Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

АБРАМСКАЯ ЛЮДМИЛА МИХАЙЛОВНА

ПОКАЗАТЕЛИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D И МАРКЁРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Климов Леонид Яковлевич

Ставрополь – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…… 5

ГЛАВА 1. **РОЛЬ ВИТАМИНА D И НАРУШЕНИЙ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЦЕЛИАКИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**…… 15

1.1. Этиопатогенез и эпидемиология целиакии……... 15

1.2. Роль витамина D в патогенезе целиакии…...…… 24

1.3. Показатели костного ремоделирования у пациентов с целиакией. 28

1.4. Показатели активности лактазы у пациентов с целиакией……. 39

1.5. Влияние безглютеновой диеты на состояние костного метаболизма у детей и подростков с целиакией……. 41

1.6. Современные взгляды на сапплементацию рациона пациентов с целиакией витамином D и кальцием ……. 44

ГЛАВА 2. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**…… 48

2.1. Этическая экспертиза……..…… 49

2.2. Клинико-анамнестические методы обследования детей……. 49

2.3. Характеристика обследованных больных, формирование групп детей с целью анализа полученных данных…… 50

2.4. Лабораторно-инструментальные методы диагностики целиакии.. 52

2.5. Лабораторно-инструментальные методы оценки состояния костной ткани……. 54

2.6. Методы статистической обработки результатов исследования…. 57

ГЛАВА 3. **КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕЛИАКИЕЙ**…… 59

3.1. Клиническая и анамнестическая характеристика детей в периоде верификации диагноза целиакии…….. 59

3.2. Антропометрическая характеристика пациентов и оценка костного возраста ……..... 61

3.3. Показатели обеспеченности витамином D и уровень метаболитов костной ткани у пациентов с целиакией……... 64

3.4. Показатели денситометрии детей и подростков с целиакией……. 66
ГЛАВА 4. **СТАТУС ВИТАМИНА D И УРОВЕНЬ МЕТАБОЛИТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЦЕЛИАКИИ……** 72
4.1. Обеспеченность витамином D детей в остром периоде целиакии 72
4.2. . Влияние возраста верификации диагноза и длительности латентного периода на статус витамина D у детей в остром периоде целиакии……. 73
4.3. Взаимосвязь между антропометрическими показателями и обеспеченностью витамином D у детей в остром периоде целиакии 75
4.4. Показатели костного метаболизма у детей в остром периоде целиакии…… 77
4.5. Взаимосвязь между уровнем обеспеченности витамином D и костным ремоделированием у детей и подростков с целиакией…… 81
ГЛАВА 5. **ДИНАМИКА УРОВНЯ КАЛЬЦИДИОЛА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЦЕЛИАКИЕЙ НА ФОНЕ БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЫ**……... 84
5.1. Обеспеченность витамином D детей с целиакией на фоне безглютеновой диеты……..... 85
5.2. Обеспеченность витамином D детей с целиакией в зависимости от длительности соблюдения безглютеновой диеты…… 87
5.3. Взаимосвязь между антропометрическими показателями и обеспеченностью витамином D у детей с целиакией, в зависимости от приверженности к безглютеновой диете……. 88
5.4. Показатели костного метаболизма у детей с целиакией в зависимости от приверженности к безглютеновой диете…… 94
5.5. Взаимосвязь между уровнем обеспеченности витамином D и костным ремоделированием у детей и подростков с целиакией в зависимости от приверженности к безглютеновой диете……. 99

5.6. Динамика уровня кальцидиола и показателей костного метаболизма у детей с целиакией на фоне коррекции препаратами холекальциферола……...……..……. 101
ГЛАВА 6. **ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЁРЫ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ, ИМЕЮЩИХ ПЕРЕЛОМЫ КОСТЕЙ**……..….. 107
ГЛАВА 7. **АНАЛИЗ АКТИВНОСТИ ЛАКТАЗЫ У ДЕТЕЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЦЕЛИАКИИ И НА ФОНЕ БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЫ**…… 114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ…… 118
ВЫВОДЫ……... 129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……... 131
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ…… 132
СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ……. 133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….. 134
ПРИЛОЖЕНИЕ …… 156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Целиакия – самая частая патология среди наследственных форм синдрома мальабсорбции, распространённость которой в мире составляет примерно 1%, а соотношение типичной и атипичных форм 1:3–1:13 (Gibson P.R., 2020, Jericho H., 2017, Catassi C., 2015). В России проведено крайне мало корректных популяционных исследований, но изучаемая патология на сегодняшний день также не считается редкой (Парфенов А.И., 2016).

Целиакия – хроническое, генетически детерминированное аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойкой непереносимостью специфических белков некоторых злаковых культур, которые провоцируют развитие обратимой атрофической энтеропатии и связанного с ней синдрома нарушенного кишечного всасывания (мальабсорбции).

Значительная площадь поражения тонкого кишечника при целиакии приводит к недостаточному поступлению нутриентов и нарушению всех видов обменных процессов. В результате в организме возникают выраженные гормонально-метаболические изменения, приводящие к возникновению белково-энергетической недостаточности, задержке физического развития и полового созревания (Курьянинова В.А., 2014, Стоян М.В., 2015).

В патогенезе нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей с целиакией, приводящих в итоге к развитию остеопороза, огромную роль играет мальабсорбция в кишечнике остеотропных веществ. Атрофия ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией снижает возможность всасывания кальция и витамина D, вследствие чего развивается гипокальциемия и повышается уровень паратиреоидного гормона, активизируются остеокласты и кальций высвобождается из костной ткани в кровеносное русло (Kotze L.M., 2016, Duerksen D., 2018). Снижение кальцификации костной ткани клинически может привести к переломам даже

при небольшой травме (Duerksen D., 2018). У больных целиакией вероятность развития патологических переломов достоверно повышена, в 1,43 раза (Лесняк О.М., 2016).

Костная ткань характеризуется постоянной метаболической активностью, процесс ремоделирования начинается ещё внутриутробно и продолжается в течение всей жизни человека (Boyce B.F., 2018). Особенно уязвимой перед неблагоприятными воздействиями, такими как снижение двигательного режима или недостаточное поступление остеотропных микроэлементов, костная ткань становится в периоды интенсивного роста – в раннем возрасте и пубертатном периоде. У здоровых детей дефицит кальция и витамина D в эти периоды жизни организм компенсирует путем увеличения их кишечного всасывания, а при целиакии эта возможность существенно ограничена (Мальцев С.В., 2018). Кроме того, возможность применения молока, как ценного источника кальция, у пациентов с целиакией, также значительно ограничена, вследствие пониженной активности дисахаридаз и, прежде всего, лактазы – ключевого фермента, отвечающего за переносимость углеводов молока (Kotze L.M., 2016). Таким образом, дети с целиакией являются группой риска по развитию дефицита остеотропных микроэлементов и витамина D и, вследствие этого, остеопении.

Для лабораторной диагностики костного ремоделирования используются биохимические маркёры, характеризующие активность процессов формирования и резорбции кости. Чувствительным критерием остеосинтеза служит остеокальцин – главный неколлагеновый белок костного матрикса, который продуцируется остеобластами (Zoch, M.L., 2016). В качестве специфического биохимического маркёра костной резорбции используются N- и C-терминальные телопептиды, которые образуются при разрушении коллагена I типа (Di Stefano M., 2013). Для оценки гормональной регуляции метаболизма костной ткани в крови определяются уровни паратиреоидного гормона и витамина D. В остром периоде целиакии уровень остеокальцина значительно снижен, а показатели

N-телопептидов повышены, что является лабораторным подтверждением преобладания процесса резорбции над костеобразованиием (Rios L.P., 2013).

Единственным решением проблемы терапии непереносимости глютена с доказанной эффективностью на сегодняшний день является пожизненное исключение глютена из рациона питания (Lionetti E., 2020). У пациентов с целиакией, находящихся на длительной безглютеновой диете (БГД), улучшается минерализация костной ткани и снижается процесс её резорбции (Duerksen D., 2018). Дети с целиакией, получающие в качестве терапии только БГД, имеют нормальную минеральную плотность костной ткани, а поздняя постановка диагноза и погрешности в диете снижают этот показатель (Звягин А.А., 2015).

У пациентов, строго соблюдающих БГД, улучшаются также показатели ремоделирования костной ткани – отмечается повышение содержания остеокальцина и достоверное снижение уровня С-терминальных телопептидов – маркёров костной резорбции (Duerksen D., 2018, Jatla M., 2009, Capriles V.D., 2009).

Изменение уровня биохимических показателей костного метаболизма и гормональный дисбаланс происходит задолго до появления структурных изменений в самой кости (Monjardino T., 2019). Таким образом, определение показателей костного метаболизма и уровня гормонов-регуляторов, одновременно с выявлением дефицита остеотропных нутриентов, может быть использовано для ранней диагностики процессов формирования и резорбции кости (Monjardino T., 2019), а также мониторинга результативности профилактики и лечения остеопении у детей с целиакией.

Существенное увеличение знаний о патогенезе нарушений костного ремоделирования у больных с целиакией, расширение диагностических возможностей, более эффективная выявляемость целиакии и увеличение частоты диагностирования недостаточности и дефицита витамина D среди детского населения, наблюдаемые в последнее десятилетие в России, послужили предпосылками для выполнения нашего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Проблема полинутриентной недостаточности и методов её коррекции у детей и подростков с целиакией разрабатывается во всём мире, при этом акценты сегодня смещаются от констатации дефицита в остром периоде заболевания к методам профилактики и коррекции микроэлементозов и гиповитаминозов на фоне пожизненного соблюдения пациентами безглютеновой диеты. Проблема формирования остеопении и остеопороза уже к подростковому возрасту становится всё актуальнее, при этом пациенты с целиакией в любом возрасте находятся в зоне высокого риска нарушений минерализации костной ткани и повышенного риска переломов.

Повсеместный научный и практический интерес к витамину D, а также внедрение в практику Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции» сопровождаются расширением показаний к обследованию и методик коррекции гиповитаминоза D, широко встречающегося у детей с хроническими заболеваниями кишечника и синдромом нарушенного кишечного всасывания.

Существенное расширение понимания роли витамина D в организме, а также значительное углубление знаний о патогенезе нарушений костного ремоделирования у больных с целиакией, увеличение диагностических возможностей определения в рутинной практике маркёров метаболизма костной ткани, более эффективная выявляемость целиакии и необходимость мониторинга состояния здоровья детей на фоне длительного соблюдения безглютеновой диеты, и тем более, при её несоблюдении, послужили предпосылками для выполнения нашего исследования.

Цель исследования – повышение эффективности диагностики гиповитаминоза D и снижение риска формирования остеопенических состояний у детей с целиакией в остром периоде и на фоне безглютеновой диеты.

Задачи исследования:

1. Проанализировать обеспеченность витамином D и показатели костного метаболизма у детей и подростков с целиакией в зависимости от уровня физического развития, сроков верификации диагноза и длительности латентного периода заболевания.

2. Проанализировать влияние соблюдения безглютеновой диеты на антропометрические данные, обеспеченность витамином D и показатели ремоделирования костной ткани.

3.Оценить эффективность коррекции гиповитаминоза D и динамику показателей костного метаболизма на фоне дотации рациона препаратами холекальциферола.

4. Сопоставить статус витамина D и показатели костного метаболизма у детей с целиакией, перенесших переломы костей и не имеющих переломов.

5. Изучить возможности использования молочных продуктов у детей с целиакией в остром периоде и на фоне безглютеновой диеты.

Научная новизна работы

Впервые проанализированы частота и степень отклонения от нормы уровня витамина D и показателей костного метаболизма у детей с целиакией в зависимости от длительности латентного периода заболевания, возраста верификации диагноза, антропометрических данных, паспортного возраста, периода заболевания, приверженности к БГД.

Впервые выявлены лабораторные маркеры нарушения регуляции фосфорно-кальциевого метаболизма у детей в остром периоде заболевания, характеризующие превалирование процессов остемаляции.

Впервые проанализированы закономерности гормональной регуляции и уровень специфичных белков костной ткани у детей, соблюдающих и не соблюдающих безглютеновую диету.

Впервые выявлены закономерности обеспеченности витамином D, уровня паратгормона и лабораторных маркеров костного метаболизма у детей с целиакией, имеющих и не имеющих переломы костей.

Впервые показана эффективность влияния курсового приёма препаратов водного раствора холекальциферола на обеспеченность витамином D и показатели метаболитов костной ткани у детей с целиакией на фоне безглютеновой диеты.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены данные о частоте и структуре обеспеченности витамином D, а также уровне метаболитов костной ткани у детей и подростков с целиакией в зависимости от клинико-анамнестических данных, периода заболевания, приверженности к БГД, наличия переломов в анамнезе.

Получены убедительные доказательства необходимости длительного приёма препаратов холекальциферола пациентами с целиакией с целью улучшения показателей костного метаболизма.

Выявленная нами высокая частота гиполактазии у детей с целиакией существенно ограничивает возможности дополнительного поступления кальция и профилактики остеопении за счёт использования молока и содержащих лактозу цельномолочных продуктов, обосновывая необходимость разработки обогащённых кальцием и витамином D низколактозных молочных продуктов питания для пациентов.

Показаны возможности раннего выявления группы риска по развитию переломов среди детей с целиакией с помощью мониторинга лабораторных маркеров костного метаболизма, что позволит врачам амбулаторного звена детского здравоохранения снизить рост затрат на лечение пациентов с переломами, в том числе на неотложную помощь и долгосрочный уход в домашних условиях.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой прикладное научное исследование, решающее проблему совершенствования и оптимизации диагностики гиповитаминоза D и нарушений костного метаболизма с целью своевременной профилактики остеопении у детей и подростков с целиакией.

Объект исследования: дети (n=151) в возрасте от 9 месяцев до 18 лет, наблюдающиеся амбулаторно и находящиеся на стационарном лечении в лечебно – профилактических учреждениях г. Ставрополя.

Предмет исследования: клинико-анамнестические и лабораторные проявления сниженной обеспеченности витамином D и нарушений костного метаболизма у детей и подростков с целиакией.

Гипотеза исследования: доказательство высокой частоты недостаточной обеспеченности или гиповитаминоза D и выраженных нарушений процессов ремоделирования костной ткани у пациентов детского возраста с целиакией.

Применялись следующие методы исследования детей с целиакией: анамнестические, антропометрические, клинические, лабораторно–инструментальные, статистические.

Исследование проводилось в период с декабря 2015 по апрель 2019 года на базе краевого детского гастроэнтерологического отделения и Центра детской гастроэнтерологии ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского», клинической лаборатории ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского», клинико-лабораторной службы АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», лаборатории индикации особо опасных инфекций отдела диагностики инфекционных болезней ФКУЗ «Ставропольский НИПЧИ» Роспотребнадзора, патологоанатомического отделения ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Ставрополя.

В исследовании использовались анамнестические, клинические, лабораторно–инструментальные методы обследования пациентов. Проводился анализ зависимости обеспеченности витамином D и уровня показателей костного метаболизма у детей с целиакией от антропометрических данных, паспортного и костного возраста, длительности латентного периода заболевания, возраста верификации диагноза, периода заболевания, приверженности к БГД, наличия переломов в анамнезе. На втором этапе

проводилась оценка эффективности дополнительной дотации препаратами водного раствора холекальциферола.

Математическая обработка материала включала стандартный алгоритм статистических исследований с использованием пакета программ Microsoft Excel 2016, AtteStat.

Для непараметрических количественных данных определялась медиана, 25-й и 75-й квартили. Для параметрических количественных значений вычислялись средние арифметические величины (M) и ошибка средней арифметической величины (m). Определение достоверности различий между двумя сравниваемыми группами в случае анализа параметрических количественных значений осуществлялось с помощью t-критерия Стьюдента, в случае анализа непараметрических количественных данных – с помощью критерия Вилкоксона и U-критерия Манна-Уитни.

Для оценки связей между количественными данными был использован критерий Пирсона ($\chi 2$) с поправками для малых выборок. С целью определения корреляционной зависимости между показателями были использованы коэффициенты парной корреляции Пирсона (r) и ранговой корреляции Кендалла.

Статистически достоверными различия считались при $p<0,05$ [10].

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Обеспеченность витамином D детей с целиакией снижается с увеличением длительности заболевания от появления симптомов до постановки диагноза, а также с увеличением возраста верификации диагноза.

2. Дети, с выраженным дефицитом длины и массы тела более чем на 2,0 SDS от нормы, демонстрируют самый низкий уровень костеобразования и наибольшие показатели маркёров резорбции костной ткани, а также самую низкую обеспеченность витамином D.

3. По мере нарастания задержки роста у детей в остром периоде целиакии уровень остеокальцина и обеспеченность витамином D прогрессивно снижаются, а показатели костной резорбции, наоборот,

нарастают.

4. Чем ниже обеспеченность витамином D детей с целиакией в остром периоде, тем более нарушен у них костный метаболизм в сторону снижения костеобразования и увеличения резорбции костной ткани.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, высокой информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из результатов исследования.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 24 научные работы, из них 10 – в рецензируемых журналах (входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ) и 3 работы в зарубежных печатных изданиях, индексируемых в международных базах научных исследований.

Основные положения работы доложены на конгрессах EAPS (Женева, 2016, Любляна, 2017), 52-м конгрессе ESPGHAN (Глазго, 2019), на XXII Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 2015), на XXVI Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 2019), Всероссийском молодежном форуме с международным участием «Неделя науки» (Ставрополь, 2015, 2016, 2017), межрегиональной научно-практической конференции педиатров, неонатологов, детских хирургов и реаниматологов с международным участием «Актуальные вопросы современной педиатрической науки и практики» (Ставрополь, 2015, 2019).

Апробация диссертации состоялась на межкафедральной конференции сотрудников кафедр факультетской педиатрии, пропедевтики детских

болезней, поликлинической педиатрии и детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ставрополь, март 2020 г.).

Личный вклад автора. Автором лично выделены главные идеи и дизайн исследования, проведен детальный анализ современной литературы по изучаемой проблеме, клинико-анамнестическое обследование пациентов, забор анализов для лабораторного исследования; самостоятельно осуществлены анализ и интерпретация данных, их статистическая обработка, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Внедрение результатов

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность гастроэнтерологического отделения и Центра детской гастроэнтерологии ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», ГБУЗ «Городская детская поликлиника № 2» г. Ставрополя, отделений ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», а также могут быть рекомендованы для применения в работе специализированных лечебно-профилактических учреждений.

Основные положения диссертационной работы широко используются в учебном процессе на кафедрах пропедевтики детских болезней, факультетской педиатрии, поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ГЛАВА 1. РОЛЬ ВИТАМИНА D И НАРУШЕНИЙ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЦЕЛИАКИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Этиопатогенез и эпидемиология целиакии

Целиакия – хроническое, генетически детерминированное аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойкой непереносимостью специфических белков некоторых злаковых культур, которые провоцируют развитие обратимой атрофической энтеропатии и связанного с ней синдрома нарушенного кишечного всасывания (мальабсорбции) [8, 49]. Основными триггерами развития целиакии являются проламины и глютенины, объединенные термином «глютен» (клейковина). В структуре всех клейковинных белков пшеницы, ржи и ячменя имеется большое количество повторяющихся аминокислотных последовательностей, с преимущественным содержанием пролина и глутамина, определяющих токсичность проламинов и глютенинов для больных с целиакией [8, 49, 89, 175]. Белки кукурузы, риса и проса содержат больше лейцина и аланина, поэтому их употребление в пищу безопасно для больных с целиакией, данные о возможной токсичности белков овса весьма противоречивы [8, 49, 167].

У здоровых людей олигопептиды глютена расщепляются до аминокислот, ди- и трипептидов в щеточной кайме энтероцитов пролилэндопептидазой, прежде чем транспортируются через кишечный эпителий. При целиакии активность фермента снижена, что приводит к увеличению концентрации и активному проникновению необработанных олигопептидов глютена в слизистую оболочку кишечника [8, 17, 82].

У больных с целиакией, в отличие от здоровых людей, выявлен высокий уровень олигопептида зонулина, отвечающего за снижение плотности межклеточных контактов энтероцитов. Глютен стимулирует

выработку зонулина, формирующего повышенную проницаемость слизистой оболочки тонкого кишечника для макромолекул (параклеточный механизм) [80, 102, 103]. У больных с целиакией олигопептиды глютена также могут проникать в субэпителиальный слой через базальную мембрану энтероцитов путём трансцитоза и в комплексе с SIgA – ретротрансцитозом [126]. Таким образом, пептиды глютена попадают в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника различными путями, а дальнейшее развитие патологического процесса определяется наличием генетической предрасположенности и последующими иммуно-воспалительными реакциями [60, 132, 175].

Роль генетической составляющей в развитии целиакии в настоящее время не подвергается сомнению. Установлено наличие связи целиакии с генами II класса главного комплекса гистосовместимости (HLA), а именно локусом DQ. Исследования генетических маркеров показали, что гаплотипы HLA-DQ2/DQ8 определяются у 100% больных целиакией, при этом у 90-95% пациентов выявляется гетеродимер DQ2 (DQA1*0501 – DQB1*0201), а у остальных 5-10% — DQ8 (DQA1*0301 – DQB1*0302). Таким образом, развитие целиакии невозможно при отсутствии в генотипе данных гетеродимеров [50, 81, 98, 127, 175].

Следует отметить, что соответствующие гаплотипы DQ2/DQ8 имеют около 30-40% людей в популяции, однако распространённость целиакии в мире, по результатам современных эпидемиологических исследований, составляет примерно 1% [9, 17, 74, 81, 128, 201]. Это говорит о том, что для развития целиакии требуются другие, как генетические, так и внешние факторы окружающей среды, включая экологическую обстановку, особенности питания и изменения в составе микробиоты в кишечнике [80, 89, 129, 139, 199].

Принято считать, что гаплотипы HLA-DQ2/DQ8 определяют от 40 до 50% генетической предрасположенности к болезни, остальные 50-60% обусловлены рядом не HLA-генов. В генетических исследованиях были

выявлены около 40 не-HLA локусов, которые вносят вклад в риск развития целиакии [81, 125, 136, 175]. Объединение генотипов риска HLA и известных не-HLA повышает чувствительность диагностики целиакии на 6,2% по сравнению с использованием только HLA гаплотипов, то есть 45-50% генетических факторов еще предстоит обнаружить [123].

При наличии генетической предрасположенности к целиакии, после проникновения пептидов глютена в собственную пластинку слизистой оболочки тонкого кишечника, происходит деамидирование глутаминовых остатков кальций-зависимым ферментом тканевой трансглутаминазой ($ТТГ_2$) [60]. В результате образуется токсичная для больных целиакией левозакрученная спиральная конформация глютена, так называемые деамидированные пептиды глиадина (ДПГ), которые максимально прочно связываются с HLA-молекулами II класса DQ2 и DQ8 [8, 49, 50, 175]. Образующиеся в лизосомах макрофагов комплексы HLA-DQ2/DQ8 с ДПГ, презентируются на мембране клетки, где распознаются Т-клетками CD4+, после чего, под влиянием микроокружения, происходит их селективная активация и дифференцировка в строго определенные популяции Т-хелперов (Th), которые продуцируют цитокины, действующие посредством контакта со специфическими клеточными рецепторами [8, 50].

Различают провоспалительные цитокины, которые продуцируются Т-хелперами 1 типа (Th_1) и опосредуют цитотоксические реакции, и противовоспалительные цитокины, которые вырабатываются Т-хелперами 2 типа (Th_2), обеспечивают антителообразование и торможение функций Th_1.

Группу провоспалительных цитокинов составляют интерлейкины (IL) – IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, 21; фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерферон-γ (ИФН-γ). К противовоспалительным цитокинам относятся IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, IL-17, эндогенные антагонисты рецепторов IL-1 (IL-1ра), трансформирующий ростовой фактор бета (ТРФ-β).

Оба типа Th-клеток играют различную физиологическую роль и, предполагается, что баланс между этими популяциями обеспечивает

нормальные условия функционирования иммунной системы. Th_1 опосредуют защиту организма от внутриклеточных инфекций и участвуют в развитии аутоиммунных заболеваний, а Th_2 защищают организм от внеклеточных патогенов и инициируют аллергический иммунный ответ. Развитие в Th_1 или Th_2 из CD4+ Т-клеток также направляется цитокинами: IL-12 индуцирует развитие Th_1-клеток, тогда как IL-4 приводит к пролиферации Th_2-клеток. Баланс Th_1/Th_2 определяет, какие цитокины будут продуцироваться и, следовательно, определяет тип иммунного ответа [185]. Недавно были получены доказательства, что в составе Th существуют другая популяция клеток, названная Th_{17}. На раннем этапе Th_{17} развиваются под воздействием цитокинов IL-1 и IL-6 и экспрессируют IL-23-рецептор (IL-23R), а когда они приобретают способность продуцировать IL-17, появляется IL-23, который является ключевым в поддержке эффекторных функций Th_{17} и увеличивает продолжительность их существования. Th_{17} являются клетками, участвующими в воспалительных и аутоиммунных процессах, с одной стороны, а с другой – осуществляют защиту организма от внеклеточных бактерий и паразитов.

При целиакии, после презентации на мембране макрофагов комплексов HLA-DQ2/DQ8 с ДПГ, развивается воспалительная реакция типа Th_1. У лиц в остром периоде целиакии наблюдается заметное накопление поляризованных клеток Th_1, которые продуцируют большие количества ИФН-γ, ФНО-α, IL-1, IL-15, IL-21, IL-22 и других провоспалительных цитокинов [123, 158], необходимых для защиты организма от патогенных микроорганизмов, но избыточная их продукция приводит к неконтролируемому воспалению. Индуцируя апоптоз энтероцитов, они усиливают проницаемость эпителия и эндотелия [17, 140, 185], что способствует ещё большему поступлению глютена из просвета кишки в собственную пластинку слизистой оболочки с последующей их презентацией иммунной системе. Популяция Th_{17}, также участвует в патогенезе целиакии, продуцируя IL-17 и ИФН-γ и способствуя

воспалению, т.к. уровни IL-17 были увеличены в образцах биопсии пациентов в активном периоде заболевания по сравнению с неактивным [83].

На следующем этапе Th-лимфоциты активируют пролиферацию и дифференцировку В-клеток, и выработку плазматическими клетками антител к глиадину (АГА), к деамидированным пептидам глиадина (ДПГ), а также аутоантитела к $ТТГ_2$ (анти-ТТГ) и эндомизию (ЭМА) [8, 175]. Определение этих антител в сыворотке больных является основой диагностики целиакии. Первыми в крови повышаются АГА и антитела к ДПГ, отражая реакцию на глютен, а немного позже – аутоантитела (анти-ТТГ и ЭМА), отражая полностью развернутый патогенез целиакии, включающий аутоагрессию [17]. Анти-ТТГ и ЭМА имеют хорошую чувствительность (более 90%) и высокую специфичность (около 95%), уровень этих антител прямо коррелирует со степенью атрофии ворсинок, поэтому их определение, наряду с анти-ДПГ, обязательно для диагностики целиакии [60, 98].

Отложение депозитов антител класса IgA к $ТТГ_2$ в слизистой оболочке кишечника приводит к повреждению энтероцитов, атрофии ворсинок, углублению крипт и нарушению дифференцировки клеток эпителия крипт, в результате чего ещё больше увеличивается проницаемость слизистой оболочки тонкого кишечника [60].

Подобный иммунопатологический каскад, помимо кишечника, возникает и в других тканях вследствие широкого распространения в организме эпитопов $ТТГ_2$. Депозиты IgA к $ТТГ_2$ формируются во многих органах – в мышцах, печени, почках, кровеносных сосудах, лимфатических узлах, чем объясняется уменьшение мышечной слабости, протеинурии и размеров лимфатических узлов у больных на фоне соблюдения БГД [60]. Результатом воздействия анти-$ТТГ_2$ на ткани эндокринной системы и сосуды головного мозга является развитие у больных с целиакией аутоиммунных заболеваний – сахарного диабета I типа, аутоимунного тиреоидита, атаксии и некоторых форм эпилепсии [8, 60].

Участок поражения в тонком кишечнике может охватывать до 90% слизистой оболочки [43]. Биопсия двенадцатиперстной кишки считается «золотым стандартом» в диагностическом процессе, в соответствии с критериями Marsh (модифицированными), существует четыре стадии целиакии. Стадия 0 соответствует нормальной слизистой двенадцатиперстной кишки, стадия 1 – «инфильтративная», с повышенным более 30% количеством внутриэпителиальных лимфоцитов, стадия 2 – «гиперпластическая», характеризуется наличием гиперплазии крипт и воспалительных инфильтратов в собственной пластинке. На стадии 3 – «деструктивной», развивается атрофия ворсинок, которая делится на три категории: слабая (A), умеренная (B) и субтотальная или тотальная (C). Стадия 4, или общая гипоплазия слизистой оболочки, в настоящее время редко встречается [9, 88].

Повреждение слизистой оболочки тонкого кишечника при целиакии значительно затрагивает проксимальные его отделы, где на вершине ворсинок находятся зрелые высокодифференцированные энтероциты, которые продуцируют ферменты-дисахаридазы (лактазу, сахаразу, изомальтазу). На апикальной мембране щеточной каемки энтероцита лактаза расположена более поверхностно, чем другие ферменты, поэтому у пациентов с целиакией частота развития лактозной непереносимости в остром периоде может достигать 100% [91, 147, 178]. Накопление нерасщепленной лактозы в просвете кишечника сопровождается повышенным ростом условно-патогенных микроорганизмов, развитием метаболического дисбаланса с образованием большого количества органических кислот, что приводит к снижению pH интестинального содержимого, усилению перистальтики, повышенному образованию газообразного водорода, метана, углекислого газа и воды [49, 177]. Кроме того, избыточное содержание лактозы в кишечнике приводит к повышению осмотического давления, способствуя выходу воды в просвет кишки, с развитием диареи [49, 137]. Установлено, что лактазная недостаточность у

детей сопровождается нарушением всех этапов и уровней пищеварения: полостного, пристеночного, внутриклеточного, с изменением состояния мукозального иммунитета, микробиоты кишечника и дисбалансом продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [137].

Синдром мальабсорбции неизбежно приводит к недостаточному поступлению витаминов, макро- и микроэлементов в организм. Многочисленными исследованиями подтверждено наличие у пациентов с целиакией полигиповитаминоза и микронутриентной недостаточности с развитием характерных клинических проявлений [59, 180].

В критериях ESPGHAN различают три различные формы целиакии: скрытая или потенциальная форма, определяемая наличием антител в сыворотке крови; тихая форма (бессимптомная), определяемая наличием антител и атрофии ворсинок тонкого кишечника; и симптоматическая форма, определяемая наличием антител, атрофии ворсинок и клинических симптомов [158]. Большую часть недиагностированных случаев целиакии составляют атипичные и малосимптомные формы заболевания, создающие значительные сложности в диагностике и существенно ухудшающие прогноз заболевания [3]. Выявление этих форм стало возможным благодаря скрининговым серологическим исследованиям, проводимым, прежде всего, в группах риска – у близких родственников первой степени родства, у пациентов с аутоиммунными, генетическими заболеваниями и эндокринопатиями [15, 176].

Типичная форма целиакии чаще всего клинически манифестирует у детей в возрасте от 6 месяцев до 2 лет. После начала введения в рацион глютенсодержащих продуктов прикорма до появления клинических проявлений проходит, в среднем, от 4 до 12 недель, однако, под влиянием различных факторов, этот период может значительно меняться, как в большую, так и в меньшую сторону [49, 81]. Таким образом, целиакия может манифестировать практически в любом возрасте, но наиболее часто это

происходит в первом десятилетии жизни и в промежутке от 30 до 50 лет [81, 158].

Целиакия клинически манифестирует и лабораторно подтверждается далеко не всегда, поэтому недиагностированные случаи преобладают над явными в соотношении 1:5–1:13 [9, 49]. Распространенность заболевания в детской популяции достигает 1:100 – 1:250, причём скрытые формы встречаются в 6 раз чаще [49]. Среди родственников первой линии больных целиакией распространенность составляет от 17 до 20% (аутосомно-доминантный тип наследования) [50, 53, 158]. В целом, целиакия в 2 раза чаще встречается среди женщин по сравнению с мужчинами, возможно, из-за того, что необходимые HLA-гаплотипы DQ2/DQ8 чаще определяются у женщин (94% против 85%) [201].

Представления о целиакии как о редкой патологии детского возраста за последние десятилетия сильно изменились благодаря проведенным крупным эпидемиологическим исследованиям с применением современных методов диагностики [78, 101].

Частота целиакии в Европе и Северной Америке составляет в среднем около 1%, доходя до 1,5% в Великобритании и Ирландии, и даже до 2-3% в скандинавских странах [73, 74, 77, 86, 109, 115, 169, 170].

Для целиакии характерна сезонность и географическая зависимость [6, 196]. У людей, проживающих в северных широтах (Скандинавии, Великобритании, на севере США), регистрируется более высокая заболеваемость, чем в южных регионах. Это, по-видимому, связано с различиями в продолжительности и интенсивности воздействия солнечного света и, как следствие, со снижением синтеза витамина D в коже [6, 132].

Наибольшая распространенность заболевания целиакией в мире выявлена в популяции арабского населения Западной Сахары, она достигает здесь 5,6%, что почти в десять раз выше, чем в большинстве европейских стран. Такая заболеваемость целиакией здесь вполне объяснима по нескольким причинам. У жителей этого региона велика частота

распространения гаплотипов HLA-DQ2/DQ8, что, несомненно, связано с широким распространением близкородственных браков, а также непродолжительный период грудного вскармливания с ранним введением глютенсодержащих продуктов прикорма, и в целом очень высокий уровень потребления клейковины [74, 77].

В азиатских странах (Китай, Япония, Корея, Филиппины, Малайзия) целиакия встречается очень редко, в 0,3-0,5%, вследствие широкого использования в традиционном меню блюд из риса, минимальным потреблением продуктов, содержащих глютен, а также с относительно малым в популяции числом людей, имеющих генетическую предрасположенность в виде гаплотипов HLA-DQ2 [201].

В России целевые клинико-эпидемиологические исследования по распространенности целиакии не проводились. Результаты, полученные в отдельных регионах нашей страны, весьма разнятся. Наиболее вероятная частота заболевания в России может составлять 1:100-1:250 [9]. Распространенность целиакии среди детей Республики Саха (Якутия) — 1:1660 и в г. Якутске — 1:884 детского населения [31], в Иркутской области — 1:392 ребенка [1], в Томской области — 49,98 на 100 000 (1:2000), в Краснодарском крае — 7,4 на 100 000 детского населения [53].

При селективном серологическом скрининге в группах риска целиакия выявлена в Иркутской области с частотой 1:40 детей [2], в Рязани — 1:85 детей [42], в Нижегородской области, среди пациентов с заболеваниями органов пищеварения — 1:129 [38].

Истинная частота заболевания в России значительно выше, так как в большей степени в исследования включены пациенты с типичной формой заболевания, тогда как, согласно общемировым данным, больные с атипичными и скрытыми формами составляют обычно значительно большую группу [15].

Очевидно, что рост распространённости целиакии в нашей стране неизбежен в результате широкого внедрения в практику современных

высокоспецифичных серологических тестов, а также проведения скрининговых обследований среди родственников больных и пациентов с ассоциированными с целиакией заболеваниями.

1.2. Роль витамина D в патогенезе целиакии

В последнее время знания о витамине D существенно расширились. Современные учёные считают его не классическим витамином, а стероидным прогормоном, который посредством ферментативных процессов, преобразуется в биологически активные метаболиты, влияющие на различные органы и ткани опосредованно, через специфические рецепторы [6, 11].

Поступление витамина D из пищевых источников способно обеспечить лишь 10-20% потребности организма в этом веществе, в большей степени это жирная рыба (тунец, сардина, дикий лосось, угорь, хамса), икра и печень этих рыб, а также сливочное масло и яичный желток и некоторые грибы [25, 84, 111, 119]. Поступая с пищей в двенадцатиперстную кишку, молекулы витамина D, под действием желчных кислот и панкреатической липазы, образуют мицеллы, которые проникают в энтероциты путём пассивной диффузии. Внутри клеток кишечного эпителия микронутриент включается в хиломикроны, и в их составе транспортируется в лимфатические сосуды кишечника, после чего попадает в кровь [134, 135].

Кроме того, витамин D способен всасываться и без присутствия других жиров, которые бы усиливали выделение желчи. Вероятно, в мембране энтероцитов существует белок-транспортер, который обеспечивает всасывание витамина D наряду с его пассивной диффузией, чем объясняется абсорбция этого вещества из немасляных соединений [113].

Важно отметить, что в большей степени (до 90%) обеспеченность витамином D зависит от солнечного излучения [25, 138]. Организм человека может вырабатывать витамин D в коже под воздействием коротковолновых

ультрафиолетовых лучей, преобразуя природный 7-дегидрохолестерол, в витамин D_3 (холекальциферол) [11, 50, 75, 109].

Синтез витамина D напрямую зависит от количества солнечных лучей ультрафиолетового спектра, достигающих человеческой кожи. К факторам, способным повлиять на этот процесс, можно отнести степень пигментации кожи, возраст, использование солнцезащитных кремов, тип одежды, уровень загрязненности воздуха, наличие ожирения, географическую широту, сезон года [11, 55, 126, 187, 193, 194]. Возможность синтеза витамина D значительно ниже в регионах, расположенных севернее 35^0 с.ш. в период с ноября по март, и южнее 32^0 ю.ш. в период с мая по август [20, 75, 95]. Влияние солнечных лучей не может привести к токсическим концентрациям витамина D, так как происходит его трансформация в биологически инертные изомеры (люмистерол, тахистерол), и этот процесс жёстко регулируется по механизму обратной связи [21, 37, 187].

Транспортировку всех форм витамина D в организме осуществляет специфический витамин D-связывающий белок [195]. Частично витамин D поступает в жировую и мышечную ткани, где может создавать резервные тканевые депо с неопределенным сроком существования [37, 196]. Попадая в кровь, основная часть холекальциферола транспортируется в печень, где происходит его гидроксилирование с образованием кальцидиола (25(OH)D). Процесс гидроксилирования в печени является субстратзависимым и протекает очень быстро [25]. По содержанию кальцидиола, находящегося в крови в комплексе с витамин D-связывающим белком, можно судить об уровне обеспеченности организма витамином D [25, 37, 116, 149, 194, 196].

