пробиотиков является универсальным показанием для всех клинических вариантов целиакии. Назначение анксиолитиков может быть дополнительным при выраженных расстройствах для получения аддитивного эффекта.

Указанные закономерности могут служить конструктивной основой для выработки регионально-ориентированных рекомендаций по повышению эффективности и безопасности лечения больных целиакией. Продолжение изучения взаимосвязей клинической картины при различных вариантах заболевания, особенностей психологического статуса, качества жизни и дисбиоза кишечника, а также эффективности пробиотикотерапии может способствовать дальнейшей оптимизации тактики ведения данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ:

1. Установлено, что бессимптомный вариант целиакии характеризуется отсутствием жалоб; диарейный – наличием диареи, проявлений синдрома кишечной диспепсии, по данным ультразвукового исследования - дискинезии желчевыводящих путей гипомоторного типа у 50% больных и у 18,06% - диффузных изменений поджелудочной железы, склонностью к пониженному уровню холестерина сыворотки крови (в среднем 4,08±0,52 ммоль/л); обстипационный вариант – наличием запоров, преобладанием по данным ультразвукового исследования дискинезии желчевыводящих путей гипомоторного типа у 51,28% больных и диффузных изменений поджелудочной железы у 25,64%; атипичный – наличием неустойчивого стула, проявлений метаболических нарушений, внекишечных проявлений, среди которых преобладали дерматит и бронхиальная астма, снижением уровня гемоглобина (116,22±10,08 г/л), склонностью к пониженным уровням железа (10,37±3,22 ммоль/л), кальция сыворотки крови (2,25±0,15 ммоль/л), изменениями щитовидной железы с формированием кист по данным ультразвукового исследования у 19,05% больных.

2. При всех клинических вариантах целиакии было выявлено повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов класса М по результатам иммунологического исследования крови, особенно высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов наблюдался при атипичном варианте заболевания (101,36±9,38 ЕД).

3. Психодиагностическое исследование у больных с бессимптомным клиническим вариантом целиакии выявило отсутствие нарушений психологического статуса, при диарейном варианте - преобладание повышенных уровней тревожности и невротизации, при обстипационном - умеренно выраженных депрессивных нарушений, при атипичном - повышенных тревожности, нервно-психического напряжения и легких

депрессивных расстройств. При бессимптомном варианте заболевания изменений качества жизни выявлено не было, у больных с диарейным и атипичным вариантом были выявлены нарушения физического и психологического функционирования, у пациентов с обстипационным вариантом преобладали нарушения показателей психологического компонента здоровья.

4. У 100% больных целиакией выявлялись изменения кишечного микробиоценоза с преобладанием дисбиоза 2-ой степени тяжести. При этом отмечалось снижение представительства облигатной флоры (бифидобактерий, лактобактерий, бактероидов, E.coli с нормальными и сниженными ферментативными свойствами) и повышение представительства условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Дополнительный прием средств для коррекции нарушений микробиоценоза кишечника на фоне аглютеновой диеты оказывает положительное влияние на клиническое течение заболевания, иммунологические изменения крови, а также способствует улучшению состояния психологического статуса и повышению качества жизни данной категории пациентов.

5. У больных целиакией, соблюдающих аглютеновую диету и получающих дополнительно анксиолитик, наблюдалось снижение уровней личностной (с 8,69±0,16 станайнов до 6,03±0,37 станайнов) и ситуативной тревожности (с 7,21±0,17 станайнов до 5,31±0,21 станайнов); увеличение количества пациентов с нормальным уровнем невротизации (с 33,33% до 70%); по данным оценки качества жизни было зарегистрировано улучшение показателей психологического компонента здоровья (социальное функционирование с 62,40±3,16 до 75,47±2,38 баллов, ролевое эмоциональное функционирование с 59,37±4,29 до 67,51±6,25 баллов, психологическое функционирование с 54,75±1,80 до 69,50±3,10 баллов).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. При обследовании больных с целиакией, наряду с традиционными в клинической практике диагностическими методами, рекомендуется проводить анализ кала на дисбиоз и оценивать особенности психологического статуса и качества жизни данной категории пациентов.

2. Стандартную схему лечения в виде строгого соблюдения аглютеновой диеты, используемую для терапии пациентов с целиакией, всем больным следует дополнять назначением средств коррекции кишечного микробиоценоза, в частности, рекомендуется применять биологические активные добавки («Нормофлорин Лакто» по 15 мл 2 раза в день после еды и «Нормофлорин Бифидо» по 15 мл на ночь в течение 4 недель).

3. Больным с целиакией с повышенным уровнем тревожности и невротизации следует дополнительно назначать анксиолитик («Афобазол» по 1 таблетке 2 раза в день во время еды в течение 4 недель).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфологии. – М.: Медицина, 1984. - 288 с.

2. Александрова В.А., Пирогова З.И., Антонова Е.П. Проблема гипердиагностики целиакии у детей // Медлайн.-2003.-№ 2. - С. 6-10.

3. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства: Учебное пособие. –М.: М, 2000. – 496 с.

4. Александровский Ю.А. Психические расстройства в общемедицинской практике и их лечение.- М.ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 240 с.

5. Аруин Л.И. Клиническая морфология энтеропатий // Вестник РАМН.- 1994.- № 2. - С. 31-38.

6. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. - М.: Триада-Х, 1998. – 483 с.

7. Аруин Л.И., Смотрова И.А., Екисенина Н.И., Курочкина О.К. Состояние процесса регенерации слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии взрослых (глютеновой энтеропатии) // Архив патологии. - 1983. – Т. 45, № 9. - С.54-60.

8. Бадетти С. Оценка состояния питания у хирургических пациентов. – В сб.: Освежающий курс лекций по анестезиологии и реаниматологии. – Архангельск: Б.и., 1995. – С. 57-61.

9. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника.– СПб: Питер, 2000. – 224 с.

10. Бейтуганов А.А., Вершинин А.А. Нутритивная поддержка пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной тощей массой тела в период прогрессии болезни // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 2, № 3. – С. 17–19.

11. Бельмер С.В. Целиакия // Русский медицинский журнал. - 1996. – Т. 4, № 3. - С. 188-191.

12. Бизюк А.П., Вассерман Л.И., Иовлев Б.В. Применение интегративного теста тревожности (ИТТ).: Методические рекомендации.- СПб, 2001. – 18 с.

13. Богданов И.В., Гриневич В.Б., Успенский Ю.П. и др. Новые подходы к нозологически ориентированной терапии питанием больных с рецидивирующей формой хронического панкреатита // Клиническое питание. – 2003. – № 1. – С. 8–11.

14. Боровик Т.Э., Семенова Н.Н., Сирота А.В. Клинико-лабораторные параллели пищевой непереносимости у детей // Педиатрия. - 1996. - № 4. – С. 77-81.