Образовавшийся в печени кальцидиол переносится витамин D-связывающим белком в почки, где, в зависимости от потребности организма, возможно два пути метаболизма. При недостаточной обеспеченности организма кальцием и фосфором, происходит гидроксилирование кальцидиола с образованием активной гормональной формы витамина D — кальцитриола ($1,25(OH)_2D$). Наиболее важная биологическая роль

кальцитриола — повышение сывороточной концентрации кальция путём стимулирования его всасывания в кишечнике, реабсорбции в почечных канальцах и мобилизации из костной ткани [84]. Синтез 1,25$(OH)_2$D в почках регулируется паратиреоидным гормоном (ПТГ). Концентрация ПТГ в крови, по механизму обратной связи, зависит как от уровня самого кальцитриола, так и от содержания кальция и фосфора в плазме крови [25, 130]. Кроме того, синтез 1,25$(OH)_2$D способны стимулировать кальцитонин, соматропный гормон, пролактин, половые гормоны (эстрогены и андрогены) и другие, а основными ингибиторами этого процесса являются кальцидиол и глюкокортикостероидные гормоны [25, 35, 37].

При нормальном или повышенном содержании кальция и фосфора в организме, в почках образуется альтернативный метаболит кальцидиола – 24,25$(OH)_2$D, усиливающий минерализацию костной ткани, ускорение заживления микропереломов и в целом повышение плотности костей [13, 33, 37].

Кальцитриол, как большинство других стероидных гормонов, оказывает своё биологическое действие после связывания со специфическими рецепторами (VDR), которые определены более чем в 40 тканях-мишенях [11, 35, 37, 149]. В ряде этих таргетных тканей, при необходимости, но в условиях достаточной обеспеченности витамином D, кальцидиол внутриклеточно может преобразовываться в кальцитриол и взаимодействовать с VDR [97].

Почти каждая клетка в организме имеет рецептор витамина D. Фактически, низкий уровень витамина D снижает способность большинства тканей выполнять нормальные физиологические функции, в результате повышается риск развития аутоиммунных, инфекционных, онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета [131, 196].

За счет влияния на VDR, кальцитриол регулирует биологические реакции организма через транскрипцию до 2000 генов (геномный механизм) и быстрые реакции внегеномного действия [119, 196].

После связывания кальцитриола с VDR, он проходит через цитоплазматическую мембрану клетки, селективно взаимодействует с регуляторными областями определённых генов, в результате чего происходит активация синтеза одних специфических белков (кальций-связывающий белок, остеокальцин, кальбиндин, остеопонтин и др.) и угнетением образования других (IL-2, IL-12 и другие провоспалительные цитокины) [11, 37].

Витамин D является одним из важнейших факторов, способных снижать избыточную провоспалительную активность в организме, тем самым регулировать выраженность процесса воспаления, наблюдаемого при аутоиммунных заболеваниях, в частности, при целиакии [185]. Витамин D_3 влияет на баланс между провоспалительной реакцией Th_1/Th_{17} и противовоспалительным ответом клеток Th_2/T-reg [116, 120, 149]. Кальцитриол снижает образование Th_1 и Th_0 путём ингибирования продукции IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, ИФН-γ и ФНО-α и стимулирует пролиферацию регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg), облегчая синтез IL-10 [6, 44, 149, 156, 185].

Кроме того, витамин D активирует Th_2-опосредованный иммунный ответ путём увеличения экспрессии цитокинов IL-4, IL-5 и IL-10, и сдерживает провоспалительный Th_{17}-опосредованный ответ за счёт ингибирования IL-6 и IL-23, подавления пролиферации Th_{17} и снижения продукции IL-17 [6, 97, 156, 185]. Кальцитриол оказывает прямое влияние на В-лимфоциты, ингибируя их дифференцировку в плазматические клетки, а также снижает продукцию ими антител [120, 181].

Таким образом, витамин D может рассматриваться как многообещающее и относительно безопасное питательное вещество для новых стратегий профилактики и дополнительного лечения заболеваний, вызванных нарушением иммунного гомеостаза [120, 181].

Витамин D влияет также на гомеостаз слизистой оболочки кишечника, усиливая способность эпителия к регенерации, сохраняя целостность, и

поддерживая проницаемость эпителиального барьера на нормальном уровне путём активации экспрессии белков, отвечающих за плотные соединения энтероцитов, включая окклюдин, клаудин, винкулин и др. [120, 156, 200].

Дефицит витамина D может возникнуть при уменьшении попадания солнечных лучей на кожу, дефицитной диете, а также заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся синдромом мальабсорбции [168, 195].

Таким образом, в патогенезе целиакии формируется порочный круг: для снижения активности аутоиммунного атрофического воспаления в слизистой оболочке тонкой кишки пациенты имеют повышенную потребность в витамине D, но возможность всасывания этого вещества в кишечнике тем меньше, чем более выражена атрофия ворсинок [108].

1.3. Показатели костного ремоделирования у пациентов с целиакией

Ремоделирование костной ткани начинается ещё внутриутробно, представляет собой непрерывную смену тесно взаимосвязанных процессов остеосинтеза и костной резорбции, не влияет на форму и размеры кости, и координируется многоуровневым нейрогуморальным механизмом [25, 39, 70, 71]. Объём костной ткани детерминирован генетически, но такие неблагоприятные воздействия, как снижение двигательной активности или недостаточное поступление остеотропных веществ (микроэлементов витамина D и белка), могут влиять на её микроархитектуру и приводить к снижению прочности [24, 39, 48, 112].

Костная ткань состоит из небольшого числа клеток – остеоцитов, остеобластов и остеокластов, расположенных в лакунах значительного по объему соединительно-тканного матрикса. Процесс ремоделирования начинается в области гибели остеоцитов в результате местного нарушения кровообращения в участке кости под действием нейроэндокринных

факторов. Гибель остеоцитов создает условия для дифференцировки моноцитов в остеокласты, которые секретируют протеолитические лизосомальные ферменты (щелочную и кислую фосфатазы, лизоцим и др.) Ферменты рассасывают участок костного матрикса, при этом в кровь попадают минералы и частицы коллагена (N- и C-концевые телопептиды) [39, 71]. В освободившееся пространство мигрируют остеобласты, которые начинают продуцировать компоненты органического межклеточного матрикса. Костный матрикс (остеоид) на 90-95% состоит из коллагена I типа, а оставшиеся 5-10% приходятся на другие белки – остеокальцин, остеопонтин (сиаловый гликопротеин) и остеонектин и другие [25, 39, 202]. По мере продукции остеоида, некоторые остеобласты остаются окружёнными толщей костного матрикса, дифференцируются и становятся остеоцитами [25].

Последующая минерализация новообразованного матрикса является ключевым моментом остеогенеза. Основную роль в этом процессе играет остеокальцин, который способен плотно связывать минеральные компоненты, полученные из крови, и образовывать комплекс с коллагеном через белок остеопонтин [48, 202].

Минерализованный матрикс в зрелой кости поддерживает правильную её структуру и обеспечивает депо микроэлементов, которые при необходимости могут высвобождаться и участвовать в метаболическом процессе [25]. Основная минеральная соль межклеточного матрикса представлена кристаллами гидроксиапатита, содержащими фосфат и гидрат кальция [25, 33, 48]. В связи с этим, недостаток кальция неблагоприятно сказывается на адекватной минерализация костной ткани, особенно у детей и подростков [24, 25].

Гормональная регуляция метаболизма костной ткани в основном осуществляется паратиреоидным гормоном (ПТГ), кальцитонином и активной формой витамина D_3 (кальцитриолом). Они оказывают влияние на фосфорно-кальциевый обмен через общие органы-мишени – почечные

канальцы, тонкий кишечник и костную ткань [22, 34]. Кальцитонин вырабатывается С-клетками щитовидной железы и усиливает минерализацию костной ткани, являясь антагонистом ПТГ.

Кальцитриол – один из основных эндокринных факторов регуляции выработки паратгормона, оказывающий прямое, по механизму обратной связи, подавляющее воздействие на его синтез и высвобождение, а также снижающий его влияние на кость [13]. ПТГ секретируется паращитовидными железами, его биологическая роль заключается в повышении уровня кальция в крови за счет усиления резорбции костной ткани через активацию остеокластов, усиления реабсорбции кальция в почках и увеличения его всасывания в тонком кишечнике. При значениях кальцидиола в крови ниже 30 нг/мл, происходит снижение всасывания кальция в кишечнике, что вызывает активацию секреции ПТГ, который является основным стимулятором синтеза $1,25(OH)_2D$ почками [44, 130].

Образовавшийся в почках кальцитриол, в комплексе с витамин D-связывающим белком, транспортируется в кишечник, где взаимодействует с VDR. Рецепторы витамина D расположены во всех отделах тонкого кишечника, но максимальное их количество находится в двенадцатиперстной кишке, здесь же регистрируется самый большой объем активного транспорта кальция [182]. Кальцитриол способствует дифференцировке незрелых энтероцитов в криптах и в основании ворсинок. В процессе миграции к вершине ворсинок, эти клетки становятся зрелыми эпителиоцитами, способными к поглощению кальция [182].

Всасывание кальция в верхних отделах тонкого кишечника основано на двух механизмах: пассивном (парацеллюлярном) и активном (трансцеллюлярном). Парацеллюлярное движение кальция регулируется плотными соединениями, представляющими собой межклеточные структуры, в которых плазматические мембраны соседних энтероцитов находятся в очень тесном контакте. В каналоподобных порах между эпителиоцитами содержатся избирательно заряженные белки – окклюдин и

семейство белков-клаудинов (около 20 видов), а также белок зонулин, отвечающий за снижение плотности межклеточных контактов эпителиальных клеток. Парацеллюлярный механизм невозможен, когда по обе стороны энтероцита концентрация кальция одинакова [182].

Трансцеллюлярный механизм транспорта кальция находится полностью под контролем кальцитриола. Проникновение ионов кальция в клетку из просвета кишки происходит через апикальные кальциевые каналы TRPV5 и TRPV6 [23, 182]. Внутри клетки кальций связывается со специфическими белками-транспортёрами – кальбиндином D9K и кальбиндином D28K [48, 182]. Вытеснение кальция из энтероцита в кровеносную систему через базальную мембрану осуществляется АТФ-зависимым кальциевым насосом с помощью белков семейств NCXs и PMCAs [182].

Кальцитриол стимулирует синтез энтероцитами ключевых протеинов, участвующих в активном транспорте кальция – TRPV5 и TRPV6, кальбиндинов, PMCAs [147, 182, 195, 196]. При недостаточной обеспеченности организма витамином D образование этих протеинов значительно снижается, тогда только 10-15% кальция из пищи всасывается в кишечнике, а при адекватном содержании $1,25(OH)_2D_3$ абсорбция кальция увеличивается до 30-40% [25, 36, 99, 147, 196]. В исследованиях показано, что величина всасывания кальция, коррелируют с уровнем кальцитриола в сыворотке и содержанием кальций-связывающего белка кальбиндина D9K, концентрация которого максимальна в двенадцатиперстной кишке по сравнению с другими сегментами тонкого кишечника [182, 195].

Адекватное количество витамина D способствует здоровью костей и снижает риск переломов, поддерживая величину паратгормона на физиологически здоровом уровне, стимулируя остеобластную активность (синтез коллагена I типа и белков костного матрикса остеокальцина и остеопонтина) и усиливая минерализацию костной ткани [11, 13, 34, 54, 195,

196]. Остеокальцин и остеопонтин необходимы для направления кальция в депо костной ткани [5, 34].

Кальций является одним из наиболее распространенных элементов в организме человека. Он необходим для функционирования многочисленных физиологических процессов, включая формирование прочности скелета, передачу нервных импульсов, свёртывание крови и секрецию гормонов. Большую часть кальция – 98–99% депонируют в себе костная ткань и зубная эмаль [13, 19, 22, 182].

Важнейшим показателем прочности костной ткани является её минеральная плотность. У детей, подростков и в юношеском возрасте костная масса постоянно увеличивается, достигая максимальных значений к 30 годам [39, 25]. При этом в детстве и пубертатном периоде аккумулируется 80 – 100% предопределённой генетически костной массы (пиковой) - наибольшей минеральной плотности костной ткани (МПКТ), детерминирующей прочность скелета на протяжении всей последующей жизни человека [24, 172].

Таким образом, максимально чувствительной к неблагоприятным воздействиям (снижению физической активности или недостаточному поступлению остеотропных веществ и витамина D) костная ткань становится в периоды интенсивного роста – в раннем возрасте и пубертатном периоде, когда процессы ремоделирования костей скелета особенно активны [26, 148]. В настоящее время широко обсуждается теория, согласно которой остеопенические состояния у детей и подростков повышают риск развития остеопороза во взрослом возрасте [22, 25].

На костное ремоделирование, помимо кальций-регулирующих, оказывают влияние и другие гормоны эндокринной системы. Гуморальная регуляция процессов минерализации и костно-хрящевого роста реализуется через основные – соматотропный гормон (СТГ), половые и, так называемые, пермиссивные гормоны – тиреоидные, кортикостероидные, инсулин [39, 48].

Гормон роста, или СТГ, считается основным гормоном, влияющим на длину тела человека [47, 119]. Действие его на процесс роста организма основано на стимуляции энхондрального окостенения и опосредовано инсулиноподобным фактором роста-I (ИФР-I). Синтез ИФР-I происходит под влиянием СТГ, в основном в печени, но возможен и в других тканях, например в скелетной мускулатуре [48]. ИФР-1 – важнейший метаболит, осуществляющий мощную индукцию остеосинтеза за счет активирования пролиферации и дифференцировки хондроцитов и остеобластов, и стимуляции продукции белков костного матрикса – коллагена I типа и остеокальцина [48]. Недостаточное содержание в крови у детей гормона роста способствует замедлению остеосинтеза и усилению процесса резорбции костной ткани, что неизбежно приводит к снижению минерализации костей и задержке роста [90].

ИФР-I обладает инсулиноподобным эффектом – увеличивает синтез белка, способствует утилизации глюкозы и подавлению липолиза [164]. Кроме того, ИФР-I способен влиять на энтероциты, активизируя процесс регенерации слизистой оболочки и восстанавливая функциональную активность кишечника, что особенно актуально у больных с целиакией [133, 164].

Нарушения метаболизма костной ткани и кальциевого гомеостаза неизбежно присутствуют в патогенезе синдрома мальабсорбции. Отмечено, что всасывание кальция у пациентов с целиакией, не получающих лечение уменьшено на 45% по сравнению со здоровыми людьми [147]. Исследования показали, что концентрация витамин D-зависимого белка кальбиндина D9k в энтероцитах пациентов с целиакией снижена на 75%, даже при отсутсвии атрофии ворсинок [147]. Самая большая концентрация кальбиндина определяется в высокодифференцированных энтероцитах, находящихся в середине и на вершине ворсинок, т.е. местах, наиболее страдающих при целиакии [141]. VDR, наоборот, в большом количестве обнаруживаются в криптах слизистой оболочки тонкой кишки, даже при имеющейся атрофии

ворсинок [141]. Таким образом, нарушенное всасывание кальция у больных с целиакией связано с потерей кальций-связывающих белков, участвующих в активном всасывании этого макроэлемента, но энтероциты остаются готовыми к взаимодействию с витамином D для активизации синтеза этих белков и усиления поглощения кальция [141].

Степень нарушения всасывания кальция и минерализация костной ткани у детей с целиакией чётко коррелируют с выраженностью гистологических изменений в слизистой оболочке тонкого кишечника [18, 19, 66, 108].

Нарушенное всасывание кальция в кишечнике пациентов с целиакией приводит к снижению содержания этого макроэлемента в крови и, стимулирует выработку ПТГ [148, 124]. В исследовании, проведенном в Италии, концентрация паратгормона в сыворотке крови была выше у детей с целиакией, чем в контрольной группе [64]. В этой ситуации речь не всегда идет об истинном гиперпаратиреозе, так как уровень паратиреоидного гормона у пациентов с целиакией может быть в среднем выше, чем у здоровых людей, но при этом не выходить за пределы нормы [143]. Истинный гиперпаратиреоз определялся у 54% больных детей, и только у 10% обследуемых в контрольной группе [64].

Паратгормон активирует гидроксилирование в почках кальцидиола, повышая концентрацию в крови кальцитриола. Увеличенный метаболизм кальцидиола снижает обеспеченность витамином D, так как при целиакии атрофированная слизистая оболочка не может обеспечить адекватное всасывание витамина D, соответствующее возросшей потребности [134]. По результатам проведенных исследований, вторичный гиперпаратиреоз был выявлен у 27-30% пациентов с целиакией, в ассоциации со снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и низкой обеспеченностью витамином D [65, 173]. Уровень ПТГ отрицательно коррелировал с минеральной плотностью костей во всех измеренных участках скелета ($p < 0,005$) [65].

Основная биологическая роль $1,25(OH)_2D$ состоит в повышении концентрации кальция в крови, в том числе путём стимуляции остеокластов и мобилизации его из депо, следовательно, при целиакии без лечения резорбция преобладает над формированием костной ткани, а МПКТ значительно снижается ($p<0,001$), вплоть до развития остеопороза [65]. Низкая минеральная плотность определяется у 75% пациентов с целиакией и может быть обнаружена в любом возрасте независимо от положительных серологических маркеров и наличия симптомов со стороны системы пищеварения [138, 144, 148]. Кроме того, высокие уровни антител к ТТГ (более 17 ЕД/мл), указывающие на целиакию, также достоверно коррелируют с более низкой МПКТ и более высокой частотой переломов [87].

Снижение скорости роста у детей с целиакией происходит параллельно с задержкой созревания костного скелета [66, 95]. Замедление темпов линейного роста закономерно приводит к снижению МПКТ [66]. По данным R. Heyman и соавт., задержка костного возраста и снижение минерализации костной ткани формируется у 59% пациентов [95].

Задержка роста у пациентов с целиакией в период постановки диагноза может быть обусловлена также сниженной восприимчивостью рецепторов к соматотропному гормону [174] и уменьшением выработки инсулиноподобного фактора роста-I – реализующего периферический ростостимулирующий эффект СТГ [49, 174]. Распространённость соматотропной недостаточности у детей с целиакией, имеющих низкий рост по некоторым данным составляет 20% [20], однако другое исследование, включившее более 7000 детей с задержкой роста, подтвердило ассоциацию целиакии с соматотропной недостаточностью только в 0,23% случаев [171].

В патофизиологии потери костной массы при целиакии определенную роль также играет процесс воспаления, как местного, так и системного, характеризующийся хроническим увеличением провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-1 и IL-6) как в слизистой оболочке тонкого кишечника, так и в сыворотке крови [63]. TNFα, IL-1 и IL-6 участвуют в активации

резорбции кости, стимулируя остеокластогенез [121, 157]. У пациентов с целиакией, не получающих лечение, уровень сывороточного IL-6 обратно пропорционально коррелируют с МПКТ и прямо с уровнями ПТГ и маркеров резорбции кости [63]. В исследовании Taranta и соавт., было продемонстрировано существование сложного дисбаланса цитокинов, влияющих на активность как остеокластов (увеличилась в 40 раз), так и остеобластов (увеличилась только в 2,7 раза) у пациентов с целиакией, не получающих БГД [122]. Кроме того, выявлено увеличение числа остеокластов и повышение уровня IL-6, вместе со снижением IL-12 и IL-18 (цитокинов, демонстрирующих ингибирующее действие in vitro на остеокластогенез и активность остеокластов) [122].

Закономерным итогом развивающихся в патогенезе целиакии проявлений мальабсорбции и гормонально-метаболических сдвигов является снижение минеральной плотности и прочности костей, что повышает верятность переломов при минимальной травме [19, 33, 49, 64, 145].

Действительно, в метаанализе нескольких проспективных исследований целиакия была связана с увеличением риска любого перелома на 30% (доверительный интервал 95% (ДИ) 1,14–1,50), а риск перелома бедра был выше на 69% (95% ДИ: 1,10–2,59) [75]. В другом исследовании вероятность развития переломов у больных с целиакией определена на 43% выше (ОР=1,43, ДИ 1,15–1,78, $p<0,00001$), чем у здоровых людей [33, 166]. Рост частоты переломов периферического скелета (ОР 5,2, 95% ДИ 2,8–9,8) по сравнению со здоровыми людьми, подтвердило исследование среди 148 пациентов с целиакией из Аргентины [165]. В Англии, среди 4732 больных целиакией и 23620 человек из контрольной группы, было проведено популяционное исследование, которое показало увеличение рисков для любых переломов в 1,3 раза (95% ДИ 1,16–1,46) [105]. Другое английское исследование, на 244 пациентах с целиакией, дало соотношение шансов 1,05 (95% ДИ 0,68-1,62), причем самым распространенным участком перелома было предплечье или запястье [104].

Крупное швецкое популяционное исследование, включившее в себя 13000 больных с целиакией и 65000 человек из контрольной группы, показало отношение рисков 2,1 (95% ДИ 1,8–2,4) для переломов бедра и 1,4 (95% ДИ 1,3–1,5) для любых переломов; этим же исследованием у детей получен коэффициент риска 2,6 (95% ДИ 1,1–6,2) для переломов бедра и 1,1 (95% ДИ 1,0–1,2) для любых переломов [185]. По результатам проведенного в США ретроспективного исследования, коэффициент риска составил до постановки диагноза 2,0 (95% ДИ 1,0–3,9) для любых переломов и 8,0 (95% ДИ 0,9 – 72) для остеопоротических переломов, а после установления диагноза – 2,5 (95% ДИ 1,1–5,6) для любых переломов и 1,5 (95% ДИ 0,4–5,3) для остеопоротических переломов [142]. Анализ историй болезни 265 пациентов с целиакией в Аргентине выявил повышение частоты переломов периферического скелета до установления диагноза (отношение риска 1,78, 95% ДИ 1,23–2,56) по сравнению с контрольной группой, частота переломов после установления диагноза была сопоставима с частотой в группе контроля – ОР=1,28 (95% ДИ 0,74 – 2,21) [79].

Показано, что уровень 25(OH)D у имеющих переломы пациентов с целиакией значительно ниже ($p<0,0001$), чем в контрольной группе [79].

Дети с целиакией относятся к группе высокого риска по задержке роста и снижению минеральной плотности костной ткани, что характерно также для атипичных, бессимптомных форм заболевания [18, 19, 66]. Более того, пациенты с бессимптомными и атипичными формами имеют, вследствие отсутствия адекватной терапии, значительно более низкую минеральную плотность костной ткани, а значит выше риск остеопороза и патологических переломов, чем больные с яркой клинической картиной [68, 135].

Для лабораторной диагностики процессов ремоделирования костной ткани в настоящее время существуют биохимические маркёры, характеризующие активность образования и резорбции кости. В качестве специфического критерия остеосинтеза чаще всего используется остеокальцин – главный неколлагеновый белок, который продуцируется

активными остеобластами [25, 34, 39, 202]. Сывороточная концентрация остеокальцина прямо коррелирует с линейными размерами тела, наибольший его уровень на единицу длины тела показывают дети до трёх лет [32].

В качестве биохимического маркёра резорбции костной ткани используются продукты деградации коллагена I типа – N- и C-терминальные телопептиды, которые после отщепления от молекулы коллагена, не подвергаясь дальнейшему метаболизму, попадают в кровоток, а затем в мочу, где и могут быть выявлены лабораторно [39, 47].

В норме в детском возрасте процессы формирования и резорбции кости в целом сбалансированы, но с относительным преобладанием остеосинтеза, что подтверждается сильной прямой корреляцией между уровнем остеокальцина и C-терминальных телопептидов. В возрасте 7-10 и 14-16 лет регистрируется небольшой спад активности остеобластов и наблюдается своего рода равновесие основных процессов костного оборота, что клинически подтверждается относительным замедлением скорости линейного роста в эти возрастные периоды [7].

Влияние пола на биохимические показатели костного ремоделирования существенно проявляется в пубертатном периоде. У мальчиков-подростков более позднее начало периода полового созревания и более длительное его протекание биохимически согласуется с тем, что увеличение абсолютного уровня показателей костного обмена происходит на 1-2 года позднее, чем у девочек, и сохраняется в плазме дольше. МПКТ у мальчиков во всех возрастных группах выше, чем у девочек [47, 172].

У больных с целиакией в периоде верификации диагноза выявлено преобладание костной резорбции над активностью остеобластов: N-терминальные телопептиды превышали, а содержание остеокальцина было снижено, по сравнению с контрольной группой [58, 122].

Изменение уровня биохимических показателей костного оборота и гормональный дисбаланс происходит задолго до появления структурных изменений в самой кости [39, 47, 61]. Таким образом, определение

показателей костного метаболизма и уровня гормонов-регуляторов, одновременно с выявлением дефицита остеотропных нутриентов, может быть использовано для ранней диагностики процессов формирования и резорбции кости [39, 61], а также мониторинга результативности профилактики и лечения остеопении у детей с целиакией.

1.4. Показатели активности лактазы у пациентов с целиакией

Пациенты с целиакией очень часто страдают от клинических проявлений недостаточной активности дисахаридаз и, в первую очередь, лактазы, поэтому употребляют меньше молочных продуктов. В результате закономерно снижается поступление в организм кальция, развивается гипокальциемия, повышается активность ПТГ, что в итоге приводит к снижению МПКТ [134].

Сбалансированный рацион питания очень важен для процесса ремоделирования и минерализации кости. С точки зрения физиологии, наилучшая абсорбция кальция происходит при соотношении фосфора и кальция в питании 1:1 для взрослых и 1:1,5 и более для детей. В норме от 80% до 90% кальция организм ребёнка получает с цельным коровьим молоком и молочными продуктами (в 1 л молока содержится 1200 мг элементарного кальция и фосфор в соотношении 1:1), а лактоза и белки улучшают всасывание кальция и других минеральных веществ из пищи. Кроме того, белки, содержащиеся в молоке, имеют высокую биологическую ценность, что очень важно для процесса ремоделирования костной ткани (синтеза межклеточного матрикса) [12, 134, 178].

Таким образом, молоко само по себе является тем продуктом, с помощью которого можно проводить профилактику остеопении на ранних этапах, а при обогащении его витамином D этот эффект еще более усиливается [55], что особенно важно при целиакии. Но возможность применения этого ключевого источника кальция у пациентов с целиакией

резко ограничена вследствие повышенного риска лактозной непереносимости [124].

Величина гиполактазии при целиакии находится в прямой зависимости от выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тонкой кишки [177]. В периоде постановки диагноза, при тяжелом и умеренном поражении кишечника (стадия 3 по Marsh), гиполактазия подтверждена у 70% больных, а при минимальных изменениях слизистой оболочки (стадия 0-1 по Marsh), секреция лактазы снижается в 37% случаев [94]. По результатам другого исследования [92], у детей с минимальным повреждением ворсинок (стадия 1-2 по Marsh) частота лактазной недостаточности в 4,5 раза выше, чем в контрольной группе (p=0,004). В исследовании, проведенном в Италии, у 24% пациентов, госпитализированных по поводу клинических признаков непереносимости лактозы, были выявлены положительные антитела к целиакии. Гистологические образцы этих пациентов показали атрофию ворсинок по Marsh типа 3A у 53,8%, Marsh 3B - у 38,4% и с типом Marsh 3C - у 7,6% пациентов [117]. В Польском исследовании среди детей с синдромом мальабсорбции уровень лактазы был снижен в 52,5% случаев [152].

Длительное соблюдение строгой безглютеновой диеты, способствует восстановлению морфологии слизистой оболочки у большей части пациентов с целиакией, а параллельно с этим повышается активность дисахаридаз [1, 45, 72]. В итальянском исследовании, в 6,7% случаев лактозная непереносимость купировалась после 6 месяцев БГД, и у 64,2% пациентов - через 12 месяцев [159].

Однако у части больных, строго соблюдающих БГД, непереносимость лактозы сохраняется и может быть одной из причин длительно не купирующихся кишечных симптомов [167]. В исследовании Ахмадуллиной О.В. и соавт. (2017), среди пациентов с целиакией, длительно соблюдавших строгую БГД, у 83,3% определена лактазная недостаточность. Кроме того, непереносимость лактозы в 78,9% случаев выявлена среди больных, имевших нормальное гистологическое строение СОТК [45].

Таким образом, гиполактазия, достаточно распространенная при целиакии, вынуждает пациентов ограничивать или даже совсем отказываться от употребления молочных продуктов, что сопровождается значительным снижением поступления кальция с последующей активацией гормональных механизмов поддержания фосфорно-кальциевого гомеостаза [14].

1.5. Влияние безглютеновой диеты на состояние костного метаболизма у детей и подростков с целиакией

Пожизненное соблюдение строгой безглютеновой диеты (БГД), с полным исключением продуктов, содержащих пшеницу, рожь, овес и ячмень, является на сегодняшний день единственным решением проблемы терапии непереносимости глютена [28, 135, 198, 146, 150]. Строгое соблюдение элиминационной диеты купирует основные клинические проявления целиакии и позволяет свести к минимуму риск развития осложнений [3, 4, 81, 146].

Диета играет очень важную роль в правильной минерализации кости, но БГД является дефицитной по многим витаминам, макро- и микроэлементам, в том числе и остеотропным – кальцию, цинку, фосфору, железу и другим [30, 163]. До настоящего времени сведения об обратимости костных изменений при целиакии только на фоне соблюдения БГД очень противоречивы. С одной стороны, есть исследования, которые показывают, что у пациентов с выраженной атрофией ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки, несмотря соблюдение БГД и при отсутствии симптомов, имеется высокий риск остеопороза [135]. У взрослых пациентов многими исследованиями продемонстрированы более высокие уровни МПКТ, а также меньшая распространенность изменений показателей костного и минерального метаболизма у соблюдающих диету, но все же результаты не доходят до нормальных показателей здоровых добровольцев [63, 68, 138, 143]. Улучшение МПКТ на фоне лечения может занять от двух до пяти лет

после выздоровления слизистой [47, 76, 138, 145]. Риск переломов после первого года диетотерапии у взрослых пациентов практически уравнивается с общепопуляционным, но параметры костной ткани, измеренные с помощью денситометрии, не приходят к норме даже при длительном наблюдении [68, 100, 160]. Показано, что МПКТ у пациентов, находящихся на строгой БГД значительно выше, чем у пациентов с нестрогим соблюдением ($p = 0,005$), и число пациентов с низкой МПКТ значительно больше в группе, не строго комплаентных пациентов (71% по сравнению с 38%, $p = 0,03$) [67].

У детей с целиакией, находящихся на длительной аглиадиновой диете, сохраняются физиологические закономерности накопления минерала и процессов ремоделирования в костной ткани [19, 95, 148]. Достоверно известно, что значимое влияние на показатель МПКТ оказывает возраст при постановке диагноза ($p<0,002$, обратная корреляция), и продолжительность диеты без глютена ($p<0,008$, прямая корреляция) [145]. У пациентов, соблюдающих диету менее 12 месяцев, минеральная плотность костной ткани значительно ниже, чем у тех, кто находится на БГД более чем 24 месяца [62]. Дети, строго соблюдающие БГД более 1 года, имеют нормальную минеральную плотность костной ткани, в то время как погрешности в диете и поздняя диагностика целиакии приводят к снижению этого показателя [19, 40, 135, 145]. Показано, что 93% детей, которые начали лечение в возрасте до 4 лет, достигают нормальных значений МПКТ в позвоночнике, по сравнению с 50% тех, кто были старше на момент постановки диагноза и начала соблюдения БГД, и нужно от 6 месяцев до 1,5 лет соблюдения БГД для восстановления костной массы [69]. Таким образом, у детей с целиакией при установлении диагноза и начале соблюдения строгой БГД до периода полового созревания, костные изменения, скорее всего, нормализуются в результате восстановления поврежденной слизистой оболочки кишечника, что даст возможность достижения необходимого пикового уровня костной массы [47, 134, 135].

Таким образом, рутинное исследование МПКТ у детей не является необходимым [148]. Аномалии минерализации костей могут возникать у пациентов с дефицитом роста, тяжелой мальабсорбцией, поздней диагностикой целиакии или имеющихся клинических признаках патологии костей, включая оссалгии, рахит, тетанию или переломы при минимальной травме. В таких случаях определение МПКТ оправдано при постановке диагноза. При обнаружении патологии, следует проводить последовательное наблюдение каждые 1-2 года до нормализации МПКТ. Это особенно важно для подростков, у которых выздоровление может быть медленнее, а соблюдение режима БГД более проблематичным [148].

В исследовании пациентов с целиакией, в течение 3 лет соблюдавших аглиадиновую диету, МПКТ оставалась низкой только у лиц, имевших вторичный гиперпаратиреоз до начала соблюдения БГД, тогда как пациенты с нормальным уровнем ПТГ до введения диетотерапии восстановили МПКТ полностью [173]. Другое исследование, проведенное среди детей с целиакией, соблюдавших БГД не менее 2 лет, показало, что пациенты с нормальным статусом витамина D имели значительно более высокие показатели МПКТ по сравнению с детьми с низкой обеспеченностью холекальциферолом [62].

При изучении показателей ремоделирования костной ткани у пациентов, получающих в качестве терапии только БГД, определяется положительная динамика [66, 148]. В исследовании Zanchi и соавт. [64], концентрация в сыворотке крови ПТГ нормализуется после шести месяцев соблюдения БГД. У детей с целиакией, соблюдающих БГД, отмечается рост уровня остеокальцина [63], абсолютные значения могут быть даже более высокими, чем у практически здоровых детей [18]. Уровень маркёров костной резорбции, N- и C-терминальных телопептидов, в крови у детей с целиакией, находящихся на строгой БГД, достоверно ниже, чем у здоровых [18].

Исследования цитокинов показали, что концентрация IL-6 у пациентов, соблюдающих БГД, была меньше, по сравнению с острым периодом, как и высокие уровни антагонистов рецепторов IL-1β, IL-6 и IL-1 у пациентов с целиакией снижались на фоне аглиадиновой диеты [63, 122].

В первые 6 месяцев от постановки диагноза и начала соблюдения БГД у детей повышается чувствительность к СТГ и уровень ИФР-I, что клинически обычно проявляется значительным увеличением роста ребенка догоняющего характера [153, 174].

1.6. Современные взгляды на сапплементацию рациона пациентов с целиакией витамином D и кальцием

Важным фактором в профилактике остеопороза и снижении воспаления при целиакии является адекватное содержание витамина D в крови. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции» определяет тяжёлый дефицит витамина D, когда 25(OH)D < 10 нг/мл (менее 25 нмоль/л), дефицитное состояние диагностируется при уровне 25(OH)D в диапазоне 10–20 нг/мл (25–50 нмоль/л), недостаточность витамина D регистрируется, если концентрация 25(OH)D 21–29 нг/мл (51–75 нмоль/л), а содержание в сыворотке крови 25(OH)D > 30 нг/мл (более 75 нмоль/л) считается достаточным. При концентрации кальцидиола более 100 нг/мл (более 250 нмоль/л) возможно проявление токсических эффектов, а абсолютно токсинным считается уровень 25(OH)D выше 200 нг/мл (более 500 нмоль/л) [27].

Предпочтительным диапазоном является уровень кальцидиола 40 – 60 нг/мл, а по данным Kimball, даже до 100 нг/мл [84, 131, 196]. Токсических эффектов витамина D не происходит при уровне 25(OH)D ниже 100 – 150 нг/мл, а по некоторым данным, даже до 250 – 300 нг/мл [111, 131, 194, 196].

Считается, что уровень 30 нг/мл (50-60 нмоль/л) в сыворотке крови достаточен для проявления классических эффектов витамина D на гомеостаз скелета, т.е. для поддержания нормальной минеральной плотности костной ткани как маркера здоровья костной ткани [116, 196]. Для наиболее полноценного проявления некальциемических эффектов витамина D, уровень 25(OH)D в сыворотке крови должен быть выше 30 нг/мл (75 нмоль/л) [116, 120, 188].

Для достижения этого показателя, кроме разумного пребывания на солнце, которое обеспечивает самый важный физиологический механизм получения витамина D, а также включения в рацион питания продуктов, богатых витамином D, большинству людей в мире необходим дополнительный прием этого вещества [84, 193, 120, 189]. Высокие показатели недостаточной обеспеченности витамином D здоровых людей, как взрослых, так и детей, были получены в крупномасштабных исследованиях во всех концах света: в США [110], Канаде [56, 193], Южной Америке [151], Европе [183, 189, 192], Австралии [155], Ближнем Востоке [57, 118, 154, 184], Азии [106, 162] и Африке [191]. Даже в странах с высокой естественной инсоляцией у 30-80 % жителей наблюдается низкая обеспеченность витамином D [106, 118, 154, 184, 191, 192].

Проведенное в России многоцентровое исследование «Родничок» выявило крайне низкую обеспеченность витамином D детей раннего возраста. Недостаточное содержание или дефицит кальцидиола наблюдался у 58,3% детей до года, у 45% детей второго года и у 62% детей третьего года жизни [29, 52].

Среди пациентов с целиакией от 20% до 60% имеют уровни кальцидиола менее 30 нг/мл [65, 190].

Рекомендуемое потребление витамина D составляет 10-25 мкг (400-1000 МЕ) ежедневно для людей с низким уровнем риска в возрасте до 50 лет, без сопутствующих заболеваний и 20-50 мкг (800-2000 МЕ) для людей с повышенным риском и пожилого возраста с возможностью рассмотрения

более высоких доз [179]. Scott и соавт. считают 800 МЕ в день витамина D + 200-1000 мг в день кальция ежедневно постоянно дозой безопасной без мониторинга, больше того, общее потребление кальция (включая диетический) должно быть обеспечено не менее 1500 мг в сутки [161]. По Hanley и соавт. – доза 2000 МЕ в сутки витамина D абсолютно безопасна в любом возрасте и нет необходимости контролировать кальций в сыворотке и моче или функцию почек в этом случае, также нет достоверного подтверждения отрицательного воздействия поступления до 5000 МЕ в сутки, но эта доза должна вводиться под контролем врача [186].

Эндокринологическое общество США для профилактики дефицита витамина D считает необходимым детям первого года жизни ежедневно дополнительно получать 400-1000 МЕ (до 2000 МЕ безопасно), детям и подросткам в возрасте от 1 до 18 лет – 600-1000 МЕ в день (до 4000 МЕ безопасно), а взрослым старше 18 лет – 1500-2000 МЕ ежедневно (до 10000 МЕ безопасно) [99]. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции» для ежедневного приема в качестве профилактических доз витамина D рекомендует следующие: детям в возрасте до 4 месяцев — 500 МЕ/сут, в возрасте от 4 месяцев до 4 лет — 1000 МЕ/сут, с 4 до 10 лет — 1500 МЕ/сут, в 10-16 лет — 2000 МЕ/сут [27].

Поскольку солнечный свет может обеспечить взрослого человека витамином D в количестве, эквивалентном ежедневному потреблению в 10 000–15 000 МЕ в день, эта доза считается физиологически безопасной [131]. Однако, хотя никаких побочных эффектов при длительном дополнительном приеме до 10000 МЕ витамина D в сутки не наблюдалось [131], Институт Медицины США и Европейское общество по безопасности пищевых продуктов считают более предпочтительным верхний предел в 4000 МЕ в день [181].