15. Буклис Э.Р. Трофологическая недостаточность при болезнях органов пищеварения // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – № 2. – С. 10–15.

16. Василькова И.В. Медико-социальные и организационные проблемы целиакии.: 14.00.33 - Общественное здоровье и здравоохранение.: Автореф. дис. канд. мед. наук. / СПбГМА. - СПб., 2004. - 20 с. (1)

17. Гайдар Ю.А., Ващенко Р.Г. Экспресс-диагностика синдрома целиакии-спру // Архив патологии. - 1989. - Т. 46, № 10. - С. 55-58.

18. Гайдар Ю.А., Пругло Ю.В., Канищев П.А. Морфологическая семиотика синдрома целиакии-спру // Архив патологии. - 1984. - Т. 51, № 4. - С. 86-93.

19. Гребенев А.Л., Мягкова Л.П. Болезни кишечника: Современные достижения в диагностике и терапии. - М.: Медицина,1994. – 396, [1] с.

20. Григорьев К.И., Егоренков А.М. Диагностика и превентивное лечение пищевой аллергии у детей // Медицинская помощь. - 2001. - № 4. – С. 22-27.

21. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Профилактика и лечение болезней органов пищеварения. – М.: Инсайт, 2000. – 110 с.

22. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология: Учебник для студентов мед. ВУЗов, врачей и курсантов уч-ний последиплом.

Образования / П.Я. Григорьев, А.В. Яковенко; Рос. гос. Мед. Ун-т.- М.: Мед. информ. агентство (МИА), 1998. – 645, (1) с.

23. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии: Метод. пособие. – М., 2000. – 16 с.

24. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // Лабораторное дело. - 1981. - № 8. – С. 493-494.

25. Гудкова Р.Б., Екисенина Н.И, Курочкина О.К., Чантурия Ж.А. Влияние аглютеновой диеты на показатели клеточного иммунитета у больных целиакией взрослых // Вопросы питания. - 1989. - № 1. - С. 10-12.

26. Диагностика и лечение внутренних болезней: в 3 т.: Руководство для врачей / Под ред. Ф.И.Комарова, А.И. Хазанова, том 3. - М.: Медицина, 1992. – 96 с.

27. Екисенина Н.И., Аруин Л.И., Модестова Е.В., Смотрова И.А., Крумс Л.М., Иосава Л.И., Петрова А.А., Курочкина О.К. Целиакия взрослых // Советская медицина. - 1980. - № 10. - С. 86-88.

28. Изачик Н.А. Структурно-функциональные критерии оценки состояния энтероцитов при целиакии у детей: Автореф. дис. канд. биол. наук. - М., 1989. – 18 с.

29. Изачик Ю.А. Иммуноморфологические и метаболические изменения тонкого кишечника при целиакии у детей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1995. - Т. 5, № 4. – С. 60-67.

30. Изачик Ю.А. Клинические и морфофункциональные критерии дифференциальной диагностики различных вариантов синдрома мальабсорбции у детей: Автореф. дис. канд.мед.наук. - М., 1988. – 21 с.

31. Изачик Ю.А. Синдром мальабсорбции у детей. М.: Медицина, 1991. – 112 с.

32. Изачик Ю.А., Изачик Н.А. Оценка репаративной способности тонкой кишки при целиакии у детей по содержанию ДНК и РНК в ядрах энтероцитов // Педиатрия. - 1991. - № 9. - С. 52-56.

33. Изачик Ю.А., Изачик Н.А. Современные представления о патогенезе целиакии // Педиатрия. - 1987. - № 12. - С. 67-72.

34. Иовлев Б.В., Карпова Э.Б., Вукс А.Я. Шкала для психологической экспресс-диагностики уровня невротизации (УН).: Методические рекомендации. - СПб, 1999. – 36 с.

35. Когер О.Х., Уйбо Р.М. Определение антител к глиадину для серологической диагностики целиакии // Вопросы охраны материнства и детства. - 1990. - Т. 35, № 7. - С. 18-20.

36. Кондакова О.Б., Андреева Е.И., Гмошинский И.В., Мухина Ю.Г., Корнева Т.И., Дубченко О.В., Лысиков Ю.А. Диагностическое значение уровня антиглиадованых антител у детей больных целиакией и их матерей // Педиатрия. - 1999.- № 1. - С. 41-43.

37. Коц Я.И., Либис Р.А. Качество жизни у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. – 1993. - № 5. – С. 66 – 77.

38. Кремлева О.В., Лозовой В.Л. Биопсихосоциальный подход как основной принцип организации медико-психологической помощи населению // Психотерапия: от теории к практике. – 1995. - № 1. – С. 42-52.

39. Кудряшова И.В. Прогностическая значимость критерия качества жизни у больных хроническим панкреатитом в оценке течения заболевания // Сборник материалов международной конференции «Исследование качества жизни в медицине» 3-5 октября, 2002 г. – СПб. – С. 174–177.

40. Курочкина О.К. Целиакия взрослых (клиника, диагностика, лечение) // Автореф. дис. канд. мед. наук. / ЦНИИ гастроэнтерологии. – М., 1984. – 23 с.

41. Курочкина О.К., Смотрова И.А. Отдаленные результаты лечения аглютеновой диетой больных целиакией взрослых // Вопросы питания. - 1982. - № 6. - С. 43-46.

42. Лечебное питание в гастроэнтерологии / Под. ред. В.Б. Гриневича. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. – 144 с.

43. Логинов А.С., Екисенина Н.И., Крумс Л.М. Патогенез стеатореи при хронических заболеваниях тонкой кишки // Терапевтический архив. - 1984. - Т. 56, № 11. - С. 55-58.

44. Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника. М.: Медицина, 2000. – 158 с.

45. Логинов А.С., Парфенов А.И. Проблемы современной энтерологии // Терапевтический архив. - 1997. - Т. 69, № 2. - С. 5-8.

46. Логинов А.С., Парфенов А.И., Екисенина Н.И., Крумс Л.М., Жукова С.Г., Сиваш Э.С., Гудкова Р.Б., Потапова В.Б., Фирсова Л.Д., Чикунова Б.З. Глютеновая энтеропатия. - М.: Медицина, 1998. – 116 с.

47. Лоранская Т.И., Шаховская А.К., Павлючнова М.С. и др. Фактическое питание больных гастроэнтерологического профиля // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.: Мат. 5-й Рос. гастроэнтерол. недели. – 1999. – Т. 9, № 5, Прил. 8. – С. 138.

48. Луфт В.М., Ткаченко Е.И. Трофологическая недостаточность и критерии ее диагностики // Воен.-мед. журн. – 1993. – № 12. – С. 21–24.

49. Лысиков Ю.А. Структура слизистой оболочки тонкой кишки детей с целиакией в разные периоды заболевания // Архив патологии. – 1995. – Т. 57, выпуск 3. - С. 17-22.

50. Лычев В.Г. Основы клинической гастроэнтерологии. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 183, (2) с.

51. Лященко Ю.Н., Петухов А.Б. Основы энтерального питания. – М.:«Вега Интел XXI», 2001. – 343 с.

52. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. Синдром недостаточного всасывания: Современное представление, диагностика и лечение // Клиническая фармакология и терапия. - 1998. - Т. 7, № 1. - С. 20-23.

53. Морозов И.А. Структура и функции слизистого слоя тонкой кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2002. - № 6. –

С. 88-92.

54. Мухина Ю.Г. Особенности целиакии у детей // Лечащий врач. - 1999. -№ 6. - С. 10-14.

55. Мухина Ю.Г., Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Лебедин Ю.С., Левина Е.Е., Корнева Т.И., Кургашева Е.К., Скоблова С.Б., Завалина П.А. Определение антиглиадиновых антител при целиакии у детей // Педиатрия. - 1995. - № 5. - С. 9-12.

56. Мягкова Л.П. Мальабсорбция // Русский медицинский журнал.- 2001.- Специальный выпуск. - С. 183-185.

57. Мягкова Л.П. Синдром нарушенного всасывания // Врач. - 2001. – № 3. - С. 6-11.

58. Немчин Т.А. Состояния нервно-психического напряжения. / ЛГУ им. А.А.Жданова. - Л.:Изд-во Лен. ун-та, 1983. – 167 с.

59. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – СПб.: Издательский Дом «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕСС» Звездный мир, 2002. – 320 с.

60. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. – СПб.: ЭЛБИ, 1999. – 140 с.

61. Новик А.А., Ионова Т.И., Шуваев В.А., Киштович А.В. Качество жизни больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки России // Исследование качества жизни в медицине. Материалы научной конференции. – СПб., 2000. – С. 97–98.

62. Нуллер Ю.Л. Тревога и ее терапия. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. - Т. 4, № 2. – С. 4-6.

63. Орешко Л.С., Матвеева И.И., Фоминых Ю.А., Лоева И.А. Атипичные варианты целиакии у взрослых // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2003. - № 1. - С. 161.

64. Орешко Л.С., Матвеева И.И., Фоминых Ю.А. Клинические формы глютеновой энтеропатии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2002. – № 2-3. - С. 93.

65. Орешко Л.С., Фоминых Ю.А. Коррекция различных степеней дисбиоза кишечника симбиотиком «Нормофлорин Лакто» и «Нормофлорин Бифидо» у больных глютеновой энтеропатией взрослых целиакией // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2006. - № 1-2. - С. 112.

66. Орешко Л.С., Матвеева И.И., Фоминых Ю.А. Особенности клинических проявлений глютеновой энтеропатии // Материалы научно-практической конференции «Проблемы охраны здоровья населения и окружающей среды», - СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2002. - С. 17.

67. Орешко Л.С, Фоминых Ю.А. Психо-эмоциональный статус и качество жизни больных с различными формами целиакии // Материалы II Санкт-Петербургской Медицинской Ассамблеи-2004 «Врач-Провизор-Пациент». - СПб, 2004. - С. 65-66.

68. Орешко Л.С., Ю.А. Фоминых Сравнительная оценка уровня депрессии у больных с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2006. - № 1-2. - С. 112-113.

69. Орешко Л.С., Ю.А. Фоминых Целесообразность пробиотикотерапии у больных целиакией // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2006. - № 1-2. - С. 113.

70. Орешко Л.С., Авалуева Е.Б., Жигалова Т.Н., Фоминых Ю.А., Калинина Е.Ю., Смирнова О.Н. Целиакия взрослых: диагностика, лечение, профилактика (методическое пособие), - Санкт-Петербург, 2006. – 32 с.

71. Пайков В.Л. Болезни органов пищеварения у детей. - СПб.: Фирма «Орион Фарма Интернешнл»: Фирма «Рон-Пуленк» (Франция)», 1997. – 64 с.

72. Пайков В.Л., Хацкель С.Б., Эрман Л.В. Гастроэнтерология детского возраста в схемах и таблицах: Справ. руководство / В.Л. Пайков, С.Б. Хацкель, Л.В. Эрман. - СПб.: Специальная литература, 1998. – 531 (2) с.

73. Парфенов А.И. Глютеновая энтеропатия // Российский гастроэнтерологический журнал. - 1995. - № 2. - С. 52-58.

74. Парфенов А.И. Глютеновая энтеропатия. Целиакия взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 1997. - Т. 7, № 3. - С. 22-24.

75. Парфенов А.И. Коварство глютеновой энтеропатии и успехи ее иммунологической диагностики // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 1999. - Т. 9, № 5. - С. 42-49.

76. Парфенов А.И. Системные проявления болезней кишечника // Клиническая медицина. - 2001. - № 4. - С. 9-13.

77. Парфенов А.И. Целиакия в XIX, XX И XXI веке // Терапевтический архив. - 2003. - Т. 75, № 2. - С. 5-7.

78. Парфенов А.И. Энтерология. - М.: Триада-Х, 2002. – 744 с.

79. Парфенов А.И. Энтерология на рубеже XX и XXI веков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2004. - Т. 14, № 3. - С. 41-44.

80. Парфенов А. И., Гудкова Р. Б., Крумс Л. М., Сабельникова Е. А., Чикунова Б. З., Быкова С. В., Фирсова Л. Д., Сиваш Э. С. Частота целиакии у больных с хронической диареей // Терапевтический архив. - 2003. – Т. 75, № 9, - С. 55-60.

81. Парфенов А.И., Крумс Л.М. Современная концепция целиакии // Болезни органов пищеварения, приложение к Российскому Медицинскому Журналу. - 2003. - Т. 5, № 2. - С. 81-85.

82. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Екисенина Н.И., Гудкова Р.Б., Сиваш Э.С., Чикунова Б.З. Глютеновая энтеропатия // Терапевтический архив. - 1992. - Т. 64, № 2. - С. 69-74.

83. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Жукова С.Г. Диагностика глютеновой энтеропатии и оценка эффективности ее лечения // Терапевтический архив. - 2002. - Т. 74, № 2. - С. 27-31.

84. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Жукова С.Г. Реабилитация больных с глютеновой энтеропатией // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1997. - Т. 7, № 4. - С. 59-63.

85. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Жукова С.Г., Гудкова Р.Б., Екисенина Н.И., Лебедин Ю.С. Клиническое значение оценки иммунологического статуса больных глютеновой энтеропатией // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1997. - Т. 7, № 2. - С. 37-41.

86. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Чикунова Б.З. Глютеновая энтеропатия, ассоциированная с аутоиммунным тиреоидитом // Российский гастроэнтерологический журнал. - 1998. - № 4. - С. 74-78.

87. Переслегина И.А., Ипатов Ю.П., Маянская И.Б., Шабунина Е.И., Сазонова Н.Е. Современные иммунные и метаболические аспекты гастроэнтерологических заболеваний у детей // Педиатрия. - 1997. - № 1. – С. 22-24.

88. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях. Методические рекомендации для практического здравоохранения (разработаны сотрудниками Института иммунологии Минздрава России) // Иммунология. - 1992. - № 6. - С. 51-62.

89. Петухов А.Б., Лысиков Ю.А., Морозов И.А. Современные представления о пищеварительной функции надэпителиального слизистого слоя тонкой кишки // Вопросы питания.-2001.-Т. 70, № 5.- С. 42-45.

90. Платкая Э.К., Лившиц Е.Г., Новикова А.Р. Эндоскопическое изменение слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки при диспансерном наблюдении детей с целиакией // Педиатрия. - 1986. - № 3. – С. 49-51.

91. Померанцев В.П., Хадзегова А.Б. и др. Качество жизни у больных инфарктом миокарда // Кардиология. – 1996. - № 3. – С. 70–74.

92. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Учебное пособие. – Самара.: Издательский дом «Бахрам-М», 2006. – 672 с.

93. Ревнова М.О. Целиакия: Методические рекомендации. - СПб.: Педиатрическая медицинская академия, 1998. – 28 с.

94. Ревнова М.О., Лайл Х.Б. Клинические аспекты целиакии у детей // Педиатрия. - 2000. - № 5. - С. 107-110.

95. Руководство по клинической лабораторной диагностике / Под ред. М.А. Базарновой. – Киев: Б.и., 1981. – 234 с.

96. Семичов С.Б. Предболезненные психические расстройства. - Л.: Медицина, Ленинградское отд-ие, 1987. – 181, [2] с.

97. Симаненков В.И. От теории психосоматической медицины – к терапевтической практике // Медлайн-экспресс. – 2006. - № 4 (187). - С. 3-7.

98. Симаненков В.И. Психосоматические аспекты депрессии в общетерапевтической практике // Клиническое питание. – 2005. - № 4. – С. 27-30.

99. Смирнова М.А. Новый алгоритм диагностики целиакии // Лабораторная медицина. - 2002. - № 5. - С. 10-14.

100. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей.- М, Медицинское информационное агентство, 2001. - 256 с.

101. Соловьева С.Л., Орешко Л.С., Фоминых Ю.А. Особенности психологического статуса больных целиакией взрослых // Сборник тезисов I Международного конгресса «Психосоматическая медицина-2006». – СПб, 2006. - С. 176-177.

102. Способ коррекции нарушений психоэмоционального статуса у больных с целиакией: пат 2302242 РФ / Е.И. Ткаченко, Л.С. Орешко, Ю.А. Фоминых; .- №2005135286; заявление 14.11.05; опубликовано 10.07.07.-7 с.

103. Справочник по гастроэнтерологии / Под ред. В.Х. Василенко.-М.: Медицина, 1996. – 188, [1] с.

104. Справочник практического врача в 2 т. / Под ред. А.И. Воробьева. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1991. – т. 1. – 430, [2] с.

105. Справочник по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, С.И. Раппопорт.- М.: Издательский дом «Русский врач», 1998. – 95 с.: ил., табл. – (Прил. к журн. «Врач».).

106. Старостина Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общемедицинской практике. // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 22. – С. 2-7.

107. Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Авалуева Е.Б., Фоминых Ю.А., Шапошникова Л.И., Королева Л.Р. Оптимизация лечения пробиотиками больных целиакией // Клиническое питание. - 2005. - № 1. - С. 25-28.

108. Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Авалуева Е.Б., Шапошникова Л.И., Королева Л.Р. Современные подходы и перспективы в лечении целиакии // Фарминдекс Практик. - 2005. - № 9. - С. 44-48

109. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. – Л.: Наука, 1985. – 223 с.

110. Флюгрант Т.В., Игнатьев В.К., Сергеев А.М., Гусев В.А. Клинические особенности глютеновой энтеропатии // Клиническая медицина. - 1995. - № 4. - С. 82-84.

111. Фоминых Ю.А., Орешко Л.С. Генетически детерминированные пищевые идиосинкразии // Питание, микробиоценоз и интеллект человека / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский. - СПб.: СпецЛит, 2006. – Гл. 3 – С. 88-117.

112. Фоминых Ю.А. Клинико-психологические особенности больных целиакией взрослых // Вестник СПбГМА имени И.И. Мечникова. – 2006. – № 3. - С.163-165.

113. Фоминых Ю.А. Клиническое значение диагностики психологических особенностей и качества жизни больных целиакией взрослых // Сборник тезисов II Международного конгресса «Психосоматическая медицина-2007». – СПб, 2007. - С. 156-157.

114. Фоминых Ю.А. Результаты исследования качества жизни больных целиакией взрослых // Сборник тезисов I Международного конгресса «Психосоматическая медицина-2006». – СПб, 2006. - С. 192.

115. Фролова Э.В., Гмошинский И.В., Лысиков Ю.А., Манеров Ф.К., Пилипенко Ю.М., Загородников И.В. Диагностика аллергических энтеропатий у детей // Педиатрия. - 2001. - № 2. - С. 19-22.

116. Фролькис А.В. Глютеновая болезнь (целиакия) // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. - 1998. - № 2. - С. 32-37.

117. Фролькис А.В. Диагностика и лечение кишечных энзимопатий у взрослых // Клиническая медицина. - 1984. - № 2. - С. 137-140.

118. Фролькис А.В. Заболевания желудочно-кишечного тракта и наследственность СПб.: Специальная литература,1995. – 285 (3) с.

119. Фролькис А.В. Энтеральная недостаточность.- Л.: Наука. Ленингр. отд-ние, 1989. – 204, [3] с.

120. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса в норме и при патологии // Иммунология. - 2001. - № 4. - С. 4-6.

121. Холмогорова А.Б. Биопсихосоциальный модель как методологическая основа изучения психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 1998. - № 2. – С. 97-104.

122. Хорошилов И.Е. Недостаточное питание у пациента: диагностика и лечение // Лечащий врач. – 2003. – № 6. – С. 4–6.

123. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Том I: Микрофлора человека и животных и её функции. –М.: ГРАНТЪ, 1998. – 288 с.

124. Шендеров Б.А. Микробиоценоз человека и функциональное питание // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2001. – № 4. – С. 78–90.

125. Эмануэль В.Л., Ревнова М.О., Вохмянина Н.В., Романенко О.П. Клинические проявления целиакии у детей Санкт-Петербурга // Клиническая лабораторная диагностика. - 2000. - № 11. - С. 11.

126. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Целиакия: Глютенчувствительная энтеропатия, идиопатическая стеаторея, нетропическая спру // Практикующий врач. - 2002. - № 1. - С. 8-11.

127. Acerini C.L., Ahmed M.L., Ross K.M., Sullivan P.B., Bird G., Dunger D.B., Coeliac disease in children and adolescents with IDDM: clinical

characteristics and response to gluten-free diet // Diabet. Med. – 1998. – Vol. 15 (1) - P. 38-44.