Показано, что в 2-3 раза более высокие дозы витамина D, чем здоровым, необходимо получать людям с ожирением, пожилым, с синдромом

мальабсорбции и пациентам, принимающим глюкокортикоиды [6, 56, 131]. Это предположение подтверждает исследование Muzzo и соавт., которые показали, что после 24 месяцев приема 1000 мг кальция и 400 МЕ витамина D в день минерализация костной ткани у детей и подростков с целиакией увеличивалась, однако она не достигла сопоставимых по полу и возрасту значений контрольной группы [96].

Holick и соавт. рекомендуют пациентам из групп риска принимать 6000-10000 МЕ ежедневно до достижения концентрации кальцидиола более 30 нг/мл, а затем 3000-6000 МЕ в сутки в качестве поддерживающей дозы [99].

Таким образом, дети с целиакией являются группой риска по развитию дефицита кальция, витамина D и, вследствие этого, активизации костной резорбции и остеомаляции [40, 124]. Мониторинг уровня биохимических маркеров ремоделирования костной ткани (ОСК, С-концевые телопептиды) и гормонов-регуляторов (ПТГ, витамин D) у пациентов с целиакией позволяет диагностировать и проводить профилактику остеопении на ранних этапах. Своевременная диагностика и перевод ребенка с целиакией на строгую БГД даст ему возможность накопить оптимальный пиковый уровень костной массы и предотвратить тем самым патологические переломы во взрослом возрасте.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. Дети и подростки, включенные в исследование, являлись пациентами или наблюдались амбулаторно в ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя в период с 2015 по 2019 годы.

Пациентам, жителям города Ставрополя, районов Ставропольского края, а также ближайших регионов, прилегающих к нему, амбулаторное обследование проводилось в Центре детской гастроэнтерологии, а стационарное – на базе краевого детского гастроэнтерологического отделения ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя. Всем пациентам, включенным в исследование, диагноз «целиакия» устанавливался во время стационарного обследования, в соответствии с клинико-лабораторными и морфологическими критериями ESPGHAN (1990, 2012).

Клиническое обследование, включающее антропометрию, проводилось при первичном обращении, а лабораторно-инструментальные исследования, такие как взятие крови и биоптатов слизистой оболочки тонкого кишечника – в течение первой недели после обращения.

Лабораторное обследование пациентов проводилось на базе клинической лаборатории ГБУЗ СК «Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», клинико-лабораторной службы АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», лаборатории индикации особо опасных инфекций отдела диагностики инфекционных болезней ФКУЗ «Ставропольский НИПЧИ» Роспотребнадзора.

Морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки тонкого кишечника проводилось на базе патологоанатомического отделения

ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Ставрополя.

2.1. Этическая экспертиза

Все этапы исследования соответствуют международным этическим нормам и законодательству РФ. Протокол проводимого исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. Перед обследованием у законных представителей каждого пациента было получено письменное добровольное информированное согласие на проведение медицинских манипуляций.

2.2. Клинико-анамнестические методы обследования детей

Учитывая поставленные цель и задачи, на каждого пациента была заведена регистрационная карта (приложение 1), включающая анкетную и контактную информацию о пациентах, клинико-анамнестические данные (массу и рост ребенка при рождении, параметры физического и психомоторного развития в дальнейшем, характер вскармливания на первом году жизни, сроки введения прикорма, возраст манифестации заболевания, возраст верификации диагноза, клинические проявления), данные объективного обследования и показатели физического развития, результаты лабораторно-инструментальных методов исследования.

Анамнестические сведения были получены путем опроса родителей детей с целиакией, а также анализа историй развития, карт диспансерного наблюдения в Центре детской гастроэнтерологии и стационарных медицинских карт пациентов гастроэнтерологического отделения ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя.

В анамнезе изучались антропометрические данные при рождении, характер вскармливания на первом году жизни, сроки введения прикорма, возраст манифестации заболевания, длительность латентного периода, возраст верификации диагноза, клинические проявления, а также данные объективного обследования, показатели физического развития и результаты лабораторно-инструментальных методов исследования на момент постановки диагноза, данные о наличии переломов костей.

Антропометрия проводилась всем пациентам и включала определение длины и массы тела, окружности головы и груди с использованием стандартного инструментария (медицинский ростомер, медицинские весы, сантиметровая лента). Анализ полученных данных о физическом развитии пациентов с целиакией проводился с помощью центильных таблиц, а также с использованием компьютерной программы ВОЗ AnthroPlus [192].

Рассчитывалось отклонение длины тела относительно возраста (SDS длины тела), а также массы тела относительно длины тела (SDS массы тела) и SDS ИМТ. При оценке длины тела данные в пределах ± 1,0 SDS расценивались как вариант нормы, колебания от -1,0 SDS до -2,0 SDS – как задержка роста ниже среднего, а при отставании длины тела на 2,0 SDS и более – как «низкорослость» [46].

Дефицит массы тела рассчитывался в процентах от долженствующей массы, соответствующей росту. При I степени отклонение составляет 10-20%, при II степени – 20-30%, при III степени – более 30% [46].

2.3. Характеристика обследованных больных, формирование групп детей с целью анализа полученных данных

В исследование включён 151 ребёнок с диагнозом «целиакия» в возрасте от 9 месяцев до 18 лет (средний возраст 8,1 ± 0,4 лет, Me = 7,6 [4,0-11,0] лет), среди которых 84 (55,6%) девочки и 67 (44,4%) мальчиков. Детей

до 3-х лет было – 16 (10,6%), от 3 до 6 лет – 47 (31,1%), от 7 до 10 лет – 43 (28,5%), от 11 до 18 лет – 45 (29,8%) человек.

Средний срок введения глютена в рацион составил 5,8±0,3 мес. Средняя длительность заболевания от момента появления жалоб до постановки диагноза – 2,8±0,2 года, а средний возраст верификации целиакии – 4,5±0,3 года.

Пациенты разделены на три основные группы в зависимости от стадии заболевания и комплаентности к БГД. В остром периоде целиакии обследованы 57 (37,7%) детей, 69 (45,7%) пациентов, соблюдающих строгую БГД, (продолжительность диеты в среднем 5,6±0,8 лет), и 25 (16,6%) больных, не придерживающихся диеты (в среднем 3,9±0,9 лет).

Кроме того, в соответствии с задачами исследования, в зависимости от наличия или отсутствия переломов в анамнезе, все пациенты разделены на две группы. Первую группу составил 21 (13,9%) ребёнок, имевший в анамнезе переломы, во вторую вошли 130 (86,1%) пациентов с целиакией, не имевших переломов в течение жизни.

В первой группе было 14 (66,7%) мальчиков и 7 (33,3%) девочек, из них 7 (33,3%) обследованы в остром периоде заболевания, 11 (52,4%) детей, соблюдающих БГД и 3 (14,3%) пациента, не придерживающихся БГД.

Вторую группу составили 53 (40,8%) мальчика и 77 (59,2%) девочек, из них 50 (38,5%) обследованы в остром периоде заболевания, 58 (44,6%) детей, соблюдающих БГД (продолжительность диеты в среднем 6,0±0,8 лет) и 22 (16,9%) пациента, не придерживающихся БГД (в среднем 4,1±0,7 лет).

Результаты обеспеченности витамином D и уровень биохимическиех маркёров метаболизма костной ткани пациентов с целиакией сравнивались с показателями контрольной группы, которую составили 32 здоровых ребёнка в возрасте от 2 до 12 лет (средний возраст 8,1±0,4 лет, Me=8,0 [6,7-9,6] лет), среди которых 14 (43,7%) мальчиков и 18 (56,3%) девочек. Детей до 3-х лет было – 1 (3,1%), от 3 до 6 лет – 9 (28,1%), от 7 до 11 лет – 18 (56,3%), от 12 до 18 лет – 4 (12,5%) человек.

На момент обследования дети контрольной группы не имели задержки физического развития и каких-либо острых или хронических заболеваний.

2.4 Лабораторно-инструментальные методы диагностики целиакии

Европейским обществом детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутриции (ESPGHAN) в 2012 году приняты международные критерии, которые на современном этапе являются основополагающими для диагностики целиакии. Они включают в себя серологические показатели, морфологическое исследование слизистой оболочки тонкого кишечника и обнаружение у пациентов генетических маркёров заболевания.

Всем пациентам проводились общеклинические исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, копрологическое исследование), биохимическое исследование крови – определение общего белка, белковых фракций, щелочной фосфатазы, общего кальция, неорганического фосфора.

Методы серологической диагностики целиакии включали выявление в крови пациентов антител к тканевой трансглутаминазе (анти-ТТГ) классов IgA и IgG, антител к эндомизию (АЭМ) классов IgA и IgG, кроме этого до 2017 года в качестве одного из серологических маркеров определялись антиглиадиновые антитела (АГА) классов IgA и IgG.

Антитела к тканевой трансглутаминазе (IgA и IgG) определяли методом ИФА с помощью наборов «Euroimmune» (Германия), с фиксированной на плашках человеческой тканевой трансглутаминазой. Связанные антитела обнаруживаются при помощи конъюгата (кроличьих антител к IgG или IgA человека, меченных ферментом – пероксидазой хрена), который обусловливает появление свечения при добавлении субстрата (тетраметилбензидин – ТМВ), регистрируемое фотометрически.

Антитела к эндомизию (IgA и IgG) определяли методом непрямой иммунофлюоресценции, с помощью набора «IMMCO Diagnostics» (США) и люминесцентного микроскопа «Olympus CH 30» на препаратах

гладкомышечной ткани приматов. Связавшиеся с субстратом антитела выявляют с помощью конъюгата – меченными флуоресцентной меткой антителами к иммуноглобулинам человека. Результат реакции наблюдают с помощью флуоресцентного микроскопа, оборудованного соответствующими фильтрами.

Антитела к глиадину (IgA и IgG) определяли с помощью иммуноферментного твердофазного анализа ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), основанном на связывании антигена к глиадину, зафиксированного на лунках тест-планшета, со специфическими антителами, при наличии их в исследуемой сыворотке, с образованием комплекса антиген-антитело.

К возникшему комплексу присоединяются иммуноглобулины, содержащие ферментную метку, после чего отмечается цветная реакция, интенсивность которой зависит от количества связанных в комплексы сывороточных антител.

Морфологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки включало в себя проведение фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) с прицельной биопсией, на базе ГБУЗ СК «ГДКБ им. Филиппского» г. Ставрополя. Эндоскопическое исследование всем детям проводилось утром, натощак, эндоскопом «Olympus» (Япония), фрагмент слизистой оболочки брали из дистального отдела двенадцатиперстной кишки и/или проксимального отдела тощей кишки.

Гистологические препараты исследовались патоморфологами ГБУЗ СК «ГКБ СМП» г. Ставрополя для выявления степени повреждения СОТК в соответствии с классификацией Marsh-Oberhuber (1999), дополненной Corrazza-Villanacci (2005) [141].

Активность лактазы определялась качественно в биоптатах СОТК с помощью экспресс-тестов «BIOHIT» (Германия) при проведении ФЭГДС. Биоптат забирается со слизистой верхней части тонкого кишечника и исследуется немедленно. Изменение цвета тестовой жидкости через 20 минут

указывает на наличие или отсутствие фермента лактазы в биоптате. Фермент лактаза в биоптате расщепляет лактозу (молочный сахар) в тестовом буфере, в результате происходит окрашивание в синий цвет. Если цвет не изменяется или изменяется незначительно, то это указывает на наличие непереносимости лактозы.

Содержание активной лактазы в биоптате можно интерпретировать с помощью цветовой таблицы, приведенной на этикетке. Реакция положительная (тяжёлая гиполактазия) – окрашивания нет, среднеположительная (умеренная гиполактазия) – небольшое окрашивание, отрицательная (нормолактазия) – насыщенное сине-голубое окрашивание.

При выявлении у пациентов задержки роста более чем на 1,0 SDS от возрастной нормы, проводилось определение костного (биологического) возраста, по рентгенограммам кистей рук и лучезапястных суставов.

Генетическое обследование пациентов (HLA-типирование) для обнаружения аллелей предрасположенности к целиакии DQ2/DQ8 проводилось в лаборатории «Хема-Медика» (г. Москва) и «Лаборатории Гемотест».

2.5 Лабораторно-инструментальные методы оценки состояния костной ткани

Анализ показателей фосфорно-кальциевого обмена включал определение общего кальция (норма – 2,2–2,7 ммоль/л), неорганического фосфора (нормальное значение для детей до 12 лет – 1,45–1,78 ммоль/л, старше 12 лет – 0,87–1,45 ммоль/л) и щелочной фосфатазы (ЩФ) у детей, норма которой до 10 лет составляет 142–335 Ед/л, в 10-13 лет – 129–417 Ед/л, у мальчиков-подростков – 116–468 Ед/л, у девочек старше 13 лет – 57–254 Ед/л.

Всем обследованным пациентам проведено определение в сыворотке крови регуляторов фосфатно-кальциевого обмена – кальцидиола (25(OH)D) и

паратиреоидного гормона (ПТГ), а также показателей костного ремоделирования – ОСК и С-концевых телопептидов (С-КТП) иммуноферментным методом на анализаторе Liason DiaSorin Pleutschland GmbH (Германия).

Кальцидиол определяли методом ИФА с помощью наборов «Euroimmun» ELISA (Германия), с фиксированными на лунках тест-планшета моноклональными антителами к кальцидиолу. Связанные комплексы антиген-антитело обнаруживаются при помощи конъюгата (содержит меченый фермент – пероксидазу), который обуславливает появление свечения при добавлении субстрата (TMB), регистрируемое фотометрически.

У пациентов, включенных в исследование, оценку результатов проводили в соответствии с рекомендациями Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции»: дефицит витамина D констатируется при уровне 25(OH)D_3 менее 20 нг/мл; недостаточность витамина D – 20–29 нг/мл; нормальное содержание витамина D – 30–100 нг/мл.

Концентрация кальцидиола ниже 10 нг/мл интерпретируется как тяжёлый дефицит, а уровень более 100 нг/мл расценивают как избыток витамина D в организме.

Паратиреоидный гормон определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов «DIAsource» (Бельгия), с нанесенными на лунках тест-планшета поликлональными антителами. Связавшийся в комплексы с антителами ПТГ обнаруживается при помощи конъюгата (мышиных антител к ПТГ, меченных пероксидазой хрена). При добавлении субстрата (TMB), регистрируется хромогенная реакция, результаты её определяются путем измерения оптической плотности, которая пропорциональна концентрации ПТГ в сыворотке крови пациента. Нормальным считается уровень ПТГ в крови в пределах от 10 до 70 пг/мл.

Остеокальцин определяли методом ИФА с помощью наборов «IDS» (Великобритания), с нанесенными на лунках тест-планшета высокоспецифичными моноклональными антителами к остеокальцину человека. Связанные комплексы антиген-антитело обнаруживаются при помощи конъюгата (содержит меченый фермент – пероксидазу), который, при добавлении субстрата (TMB), обусловливает появление свечения, регистрируемое фотометрически.

Определение С-концевых телопептидов коллагена I типа проводили методом ИФА с помощью наборов «Cloud-Clone corporation» (США), с фиксированными на лунках тест-планшета специфичными моноклональными антителами к С-концевым телопептидам коллагена I типа человека. Связавшиеся в комплексы с антителами антигены обнаруживаются при помощи конъюгата (содержит меченый фермент – пероксидазу хрена), который, при добавлении субстрата (TMB), обусловливает появление свечения.

Исследование состояния костной минерализации проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрии) в отделении лучевой диагностики Ставропольского краевого клинического консультативно-диагностического центра (СККК ДЦ) на цифровом денситометре «Discovery-Wi» («HOLOGIC», США). Основным показателем прочности костной ткани у детей является Z-критерий [148].

Показатель Z-score рассматривается как величина стандартного отклонения фактической плотности кости относительно соответствующего средневозрастного показателя. Значения Z-score до -1SD рассматриваются как норма, от -1,0 SD до -2,5 SD — как остеопения, а более -2,5 SD — как остеопороз [19].

Общий объём проведённых исследований представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Общий объём проведённых исследований

Проведённые исследования	Количество
Сбор анамнеза заболевания и анамнеза жизни	151
Клиническое обследование (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация)	151
Измерение длины тела	151
Измерение массы тела	151
Общий анализ крови	151
Общий анализ мочи	151
Копрологическое исследование	151
Биохимическое исследование крови:	
- определение общего белка	151
- определение белковых фракций	151
- определение щелочной фосфатазы	90
- определение общего кальция	99
- определение неорганического фосфора	63
Серологическое исследование сыворотки крови:	
- определение антител к глиадину IgA, IgG	259
- определение антител к тканевой трансглутаминазе IgA, IgG	168
- определение антител к эндомизию IgA, IgG	98
- определение кальцидиола	259
- определение остеокальцина	230
- определение паратиреоидного гормона	168
- определение С-концевых телопептидов	168
ФЭГДС с взятием биоптатов тощей или двенадцатиперстной кишки	151
Морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки тонкого кишечника	151
Определение активности лактазы в биоптатах СОТК	50
HLA-типирование	79
Рентгенограмма кистей рук (определение костного возраста)	72
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия)	18
Всего	3482

2.6 Методы статистической обработки результатов исследования

Полученные данные были внесены в единую электронную таблицу программы «Microsoft Excel 2016». Таблица включала в себя сведения,

соответствующие индивидуальной регистрационной карте, а также результаты полученных лабораторных исследований.

Дальнейшая математическая обработка и последующий анализ результатов осуществлялись с применением пакета программ AtteStat.

Для параметрических количественных значений определялись средние арифметические величины (M) и ошибка средней арифметической величины (m). Для непараметрических количественных значений определялась медиана, 25-й и 75-й квартили.

Определение достоверности различий между двумя сравниваемыми группами в случае анализа параметрических количественных данных осуществлялось с помощью t-критерия Стьюдента, в случае анализа непараметрических количественных данных – с помощью U-критерия Манна-Уитни.

С целью определения корреляционной зависимости между показателями были использованы коэффициенты парной корреляции Пирсона (r) и ранговой корреляции Кендалла. Статистически достоверными различия считались при $p<0,05$ [10].

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕЛИАКИЕЙ

В исследование включён 151 ребёнок с установленным в соответствии с критериями ESPGHAN (1990, 2012 гг.) диагнозом «целиакия» в возрасте от 9 месяцев до 18 лет, (средний возраст 8,1 ± 0,4 лет, Me = 7,6 [4,0-11,0] лет), среди которых 84 (55,6%) девочки и 67 (44,4%) мальчиков.

3.1. Клиническая и анамнестическая характеристика детей в периоде верификации диагноза целиакии

Анализ анамнестических данных продемонстрировал, что средний срок введения в рацион глютена с продуктами прикорма в общей группе – 5,8 ± 0,3 месяцев. Средняя длительность симптомов заболевания от момента появления жалоб до верификации диагноза составляет 2,7 ± 0,2 года (у мальчиков 3,3 ± 0,3 года, а у девочек – 2,6 ± 0,3 года). Средний возраст постановки диагноза – 4,4±0,3 года (у мальчиков – 5,05 ± 0,6 года, а у девочек – 3,9 ± 0,5 года).

У включенных в исследование пациентов типичная целиакия была установлена в 129 (85,4%) случаях, что в 5,8 раз чаще, чем атипичная – у 22 (14,6%) детей. В таблице 2 представлена клиническая картина целиакии у обследованных детей при постановке диагноза.

В клинической картине у большинства пациентов преобладают гастроинтестинальные симптомы, из которых наиболее часто выявлялись сниженный аппетит, вплоть до анорексии (79,5%), рецидивирующие абдоминальные боли (70,9%), как спонтанные, так и связанные с приемом пищи, а также вздутие живота (64,2%), часто сопровождающееся увеличением его окружности.

Таблица 2 - Клиническая симптоматика и лабораторные данные в остром периоде

Проявления заболевания	Пациенты с целиакией		
	Мальчики, n = 67	Девочки, n = 84	Всего, n = 151
Снижение аппетита	52 (77,6%)	68 (81,0%)	120 (79,5%)
Рвота	30 (44,8%)	30 (35,7%)	60 (39,7%)
Боль в животе	47 (70,1%)	60 (71,4%)	107 (70,9%)
Вздутие живота	46 (68,7%)	51 (60,7%)	97 (64,2%)
Разжижение стула	39 (58,2%)	32 (38,1%)	71 (47,0%)
Запор	3 (4,5%)	7 (8,3%)	10 (6,6%)
Неустойчивый стул	39 (58,2%)	42 (50,0%)	81 (53,6%)
Нарушение сна	17 (25,4%)	12 (14,3%)	29 (19,2%)
Раздражительность	23 (34,3%)	22 (26,2%)	45 (29,8%)
Оссалгии	6 (9,0%)	5 (6,0%)	11 (7,3%)
Кариес 5 и более зубов	22 (32,8%)	25 (29,8%)	47 (31,1%)
Кожные проявления аллергии	17 (25,4%)	17 (20,2%)	34 (22,5%)
ЖДА	20 (29,9%)	27 (32,1%)	47 (31,1%)
Повышенный уровень ЩФ	6 (9,0%)	6 (7,1%)	12 (7,9%)

Довольно часто, в 47,0% случаев, больных беспокоила диарея, при этом стул обычно пенистый и зловонный, что характерно для типичной формы заболевания, у 53,6%, детей отмечалось чередование разжиженного стула с более оформленным, а 6,6% пациентов имели склонность к запорам.

Клинические проявления патологии костей и зубов по частоте занимают второе место, проявляясь у 38,4% детей в виде болей в костях и множественного кариеса. Отставание костного возраста (КВ), определяемого по рентгенографии кистей, от хронологического (ХВ) выявлено у 37 пациентов, но учитывая, что это обследование проводилось только 72 детям (30 мальчикам и 42 девочкам), процент отставания намного больше – 51,4%. Среднее соотношение КВ/ХВ у пациентов в нашем исследовании составило 0,85±0,02, а у детей с целиакией, имеющих отставание биологического возраста от хронологического – 0,69±0,02. Костный возраст меньше паспортного у 23 (76,7%) из 30 мальчиков, что в 2 раза чаще, чем у девочек – в 14 (33,3%) из 42 случаев ($p<0,001$). Учитывая, что и оссалгии и множественный кариес немногим чаще встречается у мальчиков, можно

предположить, что их костная система более уязвима в плане дефицита остеотропных веществ, развивающегося в результате синдрома нарушенного кишечного всасывания. Неврологическая симптоматика, выявляемая у трети больных целиакией, проявляется изменением поведения детей, раздражительностью, резкой сменой настроения, капризностью, агрессивностью и нарушением сна.

3.2. Антропометрическая характеристика пациентов и оценка костного возраста

Анализируя показатели физического развития у детей с целиакией, можно увидеть, что около половины больных имеют средние значения, тогда как у другой половины пациентов отмечается прогрессирующее отставание в физическом развитии. В таблице 3 представлены результаты анализа показателей длины и массы тела у детей в период верификации диагноза.

Таблица 3 – Показатели физического развития пациентов с целиакией в остром периоде заболевания

Показатели физического развития	Пациенты с целиакией, n (%)		
	Мальчики, n = 67	Девочки, n = 84	Всего, n = 151
Нормальный рост от – 1,0 SDS до + 1,0 SDS	37 (55,2%)	44 (52,4%)	81 (53,6%)
Рост ниже среднего от – 1,0 SDS до – 2,0 SDS	17 (25,4%)	28 (33,3%)	45 (29,8%)
Отставание роста более чем на 2,0 SDS (низкорослость)	13 (19,4%)	12 (14,3%)	25 (16,6%)
Нормальная масса тела от – 1,0 SDS до + 1,0 SDS	30 (44,7%)	33 (39,2%)	63 (41,7%)
Масса тела ниже среднего от – 1,0 SDS до – 2,0 SDS	17 (25,4%)	36 (42,9%)	53 (35,1%)
Снижение массы более чем на – 2,0 SDS	20 (29,9%)	15 (17,9%)	35 (23,2%)

Анализ массо-ростовых показателей не выявил существенных различий у пациентов разного пола, несмотря на некоторое увеличение среднего возраста постановки диагноза и длительности заболевания от момента появления жалоб у мальчиков.

Таким образом, существенных гендерных различий в клинической симптоматике заболевания и показателях физического развития в анализируемой нами группе пациентов выявлено не было. Очевидно, что несмотря на незначительное преобладание среди пациентов лиц женского пола, патогенез и клиническая картина целиакии у детей обоего пола едины.

Интересно отметить, что у 28 (75,6%) детей, имеющих в остром периоде целиакии отставание костного возраста от паспортного, выявлена задержка роста различной степени выраженности, а у оставшихся 9 человек (24,4%) имеется склонность к снижению длины тела – рост от 0,0 до –1,0 SDS. Это подтверждает тезис о том, что отставание в росте, свидетельствующее о дисбалансе гормональной регуляции в системе «гормон роста-инсулиноподобный фактор роста 1-рецептор к ИФР-1», тесно взаимосвязано с гормональной регуляцией оссификации костной ткани и, как правило, сопровождается нарушением минерализации костной ткани.

В таблице 4 сопоставлены частота отклонений физического развития детей с целиакией в зависимости от пола пациентов.

Таблица 4 – Показатели физического развития детей с целиакией, имеющих отставание костного возраста от хронологического

Показатели физического развития	Пациенты с целиакией, n (%)		
	Мальчики, n = 23	Девочки, n = 14	Всего, n = 37
Нормальный рост от 0,0 SDS до –1,0 SDS	4 (17,4%)	5 (35,7%)	9 (24,4%)
Рост ниже среднего от – 1,0 SDS до – 2,0 SDS	8 (34,8%)	6 (42,9%)	14 (37,8%)
Отставание роста более чем на 2,0 SDS (низкорослость)	11 (47,8%)	3 (21,4%)	14 (37,8%)
Нормальная масса от 0,0 SDS до + 1,0 SDS	2 (8,7%)	1 (7,1%)	3 (8,1%)
Нормальная масса от 0,0 до –1,0 SDS	2 (8,7%)	2 (14,3%)	4 (10,8%)
Масса тела ниже среднего от – 1,0 SDS до – 2,0 SDS	8 (34,8%)	9 (64,3%)	17 (45,9%)
Масса тела менее – 2,0 SDS	11 (47,8%)	2 (14,3%)	13 (35,2%)

Выраженное снижение показателей физического развития более 1,0 SDS выявлено у 82,6% мальчиков, имеющих отставание костного возраста,

из них у 47,8% – более чем на 2,0 SDS от нормальных значений. Среди девочек с задержкой биологического возраста отклонение роста более 1,0 SDS имели 64,3% (в 1,3 раза реже, чем представители мужского пола), тогда как массы тела – 78,6%, что сопоставимо с результатами мальчиков. Также, девочки в 2,2 раза реже ($p<0,05$) имели снижение роста менее 2,0 SDS – 21,4%, а массы тела – в 3,3 раза реже ($p<0,02$) – лишь в 14,3% случаев.

Анализ полученных данных показал, что у мальчиков с отставанием костного возраста снижение массы тела и роста происходит синхронно, тогда как у девочек в большей степени отмечается отклонение массы тела, чем длины. Также у девочек реже по сравнению с мальчиками встречается выраженная задержка физического развития. Отчасти это объясняется относительно большей у мальчиков длительностью заболевания до момента постановки диагноза.

С другой стороны, нами проанализирована степень отставания КВ от ХВ у пациентов с целиакией, имеющих задержку роста (таблица 5). Из 72 больных с целиакией, кому проводилось определение КВ, задержку роста клинически имеют 44 ребёнка – 61,1%.

Таблица 5 – Степень отставания КВ от ХВ у пациентов с целиакией, имеющих задержку роста

Степень задержки роста	Пациенты с целиакией, n (%)		
	Мальчики, n = 19	Девочки, n = 25	Всего, n = 44
Рост от –1,0 SDS до –2,0 SDS	8 (42,1%) КВ/ХВ=0,78	18 (72,0%) КВ/ХВ=0,92	26 (59,1%) КВ/ХВ=0,88
Отставание роста более чем на 2,0 SDS (низкорослость)	11 (57,9%) КВ/ХВ=0,6	7 (28,0%) КВ/ХВ=0,83	18 (40,9%) КВ/ХВ=0,7

Как можно видеть из таблицы 5, закономерности, выявленные нами при анализе антропометрических показателей, подтверждаются. Девочки в 2,1 раза реже ($p<0,05$), чем мальчики, имеют снижение роста менее 2,0 SDS – в 28,0%, тогда как мальчики – в 57,9% случаев. Кроме этого, отставание КВ

от паспортного также более выражено у мальчиков, даже при клинически небольшой задержке роста, показатель КВ/ХВ у них значительно снижен.

3.3. Показатели обеспеченности витамином D и уровень метаболитов костной ткани у пациентов с целиакией

У пациентов с целиакией медиана содержания общего кальция в сыворотке крови находилась в пределах нормальных значений и составила 2,4 [2,3–2,5] ммоль/л, средняя концентрация – 2,5 ± 0,09 ммоль/л. Уровень фосфора в сыворотке крови у детей с целиакией также не выходил за пределы нормальных значений. У детей до 12 лет – 1,65 ± 0,02 ммоль/л, Me = 1,66 [1,53–1,77] ммоль/л, у подростков – 1,33 ± 0,08 ммоль/л, Me = 1,35 [1,23–1,45] ммоль/л. Концентрация щелочной фосфатазы у пациентов в нашем исследовании составила в среднем 233,9 ± 16,8 ЕД/л, Me = 192,5 [126,6-265] ЕД/л, что для всех возрастных периодов является нормальным показателем.

Таким образом, компенсаторные механизмы фосфорно-кальциевого гомеостаза не позволяют нам ориентироваться на показатели общего кальция, фосфора и ЩФ в сыворотке крови с целью выявления изменений в костной ткани на ранних этапах.

Одним их основных регуляторов фосфатно-кальциевого обмена в организме, наряду с паратиреоидным гормоном и кальцитонином, является активная форма витамина D (кальцитриол). Витамин D снижает риск переломов, поддерживая концентрацию ПТГ на физиологическом уровне, активируя остеосинтез и способствуя повышению темпов минерализации кости [196].

Известно, что уровень кальцидиола 20 нг/мл достаточен для формирования костной ткани, а уровень выше 32 нг/мл – необходим для поддержания оптимального уровня ПТГ и концентрации кальция [196]. В связи с этим, во всех исследованиях пациентов с целиакией пороговым для

диагностики нормальной обеспеченности считается уровень кальцидиола 30 нг/мл [196].

В нашем исследовании у здоровых детей, вошедших в контрольную группу, среднее содержание витамина D в сыворотке крови находится в пределах оптимальных значений и составляет 36,9 ± 2,1 нг/мл, Me [25Q-75Q] = 36,5 [27,65-43,2] нг/мл. У пациентов с целиакией медиана кальцидиола в сыворотке составляет Me = 21,2 [12,4-33,2] нг/мл, что в 1,7 раза ниже, чем в контрольной группе (p<0,000001).

Изучение биохимических маркеров может быть использовано для оценки процесса ремоделирования костной ткани, так как значительно опережает по времени появление структурных изменений в костях [47]. Мы определяли у пациентов в остром периоде уровень остеокальцина (ОСК), как наиболее чувствительного биохимического маркера костеобразования, и С-концевых телопептидов (С-КТП), как критерия резорбции костной ткани.

В таблице 6 представлен сравнительный уровень маркёров костного ремоделирования, ПТГ и витамина D у здоровых детей и пациентов с целиакией.

Таблица 6 – Показатели костного метаболизма и уровень обеспеченности витамином D у здоровых детей и пациентов с целиакией

	Контрольная группа, n = 32	Пациенты с целиакией, n = 151
Кальцидиол, нг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	36,9 ± 2,1, Me = 36,5 [27,65-43,2]	23,0 ± 1,1, Me = 21,2 [12,4-33,2]
Остеокальцин, нг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	64,5 ± 3,7, Me = 63,38 [51,6-79,7]	46,8 ± 2,9, Me = 38,7 [26,9-56,7]
С-КТП, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	26,7 ± 3,0, Me = 24,62 [12,3-33,7]	93,6 ± 7,7, Me = 76,8 [34,9-132,8]
ПТГ, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	17,2 ± 0,6, Me = 17,37 [14,3-20,1]	37,4 ± 2,7, Me = 27,5 [17,8-43]

Медиана остеокальцина в сыворотке крови у здоровых детей, включенных в контрольную группу, составляет 63,4 [51,6–79,7] нг/мл, а уровня С-концевых телопептидов – 24,6 [12,3–33,7] пг/мл. То есть имеет

место относительное преобладание формирования кости над резорбцией, что в норме характерно для детского возраста.

Медиана уровня остеокальцина в сыворотке у пациентов с целиакией составляет 38,7 [26,9–56,7] нг/мл. Это в 1,6 раза ($p<0,00001$) ниже, чем в контрольной группе. Медиана уровня С-концевых телопептидов у детей с целиакией в нашем исследовании составляет 76,8 [34,9–132,8] пг/мл, что в 3,5 раза ($p<0,00001$) выше, чем в контрольной группе. Таким образом, у пациентов с целиакией процесс резорбции костной ткани в значительной степени преобладает над остеосинтезом.

ПТГ, как один из основных регуляторов фосфорно-кальциевого обмена в организме, также является показателем усиления костной резорбции. Данные исследований показывают, уровень ПТГ, характеризующий оптимальную обеспеченность витамином D, должен составлять не более 40-50 пг/мл. Сывороточный уровень ПТГ, при котором вероятность переломов резко повышается, позволяя говорить о гиперпаратиреозе, составляет более 65 пг/мл [85].

Медиана концентрации ПТГ в сыворотке крови у здоровых детей, включенных в контрольную группу, составляет 17,4 [14,3–20,1] пг/мл, тогда как медиана уровня ПТГ у пациентов с целиакией в 1,5 раза выше ($p<0,00001$) – 27,5 [17,8–43,0] пг/мл. Таким образом, совершенно очевидно, что повышенная резорбция костной ткани в организме пациентов с целиакией обусловлена, в том числе, гормональными сдвигами.

3.4. Показатели денситометрии детей и подростков с целиакией

Развитие здоровой костной ткани в детском возрасте характеризуется строгой сбалансированностью процессов ремоделирования. Качественные и количественные характеристики кости, сформированные к 25-30 годам, во многом определяют прогноз развития переломов во взрослом возрасте.

Таким образом, снижение денситометрических показателей у детей не является физиологическим состоянием.

Основным показателем прочности костной ткани у детей является Z-критерий – величина стандартного отклонения фактической плотности кости относительно соответствующего средневозрастного показателя.

Значения Z-score от +1,0 SD до –1,0 SD расцениваются как норма, от –1,0 SD до – 2,0 SD — как остеопения, а более –2,0 SD — как остеопороз. Уменьшение показателя до -2,5 SD и ниже дает основания диагностировать тяжёлую стадию остеопороза, когда риск перелома при незначительном травмировании крайне высок.

Исследование минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника проводилось 18 пациентам с целиакией, из них 7 (38,9%) мальчиков и 11 (61,1%) девочек, в возрасте от 5 до 16 лет (9,0 ± 0,9 лет). По результатам определения, остеопороз диагностирован у 2 (11,1%) детей, остеопения – у 7 (38,9%), а нормальные значения Z-критерия определены у 9 (50,0%) пациентов.

У 2 детей в анамнезе имелись переломы длинных трубчатых костей, что соответствует клиническим критериям остеопороза. Z-score этих пациентов определён как -1,9 SD и -1,4 SD, что укладывается в понятие остеопении. Выявлена обратная корреляция между возрастом пациентов и величиной Z-score ($r = -0,58$, $p=0,01$, коэффициент Пирсона), что статистически значимо подтверждает прогрессирующее снижение МПКТ у детей и подростков с целиакией по мере взросления.

В качестве иллюстрации основных клинических симптомов и лабораторно-инструментальных показателей в стадии манифестации типичной формы целиакии у ребёнка с генетической предрасположенностью приводим клинический пример.

Больной П., 1 год 6 месяцев, поступил в краевое детское гастроэнтерологическое отделение ДГКБ им. Г. К. Филиппского г. Ставрополя с жалобами на беспокойство ребёнка, вздутие живота, неустойчивый стул до 7 раз в сутки, зловонный, с фрагментами

непереваренной пищи, периодическую рвоту, выраженную задержку физического развития, утрату ранее приобретённых навыков (перестал ходить).

По данным анамнеза жизни, ребёнок от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза в первом триместре, угрозы прерывания в первой половине, анемии I степени. Роды 1, срочные в 39-40 недель. Масса тела при рождении 3700 граммов, длина – 52 см, оценка по шкале Апгар 8-9 баллов.

Из родильного дома выписан на 5-е сутки под наблюдение врача по месту жительства. До 5 месяцев ребёнок находился на грудном вскармливании, затем до 12 месяцев – на смешанном, адаптированными молочными смесями и грудным молоком. В возрасте 4 месяцев в рацион введены фруктовые соки, с 8 месяцев глютенсодержащие блюда прикорма, с 12 месяцев – общий стол. Наследственный анамнез: у двоюродного брата – целиакия.

Из анамнеза заболевания: с возраста 1 года родители отмечают у ребёнка низкие прибавки в весе и росте, периодически эпизоды разжиженного стула до 4 раз в сутки, со зловонным запахом, фрагментами непереваренной пищи, увеличение размеров живота. Был выставлен диагноз «лактазная недостаточность».

В терапии – безмолочная диета, биопрепараты – без видимого эффекта. В дальнейшем, стул участился до 6-7 раз, появилась рвота съеденной пищей. Ребёнок был госпитализирован в инфекционный стационар по месту жительства с подозрением на КИНЭ, где получал антибактериальные препараты, ферменты, сорбенты, пробиотики.

На фоне лечения отмечалась очень слабая положительная динамика, но в анализах крови выявлена анемия, снижение сывороточного железа до 3,0 мкмоль/л. Был предположен диагноз «целиакия», ребёнок направлен на госпитализацию в краевое детское гастроэнтерологическое отделение для уточнения диагноза и лечения.

Объективные данные: общее состояние ребёнка средней степени тяжести, обусловлено выраженной задержкой физического развития, астеническим синдромом, полигиповитаминозом. Сознание ясное, положение пассивное, на осмотр реагирует вяло, самостоятельно не ходит. Физическое развитие больного П. представлено на рисунке 1. Рост – 73 см (-3,17 SDS, <3 процентиля по WHO AnthroPlus), масса тела – 7,5 кг (-3,35

SDS, <3 процентиля), ИМТ – 13,8 кг/м^2 (-2,07 SDS, <2 процентиля).