128. Aine L, Maki M., Collin P, Keyrilainen O. Dental enamel defects in coeliac disease // J Oral Pathol Med. – 1990. - Vol. 19 - P. 241-245.

129. Amaud-Battoender F., Cerf-Benusussan N., Amsellem R., Schmitz J. Increased HLA - DR expression by enterocytes in children with coeliac disease // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 491. – P. 1206-1212.

130. Balas A., Vicario J.L., Zambrano A., Acuna D. and Garcia-Novo D. Tissue antigens. Absolute linkage of celiac disease and dermatitis herpetiformis to HLA-DQ // Munksgaard Editor: Bo Dupont, New York. – 2000. - Vol. 50 Issue 1. - P. 52-56.

131. Beyenburg S., Scheid B., Deckert-Schluter M., Lagreze H.L. Chronic progressive leukoencephalopathy in adult celiac disease // Neurology. – 1998. - Vol. 50 (3). – P. 820-822.

132. Bode S.H., Gudman-Hoyer E. Incidence and prevalence of symptomatic celiac disease among adults in Denmark // Ugeskr Laeger. – 1998. - Vol. 160 (14). – P. 2100-2104.

133. Bottaro F., Cataldo F., Corazza G. R. et al. The Clinical Pattern of Subclinical/Silent Celiac Disease: An Analysis on 1026 Consecutive Cases. // Am. J. Gastroenterol. – 1999. - Vol. 94. – P. 691–696.

134. Brett P.M., Yiannakou J.Y., Morris M.A., Bronson S.R., Mathew C., Curtis D., Ciclitira P.J. A pedigree-based linkage study of coeliac disease: failure to replicate previous positive findings // Ann Hum Genet. – 1998. - Vol. 62 (Pt 1). – P. 25-32.

135. Bruce S.E., Bjarnason I., Peters T.J., Human jejunal transglutaminase: demonstration of activity, enzyme kinetics and substrate specificity with special relator to gliadin and coeliac disease // Clin Sci. – 1985. - Vol. 68. - P. 573–579.

136. Cambel H., Braidwood R.J. An old farmer's village in Turkey. // Le Scienze. – 1970. – Vol. 22. – P. 96-103.

137. Carroccio A. Pancreatic enzyme therapy in childhood celiac disease // Dig.Dis.Sci. - 1995. - Vol. 40. – P. 2555-2560.

138. Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Di Marco C., Balsamo V., Notarbartolo A. Exocrine pancreatic function in children with coeliac disease before and after a gluten free diet // Gut.- 1991.- Vol. 32 (7). - P. 796-799.

139. Carroccio A., Iannitto E., Cavataio F., Montalto G., Tumminello M., Campagna P., Lipari M.G., Notarbartolo A., Iacono G. Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view // Dig Dis Sci. – 1998. – Vol. 43 (3). – P. 673-678.

140. Catassi C., Fabiani E., Ratsch I.M. et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects // Acta Paediatr. – 1996. – Vol. 85 (suppl 412). – P. 29-35.

141. Catassi C., Fanciulli G., D'Appello A. R. et al. Antiendomysium versus Antigliadin Antibodies in Screening the General Population for Coeliac Disease // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95(7). – P. 732 – 736.

142. Catassi C., Ratsch I.M., Fabiani E. et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg // Lancet. – 1994. - Vol. 343. - P. 200-203.

143. Catassi C., Ratsch I.M., Fabiani E. et al. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in 5280 italian students screened by antigliadin antibodies // Acta Paediatr. – 1995. – Vol. 84. – P. 672-676.

144. Cavel B., Stenhammar L., Asher H. et al. Increasing incidence of childhood coeliac disease in Sweden Results of national study // Acta Paediatr. – 1992. Vol. 81. – P. 589-592.

145. Cellier C., Grosdidier E. Adult celiac disease // Rev Prat. – 2001. – Vol. 51 (9). – P. 959–963.

146. Cellier C., Patey N., Mauvieux L., Jabri B., Delabesse E., Cervoni J.P., Burtin M.L., Guy-Grand D., Bouhnik Y., Modigliani R., Barbier J.P., Macintyre E., Brousse N., Cerf-Bensussan N. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 114 (3). – P. 471-481.

147. Chorzelski T.P., Beutner E.H., Sulej J.IgA antiendomysium antibody. A new immunological marker for dermatitis herpetiformis and celiac disease // Brit. J. Dermatol. - 1983. - Vol. 111.-P. 395-402.

148. Ciacci C., Iavarone A., Mazzacca G., De Rosa A. Depressive symptoms in adult coeliac disease // Scand J Gastroenterol. – 1998. – Vol. 33 (3). – P. 247-250.

149. Collin P., Maki M., Keyrilainen O. et al. Selective IgA deficiency and coelias disease // Scand. J. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 27. – P. 367-371.

150. Collin P., Reunala T., Maki M. Coeliac disease. – Tampere,1996. – 275 p.

151. Corrao G., Corazza G., Bagnardi V. et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 356-361.

152. Cronin C.C., Jackson L.M., Feighery C., Shanahan F., Abuzakouk M., Ryder D.Q., Whelton M., Callaghan N. Coeliac disease and epilepsy // QJM. – 1998. – Vol. 91 (4). – P. 303-308.

153. Danielsson L., Stenhammar L., Ascher H., Cavell B., Dannaeus A., Hernell O., Ivarsson A., Lindberg T., Lindquist B. Proposed criteria for diagnosis of celiac disease in children // Lakartidningen. – 1998. – Vol. 95 (20). – P. 2342-2343.

154. Davidson A.G.F., Bridge S.M.A., Coliac disease : a critical review of aetiology and pathogenesis // Clinica Chimica Acta. – 1987.– Vol. 163.–P. 1–40.

155. Di Sabatino A., D'Alo S., Millimaggi D. et al. Apoptosis and peripheral blood lymphocyte depletion in coeliac disease // Immunology. – 2001. – Vol. 103. – P. 435-440.

156. Dicke W.K. Coeliakie. PhD thesis. Utreacht, The Netherlands: Univ of Utreacht, 1950. – 24 p.

157. Dickey W., McMillan S., Callender M.et al. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis // J Clin Gastroenterol. – 1997. – Vol. 25. – P. 328-329.

158. Dickey W., McMillan S.A., Hughes D.F. Identification of coeliac disease in primary care // Scand J Gastroenterol. – 1998. – Vol. 33 (5). – P. 491-493.

159. Dieterich W., Ehnis T., Bauer M. et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease // Nat Med. – 1997. – Vol. 3. – P. 797–801.

160. Dieterich W., Laag E., Schopper H. et al. Autoantibodies to Tissue Transgllutaminase as Predictors of Celiac Disease // Gastroenterology. – 1998. – Vol .115. – P. 1317-1321.