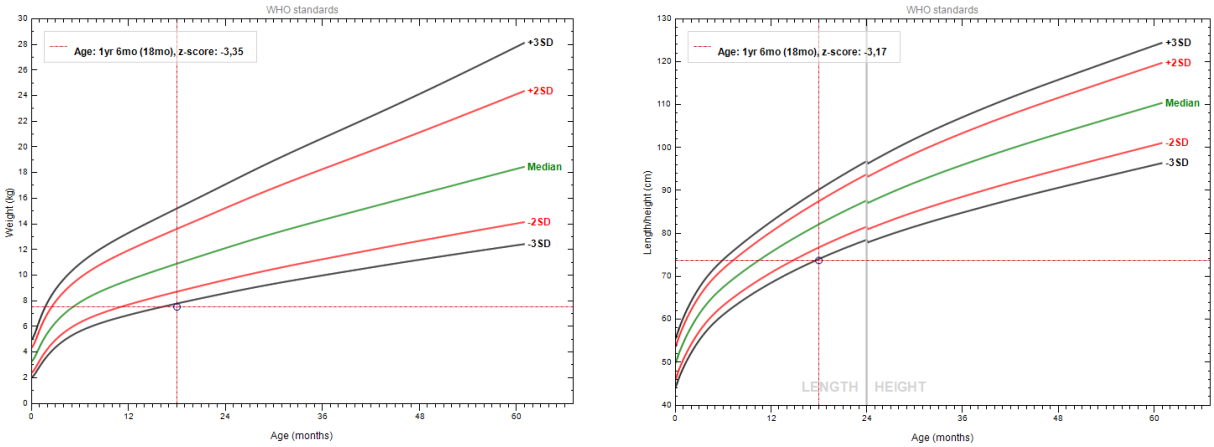

Рисунок 1 - Физическое развитие больного П.

Телосложение правильное, питания резко пониженного. Кожные покровы бледные, умеренной влажности, сыпи нет, периорбитальные тени. Тургор тканей сохранён; подкожно-жировой слой развит слабо, распределён равномерно. Видимые слизистые оболочки бледные, влажные, налета нет. Периферические лимфатические узлы, дыхательная и сердечно-сосудистая системы без особенностей. Живот округлой формы, симметричен, резко вздут; мягкий, доступный глубокой пальпации во всех отделах. Печень у края рёберной дуги, край упругий, безболезненный; селезенка не пальпируется. Стул неустойчивый, до 6 раз в сутки, зловонный, со слизью, с фрагментами непереваренной пищи, 5-6 тип по Бристольской шкале.

Лабораторно-инструментальные данные:

• Общий анализ крови: RBC – 4,36*10^{12}/L, HGB – 97 g/L, WBC – 8,2*10^{9}/L, NE - 44%, LY - 42%, MO - 6%, EO - 3%, BA – 1%, п – 4%, HCT – 30,4%, MCV – 69,7 fL, MCH – 22,2 pg, MCHC – 319 g/L, RDW – 23,1 %, PLT – 866*10^{9}/L, PCT – 0,42 %, MPV – 4,9 fL, PDW – 17,3%, СОЭ – 5 мм/ч, нормоцитоз, гипохромия эритроцитов ++.

• Копрограмма: цвет – светло-коричневый, запах – специфический, консистенция – оформленный, слизь – не обн., лейкоциты – не обн., эритроциты – не обн., жир нейтральный – не обн., жир омыленный – не обн., иглы жирных кислот – не обн., крахмал внеклеточный +, внутриклет. +, растительная клетчатка неперев. +, мышечные волокна неперев. +, перев. +, каловый детрит +++, я/гл. – не обн., простейшие – не обн.

• Биохимический анализ крови: общий белок – 59,6 г/л, общий билирубин – 3,23 мкмоль/л, прямой – 1,82 мкмоль/л, непрямой – 1,4 мкмоль/л, АСТ – 35,3 Ед/л, АЛТ – 24,2 Ед/л, амилаза – 16,3 Ед/л, глюкоза – 4,1 ммоль/л, ГГТ – 25,3 Ед/л, ЛДГ – 560,2 Ед/л, ЩФ – 159,7 Ед/л, сыв. железо – 5,2 мкмоль/л, трансферрин – 3,15 г/л, ферритин – 9 нг/мл,

кальций – 2,2 ммоль/л, общий холестерин – 2,9 ммоль/л, РФ – отр., АСЛО – отр., СРБ – отр.

• Анализ крови на АТ к тканевой трансглутаминазе: IgA – 78,47 Е/мл (более 20 - положительный), IgG – 14,67 Е/мл (менее 20 - отрицательный).

• Анализ крови на АТ к эндомизию: титр 1:320 (норма до 1:2,5).

• Анализ крови на АТ к глиадину: IgA – 108,41 Е/мл (норма 0-46), IgG – 200,0 Е/мл (норма 0-40).

• HLA-типирование: локус DQB1 – 02.03:01, локус DQA1 – 05:01. 05:01, локус DRB1 – 03.12. Выявлены аллели предрасположенности к целиакии DQ2.

• УЗИ органов брюшной полости: метеоризм. Умеренно выраженные диффузные изменения паренхимы печени. Контурная деформация желчного пузыря (лабильный перегиб в шейке).

• ФЭГДС: без патологии, Н.р.- тест отрицательный.

• Морфологическое исследование слизистой оболочки тощей кишки: представлена частица слизистой оболочки тонкой кишки – ворсинки на всём протяжении отсутствуют, «лысая» слизистая, поверхностный эпителий частично десквамирован, крипты глубокие. В эпителии желёз встречается много бокаловидных клеток, в строме обильная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация с примесью единичных лейкоцитов, формированием крупноочаговых инфильтратов. Заключение: описанная морфологическая картина соответствует целиакии (стадия 3С по Marsh-Oberhuber).

• Рентгенография кистей: костный возраст соответствует 10-12 месяцам.

На основании жалоб, данных анамнеза, типичной клинической картины синдрома мальабсорбции, результатов лабораторно-инструментального обследования ребёнку выставлен клинический диагноз:

Основной: Целиакия, впервые диагностированная, стадия декомпенсации.

Осложнение: Хроническая белково-энергетическая недостаточность, железодефицитная анемия I степени, вторичные изменения печени, полигиповитаминоз.

Сопутствующий: Контурная деформация желчного пузыря (лабильный перегиб в шейке).

Тактика амбулаторного ведения ребёнка отражает довольно распространённые диагностические ошибки и свидетельствует о необходимости формирования у врачей-педиатров настороженности в отношении целиакии, особенно в группе пациентов раннего возраста с

проявлениями синдрома мальабсорбции для предотвращения формирования осложнений заболевания.

Таким образом, обобщая данные, представленные в главе 3, можно сделать ряд важных выводов:

– у 75,6% детей с целиакией, имеющих отставание костного возраста от хронологического, выявлена задержка роста различной степени выраженности.

– пациенты с целиакией, обследованные нами, в 1,7 раза ($p<0,000001$) хуже обеспечены витамином D, чем здоровые дети.

– компенсаторные механизмы фосфорно-кальциевого гомеостаза не позволяют нам ориентироваться на показатели общего кальция, неорганического фосфора и ЩФ в сыворотке крови с целью выявления изменений в костной ткани на ранних этапах.

– уровень ОСК, как наиболее чувствительного маркера остеосинтеза, у пациентов с целиакией в 1,4 раза ($p<0,00001$) ниже, чем в контрольной группе, а уровень С-КТП, как критерия резорбции костной ткани у этих детей с в нашем исследовании в 3,5 раза ($p<0,00001$) выше, чем у здоровых.

– повышенная резорбция костной ткани в организме пациентов с целиакией обусловлена, в том числе, гормональными сдвигами, так как средний уровень ПТГ у пациентов с целиакией в 2,2 раза выше ($p<0,00001$), чем в группе контроля.

– по результатам денситометрии, 50,0% детей с целиакией имеют минеральную плотность костей ниже возрастной нормы.

ГЛАВА 4. СТАТУС ВИТАМИНА D И УРОВЕНЬ МЕТАБОЛИТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЦЕЛИАКИИ

4.1. Обеспеченность витамином D детей в остром периоде целиакии

В остром периоде целиакии нами обследовано 57 детей, из них 23 (40,4%) мальчика и 34 (59,6%) девочки. Медиана уровня кальцидиола в сыворотке у пациентов в остром периоде составляет 19,9 [11,1-29,3] нг/мл. Это значение в 1,8 раза ($p<0,000001$) ниже, чем в контрольной группе. Дефицит витамина D в активном периоде заболевания был выявлен у 29 (50,8%) детей, из них тяжёлый (менее 10 нг/мл) – у 11 (19,3%) больных. Недостаточность (20–29 нг/мл) обнаружена у 14 (24,6%), а оптимальный уровень витамина D (более 30 нг/мл) также определен у 14 (24,6%) пациентов (рис. 2).

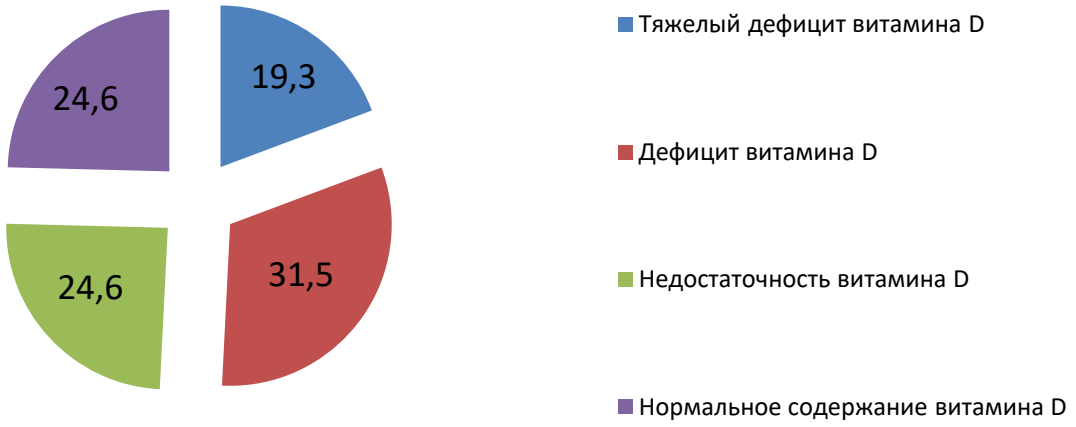

Рис. 2 – Структура обеспеченности витамином D детей с целиакией в остром периоде

У мальчиков средний уровень кальцидиола 18,3 ± 2,0 нг/мл, Me = 17,5 [10,8-22,4] нг/мл, что немного ниже, чем у девочек – 21,8 ± 2,3 нг/мл, Me = 20,6 [11,4-31,0] нг/мл ($p>0,05$).

4.2. Влияние возраста верификации диагноза и длительности латентного периода на статус витамина D у детей в остром периоде целиакии

Средняя длительность симптомов заболевания от момента появления жалоб до постановки диагноза у детей, обследованных нами в остром периоде, составляет 3,4±0,5 года, Me = 2,4 [0,8-4,7] года (у мальчиков 3,3±0,9 года, Me=2,2 [0,3-4,2] года, а у девочек – 3,4±0,5 года, Me=2,6 [1,4-4,8] года). Средний возраст постановки диагноза у этих детей – 6,1±0,6 года, Me=4,7 [2,5-7,9] года (у мальчиков – 5,9±1,2 года, Me=3,2 [2-7,6] года, а у девочек – 6,2±0,7 года, Me=4,8 [3,1-8,2] года).

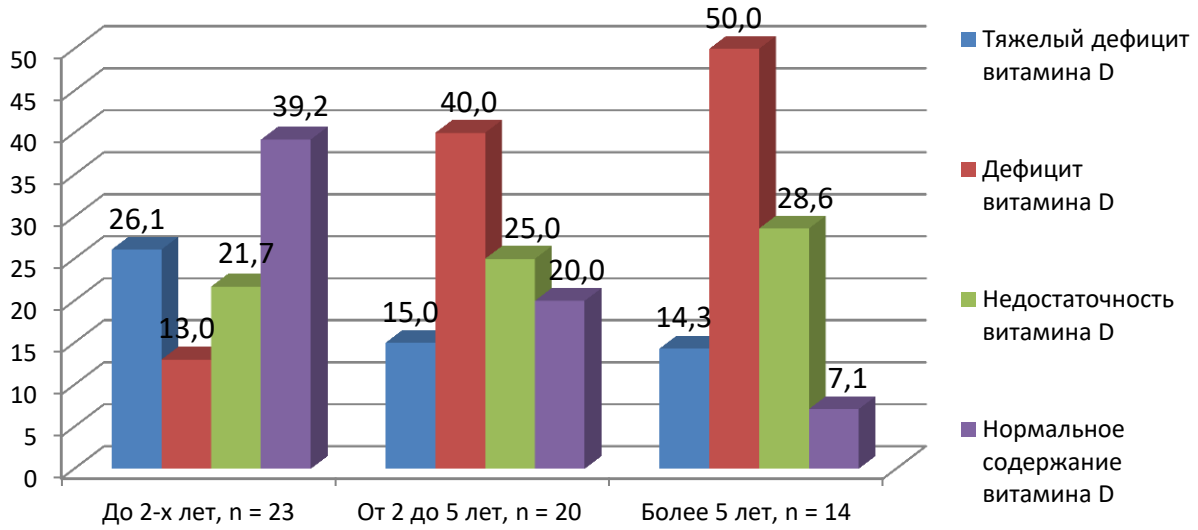

Рис. 3 – Обеспеченность витамином D детей с целиакией, обследованных в остром периоде, в зависимости от длительности симптомов заболевания до постановки диагноза

По данным, представленным на рисунке 3, количество детей с целиакией, болеющих менее 2 лет, с нормальным содержанием витамина D в 5,1 раза ($p<0,05$) превосходит число пациентов, болеющих более 5 лет, и в 2 раза ($p<0,05$) – болеющих от 2 до 5 лет. Напротив, число детей с дефицитом витамина D среди болеющих менее 2 лет (39,1%) в 1,6 раз ($p<0,05$) меньше, чем среди болеющих более 5 лет (64,3%), и в 1,4 раза ($p<0,05$) меньше, чем среди болеющих от 2 до 5 лет (55%). Таким образом, можно сделать вывод,

что обеспеченность витамином D снижается с увеличением длительности заболевания без лечения, но сила корреляционной связи между этими показателями несущественна (r = -0,15, p=0,25, коэффициент Пирсона).

В зависимости от возраста постановки диагноза дети с целиакией разделены на группы раннего (0-3 года), дошкольного (3-7 лет) и школьного (старше 7 лет) возраста. Средний возраст диагностики в этих группах составил 2,0±0,2 года, Me=2,2 [1,4-2,5] года, 4,7±0,3 года, Me=4,8 [3,3-5,5] года и 12,2±0,8 года, Me=11,8 [8,9-13,7] года соответственно.

Средняя длительность симптомов заболевания у детей от момента появления жалоб до верификации диагноза составляет в группе раннего возраста – 0,4±0,1 года, Me = 0,3 [0,2-0,5] года, у дошкольников 2,4±0,3 года, Me = 2,5 [1,3-2,8] года, а у школьников – 7,1±0,5 года, Me = 6,7 [4,1-7,3] года.

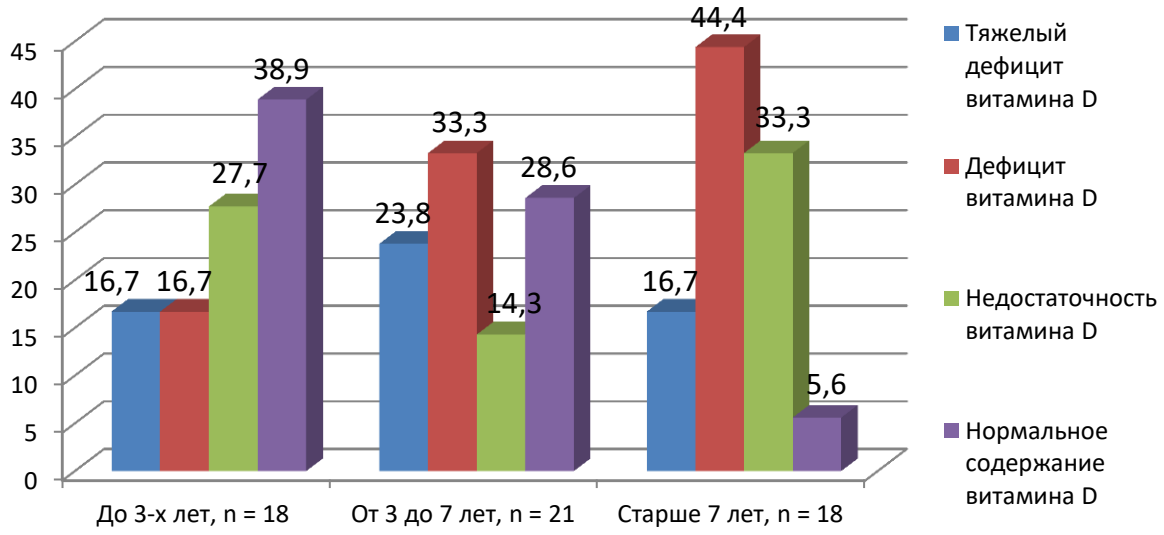

Рис. 4 – Обеспеченность витамином D детей с целиакией, обследованных в остром периоде, в зависимости от возраста постановки диагноза

Данные рисунка 4 демонстрируют, что число детей, кому диагноз целиакии бы установлен в раннем возрасте с нормальным содержанием витамина D (38,9%) в 1,4 раза (p<0,05) превосходит число таковых пациентов, с диагнозом, установленным в дошкольном возрасте (28,6%), и в 6,6 раза (p<0,01) – в школьном (5,6%). Напротив, количество детей с дефицитом витамина D среди детей, кому диагноз целиакии бы установлен в раннем возрасте (33,4%) в 1,7 раза (p<0,05) меньше, чем среди таковых

пациентов, с диагнозом, установленным в дошкольном возрасте (57,1%), и в 1,8 раза ($p<0,05$) – в школьном (61,1%). Таким образом, обеспеченность витамином D прогрессивно снижается с увеличением возраста постановки диагноза, но сила связи несущественна ($r = -0,23$, $p=0,08$, коэффициент Пирсона).

4.3. Взаимосвязь между антропометрическими показателями и обеспеченностью витамином D у детей в остром периоде целиакии

Распределение пациентов, обследованных в остром периоде, по степени отклонения показателей физического развития от среднего представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Показатели физического развития детей разного пола, обследованных в остром периоде целиакии

Показатели физического развития, n (%)	Пациенты с целиакией		
	Мальчики, n = 23	Девочки, n = 34	Всего, n = 57
Нормальный рост от 0,0 SDS до + 1,0 SDS и выше	8 (34,7%)	6 (17,6%)	14 (24,6%)
Нормальный рост от 0,0 SDS до –1,0 SDS	5 (21,7%)	11 (32,4%)	16 (28,1%)
Рост ниже среднего от – 1,0 SDS до – 2,0 SDS	6 (26,1%)	13 (38,2%)	19 (33,3%)
Задержка роста более чем на 2,0 SDS (низкорослость)	4 (17,5%)	4 (11,8%)	8 (14,0%)
Нормальная масса от 0,0 SDS до +1,0 SDS и более	6 (26,1%)	4 (11,8%)	10 (17,5%)
Нормальная масса тела от 0,0 SDS до –1,0 SDS	0	8 (23,5%)	8 (14,0%)
Масса ниже среднего от – 1,0 SDS до – 2,0 SDS	8 (34,7%)	19 (55,9%)	27 (47,4%)
Снижение массы тела более чем на 2,0 SDS	9 (39,2%)	3 (8,8%)	12 (21,1%)

Как видно из таблицы 7, пациенты в остром периоде целиакии имеют более выраженный дефицит массы – 68,5%, чем в общей группе – 58%. Это, по-видимому, связано с меньшим возрастом детей в группе острого периода,

так как в раннем возрасте у детей чаще сохраняются средние прибавки длины тела, тогда как дефицит массы встречается более часто.

В соответствии с рекомендациями, пациенты, обследованные в остром периоде целиакии, разделены на 4 группы по обеспеченности витамином D. В таблице 8 представлено распределение детей с разным уровнем физического развития в зависимости от содержания кальцидиола в сыворотке крови.

Таблица 8 – Обеспеченность витамином D детей в остром периоде целиакии, в зависимости от показателей физического развития

Показатели физического развития, n (%)	Пациенты с целиакией в остром периоде, n = 57				Уровень кальцидиола, нг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]
	Тяжёлый дефицит витамина D, n = 11	Дефицит витамина D, n = 18	Недостат очность витамина D, n = 14	Нормальное содержание витамина D, n = 14	
Нормальный рост от 0,0 SDS до + 1,0 SDS и выше, n=14	2 (14,3%)	5 (35,7%)	5 (35,7%)	2 (14,3%)	19,6 ± 2,3, Me = 20,5 [11,4-27,1]
Нормальный рост от 0,0 SDS до –1,0 SDS, n=16	3 (18,8%)	5 (31,3%)	4 (25,0%)	4 (25,0%)	21,0 ± 3,5, Me = 18,2 [11,6-31,6]
Рост ниже среднего от – 1,0 SDS до – 2,0 SDS, n=19	5 (26,3%)	4 (21,1%)	4 (21,1%)	6 (31,6%)	21,4 ± 3,1, Me = 22,5 [8,6-29,8]
Отставание роста более чем на 2,0 SDS (низкорос-лость), n=8	1 (12,5%)	4 (50,0%)	1 (12,5%)	2 (25,0%)	18,2± 3,7, Me = 15,7 [11,8-26,5]
Нормальная масса от 0,0 SDS до + 1,0 SDS и более, n=10	3 (30,0%)	3 (30,0%)	2 (20,0%)	2 (20,0%)	16,5± 3,5, Me = 12,2 [8,6-27,1]
Нормальная масса тела от 0,0 SDS до – 1,0 SDS, n=8	0 (0,0%)	4(50,0%)	1 (12,5%)	3 (37,5%)	27,8± 5,1, Me = 24,9 [16,9-35,5]
Масса от – 1,0 SDS до – 2,0 SDS, n=27	6 (22,2%)	7(26,0%)	8 (29,6%)	6 (22,2%)	20,1± 2,4, Me = 21,3 [10,4-28,2]
Снижение массы более чем на 2,0 SDS, n=12	2 (16,7%)	4(33,3%)	3 (25,0%)	3 (36,3%)	19,4± 2,8, Me = 19,03 [13,1-27,2]

Анализ данных, представленных в таблице 8, демонстрирует, что в остром периоде целиакии, дети со средним ростом и весом имеют немного более низкую обеспеченность витамином D, чем пациенты с задержкой

физического развития (p>0,05). Это обусловлено, вероятно, большей потребностью организма в этом веществе для поддержания нормальных показателей длины и массы тела. Самые низкие уровни кальцидиола закономерно имеют дети с никорослостью и выраженным дефицитом массы тела, что является результатом недостаточного поступления нутриентов и гормонально-метаболических изменений, характерных для синдрома нарушенного кишечного всасывания.

4.4. Показатели костного метаболизма у детей в остром периоде целиакии

Медиана уровня остеокальцина, как биохимического маркёра костеобразования, в сыворотке у пациентов в остром периоде целиакии составляет 41,2 [27,0-59,3] нг/мл. Это в 1,5 раза (p<0,001) ниже, чем в контрольной группе. Медиана уровня С-концевых телопептидов, как критерия резорбции костной ткани, у детей с целиакией в остром периоде составляет 76,8 [36,5-183,8] пг/мл, что в 3,1 раза (p<0,00001) выше, чем в контрольной группе. Таким образом, у детей в остром периоде целиакии процесс резорбции костной ткани в значительной степени преобладает над остеосинтезом.

В нашем исследовании медиана концентрации паратгормона, как одного из основных регуляторов усиливающих костную резорбцию, в сыворотке крови у пациентов в остром периоде целиакии составляет 31,8 [18,6-49,1] пг/мл, что в 1,8 раза выше (p<0,00001), чем в контрольной группе.

В таблице 9 представлен уровень маркёров костного ремоделирования и паратиреоидного гормона у детей, обследованных в остром периоде целиакии, в зависимости от показателей физического развития.

Таблица 9 – Показатели костного метаболизма и ПТГ у детей с целиакией в остром периоде в зависимости от уровня физического развития

Показатели физического развития, n=57	Остеокальцин, нг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	С-КТП, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	ПТГ, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]
Нормальный рост от 0,0 SDS до + 1,0 SDS и выше, n=14	53,0 ± 10,3, Me = 35,3 [27,6-47,5]	76,2 ± 15,7, Me = 58,3 [47,2-90,4]	30,2 ± 6,8, Me = 21,5 [14,0-36,8]
Нормальный рост от 0,0 SDS до –1,0 SDS, n=16	55,6 ± 8,3, Me = 53,5 [38,5-58,5]	87,2 ± 27,6, Me = 49,6 [9,4-154,6]	32,0 ± 5,9, Me = 28,1 [20,1-32,8]
Рост ниже среднего от – 1,0 SDS до – 2,0 SDS, n=19	42,3 ± 7,7, Me = 46,5 [16,9-52,4]	86,5 ± 23,7, Me = 73,9 [38,2-79,7]	28,1 ± 4,6, Me = 25,1 [13,9-34,3]
Отставание роста более чем на 2,0 SDS (низкорослость), n=8	41,9 ± 11,2, Me = 25,6 [23,3-53,9]	216,6 ± 41,4, Me = 243,3 [168,0-243,3]	77,9 ± 10,5, Me = 83,2 [75,3-83,2]
Нормальная масса от 0,0 SDS до + 1,0 SDS и более, n=10	41,5 ± 8,1, Me = 44,0 [22,5-48,7]	99,2 ± 25,2, Me = 76,4 [41,7-165,2]	29,0 ± 5,2, Me = 27,1 [18,7-33,8]
Нормальная масса тела от 0,0 SDS до –1,0 SDS, n=8	77,9 ± 22,4, Me = 53,8 [39,4-50,2]	60,5 ± 14,5, Me = 79,7 [14,8-87,1]	31,7 ± 1,9, Me = 34,3 [25,8-35,0]
Масса ниже среднего от– 1,0 SDS до – 2,0 SDS, n=27	52,3 ± 7,0, Me = 41,6 [26,8-62,9]	105,8 ± 25,1, Me = 57,8 [39,8-110,0]	32,1 ± 5,4, Me = 25,1 [17,2-31,5]
Снижение массы тела более чем на 2,0 SDS, n=12	35,5 ± 3,9, Me = 32,6 [23,5-45,8]	125,2 ± 32,2, Me = 89,2 [22,8-249,0]	55,7 ± 10,4, Me = 56,8 [16,9-87,7]

Из таблицы 9 видно, что средний уровень остеокальцина снижается по мере нарастания задержки роста, но сила связи несущественна (r = 0,08, p=0,54, коэффициент Пирсона). По массе тела чёткой динамики остеокальцина не прослеживается (r = 0,029, p=0,83, коэффициент Пирсона), но дети, имеющие отставание обоих показателей физического развития более чем на 2,0 SDS от нормы имеют самый низкий уровень костеобразования.

Прямо противоположная закономерность присутствует при анализе маркёров костной резорбции. Средний уровень С-концевых телопептидов в остром периоде целиакии у детей с низкорослостью в 2,8 раза (p<0,002) превышает таковой у детей с нормальным ростом, а по медиане – в 4,2 раза (p<0,03). Таким образом, пациенты с низкорослостью, имеющие дефицит

веса более 2,0 SDS, демонстрируют наибольшие показатели маркёров резорбции костной ткани. Выявлена достоверная обратная корреляция между уровнем С-КТП и ростом детей с целиакией (r = -0,39, p=0,01, коэффициент Пирсона).

Среднее содержание ПТГ у пациентов, имеющих отставание длины тела более чем на 2,0 SDS от средних значений, в 2,6 раза выше (p<0,001), а по значению медианы – в 3,9 раза (p<0,004), чем у детей с нормальным ростом. Кроме того, средний уровень паратиреоидного гормона у пациентов с низкорослостью в остром периоде целиакии превышает нормальные значения (70 пг/мл), то есть здесь имеет место истинный гиперпаратиреоз. Из 57 пациентов, обследованных в остром периоде, уровень ПТГ выше 70 пг/мл имеют 9 детей (15,8%), из них мальчики в 2,6 раза чаще – 6(26,1%), чем девочки – 3(8,8%). Выявлена статистически значимая корреляционная связь между содержанием ПТГ и ростом пациентов (r = -0,44, p=0,002, коэффициент Пирсона).

По массе тела уровень ПТГ у пациентов, имеющих отставание массы тела более чем на 2,0 SDS от средних значений, в 1,9 раза выше, чем у детей с нормальным весом, но достоверной корреляции с ПТГ не выявлено (r = 0,173, p=0,26, коэффициент Пирсона).

Зависимость показателей костного ремоделирования от анамнестических данных пациентов в остром периоде целиакии представлена в таблице 10.

Анализ показателей костного метаболизма в остром периоде целиакии в зависимости от возраста постановки диагноза демонстрирует преобладание резорбции костной ткани над остеосинтезом во всех возрастных периодах, но наиболее выраженные изменения наблюдаются в группе детей старше 7 лет. В зависимости от длительности заболевания от момента появления жалоб до верификации диагноза, самые большие отклонения уровня маркёров костного метаболизма в сторону усиления костной резорбции и снижения остеосинтеза отмечаются у пациентов с длительностью целиакии более 5 лет.

Таблица 10 – Показатели костного метаболизма у детей в остром периоде целиакии, в зависимости от возраста верификации диагноза и длительности латентного периода

Показатели	Остеокальцин, нг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	С-КТП, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	ПТГ, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]
Мальчики, n = 23	40,1 ± 6,7, Me = 28,1 [22,8-52,4]	124,8 ± 27,3, Me = 71,5 [30,4-243,3]	47,2 ± 9,1, Me = 30,1 [18,3-73,7]
Девочки, n = 34	55,2 ± 5,9, Me = 51,3 [32,0-60,7]	92,3 ± 16,2, Me = 76,8 [38,2-134,9]	36,1 ± 5,1, Me = 30,4 [18,9-39,5]
Возраст диагностики целиакии			
До 3-х лет, n = 18	48,8 ± 10,5, Me = 29,1 [24,8-64,1]	93,2± 22,2, Me = 65,3 [30,4-168,0]	39,1± 10,9, Me = 25,8 [15,4-39,9]
От 3 до 7 лет, n = 21	51,9 ± 7,5, Me = 52,4 [24,3-58,5]	106,3± 26,7, Me = 68,2 [30,3-164,2]	35,7± 6,3, Me = 27,9 [18,9-48,3]
Старше 7 лет, n = 18	45,7 ± 5,5, Me = 43,6 [31,4-56,9]	127,1± 31,8, Me = 89,2 [47,2-243,3]	47,2± 6,7, Me = 34,6 [24,3-60,4]
Длительность симптомов целиакии до постановки диагноза			
До 2-х лет, n = 23	49,0 ± 8,9, Me = 32,6 [24,8-75,7]	117,2± 27,1, Me = 80,5 [41,0-145,6]	35,4± 8,6, Me = 20,2 [16,9-31,5]
От 2 до 5 лет, n = 20	55,3 ± 7,2, Me = 52,4 [32,3-58,5]	88,4± 20,8, Me = 62,4 [22,4-87,1]	33,5± 5,8, Me = 26,2 [18,8-30,7]
Более 5 лет, n = 14	36,8 ± 5,2, Me = 35,6 [25,6-43,4]	124,5± 31,5, Me = 90,8 [45,0-181,8]	54,1± 8,1, Me = 39,2 [24,7-76,1]

Показатели костного метаболизма у детей с целиакией, обследованных в остром периоде, в зависимости от пола представлены на рис. 5.

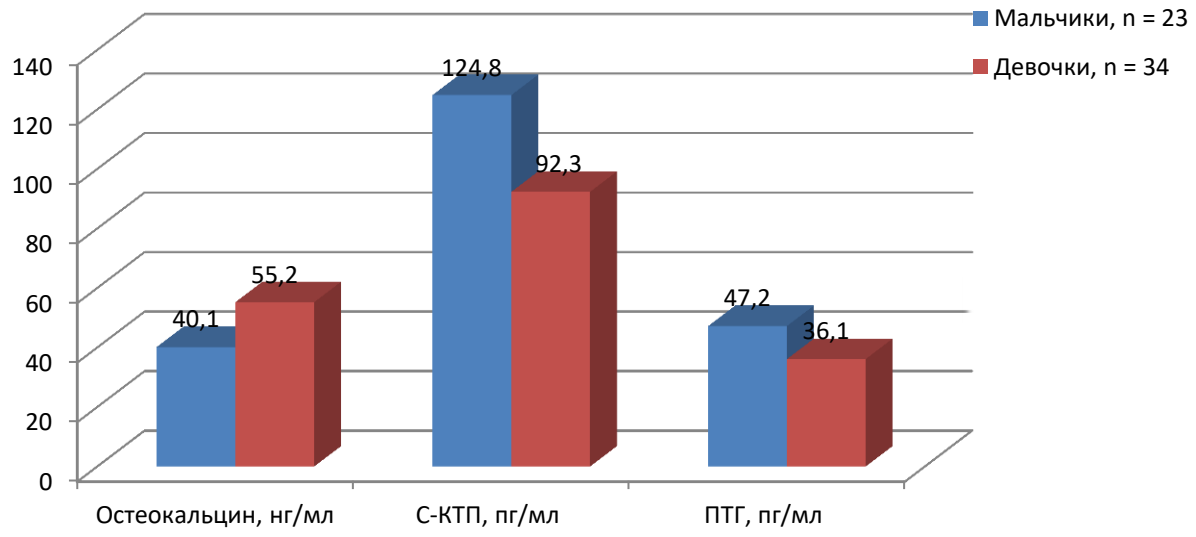

Рис. 5 – Показатели костного метаболизма у детей с целиакией, обследованных в остром периоде, в зависимости от пола

Рисунок 5 наглядно показывает, что мальчики имеют в 1,4 раза более низкий уровень остеокальцина ($p<0,05$), чем девочки, а показатели С-концевых телопептидов и ПТГ, наоборот, выше в 1,4 ($p>0,05$) и 1,3 раза ($p>0,05$) соответственно. Это лабораторное подтверждение клинических данных о том, что у девочек реже встречается выраженная задержка физического развития, а также другие проявления дефицита костной ткани, такие как оссалгии, множественный кариес, снижение темпов роста и отставание костного возраста от хронологического, чем у мальчиков.

4.5. Взаимосвязь между уровнем обеспеченности витамином D и костным ремоделированием у детей и подростков с целиакией

Активный метаболит витамина D – кальцитриол стимулирует процесс синтеза остеокальцина. Взаимозависимость между уровнем обеспеченности витамином D и костным ремоделированием у детей и подростков с целиакией представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Показатели костного метаболизма у детей с целиакией, обследованных в остром периоде, в зависимости от уровня обеспеченности витамином D

Показатели обеспеченности витамином D	Остеокальцин, нг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	С-КТП, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	ПТГ, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]
Тяжелый дефицит витамина D (менее 10 нг/мл), n=11	29,6±7,2, Me = 22,8 [8,1-34,7]	113,5± 23,1, Me = 101,6 [50,9-159,4]	38,9± 8,5, Me = 33,5 [18,6-59,7]
Дефицит витамина D (10-20 нг/мл), n=18	50,4± 6,8, Me = 38,5 [27,5-56,2]	141,7± 32,9, Me = 87,1 [38,2-181,8]	47,8± 11,2, Me = 26 [15,9-78,5]
Недостаточность витамина D (20-29 нг/мл), n=14	48,3± 6,2, Me = 45,8 [27,6-53,8]	101,0± 28,6, Me = 61,2 [30,4-174,2]	40,6±9,0, Me = 34,0 [25,1-39,5]
Нормальное содержание витамина D (более 30 нг/мл), n=14	63,4± 12,8, Me = 56,7 [29,9-69,3]	79,9± 25,6, Me = 62,4 [15,3-62,4]	32,4± 9,0, Me = 20,2 [18,8-20,2]

Анализируя данные таблицы 11, можно отметить, что у детей с тяжёлым дефицитом витамина D в активном периоде заболевания выявлен самый низкий уровень остеокальцина, в 2,1 раза меньше ($p<0,03$), чем у детей с оптимальным уровнем кальцидиола. Прослеживается чёткая нарастающая динамика уровня остеокальцина с увеличением обеспеченности пациентов витамином D. Более того, среднее содержание остеокальцина в сыворотке крови у детей с целиакией с оптимальным уровнем кальцидиола – 63,4± 12,8 нг/мл сопоставимо с таковым у здоровых детей, включенных в контрольную группу – 64,5 ± 3,7 нг/мл. Выявлена прямая корреляция между уровнями витамина D и остеокальцина в сыворотке крови ($r = 0,34$, $p<0,01$, коэффициент Пирсона).

Показатели маркёров костной резорбции у детей, обследованных в остром периоде, нарастают по мере снижения обеспеченности витамином D. Уровень С-КТП у пациентов с дефицитом витамина D в 1,8 раз больше ($p>0,05$), чем у детей с оптимальным уровнем кальцидиола. Существует обратная корреляция между уровнями витамина D и С-КТП в сыворотке крови ($r = -0,34$, $p<0,03$, коэффициент Пирсона). Концентрация ПТГ в сыворотке у детей в остром периоде также имеет обратную корреляционную связь с уровнем витамина D ($r = -0,43$, $p<0,003$, коэффициент Пирсона).

Таким образом, обобщая данные, представленные в главе 4, можно сделать ряд важных выводов:

– обеспеченность витамином D детей с целиакией снижается с увеличением длительности заболевания от появления симптомов до постановки диагноза, а также с увеличением возраста верификации диагноза.

– дети, с низкорослостью и выраженным дефицитом массы тела более чем на 2,0 SDS от нормы, демонстрируют самый низкий уровень костеобразования и наибольшие показатели маркёров резорбции костной ткани, а также самую низкую обеспеченность витамином D.

– по мере нарастания задержки роста у детей в остром периоде целиакии уровень остеокальцина и обеспеченность витамином D

прогрессивно снижаются, а показатели костной резорбции, наоборот, нарастают.

– чем ниже обеспеченность витамином D детей с целиакией в остром периоде, тем более нарушен у них костный метаболизм в сторону снижения костеобразования и увеличения резорбции костной ткани.

ГЛАВА 5. ДИНАМИКА УРОВНЯ КАЛЬЦИДИОЛА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЦЕЛИАКИЕЙ НА ФОНЕ БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЫ

Соблюдение строгой безглютеновой диеты (БГД) в течение всей жизни, полное исключение продуктов, содержащих пшеницу, рожь, овес и ячмень, является на сегодняшний день единственным решением проблемы терапии непереносимости глютена [28, 135, 150, 146, 198].

Строгое соблюдение элиминационной диеты купирует основные клинические проявления целиакии и позволяет свести к минимуму риск развития осложнений [4, 81, 146].

Из 94 детей с целиакией, обследованных нами не в остром периоде, строгую БГД соблюдали 69 пациентов, из них 33 (47,8%) мальчика и 36 (52,2%) девочек. Частота соблюдения БГД составляет 74,2%. Средняя длительность симптомов заболевания от момента появления жалоб до постановки диагноза у детей, соблюдающих БГД, составляет 2,0±0,2 лет, Me=1,2 [0,6-2,5] лет (у мальчиков 1,9±0,3 лет, Me=1,0 [0,5-2,2] лет, а у девочек – 2,1±0,3 лет, Me=1,4 [0,9-2,6] лет). Средний возраст постановки диагноза у этих детей – 3,1±0,2 лет, Me = 2,7 [1,8-4,3] лет (у мальчиков – 3,1±0,4 лет, Me=2,3 [1,4-4,3] лет, а у девочек – 3,2 ± 0,3 лет, Me=2,7 [2,0-4,1] лет).

Критерием соблюдения диеты, помимо данных анамнеза, являлось определение специфических антител классов IgA и IgG к глиадину, а также классов IgA и IgG к тканевой трансглутаминазе. Выявление положительных результатов в уровне любого из антител расценивалось как низкая приверженность БГД.

Количество не соблюдающих диету пациентов в нашем исследовании составило 25 человек, из них 11 (41,7%) мальчиков и 14 (58,3%) девочек.

Средняя длительность симптомов заболевания от момента появления жалоб до постановки диагноза у детей, не придерживающихся БГД,

составляет 2,1±0,5 лет, Me=1,4 [0,3-2,3] лет (у мальчиков 1,8±0,6 лет, Me=1,3 [0,3-2,0] лет, а у девочек – 2,1±0,6 лет, Me=1,4 [0,3-2,3] лет). Средний возраст постановки диагноза у этих детей – 3,7±0,8 лет, Me = 2,3 [1,3-3,5] лет (у мальчиков – 3,9±1,2 лет, Me=2,0 [1,4-5,0] лет, а у девочек – 3,4 ± 1,0 лет, Me=2,3 [1,1-3,3] лет).

Таким образом, длительность симптомов заболевания до постановки диагноза и возраст верификации диагноза не отличалась у комплаентных и не комплаентных пациентов (p>0,05).

5.1. Обеспеченность витамином D детей с целиакией на фоне безглютеновой диеты

Средняя длительность соблюдения диеты – 5,3 ± 0,4 лет, Me = 5,0 [2,4-7,8] лет, у мальчиков – 6,4 ± 0,6 лет, Me = 5,3 [4,3-7,8] лет, а у девочек – 4,1 ± 0,5 лет, Me = 3,9 [1,6-5,6] лет.

На рисунке 6 показаны сравнительные уровни кальцидиола здоровых детей и пациентов с целиакией в зависимости от периода заболевания и соблюдения БГД.

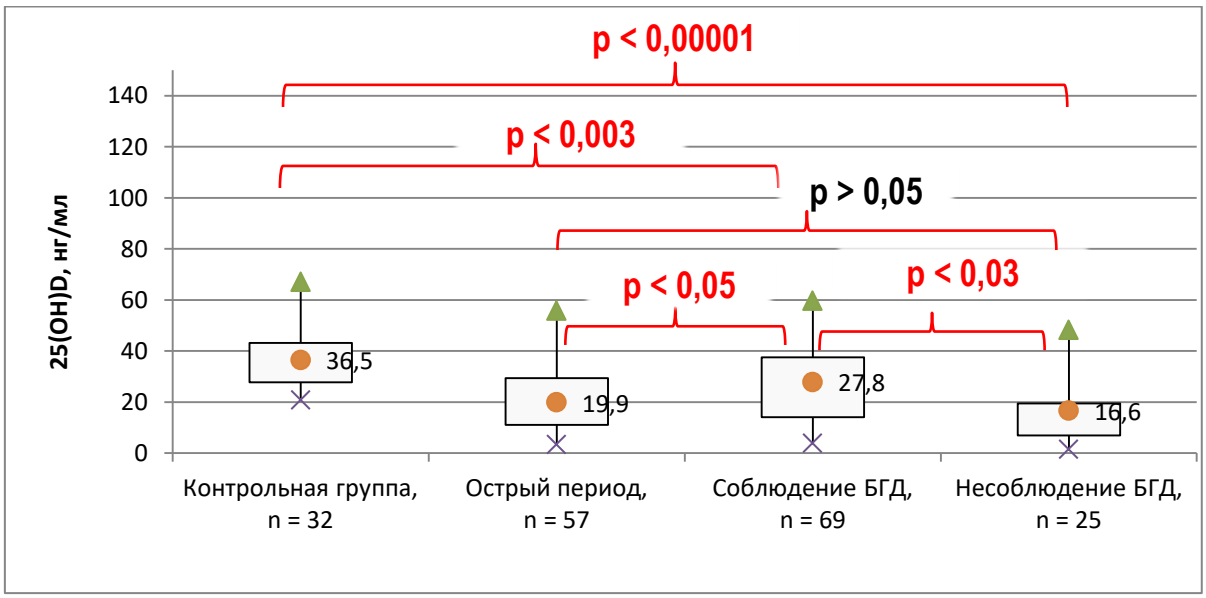

Рис. 6 – Показатели уровня кальцидиола здоровых детей и пациентов с целиакией в зависимости от периода заболевания и соблюдения БГД

Медиана уровня кальцидиола в сыворотке крови у пациентов, строго соблюдающих аглиадиновую диету, составляет 27,8 [14,1-37,5] нг/мл. Этот показатель в 1,4 раза ($p<0,05$) выше, чем в группе детей, обследованных в остром периоде, но в 1,3 раза ниже ($p<0,003$), чем в контрольной группе. Различий в обеспеченности витамином D в зависимости от пола, выявлено не было. У мальчиков уровень кальцидиола 21,7 [14,4-37,7] нг/мл, у девочек – 28,2 [14,1-37,5] нг/мл. Таким образом, соблюдение диеты незначительно повышает содержание кальцидиола в крови, но не достигает уровня здоровых детей.

У пациентов, не придерживающихся строгой БГД, медиана уровня кальцидиола в сыворотке крови составляет 16,6 [6,9-19,5] нг/мл. Это значение в 2,2 раза ниже ($p<0,00001$), чем в контрольной группе. У мальчиков уровень кальцидиола немного ниже, чем у девочек – 10,8 [4,8-25,4] нг/мл, у девочек – 17,7 [16,6-27,0] нг/мл. Таким образом, обеспеченность витамином D у пациентов, не соблюдающих БГД, в 1,7 раза ниже, чем у комплаентных пациентов ($p<0,05$), и даже в 1,2 раза ниже, чем в группе острого периода ($p>0,05$).

На рисунке 7 представлены сравнительные уровни обеспеченности витамином D пациентов с целиакией в остром периоде заболевания и в зависимости от соблюдения БГД.

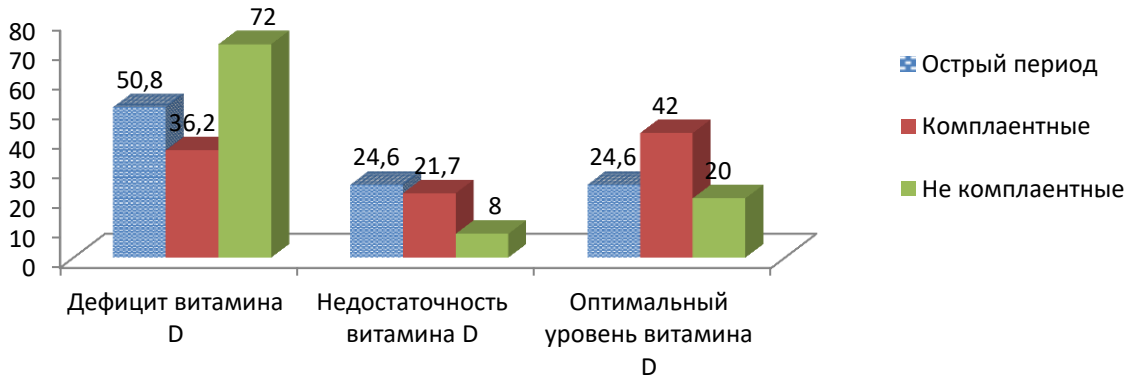

Рис. 7 – Показатели обеспеченности витамином D пациентов с целиакией в зависимости от периода заболевания и соблюдения БГД

Дефицит витамина D у детей с целиакией, соблюдающих диету выявлен у 25 (36,2%) пациентов, из них тяжёлый (менее 10 нг/мл) – у 10 (14,5%) детей. Недостаточность (20–29 нг/мл) обнаружена у 15 (21,7%), а оптимальный уровень витамина D (более 30 нг/мл) определен у 29 (42,0%) пациентов. Анализируя полученные данные, можно видеть, что в сравнении с острым периодом, число детей с дефицитом витамина D снизилось на 14,6% (в 1,4 раза), с недостаточным уровнем – на 2,9% (в 1,1 раза), а число пациентов с нормальной обеспеченностью выросло на 17,4% (в 1,7 раза).

Дефицит витамина D у детей с целиакией, не соблюдающих диету, выявлен у 18 (72,0%) пациентов, из них тяжёлый (менее 10 нг/мл) – у 7 (28,0%) детей. Недостаточность (20–29 нг/мл) обнаружена у 2 (8,0%), а оптимальный уровень витамина D (более 30 нг/мл) определён у 5 (20,0%) пациентов. Сравнение полученных данных с показателями острого периода демонстрирует рост числа детей с дефицитом витамина D на 21,2% (в 1,4 раза) и снижение количества пациентов с нормальной обеспеченностью на 4,6% (в 1,2 раза). Таким образом, при продолжающемся течении целиакии без соответствующей диетотерапии, обеспеченность витамином D прогрессивно снижается, увеличивая число пациентов с дефицитным состоянием.

5.2. Обеспеченность витамином D детей с целиакией в зависимости от длительности соблюдения безглютеновой диеты

По длительности соблюдения диеты дети были разделены на 4 группы (таблица 12).

По данным таблицы 12, число детей с дефицитом витамина D, среди соблюдающих строгую БГД, нарастает с увеличением времени соблюдения БГД в 1,7 раза ($p>0,05$), с 22% до 38%, а количество пациентов с целиакией с нормальным содержанием витамина D снижается в 1,3 раза ($p>0,05$).

Таблица 12 – Обеспеченность витамином D детей с целиакией в зависимости от длительности соблюдения безглютеновой диеты

Показатели обеспеченности витамином D, n (%)	Длительность соблюдения БГД				
	До 1-го года, n = 9	От 1 до 3 лет, n = 11	От 3 до 5 лет, n = 15	Более 5 лет, n = 34	Всего, n = 69
Тяжелый дефицит витамина D	1 (11,1%)	1(9,1%)	3(20,0%)	5(14,7%)	10 (14,6%)
Дефицит витамина D	1 (11,1%)	3(27,3%)	3(20,0%)	8 (23,5%)	15 (21,7%)
Недостаточность витамина D	2 (22,2%)	1(9,1%)	6(40,0%)	6(17,6%)	15 (21,7%)
Нормальное содержание витамина D	5 (55,6%)	6(54,5%)	3(20,0%)	15 (44,1%)	29 (42,0%)

Медиана уровня кальцидиола (рис. 8) с увеличением длительности течения заболевания также немного снижается (в 1,4 раза, p>0,05).

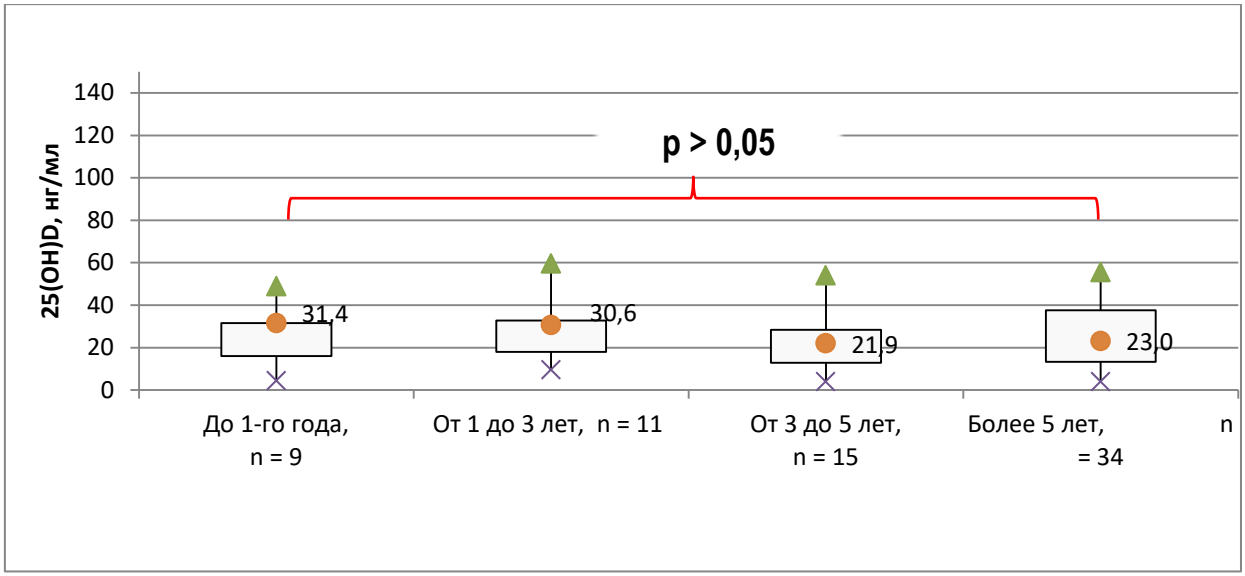

Рис. 8 – Медиана уровня кальцидиола, нг/мл детей с целиакией в зависимости от длительности соблюдения БГД

Таким образом, само по себе соблюдение БГД не обеспечивает поддержание адекватного уровня витамина D.

5.3. Взаимосвязь между антропометрическими показателями и обеспеченностью витамином D у детей с целиакией, в зависимости от приверженности к безглютеновой диете

Распределение пациентов, соблюдающих БГД, по степени отклонения показателей физического развития от среднего представлено в таблице 13.

Таблица 13 – Показатели физического развития детей с целиакией разного пола, соблюдающих БГД

Показатели физического развития, n (%)	Пациенты с целиакией		
	Мальчики, n = 33	Девочки, n = 36	Всего, n = 69
Нормальный рост от 0,0 SDS до + 1,0 SDS и выше	14(42,4%)	10(27,8%)	24(34,8%)
Нормальный рост от 0,0 SDS до –1,0 SDS	4 (12,1%)	10(27,8%)	14 (20,3%)
Рост ниже среднего от– 1,0 SDS до - 2,0 SDS	9 (27,3%)	11(30,6%)	20 (29,0%)
Задержка роста более чем на 2,0 SDS (низкорослость)	6 (18,2%)	5(13,8%)	11 (15,9%)
Нормальная масса от 0,0 SDS до + 1,0 SDS и более	9 (27,3%)	6(16,7%)	15 (21,8%)
Нормальная масса от 0,0 SDS до –1,0 SDS	7 (21,2%)	10 (27,8%)	17 (24,6%)
Масса ниже среднего от– 1,0 SDS до - 2,0 SDS	8 (24,2%)	15 (41,7%)	23 (33,3%)
Снижение массы более чем на 2,0 SDS	9 (27,3%)	5 (13,8 %)	14 (20,3%)

Как видно из таблицы 13, пациенты, соблюдающие БГД, имеют средний уровень физического развития в 55% случаев, причём у мальчиков и у девочек этот показатель примерно одинаков. Но отставание роста более чем на 2,0 SDS от нормы на 5% чаще регистрировалось у мальчиков.

Дефицит массы в целом девочки, соблюдающие БГД, имеют на 4% чаще мальчиков, но выраженное отставание веса более чем на 2,0 SDS, у мальчиков регистрируется в 2,0 раза чаще.

Пациенты, не соблюдающие БГД, по степени отклонения показателей физического развития от среднего распределились, как представлено в таблице 14.

Как видно из таблицы 14, мальчики, не соблюдающие БГД, в 1,9 раза чаще девочек имеют нормальный рост, но частота низкорослости у них также немного выше, в 1,3 раза. Средние показатели массы тела выявлены в 9 раз чаще у мальчиков, тогда как 68% девочек в нашем исследовании имеют разной степени выраженности отставание массы тела от нормы.

Таблица 14 – Показатели физического развития не комплаентных БГД детей с целиакией, в зависимости от пола

Показатели физического развития, n (%)	Пациенты с целиакией		
	Мальчики, n = 11	Девочки, n = 14	Всего, n = 25
Нормальный рост от 0,0 SDS до + 1,0 SDS и выше	4(36,4%)	1(7,1%)	5(20,0%)
Нормальный рост от 0,0 SDS до –1,0 SDS	2 (18,2%)	3(21,4%)	5 (20,0%)
Рост ниже среднего от – 1,0 SDS до – 2,0 SDS	2 (18,2%)	7(50,0%)	9 (36,0%)
Задержка роста более чем на 2,0 SDS (низкорослость)	3(27,2%)	3(21,4%)	6 (24,0%)
Нормальная масса от 0,0 SDS до + 1,0 SDS и более	3 (27,2%)	0 (0,0%)	3 (12,0%)
Нормальная масса от 0,0 SDS до –1,0 SDS	4 (36,4%)	1(7,1%)	5 (20,0%)
Масса ниже среднего от– 1,0 SDS до - 2,0 SDS	2 (18,2%)	6 (42,9%)	8 (32,0%)
Снижение массы более чем на 2,0 SDS	2 (18,2%)	7(50,0%)	9 (36,0%)

Мы провели сравнительный анализ антропометрических показателей детей с целиакией в зависимости от периода болезни и приверженности БГД (рис. 9, 10).

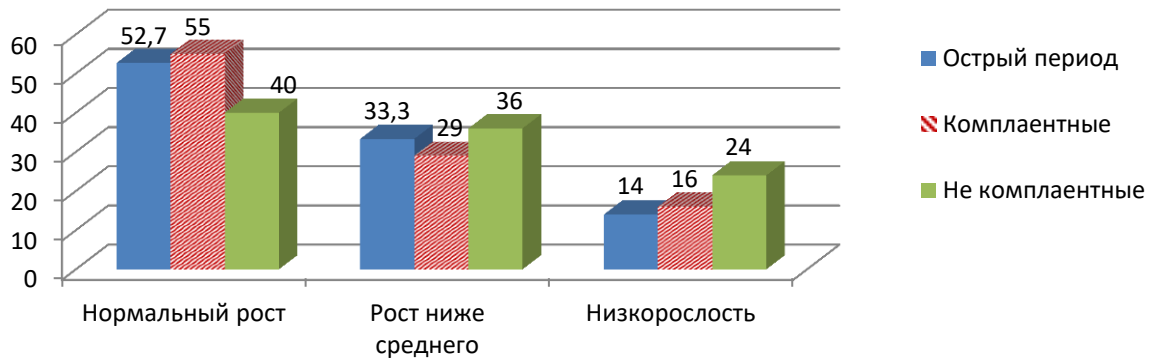

Рис. 9 – Показатели роста детей с целиакией, в зависимости от стадии заболевания и приверженности БГД

Пациенты с целиакией, соблюдающие диету, имеют средний уровень физического развития в 55% случаев, немногим больше, чем пациенты в остром периоде – 52,7%, и в 1,4 раза чаще, чем не соблюдающие БГД (40,0%). Рост ниже среднего, наоборот, встречается в группе находящихся на диете реже всего – в 29% случаев, тогда как в остром периоде в 1,1 раз чаще – в 33,3%, а у не комплаентных пациентов – в 1,2 раза чаще – в 36,0%. Наибольшая частота низкорослости определена нами в группе

некомплаентных пациентов – в 24% случаев, в группе соблюдающих диету этот показатель в 1,5 раза меньше, а в остром периоде – в 1,7 раза меньше, что связано, вероятно, с меньшей длительностью заболевания у детей в остром периоде. Таким образом, соблюдение БГД благоприятно влияет на показатели длины тела у детей с целиакией, увеличивая число пациентов с нормальным ростом и снижая частоту отставания длины тела от среднего в возрастной группе. В группе не соблюдающих диету выявлена наибольшая частота снижения роста, а число пациентов со средними значениями длины тела – наименьшее среди всех обследованных.

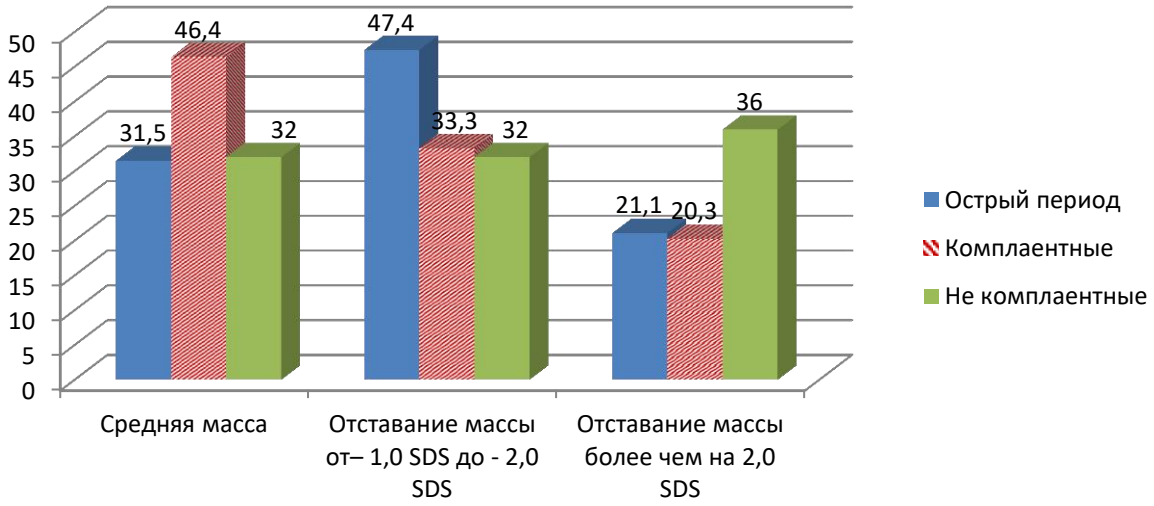

Рис. 10 – Показатели массы тела детей с целиакией, в зависимости от стадии заболевания и приверженности БГД

Пациенты с целиакией, соблюдающие БГД, в 46% случаев имеют нормальную массу тела, что в 1,5 раза больше, чем в остром периоде, и в 1,5 раза чаще, чем в группе не соблюдающих диету. Это подтверждает благоприятное влияние БГД на показатели массы у пациентов с целиакией. Детей с дефицитом массы среди не комплаентных БГД выявлено 68%, это в 1,3 раза больше, чем в группе комплаентных пациентов (54%), и на 0,5% меньше, чем в остром периоде (68,5%). Причём в остром периоде преобладает дефицит массы до -2,0 SDS (47,4%), а в группе не соблюдающих диету на первое место по частоте выходит отставание массы тела более чем на 2,0 SDS (36%) от возрастной нормы. Таким образом, не соблюдение БГД

неблагоприятно сказывается на показателях массы тела у детей с целиакией, увеличивая в большей степени число пациентов с выраженным дефицитом массы.

По обеспеченности витамином D пациенты, соблюдающие диету, разделены на 4 группы. В таблице 15 представлено распределение детей с разным уровнем физического развития в зависимости от содержания кальцидиола в сыворотке крови.

Таблица 15 – Обеспеченность витамином D детей с целиакией, соблюдающих диету, в зависимости от показателей физического развития

Показатели длины и массы, n (%)	Пациенты с целиакией, соблюдающие диету, n = 69				Уровень кальцидиола, нг/мл M ± m, Me [25Q-75Q]
	Тяжелый дефицит витамина D, n = 10	Дефицит витамина D, n = 15	Недостат очность витамина D, n = 15	Нормальное содержание витамина D, n = 29	
Нормальный рост от 0,0 SDS до + 1,0 SDS и выше, n=24	1 (1,4%)	6 (8,7%)	6 (8,7%)	11 (15,9%)	28,8± 2,8, Me = 26,2 [18,2-39,6]
Нормальный рост от 0,0 SDS до –1,0 SDS, n=14	1 (1,4%)	3(4,3%)	3 (4,3%)	7 (10,1%)	30,2± 3,8, Me = 31,1 [18,8-42,1]
Рост ниже среднего от – 1,0 SDS до – 2,0 SDS, n=20	5 (7,2%)	5(7,2%)	3 (4,3%)	7 (10,1%)	23,6± 3,6, Me = 20,6 [8,9-38,0]
Отставание роста более чем на 2,0 SDS (низкорос-лость), n=11	3 (4,3%)	2(2,9%)	1 (1,4%)	5 (7,2%)	24,5± 5,2, Me = 21,7 [7,4-31,0]
Нормальная масса от 0,0 SDS до + 1,0 SDS и более, n=15	1 (1,4%)	2 (2,9%)	4(5,8%)	8 (11,6%)	31,0± 3,7, Me = 30,6 [21,0-33,7]
Нормальная масса от 0,0 SDS до –1,0 SDS, n=17	2 (2,9%)	5 (7,2%)	5 (7,2%)	5 (7,2%)	22,2± 2,8, Me = 20,6 [13,1-26,9]
Масса ниже среднего от – 1,0 SDS до – 2,0 SDS, n=23	3 (4,3%)	7 (10,1%)	4(5,8%)	9 (13,0%)	26,9± 3,3, Me = 21,8 [12,9-37,5]
Снижение массы более чем на 2,0 SDS, n=14	4 (5,8%)	1 (1,4%)	2 (2,9%)	7 (10,1%)	28,1± 4,6, Me = 33,1 [7,4-42,2]

Анализ данных, представленных в таблице 15, демонстрирует, что количество детей с тяжёлым дефицитом витамина D в 1,5 раза больше среди пациентов с низкорослостью, чем в группе с нормальным ростом, а число детей с достаточным уровнем кальцидиола, наоборот, в 3,6 раза больше среди пациентов со средней длиной тела.

Сходная картина и по показателям массы – число детей с дефицитом витамина D среди пациентов с отставанием веса в 1,5 раза больше, чем в группе со средними показателями массы.

Таким образом, дети с целиакией со средним ростом и весом, соблюдающие БГД, лучше обеспечены витамином D, чем пациенты с задержкой физического развития.

Пациентов, не соблюдающих диету, по обеспеченности витамином D мы также разделили на 4 группы. В таблице 16 представлено распределение детей с разным уровнем физического развития в зависимости от содержания кальцидиола в сыворотке крови.

Анализ данных, пациентов, не соблюдающих БГД, демонстрирует, что частота тяжёлого дефицита витамина D в 2,5 раза больше среди пациентов со снижением роста, чем в группе с нормальным ростом, а число детей с достаточным уровнем кальцидиола, в 1,5 раза больше среди пациентов со средней длиной тела.

При анализе показателей массы тела выявлено, что дефицит витамина D демонстрируют 50% детей с нормальным весом и 82,4% детей с отставанием веса (1,6 раза чаще), а адекватную обеспеченность витамином D имеют 25% пациентов с нормальной массой против 17,6% детей со снижением веса (1,4 раза реже). Уровень кальцидиола у детей, не придерживающихся БГД, снижается по мере нарастания дефицита как длины, так и массы тела.

Таблица 16 – Обеспеченность витамином D детей с целиакией, не соблюдающих диету, в зависимости от показателей физического развития

Показатели длины и массы, n (%)	Пациенты с целиакией, соблюдающие диету, n = 25				Уровень кальцидиола, нг/мл M ± m, Me [25Q-75Q]
	Тяжелый дефицит витамина D, n = 7	Дефицит витамина D, n = 11	Недостаточность витамина D, n = 2	Нормальное содержание витамина D, n = 5	
Нормальный рост от 0,0 SDS до + 1,0 SDS и выше, n=5	0	3 (12,0%)	0	2 (8,0%)	28,8 ± 7,8, Me = 25,8 [16,0-41,6]
Нормальный рост от 0,0 SDS до –1,0 SDS, n=5	2 (8,0%)	1 (4,0%)	1(4,0%)	1(4,0%)	18,7 ± 6,3, Me = 16,6 [5,8-11,7]
Рост ниже среднего от– 1,0 SDS до - 2,0 SDS , n=9	3 (12,0%)	4 (16,0%)	0(0,0%)	2(8,0%)	18,2 ± 4,3, Me = 18,3 [6,7-18,9]
Отставание роста более чем на 2,0 SDS (низкорослость) , n=6	2 (8,0%)	3(12,0%)	1(4,0%)	0(0,0%)	13,9 ± 3,5, Me = 16,7 [5,8-17,2]
Нормальная масса от 0,0 SDS до + 1,0 SDS и более, n=3	0(0,0%)	1(4,0%)	0(0,0%)	2(8,0%)	31,1 ± 7,0, Me = 30,3 [20,5-41,6]
Нормальная масса от 0,0 SDS до –1,0 SDS, n=5	1(4,0%)	2(8,0%)	2(8,0%)	0(0,0%)	17,6 ± 3,8, Me = 15,5 [10,1-14,4]
Масса ниже среднего от– 1,0 SDS до - 2,0 SDS, n=8	3(12,0%)	3(12,0%)	0(0,0%)	2(8,0%)	16,6 ± 4,5, Me = 14,8 [5,7-24,9]
Снижение массы более чем на 2,0 SDS, n=9	3(12,0%)	5(20,0%)	0(0,0%)	1(4,0%)	16,5± 4,0, Me = 17,2 [6,4-17,7]

Таким образом, дети с целиакией со средним ростом и весом лучше обеспечены витамином D, чем пациенты с задержкой физического развития, вне зависимости от соблюдения БГД.

5.4. Показатели костного метаболизма у детей с целиакией в зависимости от приверженности к безглютеновой диете

Интересна динамика показателей костного метаболизма у детей с целиакией в зависимости от приверженности к БГД.

Медиана уровня остеокальцина в сыворотке крови у пациентов, соблюдающих БГД, составляет 36,5 [27,1-51,9] нг/мл, что сопоставимо ($p>0,05$) с показателями в остром периоде, но в 1,7 раза ниже ($p<0,00001$), чем в контрольной группе. Медиана уровня С-концевых телопептидов у детей с целиакией, придерживающихся БГД, составляет 58,3 [21,6-117,0] пг/мл, что в 1,3 раза ($p>0,05$) ниже, чем у пациентов в остром периоде, но в 2,4 раза выше ($p<0,003$), чем в контрольной группе. Другой показатель костной резорбции – паратгормон у пациентов из группы соблюдающих диету составляет 18,87 [16,5-26,37] пг/мл, это в 1,7 раза ниже ($p<0,03$), чем в остром периоде целиакии, и всего в 1,1 раза выше ($p<0,05$), чем в контрольной группе. Таким образом, при строгом соблюдении БГД, показатели резорбции костной ткани снижаются, приближаясь к уровню здоровых детей.

Медиана уровня остеокальцина в сыворотке крови у пациентов, не придерживающихся БГД, составляет 33,7 [21,4-48,0] нг/мл, что в 1,2 раза ниже ($p>0,05$), чем в остром периоде и в 1,1 раза ниже ($p>0,05$), чем в группе соблюдающих диету. Медиана уровня С-концевых телопептидов у детей с целиакией, не придерживающихся БГД, составляет 111,7 [72,7-120,3] пг/мл, это в 1,5 раза выше, чем данные в остром периоде ($p>0,05$), и в 1,9 раза выше показателя комплаентных пациентов ($p<0,005$). Медиана содержания паратиреоидного гормона у пациентов из группы не соблюдающих диету составляет 49,5 [32,8-62,5] пг/мл, это в 1,6 раза выше ($p>0,05$), чем в остром периоде целиакии и в 2,6 раза выше, чем у строго соблюдающих БГД детей с целиакией ($p<0,01$). Таким образом, у пациентов, не придерживающихся строгой БГД, показатели остеосинтеза снижаются, а резорбция костной ткани, наоборот, повышается в сравнении с данными, как острого периода, так и комплаентных пациентов.

Зависимость показателей костного ремоделирования от анамнестических данных пациентов с целиакией, соблюдающих БГД, представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Показатели костного метаболизма комплаентных пациентов, в зависимости от пола и длительности соблюдения БГД

Показатели	Остеокальцин, нг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	С-КТП, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	ПТГ, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]
Мальчики, n = 33	49,6 ± 10,2, Me = 35,5 [20,4-46,1]	85,3 ± 13,2, Me = 70,5 [30,2-111,2]	29,8± 6,4, Me = 20,2 [16,9-24,2]
Девочки, n = 36	44,2 ± 4,7, Me = 35,7 [28,3-55,4]	50,4± 11,2, Me = 28,3 [14,0-45,3]	27,3± 7,7, Me = 17,7 [13,8-18,8]
Длительность соблюдения БГД			
До 1-го года, n = 9	36,7 ± 7,1, Me = 30,8 [26,9-30,8]	66,7± 19,6, Me = 59,3 [33,5-95,2]	42,4± 21,3, Me = 21,0 [16,1-42,7]
От 1 до 3 лет, n = 11	40,0 ± 9,8, Me = 33,2 [20,8-47,0]	80,3± 27,1, Me = 77,8 [16,0-118,2]	58,4± 24,7, Me = 33,8 [19,0-76,2]
От 3 до 5 лет, n = 15	44,4 ± 7,3, Me = 37,7 [32,7-41,9]	93,6± 44,1, Me = 61,3 [9,0-132,8]	29,4± 7,3, Me = 23,4 [17,9-36,5]
Более 5 лет, n = 34	54,0 ± 9,4, Me = 38,5 [26,1-52,6]	78,2± 11,1, Me = 70,5 [21,8-115,7]	20,9± 1,6, Me = 18,8 [16,6-22,0]

Анализ данных таблицы 17 показывает, уровень остеокальцина и ПТГ у мальчиков и девочек, соблюдающих БГД, примерно одинаковый ($p>0,05$), а показатели С-концевых телопептидов у мальчиков в 1,7 раза выше ($p>0,05$), чем у девочек.

Анализ показателей костного метаболизма у детей с целиакией, в зависимости от длительности приверженности БГД, демонстрирует нарастание остеокальцина с увеличением времени соблюдения диеты ($p<0,01$), но сила связи несущественна ($r = 0,15$, $p=0,24$, коэффициент Пирсона). По уровню С-КТП чёткой динамики не прослеживается ($p>0,05$), а концентрация ПТГ снижается после года соблюдения БГД ($p<0,0001$), ($r = -0,28$, $p=0,07$, коэффициент Пирсона).

В таблице 18 представлен уровень маркёров костного ремоделирования и паратиреоидного гормона у детей, соблюдающих БГД, в зависимости от показателей физического развития.

Таблица 18 – Показатели костного метаболизма комплаентных пациентов, в зависимости от уровня физического развития

Показатели физического развития, n=69	Остеокальцин, нг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	С-КТП, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	ПТГ, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]
Нормальный рост от 0,0 SDS до + 1,0 SDS и выше, n=24	48,3±7,5, Me = 33,7 [27,0-71,4]	106,0± 20,1, Me = 104,9 [60,1-130,4]	39,8± 12,9, Me = 22,5 [16,4-44,9]
Нормальный рост от 0,0 SDS до –1,0 SDS, n=14	47,2± 9,0, Me = 34,1 [21,1-72,9]	92,7± 15,7, Me = 117,7 [48,9-132,1]	35,7± 12,8, Me = 19,3 [16,1-42,7]
Рост ниже среднего от– 1,0 SDS до - 2,0 SDS, n=20	45,4± 6,4, Me = 38,7 [27,6-50,2]	51,1± 17,2, Me = 25,6 [16,9-64,4]	22,0±2,4, Me = 18,9 [16,9-22,6]
Отставание роста более чем на 2,0 SDS (низкорослость), n=11	54,0± 28,8, Me = 30,8 [14,0-31,9]	80,8± 17,2, Me = 95,2 [35,5-95,2]	18,5± 2,7, Me = 17,7 [12,6-18,2]
Нормальная масса от 0,0 SDS до +1,0 SDS и более, n=15	42,4± 10,0, Me = 29,6 [23,5-34,6]	90,3± 31,3, Me = 76,2 [31,2-104,9]	43,6± 19,4, Me = 21,7 [14,6-45,0]
Нормальная масса от 0,0 SDS до –1,0 SDS, n=17	47,2± 9,0, Me = 34,1 [21,1-72,9]	92,7± 15,7, Me = 117,7 [48,9-132,1]	35,7± 12,8, Me = 19,3 [16,1-42,7]
Масса ниже среднего от – 1,0 SDS до – 2,0 SDS, n=23	47,1± 5,2, Me = 42,1 [33,1-55,4]	52,6± 14,1, Me = 33,5 [16,5-47,4]	20,9± 1,9, Me = 18,8 [16,9-18,9]
Снижение массы более чем на 2,0 SDS, n=14	35,5± 3,9, Me = 32,6 [23,5-45,8]	125,2± 32,2, Me = 89,2 [22,8-249,0]	55,7± 10,4, Me = 56,8 [16,9-87,7]

Из таблицы 18 видно, что по мере нарастания задержки роста у детей с целиакией, соблюдающих БГД, снижается и уровень остеокальцина и показатели костной резорбции. Интересно, что дети, имеющие отставание роста более чем на 2,0 SDS, имеют самый высокий уровень остеокальцина и низкие показатели костной резорбции, а у детей с небольшой задержкой роста процессы костеобразования и костной резорбции практически уравновешены. Это, по-видимому, связано с компенсаторным стремлением организма к нормализации процессов ремоделирования костной ткани в условиях дефицита роста. Тогда как дети с отставанием массы тела демонстрируют значительное снижение остеосинтеза и активацию резорбции костной ткани.

В таблице 19 представлен уровень маркёров костного метаболизма и паратиреоидного гормона у детей, не соблюдающих БГД, в зависимости от показателей физического развития.