161. Dondorp A.M,. de Groot G.H. Onset of coeliac disease after a spontaneous miscarriage during a holiday in Australia: coincidence or causal relationship? // Neth J Med. – 1998. – Vol. 52 (4). – P. 147-149.

162. Druml W. Malnutrition is bad, but how can one detect malnutrition? // Nephrol. Dial. Transplant. – 1997. – Vol. 12 (11). – P. 2225–2227.

163. Eiras P., Roldan E., Camarero C., Olivares F., Bootello A., Roy G. Flow cytometry description of a novel CD3-/CD7+ intraepithelial lymphocyte subset in human duodenal biopsies: potential diagnostic value in coeliac disease // Cytometry. – 1998. – Vol. 34 (2). – P. 95-102.

164. Engel G.L. The clinical application of the biopsychosocial model // Am.J.Psychiatry. – 1980. – Vol. 137. - P. 535-544.

165. Feldman M., Sears E.R. The wild gene resources of wheat // Scientific American. – 1981. – Vol. 17. – P. 98-109.

166. Ferguson A. et al. Clinical and pathological spectrum of celiac disease, active, silent, latent and potential // Gut. – 1977. – Vol. 18. – P. 921-937.

167. Fernandez-Arquero M., Caldes T., Casado E., Maluenda C., Figueredo M.A., De La Concha E.G. Polymorphism within the HLA-DQB1*02 promoter associated with susceptibility to coeliac disease // Eur J Immunogenet. – 1998. – Vol. 25 (1). – P. 1-3.

168. Ferreira M. et al. Endomysial antibody - is it the best screening test for celiac disease? // Gut. - 1992. – Vol. 33. – P. 1633-1637.

169. Fluge G., Hovdenak N. Personal communication, 1996. – 38 p.

170. Fry L., McMinn R.M.H., Cowan J.D., Hoffbrand A.V. Effect of gluten-free diet on dermatological, intestinal and haematological manifestations of dermatitis herpetiformis // Lancet. – 1968. – Vol. 1. – P. 557-561.

171. Furon R. Manuel de Prehistorie Generale. Paris: Payor, 1958. – 27 p.

172. Gannage M.H., Abikaram G., Nasr F., Awada H. Osteomalacia secondary to celiac disease, primary hyperparathyroidism, and Graves' disease // Am J Med Sci. – 1998. – Vol. 315 (2). – P. 136-139.

173. Gee S. On the celiac affection. Saint Bartholomew's Hospital Reports // Lancet. – 1888. – Vol. 24. – P. 17–20.

174. George E.K., Mearin M.L., Kanhai S.M., Franken H.C., Houwen R.H., Hirasing R.A., Vandenbroucke J.P. Twenty years of childhood coeliac disease in the Netherlands: more diagnoses and a changed clinical picture // Ned Tijdschr Geneeskd. – 1998. – Vol. 142 (15). – P. 850-854.

175. Ghezzi A., Zaffaroni M. Neurological manifestations of gastrointestinal disorders, with particular reference to the differential diagnosis of multiple sclerosis // Neurol Sci.– 2001.– Vol. 22, Suppl 2.– P. 117-122.

176. Gillett P., Gillett H., Israel D. et al. High prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase // Can J Gastroenterol. – 2001.– Vol. 15. - P. 297-301.

177. Glasbrenner B, Adler G. Evaluating pain and the quality of life in chronic pancreatitis // Int J Pancreatol. - 1997. - № 22. – P. 163-170.

178. Gleisner A., Ceron J., Asenjo S., Venegas G., Torres C. Prevalence of celiac disease in diabetic children and adolescents // Rev Med Chil. – 1998. – Vol. 126 (3). – P. 293-295.

179. Gobbi G., Bouquet F., Greco L. et al. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy // Arch Pediatr. – 1996.– Vol. 3. – P. 1013-1019.

180. Goggins M.A., Kelleher D. Celiac Disease and other nutrient related injuries to the gastrointestinal tract // The Amer. J. gastrointestinal tract. – 1994. – Vol. 8. – P. 138–154.

181. Greco L. Malnutrizione di classe a Napoli // Inchesta. – 1976. – Vol. 24. – P. 53-63.

182. Greco L. Mediterranean diet in Italy: historical and socioeconomic perspective // Nutr Metab Cardiovasc Dis. – 1991. – Vol. 1. – P. 144-147.

183. Greco L., Di Donato F., Ansaldi N. et al. Incidenc of coeliac disease. An exemple from the italian cohort // Dyn. Nutr. Res. Basel. – 1992. – Vol. 2. – P. 45-56.

184. Greco L., Romino R., Coto I. et al. The first large population based twin study of coeliac disease // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 624-628.

185. Green P., Jabri B. Coeliac disease // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 383-391.

186. Grodzinsky E., Franzen L., Hed J., Strom M. High prevalence of coeliac disease in healthy adults revealed by antigliadin antibodies // Ann Allergy. – 1992. – Vol. 69. – P. 66-70.

187. Hakanen M., Luotola K., Salmi J. et al. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease // Dig Dis Sci. – 2001.– Vol. 46. – P. 2631-2635.

188. Hall R.P. The pathogenesis of Dermatitis Herpethiformis: Recent Advances // Journal of the American Academy of Dermatology. – 1987. - Vol. 16. № 6. – P. 1129-1144.

189. Hernandez M.A., Colina G., Ortigosa L. Epilepsy, cerebral calcifications and clinical or subclinical coeliac disease. Course and follow up with gluten-free diet // Seizure. – 1998. – Vol. 7 (1). – P. 49-54.

190. Hofmann W., Dietrich C., Holtmeier W. et al. Hypertransaminasaemia and impaired liver function in a patient with oligosymptomatic celiac disease // Gastroenterology. – 2001. – Vol.39. - P. 1027-1032.

191. Holmes G., Prior P., Lane M.R., Pope D. et al.: Malignancy in celiac disease: effect of a gluten free diet // Gut. – 1989. – Vol. 30. – P. 333-338.

192. Janatuinen E.K., Kemppainen T.A., Julkunen R.J. et al. No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease // Gut. – 2002. – Vol. 50 (3). – P. 332–335.

193. Janatuinen E.K., Kemppainen T.A., Pikkarainen P.H. et al. Lack of cellular and humoral immunological responses to oats in adults with coeliac disease // Gut. – 2000. – Vol. 46 (3). – P. 327–331.

194. Kamaeva O.I., Reznikov I.P., Pimenova N.S., Dobritsyna L.V. Antigliadin antibodies in the absence of celiac disease // Clin Med (Mosk). – 1998. – Vol. 76 (2). – P. 33-35.

195. Katri S., Markku A., Collin P. IgA–class transglutaminase antibodies in evaluating the efficacy of gluten–free diet in coeliac disease // Europ. J. Gastroenterol Hepatol. – 2002. – Vol. 14. – P. 311–315.