Таблица 19 – Показатели костного метаболизма у детей с целиакией, не соблюдающих БГД, в зависимости от уровня физического развития

Показатели физического развития, n=25	Остеокальцин, нг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	С-КТП, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	ПТГ, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]
Нормальный рост от 0,0 SDS до + 1,0 SDS и выше, n=5	55,1± 4,9, Me = 54,1 [48,6-61,7]	68,2± 2,0, Me = 68,7 [64,9-71,5]	33,0± 6,3, Me = 34,3 [23,1-42,8]
Нормальный рост от 0,0 SDS до –1,0 SDS, n=5	50,0± 11,8, Me = 33,7 [31,1-33,3]	97,1± 22,2, Me = 90,3 [63,5-130,7]	37,8± 13,2, Me = 33,4 [16,0-59,5]
Рост ниже среднего от –1,0 SDS до –2,0 SDS, n=9	36,7± 6,6, Me = 38,7 [21,7-49,0]	127,0± 6,0, Me = 128,8 [117,6-136,3]	49,6± 12,8, Me = 54,4 [32,0-67,1]
Отставание роста более чем на 2,0 SDS (низкорослость), n=6	36,3± 7,2, Me = 32,1 [21,1-55,1]	123,6± 13,5, Me = 115,1 [95,2-139,9]	63,4± 7,9, Me = 67,5 [44,9-76,2]
Нормальная масса от 0,0 SDS до + 1,0 SDS и более, n=3	36,7± 10,6, Me = 36,7 [18,3-55,1]	84,6± 6,1, Me = 84,6 [73,9-95,2]	40,7± 2,4, Me = 40,7 [36,5-44,9]
Нормальная масса от 0,0 SDS до –1,0 SDS, n=5	38,0± 10,8, Me = 46,4 [13,3-33,7]	94,5± 23,2, Me = 85,1 [58,3-130,7]	43,0± 10,8, Me = 42,8 [28,3-57,8]
Масса тела ниже среднего от – 1,0 SDS до – 2,0 SDS, n=8	38,7± 8,4, Me = 32,0 [25,5-44,7]	107,0± 15,8, Me = 123,5 [68,8-97,5]	51,7± 10,5, Me = 49,7 [32,3-49,6]
Снижение массы тела более чем на 2,0 SDS, n=9	47,6± 6,1, Me = 47,0 [37,8-59,4]	126,1± 12,5, Me = 115,1 [111,7-138,5]	55,4± 11,5, Me = 62,5 [29,1-76,2]

Анализируя данные таблицы 19, очевидно, что по мере нарастания задержки роста у детей с целиакией, не соблюдающих БГД, уровень остеокальцина снижается, а показатели костной резорбции увеличиваются. В отличие от группы пациентов, соблюдающих диету, где снижение показателей остеосинтеза не сопровождалось усилением рассасывания костной ткани, у некомплаентных пациентов лабораторные показатели резорбции кости нарастают, увеличивая риск развития остеомаляции. По мере прогрессирования дефицита массы у детей, не соблюдающих БГД,

нарастают показатели резорбции костной ткани, но, вместе с тем, уровень остеокальцина также увеличивается.

5.5. Взаимосвязь между уровнем обеспеченности витамином D и костным ремоделированием у детей и подростков с целиакией в зависимости от приверженности к безглютеновой диете

В таблице 20 представлена взаимозависимость между уровнем обеспеченности витамином D и костным ремоделированием у детей и подростков с целиакией, соблюдающих строгую БГД.

Таблица 20 – Показатели костного метаболизма в зависимости от уровня обеспеченности витамином D, детей с целиакией, соблюдающих строгую БГД

Показатели обеспеченности витамином D	Остеокальцин, нг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	С-КТП, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	ПТГ, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]
Тяжелый дефицит витамина D (менее 10 нг/мл), n=10	18,1±4,7, Me = 14,0 [12,3-21,0]	121,0± 36,8, Me = 105,5 [64,4-132,8]	27,0± 8,0, Me = 21,6 [14,2-34,6]
Дефицит витамина D (10-20 нг/мл), n=15	46,1± 9,1, Me = 38,1 [15,2-66,4]	102,9± 11,8, Me = 104,0 [82,8-130,4]	59,6± 22,4, Me = 32,0 [16,7-96,5]
Недостаточность витамина D (20-29 нг/мл), n=15	64,4± 9,7, Me = 59,9 [34,6-85,9]	71,3± 27,5, Me = 49,7 [12,0-133,1]	18,4±1,5, Me = 17,9 [16,9-22,0]
Нормальное содержание витамина D (более 30 нг/мл), n=29	53,2± 12,5, Me = 37,5 [30,8-48,9]	54,8± 12,4, Me = 30,9 [19,2-94,2]	22,0± 2,1, Me = 18,3 [16,5-25,4]

При анализе данных таблицы 20, можно отследить, что у детей, соблюдающих диету и имеющих оптимальный уровень кальцидиола, показатели остеосинтеза и костной резорбции практически уравновешены. С уменьшением обеспеченности витамином D, процесс резорбции все более преобладает над остеосинтезом. Так, у пациентов с тяжёлым дефицитом витамина D уровень остеокальцина в 2,9 раза меньше ($p<0,001$), а показатель С-КТП в 2,2 раза больше ($p<0,05$), чем у детей с оптимальным содержанием кальцидиола. Содержание ПТГ у детей, с дефицитом витамина D, самое

высокое среди всех пациентов, соблюдающих БГД. Между уровнем кальцидиола и ОСК выявлена прямая корреляционная связь (r = 0,23, p=0,05, коэффициент Пирсона). Содержание маркёров костной резорбции у комплаентных пациентов достоверно увеличивается по мере снижения уровня кальцидиола, обратная корреляция между этими показателями составляет для С-КТП (r = -0,47, p=0,002) и для ПТГ (r = -0,3, p=0,03), коэффициент Пирсона.

Взаимосвязь между уровнем обеспеченности витамином D и костным ремоделированием у детей и подростков с целиакией, не придерживающихся строгой БГД, представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Показатели костного метаболизма в зависимости от уровня обеспеченности витамином D, детей с целиакией, не соблюдающих БГД

Показатели обеспеченности витамином D	Остеокальцин, нг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	С-КТП, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	ПТГ, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]
Тяжелый дефицит витамина D (менее 10 нг/мл), n=7	30,1±5,6, Me = 26,4 [21,1-33,7]	112,2± 10,3, Me = 115,1 [95,2-134,1]	54,2± 6,1, Me = 49,6 [44,9-69,4]
Дефицит витамина D (10-20 нг/мл), n=11	38,0± 9,1, Me = 35,4 [21,0-48,0]	110,9± 17,9, Me = 103,7 [71,4-138,5]	62,2± 10,2, Me = 67,5 [59,3-76,2]
Недостаточность витамина D (20-29 нг/мл), n=2	61,9± 1,1, Me = 61,9 [59,4-64,4]	103,9± 22,7, Me = 103,9 [53,1-154,8]	31,6±6,5, Me = 31,6 [17,1-46,2]
Нормальное содержание витамина D (более 30 нг/мл), n=5	50,0± 6,4, Me = 52,7 [36,9-48,6]	97,4± 10,8, Me = 111,7 [63,5-117,1]	27,7± 4,6, Me = 29,1 [14,6-39,5]

По данным таблицы 21, у детей, не соблюдающих строгую БГД, со снижением обеспеченности пациентов витамином D отмечается нарастание преобладания процесса костной резорбции над остеосинтезом. Дети, не соблюдающие диету, показывают самый низкий уровень остеокальцина и самый высокий уровень С-КТП среди всех пациентов, входивших в наше исследование.

При оптимальном уровне кальцидиола, некомплаентные пациенты демонстрируют содержание ОСК в 1,3 раза меньше (p>0,05), и концентрацию

С-КТП – в 1,2 раза больше (p>0,05), чем дети с оптимальным уровнем кальцидиола, обследованные в остром периоде.

У пациентов, не строго соблюдающих БГД, концентрация ОСК снижается по мере снижения обеспеченности витамином D (p<0,001), корреляция между этими показателями составляет (r = 0,42, p=0,04, коэффициент Пирсона).

Маркёры костной резорбции, наоборот, растут со снижением содержания кальцидиола (p<0,0001), но корреляция между этими показателями несущественна (r = -0,1, p=0,69, коэффициент Пирсона), так как и при нормальной обеспеченности витамином D уровень С-КТП довольно высок.

Концентрация ПТГ у некомплаентных пациентов достоверно увеличивается по мере снижения уровня кальцидиола (p<0,001), корреляция между этими показателями составляет (r = -0,49, p=0,03, коэффициент Пирсона). Дети с дефицитом витамином D, не соблюдающие БГД, показывают самое высокое содержание ПТГ среди всех пациентов, вошедших в наше исследование.

Таким образом, у некомплаентных пациентов наблюдаются самые низкие маркёры остеосинтеза и самые высокие показатели костной резорбции из всех обследованных нами детей. Это лабораторное подтверждение тезиса о том, что не соблюдение БГД, как отсутствие лечения, закономерно приводит к прогрессированию изменений в костной ткани при целиакии.

5.6 Динамика уровня кальцидиола и показателей костного метаболизма у детей с целиакией на фоне коррекции препаратами холекальциферола

Для оценки возможности повышения уровня кальцидиола в сыворотке крови у детей с целиакией, 36 пациентам было назначено лечение водным

раствором витамина D_3. Длительность терапии составила в среднем 7 месяцев, средняя доза холекальциферола – 1500 МЕ в сутки. Средний уровень витамина D у этих пациентов до коррекции составлял 13,3 ± 1,4 нг/мл, а после проведенной терапии вырос в 2,5 раза – до 33,4 ± 2,2 нг/мл ($p<0,001$). После проводимого лечения тяжелый дефицит витамина D ни у одного ребенка не был выявлен, число детей с дефицитным состоянием снизилось с 77,2% до 14,3%, а доля пациентов с нормальной обеспеченностью выросла с 2,9% до 54,3% (рис. 11).

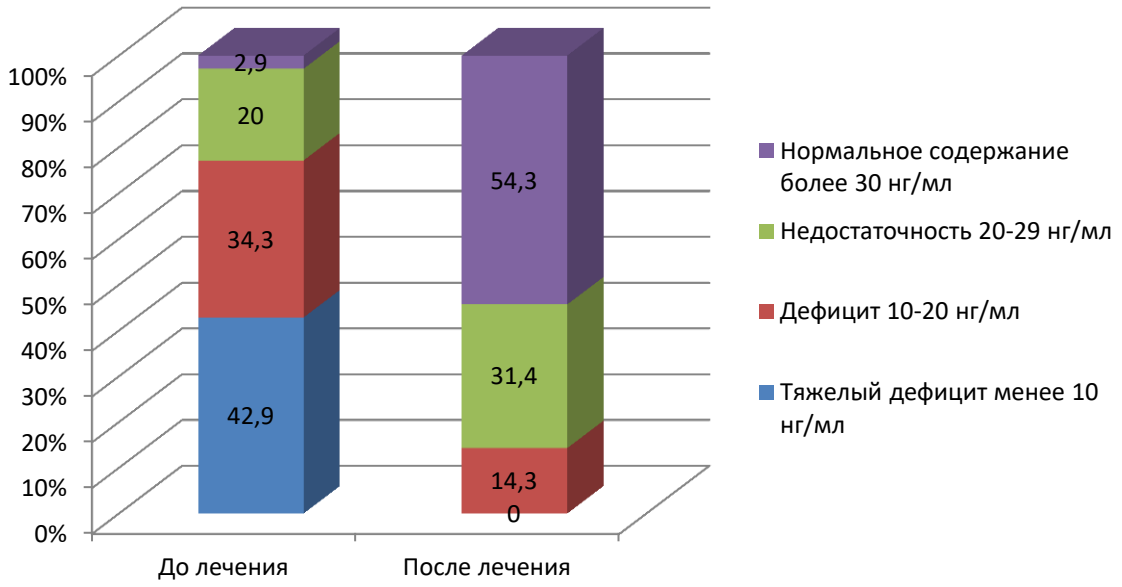

Рис. 11 – Динамика обеспеченности витамином D детей и подростков с целиакией на фоне лечения водным раствором холекальциферола

Динамика показателей костного метаболизма у детей с целиакией до и после лечения витамином D показана в таблице 22.

Таблица 22 – Динамика показателей костного метаболизма у детей с целиакией до и после терапии витамином D

Показатели обеспеченности витамином D	Остеокальцин, нг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	С-КТП, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	ПТГ, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]
До лечения	36,4±5,2, Me = 36,3 [12,2-53,4]	110,5± 20,2, Me = 72,5 [41,5-154,8]	37,4± 6,3, Me = 24,4 [17,2-35,7]
После лечения	72,5± 9,9, Me = 60,1 [30,8-112,8]	71,7± 11,6, Me = 69,2 [44,1-95,2]	27,5± 6,0, Me = 20,4 [17,7-29,7]

Анализ данных таблицы 22 показывает существенное увеличение остеокальцина – в 2,0 раза (p<0,01) и снижение С-КТП в 1,5 раза (p>0,05) после проведённого лечения, уровень ПТГ также немного снизился (p>0,05).

Таким образом, проводимая терапия витамином D благоприятно сказывается на показателях костного метаболизма у пациентов с целиакией: процессы остеосинтеза и костной резорбции практически уравновешиваются, приближаясь к показателям здоровых детей. Параллельно нами оценивались показатели костного метаболизма и динамика обеспеченности витамином D у пациентов с целиакией, не получающих лечение препаратами холекальциферола.

В динамике проанализированы результаты обследования 70 пациентов, которые не имели медикаментозной дотации витамина D3 в течение в среднем 13 месяцев. Исходный уровень витамина D у этих детей составлял 26,6 ± 1,7 нг/мл, Me = 25,7 [17,7–35,1] нг/мл, а в отсутствие профилактической поддержки снизился в 1,9 раза – до 13,7 ± 1,4 нг/мл, Me = 10,0 [7,3–16,3] нг/мл (p<0,05).

Без проводимого лечения, число детей с дефицитом витамина D выросло с 35,7% до 85,7%, а доля пациентов с нормальной обеспеченностью, наоборот, снизилась с 40,0% до 5,7% (рис. 12).

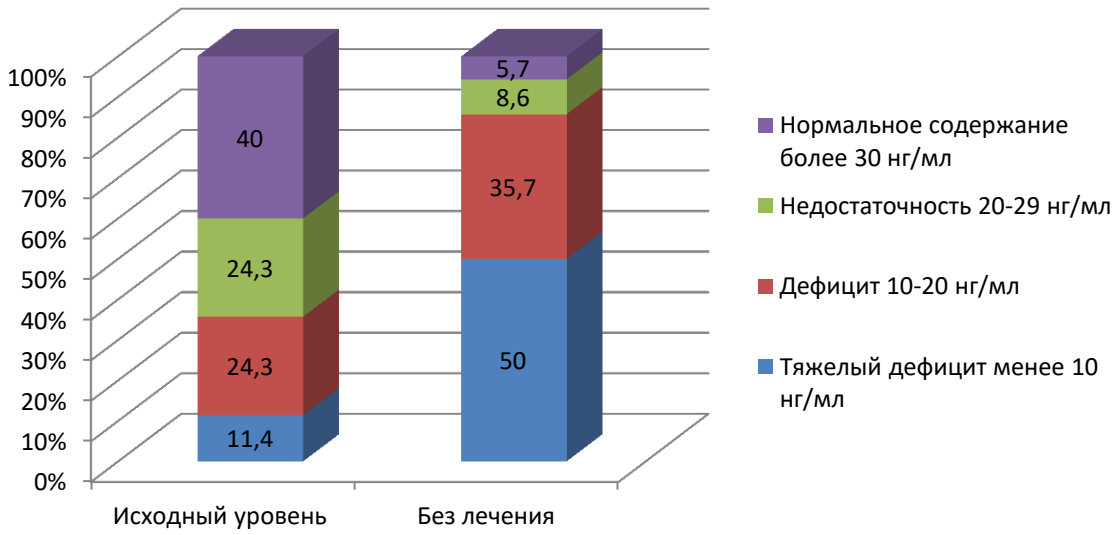

Рис. 12 – Динамика обеспеченности витамином D детей и подростков с целиакией на фоне отсутствия профилактической дотации холекальциферола

Показатели костного метаболизма у детей с целиакией при отсутствии лечения витамином D, как видно из таблицы 23, также изменились.

Таблица 23 – Динамика показателей костного метаболизма у детей с целиакией при отсутствии терапии витамином D

Показатели обеспеченности витамином D	Остеокальцин, нг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	С-КТП, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]	ПТГ, пг/мл, M ± m, Me [25Q-75Q]
Исходный уровень	49,4±4,6, Me = 41,6 [28,1-54,3]	93,8± 10,0, Me = 79,7 [29,4-132,9]	34,5± 3,5, Me = 24,1 [16,7-38,3]
Повторное обследование	28,5± 3,9, Me = 14,6 [3,5-46,2]	132,5± 11,6, Me = 118,3 [75,3-170,9]	49,3± 7,0, Me = 27,5 [18,7-72,8]

Уровень остеокальцина у детей с целиакией без медикаментозной поддержки витамином D снизился в 1,7 раза ($p<0,001$), величина С-КТП выросла в 1,4 раза ($p<0,02$), а концентрация ПТГ увеличилась в 1,4 раза ($p>0,05$). Таким образом, отсутствие профилактического приема препаратов витамина D, имеет неблагоприятное воздействие на процессы костного ремоделирования у пациентов с целиакией, усиливая снижение показателей остеосинтеза, и ещё более увеличивая резорбцию костной ткани, присутствующие в патогенезе данного заболевания.

Таким образом, обобщая данные, представленные в главе 5, можно сделать ряд важных выводов:

– в сравнении с острым периодом, в группе соблюдающих диету число детей с дефицитом витамина D снизилось на 14,6%, с недостаточным уровнем – на 2,9%, а число пациентов с нормальной обеспеченностью выросло на 17,4%, что говорит о положительном влиянии БГД на обеспеченность витамином D. Группа не придерживающихся БГД демонстрирует рост числа детей с дефицитом витамина D на 21,2% и снижение количества пациентов с нормальной обеспеченностью на 4,6%, по сравнению с показателями острого периода. Таким образом, при продолжающемся течении целиакии без соответствующей диетотерапии,

обеспеченность витамином D прогрессивно снижается, увеличивая число пациентов с дефицитным состоянием.

– соблюдение БГД благоприятно влияет на показатели длины тела у детей с целиакией, увеличивая число пациентов с нормальным ростом и снижая частоту отставания длины тела от среднего в возрастной группе. В группе не соблюдающих диету выявлена наибольшая частота снижения роста и низкорослости, а число пациентов со средним ростом – наименьшее среди всех обследованных.

– на показатели массы у пациентов с целиакией БГД также влияет положительно, увеличивая число детей со средними значениями веса. В группе не придерживающихся диеты детей с дефицитом массы выявлено в 1,3 раза больше, чем в группе комплаентных пациентов, и на 0,5% больше, чем в остром периоде. Причём в остром периоде преобладает дефицит массы до -2,0 SDS, а в группе не соблюдающих диету на первое место по частоте выходит отставание массы тела более чем на 2,0 SDS от возрастной нормы.
Таким образом, не соблюдение БГД неблагоприятно сказывается на показателях массы тела у детей с целиакией, увеличивая в большей степени число пациентов с выраженным дефицитом массы.

– дети с целиакией со средним ростом и весом лучше обеспечены витамином D, чем пациенты с задержкой физического развития, вне зависимости от соблюдения БГД.

– при строгом соблюдении БГД, показатели резорбции костной ткани снижаются, приближаясь к уровню здоровых детей. В группе пациентов, не придерживающихся строгой БГД, показатели остеосинтеза снижаются, а резорбция костной ткани, наоборот, повышается в сравнении с данными, как острого периода, так и комплаентных пациентов.

– с увеличением длительности соблюдения диеты отмечается нарастание остеокальцина, а ПТГ и маркёры костной резорбции – снижаются.

– по мере нарастания задержки роста у детей с целиакией, соблюдающих диету, выявлено снижение показателей остеосинтеза, которое не сопровождается усилением рассасывания костной ткани, тогда как в группе не придерживающихся БГД пациентов вместе со снижением уровня остеокальцина нарастают лабораторные показатели резорбции кости, увеличивая риск развития остеомаляции.

– с уменьшением обеспеченности витамином D, процесс резорбции все более преобладает над остеосинтезом вне зависимости от соблюдения БГД. В группе некомплаентных пациентов регистрируются самые низкие маркёры остеосинтеза и самые высокие показатели костной резорбции из всех обследованных нами детей.

–с увеличением времени соблюдения БГД число детей с дефицитом витамина D нарастает в 1,7 раза ($p>0,05$), а число пациентов с целиакией с нормальным содержанием витамина D снижается в 1,3 раза ($p>0,05$). Средний уровень кальцидиола с увеличением длительности течения заболевания также снижается в 1,3 раза. Таким образом, само по себе соблюдение БГД не обеспечивает поддержание адекватного уровня витамина D. Нормализации уровня кальцидиола в крови у детей с целиакией возможно достигнуть только с помощью экзогенной дотации препаратами холекальциферола.

ГЛАВА 6. ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЁРЫ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ, ИМЕЮЩИХ ПЕРЕЛОМЫ КОСТЕЙ

Риск формирования остеопении и остеопороза у пациентов с целиакией велик в любом возрасте. Нарушения костной минерализации являются результатом не только мальабсорбции кальция и витамина D на фоне атрофических процессов в кишечнике, но также обусловлены значительной активацией гормональных механизмов, влияющих на костный метаболизм.

Согласно результатам рандомизированного исследования, проведенного в европейской части России, общая частота переломов в детской популяции оказалась на уровне 7%, чаще переломы встречаются у мальчиков (9%), чем у девочек (5%) [51].

В наше исследование включен 151 ребенок с целиакией, из них 21 пациент (13,9%) имел переломы в течение жизни, 14 (66,7%) мальчиков и 7 (33,3%) девочек. В этой группе в остром периоде заболевания обследованы 8 (38,1%) человек, 10 (47,6%) детей, соблюдающих БГД (продолжительность диеты в среднем 5,6 ± 0,8 лет), и 3 (14,3%) пациента, не придерживающихся БГД (в среднем 3,9 ± 0,9 лет).

Из 130 (86,1%) детей с целиакией, не имевших переломов в течение жизни, 53 (40,8%) мальчика и 77 (59,2%) девочек. В остром периоде заболевания в этой группе обследованы 49 (37,7%) человек, 59 (45,4%) детей, соблюдающих БГД (продолжительность диеты в среднем 6,0 ± 0,8 лет), и 22 (16,9%) пациента, не придерживающихся БГД (в среднем 4,1 ± 0,7 лет).

Средний возраст диагностики целиакии у пациентов без переломов значимо ниже и составляет 4,3 ± 0,3 лет, Me [25Q-75Q] – 3,2 [2,0-5,5] лет, чем у детей с переломами – 6,1 ± 1,0 лет, Me = 5,4 [2,7-8,4] лет ($p<0,05$). Это клиническое подтверждение изменений, происходящих при целиакии в костной ткани при отсутствии лечения.

Преимущественно, в 73,9% случаев, встречались переломы верхних конечностей, а нижних – в 26,1%. Общая частота переломов у детей и подростков с целиакией в нашем исследовании составила 13,9%, при этом в 2,5 раза чаще переломы регистрировались у мальчиков – в 20,9% случаев, против 8,3% у девочек (p<0,05). Средний возраст перелома у мальчиков 7,9 ± 1,1 лет, Me = 7,75 [5,0-11,0] лет, а у девочек – 7,4 ± 0,7 лет, Me = 7,0 [5,5-7,0] лет (в среднем 7,7±1,1 лет, Me = 7,25 [5,25-10,0] лет). У 9 пациентов переломы в среднем произошли за 3,3 ± 0,8 (Me = 2,8 [0,5-5,0]) лет до установки диагноза, а в 13 случаях – в среднем через 5,0 ± 1,2 (Me = 3,7 [1,2-5,5]) лет после диагностики целиакии, у 1 ребенка было 2 перелома. В течение первого года от начала соблюдения БГД произошло 3 (23,1%) из 13 переломов, из них 67% в течение первых 6 месяцев. Средний возраст переломов, произошедших до постановки диагноза – 5,9 ± 0,9 лет, Me = 5,9 [4,75-7,25] лет, средний возраст перелома на фоне БГД – 8,8 ± 0,9 лет, Me = 8,5 [6,25-9,5] лет. Медиана продолжительности соблюдения БГД в группе без переломов от постановки диагноза до момента обследования – 5,9 [3,7-7,3] лет.

Сравнение показателей медианы уровня кальцидиола в сыворотке крови у здоровых детей, пациентов с переломами и у пациентов с целиакией без переломов представлено на рисунке 13.

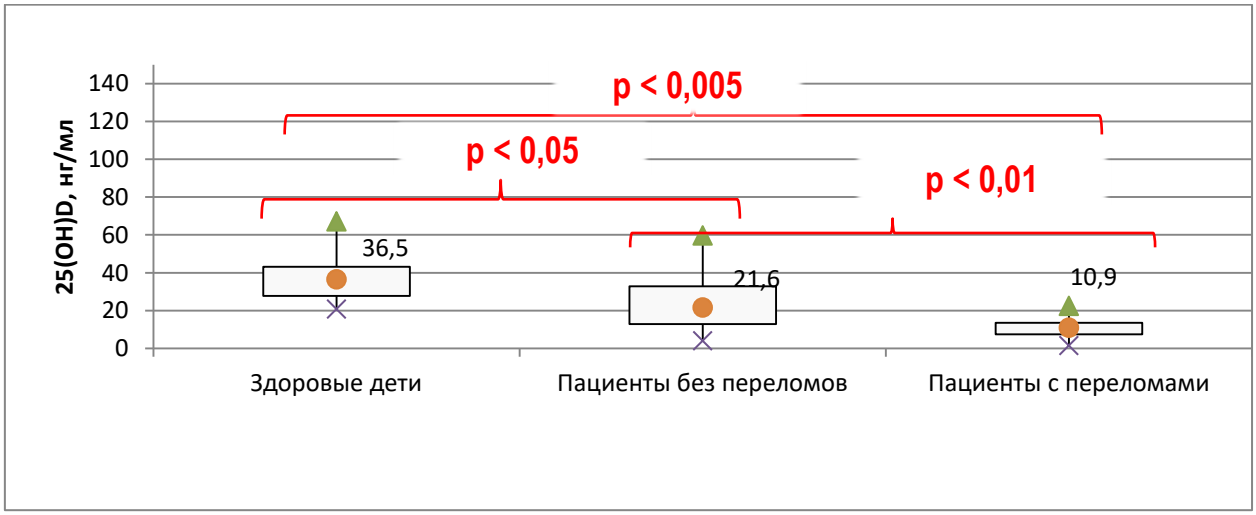

Рис. 13 – Сравнительный уровень кальцидиола у пациентов с целиакией и здоровых детей

Медиана уровня 25(OH)D_3 в крови у пациентов с целиакией без переломов в 1,7 раза ниже ($p<0,05$), чем у здоровых детей, а пациенты с переломами демонстрируют уровень ещё в 1,9 раз ниже, чем у больных с целиакией без переломов ($p<0,01$). По уровню обеспеченности витамином D пациенты распределились, как показано на рисунке 14.

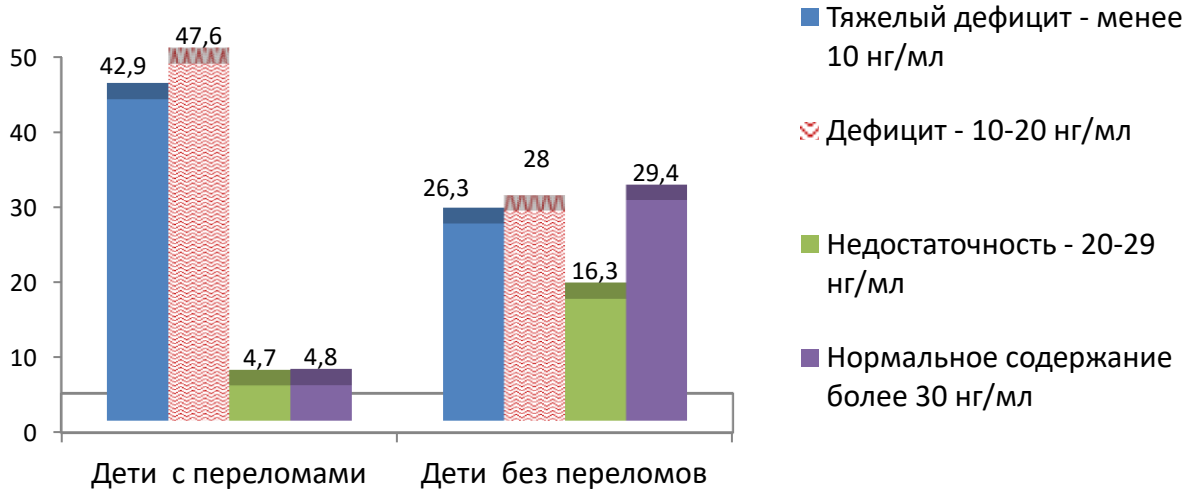

Рис. 14 – Обеспеченность витамином D детей с целиакией в зависимости от наличия или отсутствия переломов в анамнезе

Дефицит витамина D в группе пациентов с переломами в анамнезе был выявлен у 19 (90,5%) детей, из них тяжёлый (менее 10 нг/мл) – у 9 (42,9%) детей. Оптимальный уровень витамина D (более 30 нг/мл) определен лишь у 1 (4,8%) пациента.

В группе детей, без переломов в анамнезе, дефицит витамина D отмечался у 71 (54,6%) ребёнка – в 1,7 раза реже, а оптимальный уровень диагностирован в 5,9 раз чаще, чем у пациентов с переломами – у 38 (29,4%) обследованных детей. Таким образом, исследование уровня кальцидиола в сыворотке крови указывает на низкую обеспеченность витамином D детей и подростков с целиакией, при этом дети с переломами имеют более низкие показатели.

Показатели костного ремоделирования и уровень паратиреоидного гормона у детей с целиакией с переломами и без них представлены на рисунке 15.

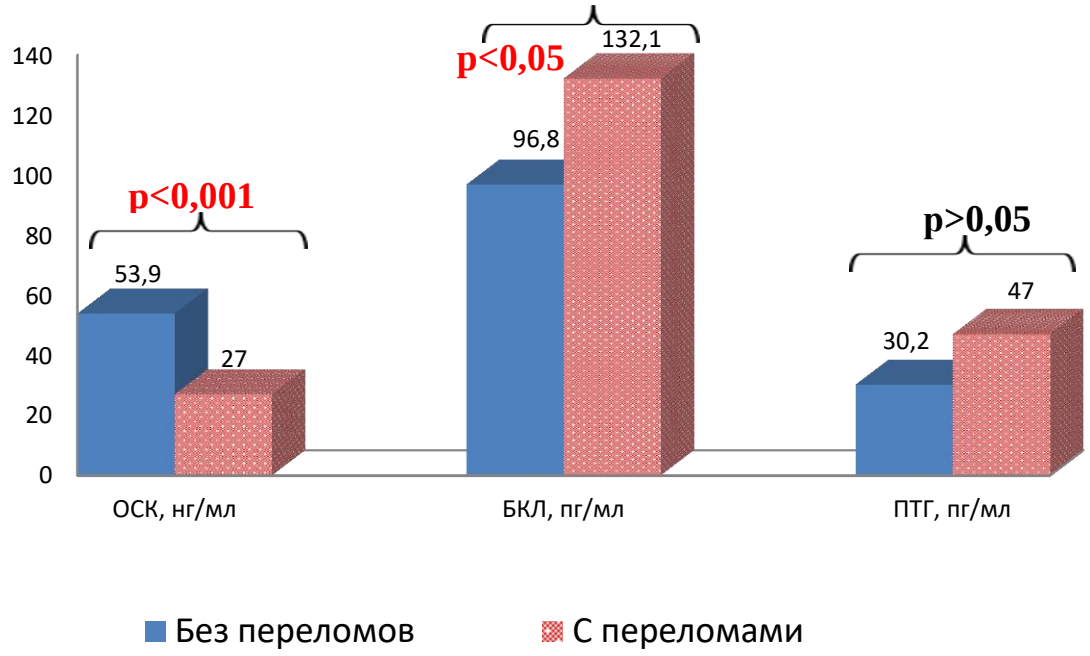

Рис. 15 – Показатели костного метаболизма в зависимости от наличия или отсутствия переломов в анамнезе

Уровень ОСК у детей с переломами был в 2,0 раза ниже (p<0,001), а показатели С-КТП в 1,4 раза выше (p<0,05), чем у пациентов без переломов. Это говорит о том, что у детей с переломами процесс резорбции костной ткани существенно преобладает над остеосинтезом.

Уровень ПТГ в группе детей с переломами в 1,6 раза выше (p>0,05), чем у пациентов без переломов. Вторичный гиперпаратиреоз (ПТГ>70 пг/мл) у детей без переломов был выявлен в 11,6% случаев (у 15 пациентов), тогда как у пациентов с переломами это состояние отмечено в 1,7 раза чаще (p>0,05) – в 20,0% (у 4 детей).

Сравнительный анализ показателей костного метаболизма пациентов без переломов, обследованных в остром периоде с данными детей, имевших переломы до верификации целиакии, представлен в таблице 24. При сравнении показателей выяснилось, что уровень витамина D в группе детей с переломами в анамнезе до постановки диагноза в 2,4 раза ниже (p<0,05), чем у детей без переломов в остром периоде целиакии.

Таблица 24 – Сравнительный анализ показателей костного метаболизма пациентов с целиакией

	Дети с переломами до постановки диагноза, n=9	Дети без переломов, обследованные в остром периоде, n=49
Кальцидиол, нг/мл	9,4 ± 0,9	22,9 ± 2,1
ОСК, нг/мл	29,7 ± 7,2	51,8 ± 4,8
С-КТП, пг/мл	168,0 ± 29,6	97,3 ± 13,9
ПТГ, пг/мл	42,7 ± 9,3	36,2 ± 4,4

Уровень ОСК у детей, имевших переломы до постановки диагноза, был в 1,7 раза ниже ($p<0,05$), а показатели С-КТП – в 1,7 раза выше ($p<0,05$), чем у детей без переломов, обследованных в остром периоде. Уровень ПТГ у детей с переломами до постановки диагноза был в 1,2 раза выше ($p>0,05$), чем у детей с целиакией в остром периоде без переломов. У 2 (25,0%) пациентов с переломами выявлен вторичный гиперпаратиреоз (ПТГ>70 пг/мл), тогда как у пациентов без переломов это состояние отмечено в 2,3 раза реже ($p>0,05$) – у 6 пациентов (10,7%).

Сравнительный анализ показателей костного метаболизма пациентов без переломов, соблюдающих БГД, с данными детей, имевших переломы после постановки диагноза, представлен в таблице 25.

Таблица 25 – Сравнительный анализ показателей костного метаболизма пациентов с целиакией

	Дети с переломами после постановки диагноза, n=13	Дети без переломов, соблюдающих БГД, n=59
Кальцидиол, нг/мл	14,5 ± 3,3	23,1 ± 1,6
ОСК, нг/мл	22,6 ± 5,4	51,6 ± 3,8
С-КТП, пг/мл	112,3 ± 24,6	101,8 ± 9,1
ПТГ, пг/мл	47,1 ± 15,6	41,9 ± 6,3

При сравнении показателей пациентов без переломов, соблюдающих БГД, с данными детей, имевших переломы после постановки диагноза, выяснилось, что уровень витамина D в группе детей с переломами в анамнезе

был в 1,6 раза ниже (p>0,05), чем у детей без переломов. Уровень ОСК у детей, имевших переломы после постановки диагноза, был в 2,3 раза ниже (p<0,05), а показатели С-КТП в 1,1 раза выше (p>0,05), чем у пациентов без переломов, соблюдающих БГД. Уровень ПТГ у детей с переломами после постановки диагноза был в 1,1 раза выше (p>0,05), чем у детей с целиакией без переломов, соблюдающих БГД. Вторичный гиперпаратиреоз (ПТГ>70 пг/мл) выявлен у 2 (15,4%) пациентов с переломами, произошедшими после постановки диагноза, тогда как у пациентов, соблюдающих диету, это состояние отмечено у 5 (8,6%) пациентов – в 1,8 раза реже (p>0,05).

Таким образом, изучение показателей ремоделирования костной ткани указывает на более выраженное преобладание процесса резорбции костной ткани над остеосинтезом, в том числе вследствие гормональных изменений (повышенной концентрации ПТГ и более выраженного дефицита витамина D), у детей с переломами в сравнении с пациентами с целиакией, не имевшими переломов в течение жизни. Также дети с переломами намного хуже обеспечены витамином D, чем пациенты с целиакией без переломов в анамнезе.

Мониторинг биохимических маркёров костного ремоделирования у пациентов с целиакией позволяет диагностировать и проводить профилактику остеопении на ранних этапах, не дожидаясь серьёзных осложнений, таких как патологические переломы.

Совершенно очевидно, что полинутриентная недостаточность, характерная для целиакии, инициирует процессы костной деструкции на фоне необходимости поддержания уровня нормокальциемии за счёт повышения уровня ПТГ. Учитывая антагонистические отношения между ПТГ и холекальциферолом, дотация препаратами витамина D, повышение показателей 25(OH)D и поддержание статуса витамина D на уровне нормальной обеспеченности снижает активность ПТГ и его эффекты, связанные с остеомаляцией, нормализуя процессы остеосинтеза. Поддержание уровня 25(OH)D на уровне нормальной обеспеченности

является фактором, способствующим предотвращению переломов костей при целиакии.

Таким образом, оценка показателей биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов с выявленной низкой обеспеченностью витамином D, поможет заподозрить наличие нарушений кальцификации костей и стать поводом к своевременной диагностике снижения минеральной плотности костной ткани.

ГЛАВА 7. АНАЛИЗ АКТИВНОСТИ ЛАКТАЗЫ У ДЕТЕЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЦЕЛИАКИИ И НА ФОНЕ БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЫ

Избежать дефицита кальция и, тем самым, проводить профилактику остеопении в любом возрасте возможно с помощью включения в рацион питания молока и молочных продуктов [55]. Но широкое использование молочных продуктов пациентами с целиакией очень ограничено вследствие большой распространённости у больных непереносимости лактозы [124, 147]. Таким образом, мы посчитали целесообразным лабораторное определение уровня активности лактазы у пациентов с целиакией.

Активность лактазы была определена у 50 детей и подростков с целиакией, в возрасте от 1 года до 17 лет (средний возраст 8,8 ± 0,6 лет, Me = 8,0 [5,0-11,8] лет). Детей до 3-х лет было – 2 (4,0%), от 3 до 6 лет – 16 (32,0%), от 7 до 10 лет – 15 (30,0%), от 11 до 18 лет – 17 (34,0%) человек. Среди пациентов было 18 (36,0%) мальчиков и 32 (64,0%) девочки. Типичная форма заболевания диагностирована у 34 (68,0%), а атипичная — у 16 (32,0%) больных.

В зависимости от периода заболевания, пациенты разделены на три группы. Первую группу составили 18 (36,0%) больных в остром периоде целиакии, вторую — 23 (46,0%) ребенка, соблюдающих строгую БГД (продолжительность диеты в среднем 5,6±0,8 лет), и третью — 9 (18,0%) пациентов, не соблюдающих диету (в среднем 3,9±0,9 лет).

В остром периоде целиакии гиполактазия (ГЛ) была выявлена у 14 (77,8%) из 18 больных, из которых в 10 (55,6%) случаях отмечалась тяжёлая ГЛ и в 4 (22,2%) – умеренная. На фоне соблюдения БГД частота тяжёлой и умеренной ГЛ составила 9 (39,1%) и 8 (34,8%) случаев соответственно, а у не соблюдающих диету пациентов – 4 (44,4%) и 3 (33,3%) случаев ($p>0,05$). Очевидно, что даже, на фоне строгой БГД, лабораторные признаки снижения лактазной активности сохраняются у 73,9% больных с целиакией. У некомплаентных пациентов частота лактозной непереносимости сопоставима

с таковой в остром периоде – 77,7%, но доля пациентов с тяжёлой гиполактазией на 11,2% преобладает в остром периоде.

Средний возраст детей с тяжелой ГЛ составил 7,4±1,1 лет, при умеренной ГЛ —3,0±0,5 лет (p<0,001), у детей с нормолактазией — 4,6±1,4 лет (p>0,05).

Средний титр АТ к эндомизию у детей с тяжёлой ГЛ статистически значимо (p<0,001) превосходил таковой у пациентов с нормолактазией (рис. 16). Выявлена обратная корреляционная связь между титром АТ к эндомизию и активностью лактазы (r= –0,46, p<0,02).

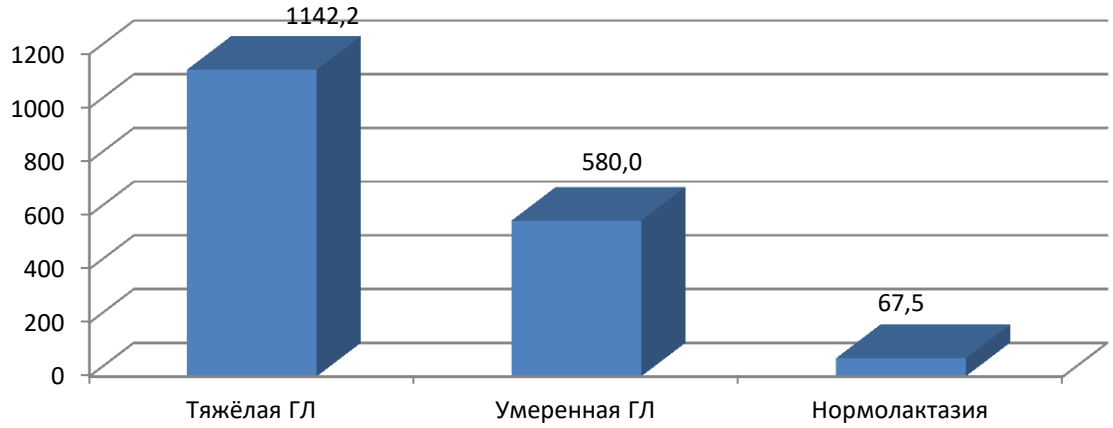

Рис. 16 – Средний титр антител к эндомизию (IgA и IgG) у пациентов с целиакией в зависимости от активности лактазы

Средний титр антител к тканевой трансглутаминазе (анти-ТТГ) класса IgA у пациентов с тяжелой ГЛ в 3,0 раза (p<0,05), а с умеренной – в 3,3 раза (p<0,01) выше по сравнению с детьми с нормолактазией (рис. 17).

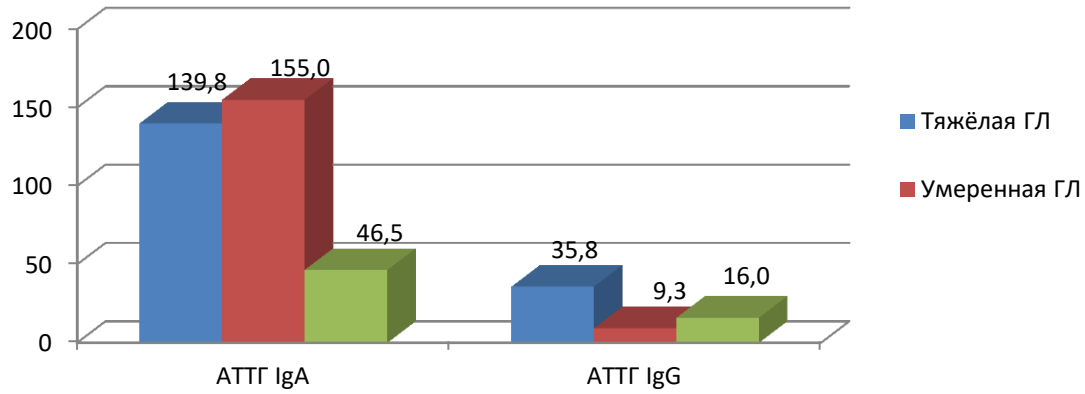

Рис. 17 – Уровень анти-ТТГ у пациентов с целиакией в зависимости от активности лактазы (Е/мл)

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие при целиакии статистически значимой обратной связи между активностью лактазы и уровнем анти-ТТГ IgA (r= –0,23, p<0,05), а также с уровнем анти-ТТГ IgG (r= –0,22, p<0,05).

Анализ стадии атрофии СОТК (рис. 18) по Marsh-Oberhuber выявил у 1 (2,0%) ребёнка тип Marsh 2, у 12 (24,0%) – Marsh 3A, у 21 (42,0%) – Marsh 3B и у 16 (32,0%) пациентов – Marsh 3C.

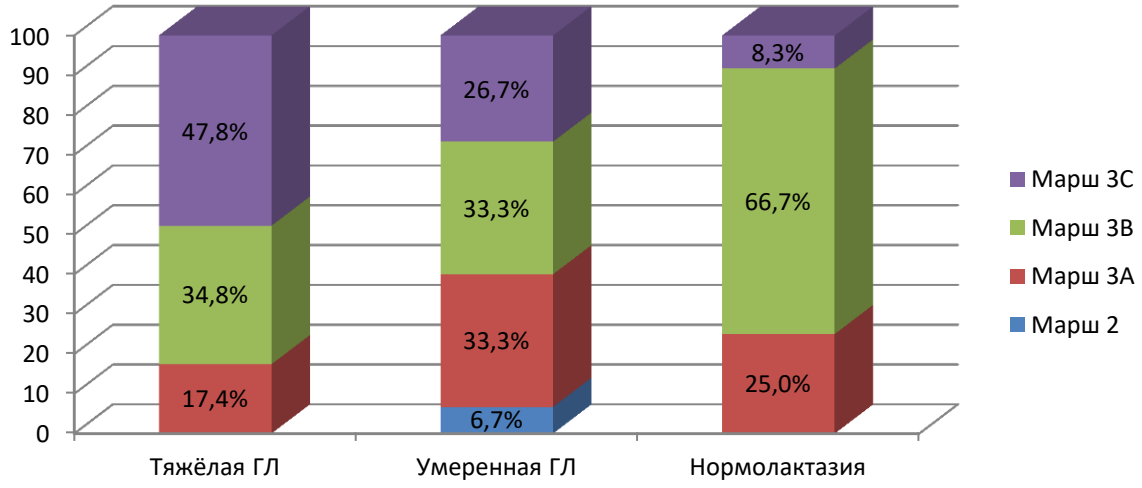

Рис. 18 – Структура стадий атрофии СОТК у пациентов с целиакией в зависимости от активности лактазы

Закономерно, что у пациентов с тяжёлой ГЛ тотальная атрофия СОТК, соответствующая стадии Marsh 3C, встречается в 1,8 раза чаще, чем у детей с умеренной ГЛ (p<0,05) и в 5,8 раза чаще, чем у больных с нормолактазией (p<0,01).

Полученные результаты подтверждают прямую взаимосвязь между активностью аутоиммунного процесса, которая определяется по уровню аутоантител, и глубиной морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки, о ней можно косвенно судить по снижению активности лактазы.

По данным главы 7 можно заключить:

– выявленная нами высокая частота ГЛ у пациентов с целиакией как в периоде клинической манифестации (77,8%), так и на фоне соблюдения БГД (73,9%), существенно ограничивает возможности профилактики остеопении

с помощью молока и цельномолочных продуктов, содержащих лактозу, у детей и подростков.

– вполне объяснимо увеличение частоты тяжелой ГЛ по мере повышения титра АТ к эндомизию и тканевой трансглутаминазе (IgA и IgG) и, вследствие этого, закономерного прогрессирования атрофии СОТК.

– большинству пациентов, как в остром периоде, так и на фоне БГД, целесообразно рекомендовать применение препаратов, содержащих лактазу, в связи с тем, что полное исключение лактозосодержащих молочных продуктов из рациона питания существенно снижает поступление в организм кальция и биологически ценного молочного белка, а это, в свою очередь, является дополнительным фактором риска развития остеопении при целиакии.

– учитывая возрастающую социальную и медицинскую значимость целиакии в популяции, необходима разработка отечественных продуктов, обогащенных кальцием и витамином D, предназначенных для профилактики и коррекции остеопении, с уменьшенным содержанием лактозы, соответствующим уровню ферментативной активности СОТК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целиакия – хроническое, генетически детерминированное аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойкой непереносимостью специфических белков некоторых злаковых культур, которые провоцируют развитие обратимой атрофической энтеропатии и связанного с ней синдрома нарушенного кишечного всасывания (мальабсорбции). Распространённость в мире составляет примерно 1%, а соотношение типичной и атипичных форм 1:3–1:13 [73, 109, 128].

Значительная площадь поражения тонкого кишечника при целиакии приводит к недостаточному поступлению нутриентов и нарушению всех видов обменных процессов, в том числе к расстройствам фосфорно-кальциевого обмена. Атрофия ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией снижает возможность всасывания кальция и витамина D, вследствие чего развивается гипокальциемия и повышается уровень паратиреоидного гормона, активизируются остеокласты и кальций высвобождается из костной ткани [124]. Снижение минерализации костной ткани клинически может привести к переломам даже при небольшой травме [19, 33, 49, 64, 145]. У больных целиакией вероятность развития спонтанных переломов достоверно повышена, в 1,43 раза [33, 166].

Единственным решением проблемы терапии непереносимости глютена с доказанной эффективностью на сегодняшний день является пожизненное исключение глютена из рациона питания [28, 198, 135, 150, 146]. У пациентов с целиакией, находящихся на длительной безглютеновой диете (БГД), улучшается минерализация костной ткани и снижается процесс резорбции [19, 95, 148].

У детей с целиакией при своевременном установлении диагноза и при условии соблюдения строгой БГД до периода полового созревания, исходно существующие костные изменения в большинстве случаев нормализуются в результате восстановления поврежденной слизистой оболочки кишечника,

что даёт возможность достижения необходимого пикового уровня костной массы [40, 47, 134, 135]. Поэтому, на сегодняшний день считается, что рутинное исследование МПКТ у детей с целиакией не является абсолютно необходимым [148].

Аномалии минерализации костей могут возникать у пациентов с дефицитом роста, тяжёлой мальабсорбцией, поздней диагностикой целиакии или имеющихся клинических признаках патологии костей, включая оссалгии, рахит, тетанию или переломы при минимальной травме. В таких случаях определение МПКТ оправдано при постановке диагноза и, при обнаружении патологии, каждые 1-2 года до нормализации МПКТ. Это особенно важно для подростков, у которых восстановление темпов линейного роста и минерализации костной ткани может проходить медленнее, а соблюдение режима БГД сопряжено с гораздо большим количеством проблем и условий [148].

Для лабораторной диагностики нарушений костного метаболизма используются биохимические маркёры, позволяющие оценить активность процессов остеосинтеза и резорбции кости значительно раньше, чем появляются структурные изменения в костной ткани [47]. Использование лабораторных маркеров костного метаболизма предпочтительно для оценки эффективности лечения и профилактики остеопении у детей с целиакией.

Нормализовать потребление кальция и проводить профилактику остеопении на ранних этапах можно с помощью коровьего молока и молочных продуктов, а при обогащении их витамином D этот эффект еще более усиливается, что особенно важно при целиакии [55]. Однако возможность применения этого ценного источника кальция у пациентов с целиакией, в значительной степени, ограничена вследствие пониженной активности дисахаридаз и, прежде всего, лактазы – ключевого фермента, отвечающего за переносимость углеводов молока [124].

Цель нашего исследования – повышение эффективности диагностики гиповитаминоза D и снижение риска формирования остеопенических

состояний у детей с целиакией на основании комплексного анализа клинико-анамнестических, антропометрических и лабораторных показателей пациентов в остром периоде и на фоне безглютеновой диеты.

В рамках исследования проведён анализ клинико-анамнестических и лабораторных показателей 151 ребёнка с целиакией возрасте от 9 месяцев до 18 лет (средний возраст 8,8 ± 0,7 лет). Результаты лабораторных исследований пациентов с целиакией сравнивались с показателями контрольной группы, которую составили 32 здоровых ребёнка в возрасте от 2 до 12 лет (средний возраст 8,1±0,4 лет), среди которых 14 (43,7%) мальчиков и 18 (56,3%) девочек. На момент обследования дети контрольной группы не имели задержки физического развития и каких-либо острых или хронических заболеваний.

В клинической картине у большинства пациентов с целиакией преобладали гастроинтестинальные симптомы, из которых наиболее часто выявлялись сниженный аппетит, вплоть до анорексии, рецидивирующие абдоминальные боли, вздутие живота, а также чередование разжиженного стула с более оформленным. Клинические проявления патологии костей и зубов по частоте занимают второе место, проявляясь в виде болей в костях и множественного кариеса.

Анализируя антропометрические показатели детей с целиакией, можно увидеть, что в остром периоде заболевания лишь около половины больных имели средние значения, тогда как у другой половины отмечается прогрессирующее снижение основных показателей физического развития. Отставание костного возраста (КВ) от хронологического (ХВ) выявлено у 51,4% детей, причём у 75,6% этих пациентов имеет место задержка роста различной степени выраженности. Среди детей с задержкой роста клинически отставание КВ от ХВ отмечается у 61,1%.

Показатели фосфорно-кальциевого обмена (общий кальций, фосфор и щелочная фосфатаза) у пациентов с целиакией находятся в пределах

референсных значений, и они не могут быть использованы с целью выявления изменений в костной ткани на ранних этапах.

Обеспеченность витамином D детей с целиакией, включённых в исследование, в 1,7 раза ниже, чем в контрольной группе ($p<0,000001$). Обеспеченность витамином D снижается с увеличением длительности заболевания без лечения, а также с увеличением возраста постановки диагноза.

Изучение биохимических маркеров ремоделирования костной ткани показало, что концентрация остеокальцина у детей с целиакией в 1,6 раза ($p<0,00001$) ниже, чем в контрольной группе, а уровень С-концевых телопептидов, отражающих процесс резорбции костной ткани – в 3,5 раза ($p<0,00001$) выше, чем у здоровых детей. Паратиреоидный гормон (ПТГ), как один из основных регуляторов фосфатно-кальциевого обмена в организме, отражающий усиление костной резорбции, повышен у пациентов с целиакией в 1,5 раза ($p<0,00001$). Очевидно, что у пациентов с целиакией процессы резорбции костной ткани в значительной степени преобладают над остеосинтезом, что неизбежно весьма негативно отражается на темпах минерализации костной ткани и достижении пациентами оптимальной МПКТ. Выявлена обратная корреляция между возрастом пациентов и величиной Z-score ($r = -0,65$, $p=0,008$, коэффициент Пирсона), что подтверждает прогрессирующее снижение МПКТ у детей и подростков с целиакией по мере взросления. В целом, 50,0% детей, с целиакией демонстрируют снижение МПКТ различной степени выраженности.

В соответствии с задачами исследования, пациенты были разделены на три основные группы в зависимости от стадии заболевания и приверженности к БГД. В остром периоде целиакии обследованы 57 (37,7%) детей, 69 (45,7%) пациентов, соблюдающих строгую БГД, (продолжительность диеты в среднем 5,6±0,8 лет), и 25 (16,6%) больных, не придерживающихся диеты.

Анализ антропометрических данных пациентов с целиакией в зависимости от периода заболевания показал, что соблюдение БГД благоприятно влияет на показатели длины и массы тела у детей с целиакией, увеличивая число пациентов с нормальными показателями, а низкорослость встречается в группе находящихся на строгой диете реже всего. В группе не соблюдающих диету выявлена наибольшая частота снижения роста от – 1,0 SDS до – 2,0 SDS (36,0%) и низкорослости (24%), а число пациентов со средней длиной тела – наименьшее среди всех обследованных. Не соблюдение БГД неблагоприятно сказывается также на показателях массы тела у детей с целиакией, увеличивая в большей степени число пациентов (36%) с выраженным дефицитом массы, более чем на 2,0 SDS от возрастной нормы.

Обеспеченность витамином D детей в остром периоде целиакии в 1,8 раза ($p<0,000001$) ниже, чем в контрольной группе, комплаентные пациенты демонстрируют значение в 1,4 раза ($p<0,05$) выше, чем дети, обследованные в остром периоде, но в 1,3 раза ниже ($p<0,003$), чем здоровые. Обеспеченность витамином D пациентов, не соблюдающих БГД, в 1,7 раза ниже, чем у комплаентных пациентов ($p<0,03$), и даже в 1,2 раза ниже, чем у детей, находящихся в остром периоде заболевания ($p>0,05$).

В сравнении с острым периодом, в группе соблюдающих БГД число детей с дефицитом витамина D снизилось на 14,6%, с недостаточным уровнем – на 2,9%, а число пациентов с нормальной обеспеченностью выросло на 17,4%, что говорит о положительном влиянии БГД на обеспеченности витамином D. Группа больных, не придерживающихся БГД, демонстрирует рост числа детей с дефицитом витамина D на 21,2% и снижение количества пациентов с нормальной обеспеченностью на 4,6%, по сравнению с показателями острого периода. Таким образом, при продолжающемся течении целиакии без соответствующей диетотерапии, обеспеченность витамином D прогрессивно снижается, увеличивая число пациентов с дефицитным состоянием.

При анализе обеспеченности витамином D в зависимости от показателей физического развития, дети с целиакией со средним ростом и весом имеют лучшую обеспеченность, чем пациенты с задержкой физического развития, вне зависимости от соблюдения БГД.

Интересна динамика показателей костного метаболизма у детей с целиакией в зависимости от приверженности к БГД. Медиана уровня остеокальцина в сыворотке крови у пациентов, соблюдающих БГД, составляет 36,5 [27,1–51,9] нг/мл, что сопоставимо ($p>0,05$) с показателями в остром периоде, но в 1,7 раза ниже ($p<0,00001$), чем в контрольной группе. Показатели резорбции костной ткани при строгом соблюдении БГД снижаются по сравнению с острым периодом в 1,3 раза ($p>0,05$), но остаются в 2,4 раза выше ($p<0,003$), чем у здоровых детей. В группе пациентов, не придерживающихся строгой БГД, показатели ОСК снижаются, а резорбция костной ткани, наоборот, повышается в сравнении с соответствующими данными в остром периоде ($p>0,05$) и у комплаентных пациентов ($p<0,01$).

Анализ показателей костного метаболизма у детей с целиакией в зависимости демонстрирует повышение уровня остеокальцина по мере увеличения длительности соблюдения диеты ($p<0,01$), но сила связи несущественна ($r = 0,15$, $p=0,24$, коэффициент Пирсона). По уровню С-КТП чёткой динамики не прослеживается ($p>0,05$), а концентрация ПТГ снижается после года соблюдения БГД ($p<0,0001$), ($r = -0,28$, $p=0,07$, коэффициент Пирсона).

По мере нарастания задержки роста у пациентов в остром периоде средний уровень остеокальцина снижается, а дети, имеющие отставание обоих показателей физического развития (длины и массы тела) более чем на 2,0 SDS от нормы имеют самый низкий уровень костеобразования.

При анализе маркёров костной резорбции выявлена достоверная корреляция между уровнем С-КТП и ростом детей с целиакией ($r = -0,39$, $p=0,01$, коэффициент Пирсона), а также между содержанием ПТГ и ростом пациентов ($r = -0,44$, $p=0,002$, коэффициент Пирсона). Кроме того, средний

уровень паратиреоидного гормона у пациентов с низкорослостью в остром периоде целиакии превышает нормальные значения (70 пг/мл), то есть имеет место истинный гиперпаратиреоз.

По мере нарастания задержки роста у некомплаентных пациентов лабораторные маркеры резорбции костной ткани нарастают, увеличивая риск развития остеомаляции, в отличие от группы пациентов, соблюдающих диету, где снижение показателей остеосинтеза не сопровождается усилением рассасывания костной ткани.

Обеспеченность витамином D детей с целиакией в остром периоде также влияет на уровень маркёров ремоделирования кости, чем она ниже, тем более нарушен костный метаболизм в сторону снижения костеобразования и увеличения резорбции костной ткани. Уровень остеокальцина статистически значимо нарастает с увеличением обеспеченности пациентов витамином D как в остром периоде ($r = 0,34$, $p<0,01$, коэффициент Пирсона), так и на фоне соблюдения БГД ($r = 0,23$, $p=0,05$, коэффициент Пирсона), и у некомплаентных пациентов ($r = 0,42$, $p=0,04$, коэффициент Пирсона). Более того, среднее содержание остеокальцина в сыворотке крови у детей с целиакией с оптимальным уровнем кальцидиола – 63,4±12,8 нг/мл сопоставимо с таковым у здоровых детей, включенных в контрольную группу – 64,5 ± 3,7 нг/мл.

С уменьшением обеспеченности витамином D, процесс резорбции все более преобладает над остеосинтезом вне зависимости от соблюдения БГД. Показатели маркёров костной резорбции статистически достоверно нарастают у детей с целиакией по мере снижения уровня 25(OH)D во всех периодах заболевания. В группе некомплаентных пациентов регистрируются самые низкие маркёры остеосинтеза и самые высокие показатели костной резорбции из всех обследованных нами детей. Это лабораторное подтверждение тезиса о том, что не соблюдение БГД, как отсутствие лечения, закономерно приводит к прогрессированию изменений в костной ткани при целиакии.

Очевидно, что риск формирования остеопении и остеопороза у пациентов с целиакией велик в любом возрасте и в любом периоде заболевания.

В соответствии с задачами исследования, в зависимости от наличия или отсутствия переломов в анамнезе, пациенты были разделены на две группы. Первую группу составил 21 (13,9%) ребёнок, имевший в анамнезе переломы, во вторую вошли 130 (86,1%) пациентов с целиакией, не имевших переломов к моменту проведения нашего исследования.

При анализе обеспеченности витамином D выявлено, что медиана уровня 25(OH)D в крови у пациентов с целиакией без переломов в 1,7 раза ниже ($p<0,05$), чем у здоровых детей контрольной группы, а пациенты с переломами демонстрируют уровень ещё в 1,9 раз ниже, чем у больных с целиакией без переломов ($p<0,01$). В группе детей, не имеющих переломов в анамнезе, дефицит витамина D был выявлен в 1,7 раза реже ($p<0,01$), а оптимальный уровень диагностирован в 5,9 раз чаще ($p<0,001$), чем у пациентов с переломамии. Исследование уровня кальцидиола в сыворотке крови демонстрирует низкую обеспеченность витамином D детей и подростков с целиакией, при этом дети с переломами имеют более низкие показатели, чем дети без переломов.

Анализ маркеров метаболизма костной ткани демонстрирует выраженное преобладание процесса резорбции костной ткани над остеосинтезом, в том числе, вследствие гормональных изменений (повышенной концентрации ПТГ и более выраженного дефицита витамина D), у детей с переломами в сравнении с пациентами с целиакией, не имевшими переломов в течение жизни. Уровень ОСК у детей с переломами в 2,0 раза ниже ($p<0,001$), а показатели С-КТП в 1,4 раза выше ($p<0,05$), чем в группе без переломов. Уровень ПТГ в группе детей с переломами в 1,6 раза выше ($p>0,05$), чем у пациентов без переломов. Вторичный гиперпаратиреоз (ПТГ>70 пг/мл) в группе без переломов был выявлен в 11,6% случаев, тогда

как у пациентов с переломами это состояние отмечено в 1,7 раза чаще – в 20,0%.

Учитывая важное влияние витамина D на процессы костного метаболизма, для оценки возможности повышения уровня кальцидиола в сыворотке крови у детей с целиакией, 36 пациентам было назначено лечение водным раствором витамина D. Длительность терапии составила в среднем 7 месяцев, средняя доза холекальциферола – 1500 МЕ в сутки. Средний уровень витамина D у этих пациентов после проведенной терапии вырос в 2,5 раза ($p<0,001$). После проводимого лечения тяжелый дефицит витамина D ни у одного ребенка не был выявлен, число детей с дефицитным состоянием снизилось с 77,2% до 14,3%, а доля пациентов с нормальной обеспеченностью выросла с 2,9% до 54,3%.

Проводимая терапия водным раствором холекальциферола благоприятно сказывается на показателях костного метаболизма у пациентов с целиакией – уровень остеокальцина увеличился в 2,0 раза ($p<0,01$), а маркёры резорбции немного снизились ($p>0,05$).

Параллельно нами оценивались показатели костного метаболизма и динамика обеспеченности витамином D у пациентов с целиакией, не получающих лечение препаратами холекальциферола. В динамике проанализированы результаты обследования 70 пациентов, которые не имели медикаментозной дотации холекальциферола в течение в среднем 13 месяцев. Исходный уровень витамина D у этих детей в отсутствие профилактической поддержки снизился в 1,9 раза ($p<0,05$). Без проводимого лечения, число детей с дефицитом витамина D выросло с 35,7% до 85,7%, а доля пациентов с нормальной обеспеченностью, наоборот, снизилась с 40,0% до 5,7%.

Отсутствие профилактического приема препаратов витамина D, имеет неблагоприятное воздействие на процессы костного ремоделирования у пациентов с целиакией, усиливая снижение показателей остеосинтеза в 1,7 раза ($p<0,001$), и ещё более увеличивая резорбцию костной ткани – и

величина С-КТП ($p<0,02$), и концентрация ПТГ ($p>0,05$) увеличились в 1,4 раза.

Проводить профилактику остеопении в любом возрасте и, тем самым, избежать дефицита кальция возможно с помощью включения в рацион питания молока и молочных продуктов [55]. К сожалению, у пациентов с целиакией использование молочных продуктов очень ограничено вследствие большой распространённости у больных непереносимости лактозы [124, 147].

С целью оценки частоты этого состояния лабораторно определили уровень активности лактазы у 50 детей и подростков с целиакией, вошедших в наше исследование в зависимости от периода заболевания. В остром периоде целиакии гиполактазия была диагностирована у 77,8% больных, из которых в 55,6% случаях выявлена тяжёлая ГЛ и в 22,2% – умеренная. На фоне соблюдения БГД частота тяжёлой и умеренной ГЛ снизилась и составила 39,1% и 34,8% случаев соответственно, а у не соблюдающих диету пациентов – 44,4% и 33,3% случаев ($p>0,05$).

Очевидно, что даже, несмотря на строгое соблюдение БГД, лабораторные признаки снижения лактазной активности сохраняются у 73,9% больных с целиакией. У некомплаентных пациентов частота снижения уровня активности лактазы сопоставима с таковой в остром периоде – 77,7%, с той лишь разницей, что доля пациентов с тяжёлой гиполактазией на 11,2% преобладает в остром периоде.

Существует обратная корреляционная связь между выраженностью аутоиммунного процесса и степенью снижения активности лактазы – между активностью лактазы и титром антител к эндомизию составляет ($r= –0,46$, $p<0,02$), а титром антител к ТТГ IgA – ($r= –0,23$, $p<0,05$) и IgG ($r= –0,22$, $p<0,05$).

Исходя из вышеизложенного, большинству пациентов, как в остром периоде, так и на фоне БГД, целесообразно рекомендовать применение препаратов, содержащих лактазу, в связи с тем, что полное исключение

лактозосодержащих молочных продуктов из рациона питания существенно снижает поступление в организм кальция и биологически ценного молочного белка, а это, в свою очередь, является дополнительным фактором риска развития остеопении при целиакии.

Таким образом, на основании комплексной оценки клинико-анамнестических, антропометрических и лабораторных показателей в остром периоде целиакии и в зависимости от приверженности БГД, очевидно, что низкая обеспеченность витамином D, характерная для этих пациентов, снижает абсорбцию кальция в кишечнике и может инициировать процессы остеомаляции. Целиакия является типичным примером формирования вторичного остеопороза, лабораторными маркерами которого служат снижение уровня остеокальцина и повышение активности С-КТП.

Выявлено, что соблюдение БГД благоприятно влияет на показатели длины и массы тела у детей с целиакией, увеличивая число пациентов с нормальным ростом и снижая частоту отставания длины тела от среднего в возрастной группе. Показана возможность повышения уровня кальцидиола в крови у пациентов путём дотации водного раствора холекальциферола. Обосновано применение препаратов, содержащих лактазу для повышения возможности использования в рационе питания молока и молочных продуктов.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с целиакией в 1,7 раза хуже обеспечены витамином D, чем здоровые дети. В остром периоде заболевания дефицит витамина D выявлен у 50,8% детей, недостаточность – у 24,6%, а оптимальный уровень витамина D определен у 24,6% пациентов.
2. У пациентов с целиакией с увеличением обеспеченности витамином D статистически значимо повышается концентрация остеокальцина и снижается содержание С-терминальных телопептидов. Дети с низкорослостью и выраженным дефицитом массы тела демонстрируют самый низкий уровень костеобразования и наибольшие показатели маркёров резорбции костной ткани, а также самую низкую обеспеченность витамином D.
3. Соблюдение безглютеновой диеты благоприятно влияет на антропометрические показатели, обеспеченность витамином D и уровень маркёров костного метаболизма у детей с целиакией. При строгом соблюдении аглиадиновой диеты показатели резорбции костной ткани снижаются, приближаясь к уровню здоровых детей. Несоблюдение безглютеновой диеты сопровождается прогрессированием дефицита массы тела у этих пациентов, низким уровнем остеокальцина и высокими показателями костной резорбции.
4. Приём препаратов холекальциферола в дозе 1500 МЕ/сут в течение не менее 6 месяцев позволяет повысить уровень кальцидиола в 2,5 раза, уменьшить число пациентов с дефицитом витамина D с 77,2% до 14,3%, а долю пациентов с нормальной обеспеченностью повысить с 2,9% до 54,3%. Процессы остеосинтеза и костной резорбции практически уравновешиваются, приближаясь к показателям здоровых детей. Отсутствие приёма препаратов холекальциферола увеличивает число детей с дефицитом витамина D с 35,7% до 85,7%, а доля пациентов с нормальной обеспеченностью, наоборот, снижается с 40,0% до 5,7%. У

пациентов с целиакией, не получающих дотацию витамина D, ещё более снижаются показатели остеосинтеза и увеличивается резорбция костной ткани, присутствующие в патогенезе данного заболевания.

5. У детей с переломами в сравнении с пациентами с целиакией, не имевшими переломов в течение жизни, отмечается более выраженное преобладание процессов резорбции костной ткани над остеосинтезом, в том числе, вследствие гормональных изменений (повышенной концентрации паратиреоидного гормона и более низкого уровня витамина D). Дети с переломами в 1,9 раза хуже обеспечены витамином D, чем пациенты с целиакией без переломов в анамнезе.
6. Высокая частота гиполактазии у пациентов с целиакией как в периоде клинической манифестации (77,8%), так и на фоне соблюдения безглютеновой диеты (73,9%) существенно ограничивает возможности профилактики остеопении за счет использования молока и цельномолочных продуктов, содержащих лактозу.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все пациенты с целиакией, вне зависимости от стадии заболевания и приверженности к безглютеновой диете, нуждаются в проведении мониторинга обеспеченности витамином D с целью поддержания уровня кальцидиола в сыворотке крови на уровне не менее 30 нг/мл.
2. Детям с целиакией, составляющим группу риска по формированию остеопении и вторичного остеопороза, показано профилактическое назначение препаратов холекальциферола в дозе 1500 МЕ/сут с повторным определением уровня кальцидиола спустя 6 – 12 мес.
3. Определение паратиреоидного гормона и биохимических маркёров костного ремоделирования (остеокальцина, С-концевых телопептидов) показано пациентам с целиакией при поздней постановке диагноза, а также имеющим задержку роста, тяжёлую мальабсорбцию, клинические признаки патологии костей и зубов, включая оссалгии, переломы и множественный кариес с целью раннего выявления нарушений костного метаболизма.
4. Необходима разработка отечественных низколактозных и безлактозных молочных продуктов, обогащённых кальцием и витамином D, предназначенных для профилактики и коррекции остеопении, соответствующих уровню ферментативной активности слизистой оболочки тонкого кишечника у пациентов с целиакией.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Неуклонно увеличивающееся, благодаря повышению качества клинико-лабораторной диагностики, количество детей и подростков с целиакией и необходимость персонализированного подхода к реабилитации этих пациентов требуют внимания к различным аспектам нутритивного статуса как в остром периоде, так и на фоне БГД. Являющаяся по некоторым аспектам дефицитной, БГД, при неукоснительном соблюдении, тем не менее, считается единственным методом лечения целиакии с доказанной эффективностью. Именно поэтому формирование и поддержание оптимального микронутриентного статуса у пациентов с целиакией на протяжении жизни находится в фокусе изучения врачами разных специальностей.

Роль витамина D в организме заставляет говорить о нём, как об одном из наиболее перспективных микронутриентов, способных оказывать мультиорганные эффекты, предотвращая или снижая риски, считавшихся до недавнего времени неизбежными, и зачастую фатальными, осложнений. Полученные данные о взаимосвязи обеспеченности витамином D с уровнями ПТГ и метаболитов костной ткани у детей с целиакией в перспективе можно сопоставить с показателями денситометрического обследования с целью своевременной диагностики снижения минеральной плотности костной ткани.

Важной перспективой является разработка адекватной схемы коррекции дозы холекальциферола в зависимости от возраста пациентов с целиакией и уровня обеспеченности витамином D.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

АГА – антиглиадиновые антитела

анти-ТТГ – антитела к тканевой трансглутаминазе

БГД – безглютеновая диета

БЭН – белково-энергетическая недостаточность

ГЛ – гиполактазия

ДПГ – деамидированный пептид глиадина

ИМТ – индекс массы тела

ИФН-γ – интерферон- γ

ИФР-I – инсулиноподобный фактор роста-I

ИФА – иммуноферментный анализ

КВ – костный (биологический) возраст

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

ОСК – остеокальцин

ПТГ – паратиреоидный гормон

С-КТП – С-концевые телопептиды

СОТК – слизистая оболочка тонкого кишечника

СТГ – соматотропный гормон

ТТГ – тканевая трансглутаминаза

ФНО-α – фактор некроза опухоли-α

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ХВ – хронологический (паспортный) возраст

ЭМА – антитела к эндомизию

ESPGHAN – Европейская ассоциация детских гастроэнтерологов, гепатологов, нутрициологов

HLA – главный комплекс гистосовместимости

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

SDS – коэффициент стандартного отклонения

VDR – рецептор витамина D

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активность карбогидраз как маркёр восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией / А.И. Парфёнов, О.В. Ахмадуллина, Е.А. Сабельникова [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – № 2 (87). – С. 24-29.
2. Анциферова, О.В. Клинико-диагностическая характеристика целиакии у детей г. Иркутска и Иркутской области: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.08 / Анциферова Оксана Викторовна. – Красноярск, 2014. – 23 с.
3. Бельмер, С.В. Целиакия: исходы и новые подходы к диагностике / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина // Лечащий врач. – 2012. – № 8. – С. 56-60.
4. Бельмер, С.В. Целиакия: от патогенеза к лечению / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Том 12, № 3. – С. 12-17.
5. Взаимодействие кальция и других микронутриентов в формировании здоровой кости у детей / Т.В. Казюкова, В.К. Котлуков, Е.В. Тулупова, А.М. Алиева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 5. – С. 69-76.
6. Витамин D и аутоиммунные заболевания / Е.А. Потрохова, Н.В. Соботюк, С.В. Бочанцев, В.П. Гапоненко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 1. – Р. 26-32.
7. Возрастные особенности изменений биохимических маркеров костного ремоделирования у детей / А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина, М.И. Баканов [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2002. – № 3. – С. 7-12.
8. Вохмянина, Н.В. Современное представление о целиакии / Н.В. Вохмянина. - СПб: Изд-во СпбГМУ. – 2009. – 149 с.
9. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых / А.И. Парфенов, И.В. Маев, А.А. Баранов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 6. – С. 661- 688.

10. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459.
11. Громова, О.А. Витамин D – смена парадигмы / О.А. Громова, И.Ю. Торшин; под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. – М.: ТОРУС ПРЕСС, 2017. – 576 с.
12. Диетология. Руководство / под ред. А.Ю. Барановского. – 5-е изд. – СПб.: Питер, 2017. – 1104 с.
13. Ершова, О.Б. Кальций и витамин D: всё ли мы о них знаем? / О.Б. Ершова, К.Ю. Белова, А.В. Назарова // Русский медицинский журнал. – 2011. – №12. – С. 719-724.
14. Захарова, И.Н. Лактазная недостаточность у детей и способы её коррекции / И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2007. – № 1. – С. 75-80.
15. Захарова, И.Н. Целиакия и ассоциированные заболевания / И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева, Ф.С. Дзебисова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 3. – С. 44-49.
16. Корниенко, Е.А. Значение кишечной микробиоты и пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника / Е.А. Корниенко // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2015. – № 1-2. – С. 6-9.
17. Корниенко, Е.А. Роль кишечной микробиоты в развитии целиакии / Е.А. Корниенко // Мед. Совет. – 2013. – № 1. – С. 44-51.
18. Костная минеральная плотность у больных целиакией / Т.В. Банина, Г.Г. Хаустова, Л.А. Щеплягина [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 2. – С. 54-55.
19. Костная минеральная плотность у детей с целиакией / Л.А. Щеплягина, Т.В. Банина, Ю.Г. Мухина [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Том 3, № 2. – С. 22-26.
20. Курьянинова, В.А. Клинические особенности и физическое развитие детей с целиакией, находящихся на безглютеновой диете: автореф. дис.

… канд. мед. наук: 14.01.08 / Курьянинова Виктория Александровна // Москва, 2014. – 24 с.

21. Лашкова, Ю.С. Профилактика и лечение дефицита витамина D: современный взгляд на проблему / Ю.С. Лашкова // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 46-51.
22. Мальцев, С.В. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии / С.В. Мальцев, Н.Н. Архипова, Э.М. Шакирова. – Казань, 2012. – 120 с.
23. Мальцев, С.В. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций / С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова // Практическая медицина. – 2014. – № 9 (58). – С. 12-18.
24. Мальцев, С.В. Современные аспекты остеопороза у детей / С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова // Практическая медицина. – 2015. – Том 92, № 7. – С. 70-79.
25. Метаболизм костной ткани и остеопороз / М.И. Шупина, Г.И. Нечаева, Д.В. Шупин [и др.] // Лечащий врач. – 2015. – № 10. – С. 78-82.
26. Минеральная плотность кости у детей в разные возрастные периоды / С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова, Т.В. Колесниченко, Н.А. Зотов // Практическая медицина. – 2013. – № 6. – С. 106-108.
27. Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции: национальная программа. – М.: ПедиатрЪ, 2018. – 96 с.
28. Нутритивный статус и минеральная плотность костной ткани при длительной безглютеновой диете у детей / И.А. Бавыкина, А.А. Звягин, А.В. Почивалов [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т.13, № 2. – С. 64-65.
29. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, В.А. Курьянинова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 6. – С. 68 -76.