196. Kaufmann J., Schneider W., Schmidt W., Gromnica-Ihle E. Concomitant dermatitis herpetiformis Duhring, arthritis and Sjogren syndrome in a patient with celiac disease // J Rheumatol. – 1998. – Vol. 57 (2). – P. 114-117.

197. Kaukinen K., Partanen J., Maki M., Collin P. HLA–DQ typing in the diagnosis of celiac disease // Am J Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97 (3). – P. 695–699.

198. Kemppainen T.A., Kosma V.M., Janatuinen E.K., Julkunen R.J., Pikkarainen P.H., Uusitupa M.I. Nutritional status of newly diagnosed celiac disease patients before and after the institution of a celiac disease diet--association with the grade of mucosal villous atrophy // Am J Clin Nutr. – 1998. – Vol. 67 (3). – P. 482-487.

199. Kerttula T.O., Holm K., Partanen J., Polvi A., Maki M. Circulating T lymphocyte subsets in coeliac disease patients and healthy family members // Clin Exp Immunol. – 1998. - Vol. 111 (3). – P. 536-540.

200. Kieslich M., Errazuriz G., Posselt H. et al. Brain whitematter lesions in celiac disease: a prospective study of 75 diet-treated patients // Pediatrics. – 2001. – Vol. 108. – P. 21.

201. Kilander A.F., Nilson L.A., Gilberg R. Serum antibodies to gliadin coeliac disease after gluten withdrawl // Scand. J.Gastroent. - 1987. – Vol. 22. – P. 29-34.

202. Kingham J.G.C., Parker D.R. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences // Gut. – 1998. – Vol. 42 (1). – P. 120-122.

203. Kingham J.G., Ramanaden D., Dawson A. Metachronous small-bowel adenocarcinoma in coeliac disease: gluten-free diet is not protective // Scand J Gastroenterol. – 1998. – Vol. 33 (2). – P. 218-222.

204. Kolho K-L., Akerblom H., Viikari J., Savilahti E. Coeliac disease. – Gut. - 1996. – Vol. 2 (4). - P. 32-37.

205. Kolho K.–L., Farkkila M. A., Savilahti E. Undiagnosed Coeliac Disease Is Common in Finnish Adults // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93. – P. 1280–1283.

206. Ladinser B., Rossipol E., Pittschieler K. Endomisium antibodies in coeliac disease: an improved method // Gut. - 1994. - Vol. 35 (6). - P. 776-778.

207. Lavergne A., Brocheriou I., Delfau M.H., Copie-Bergman C., Houdart R., Gaulard P.H. Primary intestinal gamma-delta T-cell lymphoma with evidence of Epstein-Barr virus // Histopathology. – 1998. – Vol. 32 (3). – P. 271-276.

208. Leon F., Camarero C., Pena R. et al. Anti–transglutaminase IgA ELISA: Clinical Potential and Drawbacks in Celiac Disease Diagnosis // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96 (8). – P. 849–853.

209. Leon F., Eiras P., Roy G et al. Intestinal intraepithelial lymphocytes and anti-transglutaminase in a screening algorithm for coeliac disease // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 740-748.

210. Lindqvist U., Rudsander A., Bostrom A. et al. IgA antibodies to gliadin and coeliac disease in psoriatic arthritis // Rheumatology. – 2002. – Vol. 41. –

P. 31-37.

211. Lionetti P., Mac Donald T. Immunopatogenesi del danno della mucosa intestinale // Prosrettive in pediatria. – 1993. – Vol. 23. – P. 203-210.

212. Logan R. Problems and pitfalls in epidemiological studies of coeliac disease. Common food intolerances 1: Epidemiology of coeliac disease // Lancet. – 1992. – Vol. 24. – P. 14-22.

213. Lopez–Vazquez A, Rodrigo L., Fuentes D. et al. MHC class I chain related gene A (MICA) modulates the development of coeliac disease in patients with the high risk heterodimer // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 336–340.

214. Madriano-Cobo O., Lorenzo-Hernandez A., Fernandez-Capitan C.. Arnalich F.F., Vazquez R.J. Coeliac disease in the adult // An Med Interna. – 1998. – Vol. 15 (6). – P. 327-333.

215. Maiori L., Troncone R., Fais S. et al. In untreated coeliac mucosa crypt epithelial cells express the 4F2 antigen. In: Proceedings of the VVI International Congress of mucosal Immunology. Prague, 1992. - August 16-20.

216. Maki M., Collin P., Visakorpi J.K. Coeliac disease. - Tampere.: Coeliac disease Study Group, 1997. - 333 p.

217. Maki M., Holm K. Incidene and prevalence of coeliac disease in Tampere // Acta Paediatr Scand. – 1990. – Vol. 79 – P. 980-982.

218. Maki M., Holm K., Lipsanen V., Hallstrom O., Viander M. et al. Serological markers and HLA genes among healthy first-degree relatives of patients with coeliac disease // Lancet. – 1991. – Vol. 338. – P. 1350-1353.

219. Maki M., Kallonen K., Lahdeacho M.L., Visakorpi J.K. Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland // Acta Paediatr Scand. – 1988. – Vol. 77. – P. 465-468.

220. Maki M., Mustalanti K., Kokkonen J. et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland // N. Engl. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 2517-2524.

221. Marks J., Shuster S. The coeliac syndrome and the skin. In: Booth C.C., Dowling R.H. Coeliac disease. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1970. – P. 204-211.

222. Marsh M.N., Bjarnason I., Shaw J. et al. Studies of intestinal lymphoid tissue. XIV–HLA status, mucosal morphology, permeability and epithelial lymphocyte populations in first degree relatives of patients with coeliac disease // Gut. – 1990. – Vol. 31. – P. 30–36.

223. Marsh M.N., Growe P.T. Morphology of the mucosal lesion in glutensensitivity // Baillieres Clin.Gastroenterol. – 1995. – Vol. 9 (2). – P. 273-293.

224. Mazzetti di Pietralata M., Giorgienti G.M., Gregori M. et al. Subclinical coelias disease // Ital. J. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 24. – P. 352-354.

225. McCarthy C. Malignancy in coeliac disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1991. – Vol. 3. – P. 125–128.

226. McMillan S.A., Johnston S.D., Watson R.G., Ellis H.J., Ciclitira P.J., McCrum E.E., Evans A.E. Dietary intake, smoking, and transient anti-gliadin antibodies // Scand J Gastroenterol. – 1998. – Vol. 33 (5). – P. 499-503.

227. Medical Journal Articles on Dermatitis Herpetiformis. The September issue of Prevention magazine has a case study of dermatitis herpetiformis: Case of the Suffering Skin. – 2001. – Vol. 5. – P. 137-139.

228. Mody G.M., Cassim B. Rheumatologic manifestations of gastrointestinal disorders // Curr Opin Rheumatol. – 1998. – Vol. 10 (1). – P. 67-72.

229. Molberg O., Mcadam S.N., Korner R., Quarsten H., Kristiansen C., Madsen L., Fugger L., Scott H., Noren O., Roepstorff P., Lundin K.E., Sjostrom H., Sollid L.M. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease // Nat Med. – 1998. – Vol. 4 (6). – P. 713-717.

230. Monteleone G., Pender S., Wathen N. et al. Interferonalpha drives T cell-mediated immunopathology in the intestine // Eur J Immunol. – 2001. – Vol. 31. – P. 2247-2255.

231. Murray J. Dermatitis herpetiformis and celiac disease // Journal of the University of Iowa. – 1990. – Vol. 80. – P. 956-958.

232. Nilsen E., Jahnsen F., Lundin K. et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 115. - P. 551-563.

233. O'Farrelly C. Spectrum of gluten sensitive disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 1991. - № 3. - P. 129-134.

234. Petrin P., Andreoli A., Antoniutti M., Zaramella D., Da Lio C., Bonadimani B. et al. Surgery for chronic pancreatitis: what quality of life ahead? // World J Surg. - 1995. - № 19. – P. 398-402.

235. Piper J., Gray G., Khosla C. High selectivity of human tissue transglutaminase for immunoactive gliadin peptides: implications for celiac sprue // Biochemistry. – 2002.– Vol. 41. – P. 386-393.

236. Polvi A., Arranz E., Fernandez-Arquero M., Collin P., Maki M., Sanz A., Calvo C., Maluenda C., Westman P., De la Concha E.G., Partanen J. HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain // Hum Immunol. – 1998. – Vol. 59 (3). – P. 169-175.

237. Rostami K., Steegers E., Wong W. et al. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2001. – Vol. 96. – P. 146-149.

238. Sacchetti L., Sarrantonio C., Pastore L., Carlino V. et al // Clin. Chem. - 1997. - Vol. 43. - P. 2204-2206.

239. Salmaso C., Ocmant A., Pesce G et al. Comparison of ELISA for tissue transglutaminase autoantibodies with antiendomysium antibodies in pediatric and adult patients with celiac disease // Allergy. – 2001. – Vol. 56. – P. 544-547.

240. Salvati V., Bajaj-Elliott M, Poulsom R. et al. Keratinocyte growth factor and coeliac disease // Gut. – 2001. – Vol. 49. – P. 176-181.

241. Salvati V., MacDonald T., Bajaj-Elliott M. et al. Interleukin 18 and associated markers of T helper cell type 1 activity in coeliac disease // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P.186-190.

242. Shaker J.L., Brickner R.C., Findling J.W., Kelly T.M., Rapp R. et al. Hypocalcemia and sceletal disease as presenting features of celiac disease // Arch Intern Med. – 1997. – Vol. 157. – P. 1013-1016.

243. Simoons F.J. Coeliac Disease as a Geographic Problem. Food // Nutrition and Evolution. – 1982. – Vol. 12. – P. 179-199.

244. Solid L., McAdam S., Molberg O. et al. Genes and environment in celiac disease // Acta Odontol Scand. – 2001. – Vol. 59. – P. 183-186.

245. Solid L.M., Thorsby E. HLA susceptibiliti genes in coeliac disease: genetic mapping and role in pathogenesis // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 105. – P. 910-922.

246. Symreng T. Arm anthropometry in a large reference population and surgical patients // Clin. Nutr. – 1983. – Vol. 1, № 4. – P. 211–219.

247. Tighe M.R., Hall M., Ashkenazi A., Siegler E., Lanchbury J., Ciclitira P. J. Coeliac disease among Ashkenazi Jews from Israel: Study of the HLA class II alleles and their associations with disease susceptibility // Hum. Immunol. – 1993. – Vol. 38. – P. 270-276.

148. Troncone R., Auricchio S. La malattia celiaca: nuovi aspetty patogenetici e clinici // Prospettivi in pediatria. – 1993. – Vol. 23. – P. 203-210.

149. Troncone R., Gianfrani C., Mazzarella G., Greco L., Guardiola J., Auricchio S., De Berardinis P. Majority of gliadin-specific T-cell clones from celiac small intestinal mucosa produce interferon-gamma and interleukin-4 // Dig Dis Sci. – 1998. – Vol. 43 (1). – P. 156-161.

250. Velluzzi F., Caradonna A., Boy M.F., Pinna M.A., Cabula R., Lai M.A., Piras E., Corda G., Mossa P., Atzeni F., Loviselli A., Usai P., Mariotti S. Thyroid and celiac disease: clinical, serological, and echographic study // Am J Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93 (6). – P. 976-979.

251. Visakorpi J.K., Immonen P. Intolerance to cow's milk and wheat gluten in the primary malabsorbtion syndrome in infancy // Acta Paediatr Scand. – 1967. – Vol. 56. – P. 49-56.

252. Vitoria J.C., Castano L., Rica I., Bilbao J.R., Arrieta A., Garcia-Masdevall M.D. Association of insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease: a study based on serologic markers // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 1998. – Vol. 27 (1). – P. 47-52.

253. Volta U., Bellentani S., Bianchi F.B. et al. High prevalence of celiac disease in Italian general population // Dig Dis Sci. — 2001. – Vol. 46. – P. 1500-1505.

254. Volta U., De Franceschi L., Molinaro N., Tetta C., Bianchi F.B. Organ-specific autoantibodies in coeliac disease: do they represent an epiphenomenon or the expression of associated autoimmune disorders? // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. - 1997. - Vol. 29 №1. - P. 18-21.

255. Walkowiak J., Herzig K. Fecal elastase-1 is decreased in villous atrophy regardless of the underlying disease // Eur J Clin Invest. – 2001.– Vol. 31. – P. 425-430.

256. Weber P., Zimmer K.P., Husemann S., Harms E. False-positive gliadin and endomysium antibodies and exocrine pancreatic insufficiency as pitfalls in the differential diagnosis of duodenal Crohn's versus celiac disease // Am J Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93 (7). – P. 1177-1179.

257. Weile B., Cavell B., Nivenius K., Krasilnikoff P.A. Striking differences in the incidence of childhood celiac disease between Denmark and Sweden a plausible explantation // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 1995. – Vol. 21. – P. 64-68.

258. Weile B., Grodzinsky E., Skogh T., Jordal R., Cavell B., Krasilnikoff P.A. Screening Danish blood donors for antigliadin and antiendomysium antibodies // Acta Paediatr. – 1996. – Vol. 85 suppl 412. – P. 46.

259. WHO. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. Bill. Wld. Hlth. Org. – 1986. – Vol. 64. – P. 929–941.

260. Wiklund I., Bardhan K.D., Muller-Lissner S., et al. Quality of life during acute and intermittent of gastroesophageal reflux disease with omeprazol

compared with ranitidine. Results from a multicentre clinical trial. The European Study Group // Ital. J. Gastroenterol Hepatol. – 1998. – Vol. 30, № 1. – P. 19–27.