30. Обеспеченность нутриентами детей, длительно соблюдающих безглютеновую диету / И.А. Бавыкина, А.А. Звягин, К.Ю. Гусев [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 33-39.
31. Организация динамического наблюдения детей с целиакией / Н.В. Саввина, А.Д. Саввина, Г.М. Мельчанова, Н.Н. Грязнухина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 82-85.
32. Остеокальцин у практически здоровых детей раннего и дошкольного возраста / Л.А. Щеплягина, О.Н. Марченкова, Т.Ю. Моисеева, Е.Н. Арсеньева // Российский педиатрический журнал. – 2005. – №1. – С. 48.
33. Остеопороз: руководство для врачей / под ред. О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 464 с.
34. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков / С.В. Мальцев, Э.М. Шакирова, Л.З. Сафина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 32-38.
35. Перспективы изучения биологической роли витамина D / С.Г. Семин, Л.В. Волкова, А.Б. Моисеев, Н.В. Никитина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – №2. – С. 122-131.
36. Профилактика повторных переломов у детей и подростков с низкой минеральной плотностью костей // В.И. Струков, Д.Г. Елистратов, Ю.Г. Щербакова [и дРепин, А.А. Распространённость целиакии в Нижегородской области среди пациентов группы риска / А.А. Репин, Ю.А. Богдарин, Б.В. Саранцев // Тер. архив. – 2008. – № 2. – С. 38-44.
39. Современные методы диагностики, профилактики и лечения остеопороза / Л.Б. Дрыгина, И.В. Трофимова, О.А. Саблин, И.Д. Никифорова. - СПб: Изд-во ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, 2011. – 86 с.
40. Состояние минеральной плотности костной ткани у здоровых детей и больных на безглютеновой диете / А.А. Звягин, И.А. Бавыкина, А.В.

Почивалов, Д.В. Вечёркин // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – № 4. – С. 141-146.

41. Стоян, М.В. Клинико-анамнестическая и антропометрическая характеристика детей в активном периоде целиакии: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.08 / Стоян Марина Валерьевна. – Ставрополь, 2015. – 24 с.
42. Стройкова, М.В. Скрининг населения центрального региона России на антитела класса IgA к тканевой трансглутаминазе и применение данного метода обследования для диагностики целиакии у детей: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.09 / Стройкова Марина Владимировна. - Москва, 2007. – 28 с.
43. Структура заболеваемости и клинико-эндоскопические показатели у больных целиакией / М.И. Израилов, А.М. Алискандиев, Я.М. Яхьяев, П.М. Алиева // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 5. – С. 264-269.
44. Турбина, М.В. Нарушение минеральной плотности костной ткани и дефицит витамина D при воспалительных заболеваниях кишечника / М.В. Турбина, Е.А. Белоусова // Фарматека. – 2012. – № 20. – С. 84-88.
45. Ферментативная активность слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией, соблюдающих аглютеновую диету / О.В. Ахмадуллина, Е.А. Сабельникова, Н.И. Белостоцкий [и др.] // Доктор.Ру. – 2017. – № 2 (131). – С. 22-25.
46. Физическое развитие и состояние здоровья детей Ставропольского края / А.С. Калмыкова, Н.В. Ткачева, Н.В. Зарытовская, Л.Я. Климов / Ставрополь: Изд-во СтГМА, 2011. – 248 с.
47. Храмцова, С.Н. Биохимические маркеры метаболизма костной ткани / С.Н. Храмцова, Л.А. Щеплягина // Российский педиатрический журнал. – 2007. – №1. – С. 28-31.

48. Храмцова, С.Н. Гормональная регуляция костной минерализации / С.Н. Храмцова, Л.А. Щеплягина // Российский педиатрический журнал. – 2006. – № 1. – С. 37-40.
49. Целиакия у детей / под ред. С.В. Бельмера, М.О. Ревновой. – М.: Медпрактика-М, 2013. – 416 с.
50. Целиакия у детей: решённые и нерешённые вопросы этиопатогенеза / И.Н. Захарова, Т.Э. Боровик, Е.А. Рославцева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 30-35.
51. Шилин, Д.Е. Эпидемиология переломов в детском возрасте: обоснование фармакологической коррекции дефицита кальция и витамина D / Д.Е. Шилин // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2007. – Т. 86, № 3. – С. 70-79.
52. Эффективность профилактики и коррекции гиповитаминоза D у детей раннего возраста в России в зависимости от региона проживания (по материалам исследования РОДНИЧОК-2) / И.Н. Захарова, О.А. Громова, Л.Я. Климов [и др.] // Медицинский Совет. – 2018. – № 2. – С. 32-41.
53. Янкина, Г.Н. Клинико-генетические и иммуно-морфологические аспекты целиакии у детей. Стратегия реабилитации: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.01.08 / Янкина Галина Николаевна. – Томск, 2014. – 44 с.
54. 1 alpha, 25-dihydroxy vitamin D3-enhanced expression of the osteocalcin gene involves increased promoter occupancy of basal transcription regulators and gradual recruitment of the 1alpha, 25-dihydroxy vitamin D3 receptor-SRC-1 coactivator complex / L. Carvallo, B. Henríquez, R. Paredes [et al.] // J. Cell. Physiol. – 2008. – Vol. 214, N 3. – P. 740-749.
55. 25-Hydroxyvitamin D as a Biomarker of Vitamin D Status and Its Modeling to Inform Strategies for Prevention of Vitamin D Deficiency within the Population / K.D. Cashman, E.G. van den Heuvel, R.J. Schoemaker [et al.] // Adv. Nutr. – 2017. – Vol. 8, Issue 6. – P. 947-957.

56. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates / L.S. Greene-Finestone, C. Berger, M. de Groh [et al.] // Osteoporos. Int. – 2011. – Vol. 22, N 5. – P. 1389–1399.
57. Al-Ghamdi, M.A. Differences in vitamin D status and calcium metabolism in Saudi Arabian boys and girls aged 6 to 18 years: effects of age, gender, extent of veiling and physical activity with concomitant implications for bone health / M.A. Al-Ghamdi, S.A. Lanham-New, J.A. Kahn // Public. Health.Nutr. – 2012. – Vol. 15, Issue 10. – P. 1845-1853.
58. Approach to diagnosing celiac disease in patients with low bone mineral density or fragility fractures: multidisciplinary task force report / L.P. Rios, A. Khan, M. Sultan [et al.] // Can. Fam. Physician. – 2013. – Vol. 59, Issue 10. – P. 1055-1061.
59. Appropriate nutrient supplementation in celiac disease / R. Caruso, F. Pallone, E. Stasi [et al.] // Ann. Med. – 2013. – Vol. 45, Issue 8. – P. 522-531.
60. Autoantibodies in the extraintestinal manifestations of celiac disease / X.B. Yu, M. Uhde, P.H. Green, A. Alaedini // Nutrients – 2018. – Vol. 10, N 8 – P. 1123.
61. Bone formation and resorption markers at 7 years of age: Relations with growth and bone mineralization / T. Monjardino, P. Silva, J. Amaro [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol.14, N 8. – e0219423.
62. Bone health in children with celiac disease assessed by dual x-ray absorptiometry: effect of gluten-free diet and predictive value of serum biochemical indices / D. Margoni, G. Chouliaras, G. Duscas [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol.Nutr. – 2012. – Vol. 54, N 5. – P. 680-684.
63. Bone mass and mineral metabolism alterations in adult celiac disease: pathophysiology and clinical approach / M. Di Stefano, C. Mengoli, M. Bergonzi, G.R. Corazza // Nutrients. – 2013. – Vol. 5, Issue 11. – P. 4786-4799.

64. Bone metabolism in celiac disease / C. Zanchi, G. Di Leo, L. Ronfani [et al.] // Journal of Pediatrics. – 2008. – Vol.153. – P. 262-265.
65. Bone metabolism in patients with newly diagnosed caeliac disease / E. Deressa, A.C. Wammer, J.A. Falch, J. Jahnsen // Tidsskr. Nor. Laegeforen. – 2006. – Vol. 126, Issue 9. – P. 1201-1204.
66. Bone mineral content deficits of the spine and whole body in children at time of diagnosis with celiac disease / M. Jatla, B.S. Zemel, P. Bierly, R. Verma // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2009. – Vol. 48. – P. 175-180.
67. Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease / S. Blazina, N. Bratanic, A.S. Campa [et al.] // Bone. – 2010. – Vol. 47, Issue 3. – P. 598-603.
68. Bone mineral density at diagnosis of celiac disease and after 1 year of gluten-free diet / S. Pantaleoni, M. Luchino, A. Adriani [et al.] // The Scientific World Journal. – 2014. – Vol. 2014. – Article ID 173082, 6 p.
69. Bone mineral density in children with celiac disease. Effect of a gluten-free diet / C. Tau, C. Mautalen, S. De Rosa [et al.] // European Journal of Clinical Nutrition. – 2006. – Vol. 60, Issue 3. – P. 358-363.
70. Bone mineralization in celiac disease / T. Larussa, E. Suraci, I. Nazionale [et al.] // Gastroenterology Research and Practice. – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 198025, 9 p.
71. Bone Remodeling and the Role of TRAF3 in Osteoclastic Bone Resorption / B.F. Boyce, J. Li, L. Xing, Z. Yao // Front. Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 2263.
72. Buzas, G.M. Lactose intolerance: past and present. Part 1. / G.M. Buzas // Orv. Hetil. – 2015. – Vol. 156, N 38. – P. 1532-1539.
73. Catassi, C. The new epidemiology of celiac disease / C. Catassi, S. Gatti, A. Fasano // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2014. – Vol. 59. – P. 7-9.
74. Catassi, C. World perspective and celiac disease epidemiology / C. Catassi, S. Gatti, E. Lionetti // Dig. Dis. – 2015. – Vol. 33, N 2. – P. 141-146.

75. Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis / K. Heikkilä, J. Pearce, M. Mäki, K. Kaukinen // J. Clin. Endocrinol.Metab. – 2015. – Vol. 100, Issue 1. – P. 25-34.
76. Celiac disease and risk of fracture in adults – a review / A.M. Hjelle, E. Apalset, P. Mielnik [et al.] // Osteoporos. Int. – 2014. – Vol. 25, Issue 6. – P. 1667-1676.
77. Celiac disease from a global perspective / E. Lionetti, S. Gatti, A. Pulvirenti, C. Catassi // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 29, N 3. – P. 365-379.
78. Celiac disease in the developing world / K. Barada, H. Abu Daya, K. Rostami, C. Catassi // Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America. – 2012. – Vol. 22, N 4. – P. 773-796.
79. Celiac disease is not increased in women with hip fractures and low vitamin D levels / M.S. Leboff, H. Cobb, L.Y. Gao [et al.] / J. Nutr. Health. Aging. – 2013. – Vol. 17, Issue 6. – P. 562-565.
80. Celiac disease: a comprehensive current review / G. Caio, U. Volta, A. Sapone [et al.] // BMC Med. – 2019. – Vol.17, N 1. – P. 142.
81. Celiac disease: From pathophysiology to treatment / I. Parzanese, D. Qehajaj, F. Patrinicola [et al.] // World J. Gastrointest. Pathophysiol. – 2017. – Vol. 8, N 2. – P. 27-38.
82. Celiac disease: role of the epithelial barrier / M. Schumann, B. Siegmund, J.D. Schulzke, M. Fromm // Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol. – 2017. – Vol. 3, N 2. – P. 150-162.
83. Characterization of IL-17A-producing cells in celiac disease mucosa / I. Monteleone, M. Sarra, G. Del Vecchio Blanco [et al.] // J. Immunol. – 2010. – Vol. 184, Issue 4. – P. 2211-2218.
84. Charoenngam, N. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: what we should know / N. Charoenngam, A. Shirvani, M.F. Holick // J. Clin. Orthop.Trauma – 2019. – Vol.10, N 6. – P. 1082-1093.

85. Coeliac disease and the risk of fractures – a general population-based cohort study / J.F. Ludvigsson, K. Michaelsson, A. Ekbom, S.M. Montgomery // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 25, N 3. – P. 273-285.
86. Coeliac disease in children: a social epidemiological study in Sweden / C. J. Wingren, S. Bjorck, K.F. Lynch [et al.] // Acta Paediatrica. – 2012. – Vol. 101, N 2. – P. 185-191.
87. Coeliac disease-specific tissue transglutaminase autoantibodies are associated with osteoporosis and related fractures in middle-aged women / D. Agardh, S. Björck, C.D. Agardh, J. Lidfeldt // Scand. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 44, Issue 5. – P. 571-578.
88. Corrazza, G.R. Coeliac disease / G.R. Corrazza, V. Villanacci // J. Clin. Pathol. – 2005. – Vol. 58. – P. 573-574.
89. Denham, J.M. Celiac disease and autoimmunity: review and controversies / J.M. Denham, I.D. Hill // Curr. Allergy. Asthma. Rep. – 2013. – Vol. 13, Issue 4. – P. 347-353.
90. Devesa, J. Multiple Effects of growth hormone in the body: is it really the hormone for growth? / J. Devesa, C. Almengló, P. Devesa // Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes. – 2016. – N 9. – P. 47–71.
91. Difficulties in celiac disease diagnosis in children – a case report / G. Samasca, M. Bruchental, A. Butnariu [et al.] // Maedica (Buchar). – 2011. – Vol. 6, N 1. – P. 32-35.
92. Disaccharidase deficiency in pediatric patients with celiac disease and intact villi / R.L. Mones, A. Yankah, D. Duelfer [et al.] // Scan. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 46. – P. 1429-1434.
93. Dretakis, K. The role of parathyroid hormone (PTH) and vitamin D in falls and hip fracture type / K. Dretakis, V.G. Igoumenou // Aging Clin. Exp. Res. – 2019. – Vol. 31. – P. 1-7.
94. Duodenal disaccharidase activities in the follow-up of villous atrophy in coeliac disease / U. Nieminen, A. Kahri, E. Savilahti, M.A. Färkkilä // Scand. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 36, N 5. – P. 507-510.

95. Effect of a gluten-free diet on bone mineral density in children with celiac disease / R. Heyman, P. Guggenbuhl A. Corbel [et al.] // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2009. – Vol. 33 (2). – P. 109-114.
96. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density of celiac children / S. Muzzo, R. Burrows, M. Burgueño [et al.] // Nutrition Research. – 2000. – Vol. 20, Issue 9. – P. 1241-1247.
97. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review / E. Peelen, S. Knippenberg, A.H. Muris [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2011. – Vol. 10, N 12. – P. 733-743.
98. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020 / S. Husby, S. Koletzko, I. Korponay-Szabó [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition — 2020. — Vol. 70, N 1. – P. 141-156.
99. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // J. Clin. Endocrinol.Metab. – 2011. – Vol. 96, N 7. – P. 1911-1930.
100. Extraintestinal manifestations of celiac disease / M. I. Pinto-Sánchez, P. Bercik, E.F. Verdu, J.C. Bai // Dig Dis. – 2015. – Vol. 33, Issue 2. – P. 147-154.
101. Fasano, A. The global village of celiac disease and its evolution over time / A. Fasano, C. Catassi / World Gastroenterology News. – 2011. – Vol. 16, N 1. – P. 5-7.
102. Fasano, A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity and cancer / A. Fasano // Physiol. Rev. – 2011. – Vol. 91, N 1. – P. 151-175.
103. Fasano, A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases / A. Fasano // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2012. – Vol. 1258, N 1. – P. 25-33.

104. Fracture experience of patients with coeliac disease: a population based survey / K. Thomason, J. West, R.F.A. Logan [et al.] // Gut. – 2003. – Vol. 52, Issue 4. – P. 518-522.
105. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study / J. West, R.F. Logan, T.R. Card [et al.] // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 125, N 2. – P. 429-436.
106. G, R. Vitamin D Deficiency in India: Prevalence, Causalities and Interventions / R. G, A. Gupta // Nutrients. – 2014. – Vol. 6, Issue 2. – P. 729-775.
107. Galior, K. Development of vitamin D toxicity from overcorrection of vitamin D deficiency: a review of case reports / K. Galior, S. Grebe, R. Singh // Nutrients – 2018. – Vol. 10, Issue 8. – e953.
108. García-Manzanares, Á. Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients / Á. García-Manzanares, J.M. Tenias, A.J. Lucendo // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2012. – Vol. 47, Issue 8-9. – P. 927-936.
109. Gibson, P.R. For celiac disease, diagnosis is not enough / P.R. Gibson, S.J. Shepherd, J.A. Tye-Din // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 10. – P. 900-901.
110. Ginde, A.A. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004 / A. A. Ginde, M.C. Liu, C. A. Camargo // Arch. Intern. Med. – 2009. – Vol. 169, Issue 6. – P. 626-632.
111. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets / C.F. Munns, N. Shaw, M. Kiely [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol.101, N 2. – P. 394-415.
112. Grace-Farfaglia, P. Bones of contention: bone mineral density recovery in celiac disease– a systematic review / P. Grace-Farfaglia // Nutrients. – 2015. – Vol. 7, Issue 5. – P. 3347-3369.

113. Grossmann, R.E. Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: a systematic review / R.E. Grossmann, V. Tangpricha // Mol. Nutr. Food. Res. – 2010. – Vol. 54, Issue 8. – P. 1055-1061.
114. Growth hormone deficiency and celiac disease: an unusual assotiation? / M. Bozzola, D. Giovenale, E. Bozzola [et al.] // Clin. Endocrinol (Oxf.) – 2005. – Vol. 62, N 3. – P. 372-375.
115. Gujral, N. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment / N. Gujral, H.J. Freeman, A.B.R. Thomson // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, N 42. – P. 6036-6059.
116. Hewison, M. An update on vitamin D and human immunity / M. Hewison // Clin. Endocrinol. – 2012. – Vol. 76, Issue 3. – P. 315-325.
117. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance / V. Ojetti, G. Nucera, A. Migneco [et al.] // Digestion. – 2005. – Vol. 71, Issue 2. – P. 106-110.
118. High prevalence of vitamin D deficiency in school-age children in Tehran, 2008: a red alert / T.R. Neyestani, M. Hajifaraji, N. Omidvar [et al.] // Public. Health.Nutr. – 2012. – Vol. 15, Issue 2. – P. 324-330.
119. Hii, C. S. The Non-Genomic Actions of Vitamin D / C.S. Hii, A. Ferrante // Nutrients. – 2016. – Vol. 8, N 3. – P. 135.
120. Holick, M.F. The death D-fying vitamin / M.F. Holick // Mayo Clin Proc. – 2018. – Vol. 93, N 6. – P. 679-681.
121. IL-1R/TLR2 through MyD88 Divergently Modulates Osteoclastogenesis through Regulation of Nuclear Factor of Activated T Cells c1 (NFATc1) and B Lymphocyte-induced Maturation Protein-1 (Blimp1) / Z. Chen, L. Su, Q. Xu [et al.] // J. Biol. Chem. – 2015. – Vol. 290, N 50. – P. 30163–30174.
122. Imbalance of osteoclastogenesis-regulating factors in patients with celiac disease / A. Taranta, D. Fortunati, M. Longo [et al.] // J. Bone. Miner. Res. – 2004. – Vol. 19, Issue 7. – P. 1112-1121.

123. Immunopathogenesis and therapeutic approaches in pediatric celiac disease / S. Agarwal, O. Kovilam, T.L. Zach, D.K. Agrawal // Expert. Rev. Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 12, Issue 8. – P. 857-869.
124. Impact of a gluten-free diet on bone mineral density in celiac patients / L. M. Kotze, T. Skare, A. Vinholi [et al.] // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2016. – Vol. 108, Issue 2. – P. 84-88.
125. Improving the estimation of celiac disease sibling risk by non-HLA genes / V. Izzo, M. Pinelli, N. Tinto [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, Issue 11. – e26920.
126. Interactions among secretory immunoglobulin A, CD71, and transglutaminase-2 affect permeability of intestinal epithelial cells to gliadin peptides / C. Lebreton, S. Ménard, J. Abed [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 143, N 3. – P. 698-707.
127. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children / E. Lionetti, S. Castellaneta, R. Francavilla [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371, N 14. – P. 1295-1303.
128. Jericho, H. Celiac disease and wheat intolerance syndrome: a critical update and reappraisal / H. Jericho, A. Assiri, S. Guandalini // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2017. – Vol. 64, Issue 1. – P. 15-21.
129. Kaplan, G.G. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease / G.G. Kaplan, S.C. Ng // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 152, N 2. – P. 313–321.
130. Khundmiri, S.J. PTH and Vitamin D / S.J. Khundmiri, R.D. Murray, E. Lederer // Compr. Physiol. – 2016. – Vol. 6, N 2. – P. 561-601.
131. Kimball, S.M. Evaluation of vitamin D3 intakes up to 15,000 international units/day and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations up to 300 nmol/L on calcium metabolism in a community setting / S.M. Kimball, N. Mirhosseini, M.F. Holick // Dermatoendocrinol. – 2017. – Vol. 9, N 1. – e1300213.

132. Kriegel, M.A. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: a systematic review / M.A. Kriegel, J.E. Manson, K.H. Costenbader // Semin. Arthritis.Rheum. – 2011. – Vol. 40, Issue 6. – P. 512-531.
133. Krishnan, K. Intestinal growth factors: potential use in the treatment of inflammatory bowel disease and their role in mucosal healing / K. Krishnan, B. Arnone, A. Buchman // Inflamm. Bowel. Dis. – 2011. – Vol. 17. – P. 410-422.
134. Krupa-Kozak, U. Calcium in Gluten-Free Life: Health-Related and Nutritional Implications / U. Krupa-Kozak, N. Drabińska // Foods. – 2016. – Vol. 5, Issue 3. – P. 51.
135. Krupa-Kozak, U. Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment / U. Krupa-Kozak // Nutrition. – 2014. – Vol. 30, N 1. – P. 16-24.
136. Kumar, V. From genome-wide association studies to disease mechanisms: celiac disease as a model for autoimmune diseases / V. Kumar, C. Wijmenga, S. Withoff // Semin. Immunopathol. – 2012. – Vol. 34, Issue 4. – P. 567-580.
137. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management // Y. Deng, B. Misselwitz, N. Dai, M. Fox // Nutrients. – 2015. – Vol. 7, N 9. – P. 8020-8035.
138. Letter: abnormal bone densitometry in patients with coeliac disease -beyond malabsorption and sunlight exposure / P. Ellul, J. Schembri, P. Torpiano [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2016. – Vol. 43, Issue 5. – P. 658-659.
139. Lewis, J.D. Diet as a trigger or therapy for inflammatory bowel diseases / J.D. Lewis, M.T. Abreu // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 152, N 2. – P. 398-414.
140. Lionetti, E. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestation and treatment / E. Lionetti, C. Catassi // International reviews of immunology. – 2011. – Vol. 30. – P. 219-231.

141. Localisation of vitamin D receptor in normal human duodenum and in patients with coeliac disease / K. Colston, A. Mackay, C. Finlayson [et al.] // Gut. – 1994. - Vol. 35. – P. 1219-1225.
142. Long-term fracture risk in patients with celiac disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota / M.R. Jafri, C.W. Nordstrom, J.A. Murray [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2008. – Vol. 53, Issue 4. – P. 964-971.
143. Low bone mineral density in adult patients with coeliac disease / J. Szymczak, A. Bohdanowicz-Pawlak, E. Waszczuk, J. Jakubowska // En-dokrynol Pol. – 2012. – Vol. 63, Issue 4. – P. 270-276.
144. Lucendo, A.J. Bone mineral density in adult coeliac disease: an updated review / A.J. Lucendo, A. García-Manzanares // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2013. – Vol. 105, Issue 3. – P. 154-162.
145. Mager, D.R. Vitamin D and K status influences bone mineral density and bone accrual in children and adolescents with celiac disease / D.R. Mager, J. Qiao, J. Turner // Eur. J Clin. Nutr. – 2012. – Vol. 66, Issue 4. – P. 488-495.
146. Mäkki, M. Celiac disease treatment: gluten-free diet and beyond / M. Mäki // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2014. – Vol. 59, Suppl. 1. – P. 15-17.
147. Malterre, T. Digestive and Nutritional Considerations in Celiac Disease: Could Supplementation Help? / T. Malterre // Alternative Medicine Review. – 2009. - Vol. 14, N 3. – P. 247-257.
148. Management of bone health in patients with celiac disease. Practical guide for clinicians / D. Duerksen, M.I. Pinto-Sanchez, A. Anca [et al.] // Can. Fam. Phys. – 2018. – Vol. 64, N 6. – P. 433-438.
149. Miraglia Del Giudice, M. Vitamin D: Immunomodulatory Aspects / M. Miraglia Del Giudice, C. Indolfi, C. Strisciuglio // J. Clin. Gastroenterol. – 2018. – Vol. 52, Suppl 1 – P. S86-S88.
150. Nutritional Status, Dietary Intake, and Adherence to the Mediterranean Diet of Children with Celiac Disease on a Gluten-Free Diet: A Case-Control Prospective Study / E. Lionetti, N. Antonucci, M. Marinelli [et al.] // Nutrients. — 2020. — Vol. 12, N 1. – P. 143.

151. Passive Commuting and Higher Sedentary Time Is Associated with Vitamin D Deficiency in Adult and Older Women: Results from Chilean National Health Survey 2016–2017 / P. Solis-Urra, C. Cristi-Montero, J. Romero-Parra [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, Issue 2. – P. 300.
152. Pawłowska, K. Prevalence of lactose malabsorption and lactose intolerance in pediatric patients with selected gastrointestinal diseases / K. Pawłowska, W. Umławska, B. Iwańczak // Adv. Clin. Exp. Med. – 2015. – Vol. 24, N 5. – P. 863-871.
153. Pediatric Celiac Disease: Follow-Up in the Spotlight / F. Valitutti, C.M. Trovato, M. Montuori, S. Cucchiara // Adv. Nutr. – 2017. – Vol. 8, Issue 2. – P. 356-361.
154. Prevalence of vitamin D deficiency and its associated factors in three regions of Saudi Arabia / I.M. Kaddam, A.M. Al-Shaikh, B.A. Abaalkhail [et al.] // Saudi. Med. J. – 2017. – Vol. 38, Issue 4. – P. 381-390.
155. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study / R.M. Daly, C. Gagnon, Z.X. Lu [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2012. – Vol. 77, Issue 1. – P. 26-35.
156. Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer / S. Meeker, A. Seamons, L. Maggio-Price, J. Paik // World J Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22, N 3. – P. 933-948.
157. RANKL cytokine enhances TNF-induced osteoclastogenesis independently of TNF receptor associated factor (TRAF) 6 by degrading TRAF3 in osteoclast precursors / Z. Yao, W. Lei, R. Duan [et al.] / J. Biol. Chem. – 2017. – Vol. 292, N 24. – P. 10169-10179.
158. Recent advances in celiac disease / H.J. Freeman, A. Chopra, M.T. Clandinin, A.B. Thomson // World J Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17, N 18. – P. 2259-2272.

159. Regression of lactose malabsorption in coeliac patients after receiving a gluten-free diet / V. Ojetti, M. Gabrielli, A. Migneco, [et al.] // Scan. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 43. – P. 174-177.
160. Risk of fracture in celiac disease: gender, dietary compliance, or both? / M.I. Sánchez, A. Mohaidle, A. Baistrocchi [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17, Issue 25. – P. 3035-3042.
161. Scott, E.M. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease / E.M. Scott, I. Gaywood, B.B. Scott // Gut. – 2000. – Vol. 46, N 1. – P. 11-18.
162. Seasonal epidemiology of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations among healthy adults living in rural and urban areas in Mongolia / S. Bromage, J.W. Rich-Edwards, D. Tselmen [et al.] // Nutrients. – 2016. – Vol. 8, Issue 10. – e592.
163. Shepherd, S.J. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease / S.J. Shepherd, P.R. Gibson // J Hum Nutr Diet. – 2013. – Vol. 26, Issue 4. – P. 349-358.
164. Soendergaard, C. Growth Hormone Resistance—Special Focus on Inflammatory Bowel Disease / C. Soendergaard, J.A. Young, J.J. Kopchick // J. Mol. Sci. – 2017. – Vol.18, N5. – P. 1019.
165. Stratification of bone fracture risk in patients with celiac disease / M.L. Moreno, H. Vazquez, R. Mazure [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 2. – P. 127-134.
166. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease / M. Olmos, M. Antelo, H. Vazquez [et al.] // Dig. Liver. Dis. – 2008. – Vol. 40, Issue 1. – P. 46-53.
167. The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis / C. Ciacci, P. Ciclitira, M. Hadjivassiliou [et al.] // United European Gastroenterol J. – 2015. – Vol. 3, Issue 2. – P. 121-135.

168. The importance of vitamin D in the pathology of bone metabolism in inflammatory bowel diseases / I. Krela-Kaźmierczak, A. Szymczak, L. Łykowska-Szuber [et al.] // Arch. Med. Sci. – 2015. – Vol. 11, N 5. – P. 1028–1032.
169. The prevalence of CD in Europe: results of a centralized, international mass screening project / K. Mustalahti, C. Catassi, A. Reunanen [et al.] // Ann. Med. – 2010. – Vol. 42, N 8. – P. 587-595.
170. The prevalence of celiac disease in the United States / A. Rubio-Tapia, J.F. Ludvigsson, T.L. Brantner [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 107. – P. 1538-1544.
171. The prevalence of growth hormone deficiency and celiac disease in short children / D. Giovenale, C. Meazza, G.M. Cardinale [et al.] // Clin. Med. Res. – 2006. – Vol. 4, N 3. – P. 180-183.
172. The Relationship Between Calciotropic Hormones, IGF-1, and Bone Mass Across Pubertal Stages / M. Matar, L. Al-Shaar, J. Maalouf [et al.] . // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 101, N 12. – P. 4860-4870.
173. Three years' follow-up of bone density in adult coeliac disease: significance of secondary hyperparathyroidism / T. Valdimarsson, G. Toss, O. Löfman, M. Ström // Scand. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 35, N 3. – P. 274-280.
174. Troncone, R. Short stature and catch-up growth in celiac disease / R. Troncone, R. Kosova // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2010. – Vol. 51, Suppl. 3. – S137-138.
175. Tye-Din, J.A. Celiac disease: a review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies / J.A. Tye-Din, H.J. Galipeau, D. Agardh // Front Pediatr. – 2018. – Vol. 6. – P. 350.
176. Type 1 diabetes and celiac disease: The effects of gluten free diet on metabolic control / A.E. Scaramuzza, C. Mantegazza, A. Bosetty [et al.] // World J Diabetes. – 2013. – Vol. 4, N 4. – P. 130-134.

177. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management / B. Misselwitz, M. Butter, K. Verbeke, M.R. Fox // Gut. – 2019. – Vol. 68, N 11. – P. 2080-2091.
178. Vandenplas, Y. Lactose intolerance / Y. Vandenplas // Asia Pac J Clin Nutr. – 2015. – Vol. 24. – P. 9-13.
179. Vieth, R. Critique of the considerations for establishing the tolerable upper intake level for vitamin D: critical need for revision upwards / R.Vieth // J. Nutr. – 2006. – Vol. 136, Issue 4. – P. 1117-1122.
180. Vitamin and Mineral Deficiencies Are Highly Prevalent in Newly Diagnosed Celiac Disease Patients / N.J. Wierdsma, M.A.E. van Bokhorst-de van der Schueren, M. Berkenpas [et al.] // Nutrients. – 2013. – Vol. 5, Issue 10. – P. 3975-3992.
181. Vitamin D and immune function / B. Prietl, G. Treiber, T.R. Pieber, K. Amrein // Nutrients. – 2013. – Vol. 5, Issue 7. – P. 2502-2521.
182. Vitamin D and the intestine: Review and update / S. Christakos, S. Li, J. De La Cruz [et al.] // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2020. – Vol. 196. – e105501.
183. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? / K.D. Cashman, K.G. Dowling, Z. Škrabáková [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2016. – Vol. 103, Issue 4. – P. 1033-1044.
184. Vitamin D deficiency, bone turnover markers and causative factors among adolescents: a cross-sectional study / B. Larijani, A. Hossein-Nezhad, E. Feizabad [et al.] // J. Diabetes. Metab. Disord. – 2016. – Vol. 15. – P. 46.
185. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: basic science and clinical review. / K.M. Reich, R.N. Fedorak, K. Madsen, K.I. Kroeker // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, N 17. – P. 4934-4947.
186. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada /D.A. Hanley, A. Cranney, G. Jones [et al.] // Canadian Medical Association Journal. – 2010. – Vol. 182, N 12. – P. 610 - 618.

187. Vitamin D in the healthy European paediatric population / C. Braegger, C. Campoy, V. Colomb [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. – 2013. – Vol. 56, N 6. – P. 692–701.
188. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims / S. Battault, S.J. Whiting, S.L. Peltier [et al.] // Eur. J. Nutr. – 2013. – Vol. 52, Issue 2. – P. 429-441.
189. Vitamin D prescribing in children in UK primary care practices: a population-based cohort study / M. Wan, L.J. Horsfall, E. Basatemur [et al.] // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9, N 12. – e031870.
190. Vitamin D status and concomitant autoimmunity in celiac disease / A. Tavakkoli, D. DiGiacomo, P.H. Green, B. Lebwohl // J. Clin. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 47, Issue 6. – P. 515-519.
191. Vitamin D Status and Its Consequences for Health in South Africa / M. Norval, A.K. Coussens, R.J. Wilkinson [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public. Health. – 2016. – Vol. 13, Issue 10. – e1019.
192. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study / F. Vierucci, M. Del Pistoia, M. Fanos [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2013. – Vol. 172, Issue 12. – P. 1607-1617.
193. Vitamin D status of clinical practice populations at higher latitudes: analysis and applications / S.J. Genuis, G.K. Schwalfenberg, M.N. Hiltz, S.A. Vaselenak // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2009. – Vol. 6, Issue 6. – P. 151-173.
194. Vitamin D supplementation and growth in urban Mongol school children: results from two randomized clinical trials / D. Ganmaa, J.J. Stuart, N. Sumberzu [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, N 5. – e0175237.
195. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects / S. Christakos, P. Dhawan, A. Verstuyf [et al.] // Physiol. Rev. – 2016. – Vol. 96, N 1. – P. 365-408.

196. Wacker, M. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation / M. Wacker, M.F. Holick // Nutrients. – 2013. – Vol. 5, Issue 1. – P. 111-148.
197. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world´s children and adolescents. [Electronic re-source]. – Geneva: WHO, 2009. – Access mode: http://www.who.int/growthref/tools/en.
198. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease / J. Bai, M. Fried, G. Corazza, [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 47. – P. 121-126.
199. Yang, Y. East Meets West: the increasing incidence of inflammatory bowel disease in Asia as a paradigm for environmental effects on the pathogenesis of immune-mediated disease / Y. Yang, C. Owyang, G.D. Wu // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 151, N 6. – P. 1-5.
200. Zhang, Y.G. Vitamin D, vitamin D receptor and tissue barriers / Y.G. Zhang, S. Wu, J. Sun // Tissue Barriers. – 2013. – Vol. 1, N 1. – e23118.
201. Zhu, J. Celiac Disease: Against the Grain in Gastroenterology / J. Zhu, C.J.J. Mulder, L.A. Dieleman // J. Can. Assoc. Gastroenterol. – 2019. – Vol. 2, N 4. – P. 161-169.
202. Zoch, M.L. New Insights into the Biology of Osteocalcin / M.L. Zoch, T.L. Clemens, R.C. Riddle // Bone. – 2016. – Vol. 82. – P. 42-49.

Приложение 1

КАРТА ОБСЛЕДОВАНИЯ РЕБЁНКА С ЦЕЛИАКИЕЙ

Ф.И.О. _____ Возраст _____ Дата рождения _____ Дата поступления _____ Дата выписки _____ Адрес _____ Телефон _____ № истории болезни _____

Антропометрические показатели (_____): рост_____, вес_____, ИМТ____, окр. головы___, окр. груд. клетки___, окр. живота___, инд. Андронеску__

Z-scor роста _____, перцентиль роста _____, Z-scor массы тела _____, перцентиль массы тела _____, Z-scor ИМТ _____, перцентиль ИМТ _____

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

основной_____
_____
_____
_____

осложнения_____
_____

сопутствующие заболевания _____
_____
_____
_____
_____

Диагноз впервые установлен в _____ году, в возрасте _____ лет _____ мес (_____ мес)

Жалобы при поступлении

Анамнез заболевания: возраст появления жалоб _____ мес.

Анамнез жизни: вес при рождении _____, рост при рождении _____.

Анамнез питания на первом году: грудное вскармливание _____ мес, прикормы с _____ мес, глютенсодержащие прикормы с _____ мес.

Аллергический анамнез:

Наследственный анамнез:

Объективные данные при поступлении: Частота и характер стула _____

Лабораторные данные при поступлении:

ОАК ( ): HGB____g/L, RBC____10^{12}/L, WBC____10^{9}/L, HCT____%, MCH____pg, MCHC____g/dL, MCV____fL, RDW____%, PLT____10^{9}/L

Биохимия крови ( ): сыв.железо_____(N____), ферритин_____(N____), трансферрин_____(N____), ОЖСС_____(N____), о.белок_____, АСТ____(N____), АЛТ____(N____), ЩФ_____(N____), амилаза_____, холестерин_____, о.билирубин-_____, кальций_____, фосфор _____, глюкоза _____
Остеокальцин ( ): _____(N_____), витамин D ( ):_____ (N_____)
С-КТП ( )
Копрограмма ( ):

ФЭГДС ( ): H.pylori -
Гистологическое исследование еюнобиоптата ( ):

Генетическое исследование:

Серологическое исследование: АТ к глиадину ( ): IgA _____(N_____), IgG_____(N_____); АТ к эндомизию ( ): _____(N____), анти-ТТГ ( ): IgA _____(N _____), IgG _____(N _____)

Анализ крови на АТ к АГ паразитов ( ):
Уровень H.pylori IgG в крови ( ):
ПТГ ( )
Гормоны ( ):

УЗИ органов брюшной полости ( ):

Колоноскопия ( ):

Костный возраст ( ):

ЭКГ ( ):
ЭЭГ ( ):
МРТ ( ):
Консультация ( ):

Консультация ( ):

Консультация ( ):

Консультация ( ):

Консультация ( ):

<u>Терапия заболевания:</u> безглютеновая диета с _____, соблюдает (да/нет)
препараты (длительность, побочные эффекты)

Клиническая и лабораторная динамика течения заболевания:

Лечащий врач: