

АБРАМСКАЯ ЛЮДМИЛА МИХАЙЛОВНА

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

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Ставрополь – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Климов Леонид Яковлевич**

Официальные оппоненты:

Бельмер Сергей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии № 2, профессор кафедры

Звягин Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «01» декабря 2020 г. в 10.00 часов, на заседании диссертационного совета Д 208.098.01 при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310 и сайте www.stgmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Калмыкова Ангелина Станиславовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Catassi C., 2015; Jericho H., 2017; Gibson P.R., 2020). В России до сегодняшнего дня мало корректно выполненных популяционных исследований, но изучаемая патология также не считается редкой (Парфенов А.И., 2016).

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).

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. Критерием остеосинтеза служит остеокальцин, в качестве специфического биохимического маркёра костной резорбции используются N- и C-терминальные телопептиды (Di Stefano M., 2013; Zoch, M.L., 2016). Для оценки гормональной регуляции метаболизма костной ткани в крови определяются уровни паратиреоидного гормона и витамина D.

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 (Jatla M., 2009; Capriles V.D., 2009; 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). 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.

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.

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

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.

Выявлены лабораторные маркеры нарушения регуляции фосфорно-кальциевого метаболизма у детей в остром периоде заболевания, характеризующие превалирование процессов остеомаляции. Проанализированы закономерности гормональной регу-

ляции и уровень специфичных белков костной ткани у детей, соблюдающих и не соблюдающих безглютеновую диету.

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

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. 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 в возрасте от 9 месяцев до 18 лет, наблюдающиеся амбулаторно и находящиеся на стационарном лечении в ЛПУ 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. В исследовании применялись анамнестические, антропометрические, клинические, лабораторно-инструментальные, статистические методы исследования детей с целиакией.

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 пока-

затели 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.

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).

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.

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, 2020).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу гастроэнтерологического отделения и Центра детской гастроэнтерологии ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя, детских поликлиник г. Ставрополя. Основные положения диссертационного работы используются в учебном процессе на кафедрах поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней, факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Личный вклад автора. Автором лично определены цель и задачи и дизайн исследования, проведен детальный анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, клинико-анамнестическое обследование паци-

ентов; самостоятельно осуществлены анализ и интерпретация данных, их статистическая обработка, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 202 источника, среди которых 53 отечественных и 149 иностранных. Работа иллюстрирована 25 таблицами, 18 рисунками, 1 клиническим примером.

Диссертация выполнена на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СтГМУ, в рамках государственного задания «Выявление целиакии среди родственников 1 степени родства больных целиакией», номер государственной регистрации АААА-А16-116021950097-1.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. В наше исследование включен 151 ребёнок с установленным в соответствии с критериями ESPGHAN (1990, 2012 гг.) диагнозом «целиакия» в возрасте от 9 месяцев до 18 лет, среди которых 84 (55,6%) девочки и 67 (44,4%) мальчиков. Диагноз «целиакия» всем пациентам устанавливался во время стационарного обследования на базе краевого детского гастроэнтерологического отделения ДГКБ им. Г.К. Филиппского г. Ставрополя. Последующее наблюдение за больными на фоне безглютеновой диеты проводилось на базе того же отделения, а также Центра детской гастроэнтерологии ДГКБ им. Г.К. Филиппского.

Пациенты 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 $5,6 \pm 0,8$ лет), и 25 (16,6%) больных, не придерживающихся диеты (в среднем $3,9 \pm 0,9$ 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 $6,0 \pm 0,8$ лет) и 22 (16,9%) пациента, не придерживающихся БГД (в среднем $4,1 \pm 0,7$ лет).

Результаты обеспеченности витамином D, уровень паратиреоидного гормона и биохимических 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 $8,1 \pm 0,4$ 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.

Каждому пациенту проведено клинико-anamнестическое обследование, включавшее сбор и оценку анкетных и антропометрических данных, а также лабораторно-инструментальное обследование, включавшее общеклинические исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, копрологическое исследование), биохимический анализ крови (определение общего белка, белковых фракций, щелочной фосфатазы, общего кальция, неорганического фосфора), методы серологической диагностики целиакии (выявление в крови пациентов антител к тканевой трансглутаминазе классов IgA и IgG, антиглиадиновых антител классов IgA и IgG, а также антител к эндомизию классов IgA и IgG, фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с биопсией и последующим морфологическим исследованием слизистой тонкой кишки (СОТК). Активность лактазы определялась качественным методом в биоптатах СОТК с помощью экспресс-тестов «BIONIT» (Германия) при проведении ФЭГДС. 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». Всем обследованным пациентам с целью оценки состояния костной ткани проведено определение иммуноферментным методом в сыворотке крови регуляторов фосфатно-кальциевого обмена – кальцитриола (25(OH)D) и паратиреоидного гормона (ПТГ), а также показателей костного ремоделирования – остеокальцина (ОСК) и С-концевых телопептидов (С-КТП). Исследование состояния костной минерализации проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрии) в отделении лучевой диагностики Ставропольского краевого клинического консультативно-диагностического центра на цифровом денситометре «Discovery-Wi» («HOLOGIC», США).

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 менее 20 нг/мл; недостаточность – 20–29 нг/мл; нормальное содержание – 30–100 нг/мл. Концентрация кальцитриола ниже 10 нг/мл интерпретируется как тяжёлый дефицит, а уровень более 100 нг/мл расценивался как гипервитаминоз D. Для оценки возможности повышения уровня кальцитриола у детей с целиакией, 36 пациентам было назначено лечение водным раствором витамина D₃, длительность терапии составила в среднем 7 месяцев, средняя доза холекальциферола – 1500 МЕ в сутки.

Полученные результаты обрабатывались с помощью пакета программ «MicrosoftExcel 2016» и AtteStat. Определение достоверности различий между 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. Статистически достоверными различия считались при $p < 0,05$. С целью определения корреляционной зависимости между показателями были использованы коэффициенты парной корреляции Пирсона (r) и ранговой корреляции Кендалла.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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 клинической картине у большинства пациентов преобладали гастроинтестинальные симптомы, из которых наиболее часто выявлялись сниженный аппетит, вплоть до анорексии (79,5%), рецидивирующие абдоминальные боли (70,9%), вздутие живота (64,2%).

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, процент отставания составляет 51,4%. Среднее соотношение КВ/ХВ у пациентов составило $0,85 \pm 0,02$, а у детей с целиакией, имеющих отставание биологического возраста от хронологического, – $0,69 \pm 0,02$. 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 ($p < 0,001$). 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. С другой стороны, из 72 больных с целиакией, кому проводилось определение КВ, задержку роста клинически имеют 44 ребёнка – 61,1%. В таблице 1 представлена степень отставания КВ от ХВ у пациентов с целиакией, имеющих задержку роста.

Таблица 1 -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

Анализ данных таблицы 1 показывает, что девочки в 2,1 раза реже ($p < 0,05$), чем мальчики, имеют снижение роста менее –2,0 SDS (28,0% и 57,9% соответственно). Кроме этого, отставание КВ от паспортного также более выражено у мальчиков, даже при клинически небольшой задержке роста, показатель КВ/ХВ у них значительно снижен.

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 ($M \pm m$) – $2,5 \pm 0,09$ ммоль/л. Уровень фосфора иеи также не выходил за пределы нормальных значений. У детей до 12 лет – $1,65 \pm 0,02$ ммоль/л, $Me = 1,66$ [1,53–1,77] ммоль/л, у подростков – $1,33 \pm 0,08$ ммоль/л, $Me = 1,35$ [1,23–1,45] ммоль/л. Концентрация ЩФ у пациентов составила $233,9 \pm 16,8$ ЕД/л, $Me =$

192,5 [126,6–265,0] ЕД/л, что для всех возрастных периодов является нормальным показателем.

Компенсаторные механизмы фосфорно-кальциевого гомеостаза не позволяют использовать показатели общего кальция, фосфора и ЩФ в качестве маркеров ранних изменений в костной ткани у пациентов с целиакией. Наиболее чувствительными биохимическими критериями оценки процесса ремоделирования костной ткани служат уровни остеокальцина (ОСК), как биохимического маркера костеобразования, и С-концевых телопептидов (С-КТП), как критерия резорбции костной ткани.

В таблице 2 представлен сравнительный уровень маркёров костного ремоделирования, а также основных регуляторов фосфатно-кальциевого обмена – ПТГ и витамина D – у здоровых детей и пациентов с целиакией. Пациенты с целиакией в 1,7 раза ($p < 0,000001$) хуже обеспечены витамином D, чем здоровые дети. У пациентов с целиакией процесс резорбции костной ткани в значительной степени преобладает над остеосинтезом: уровень ОСК у пациентов с целиакией в 1,4 раза ($p < 0,00001$) ниже, чем в контрольной группе, а уровень С-КТП у этих детей в 3,5 раза ($p < 0,00001$) выше, чем у здоровых. Исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника проведено 18 пациентам с целиакией в возрасте от 5 до 16 лет ($9,0 \pm 0,9$ лет), из них 7 (38,9%) мальчиков и 11 (61,1%) девочек. По результатам определения, остеопороз диагностирован у 2 (11,1%), остеопения – у 7 (38,9%), а нормальные значения Z-критерия определены у 9 (50,0%) пациентов. Выявлена обратная корреляция между возрастом пациентов и величиной Z- критерия ($r = -0,58$, $p = 0,01$), что подтверждает прогрессирующее снижение МПКТ у детей и подростков с целиакией по мере взросления.

Таблица 2 - Показатели костного метаболизма и уровень обеспеченности витамином D у здоровых детей и пациентов с целиакией

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

В остром периоде целиакии 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, что в 1,8 раза ниже ($p < 0,000001$), чем в контрольной группе.

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. Обеспеченность витамином D в этих группах представлена на рис. 1.

Число детей с нормальным содержанием витамина D наибольшее среди пациентов раннего возраста, снижаясь в 1,4 раза к дошкольному ($p < 0,05$) и в 6,6 раза ($p < 0,01$) –

к школьному возрасту. Частота дефицита витамина D в раннем возрасте наименьшая, увеличиваясь в 1,7 раза ($p<0,05$) к дошкольному возрасту и в 1,8 раза ($p<0,05$) – к школьному.

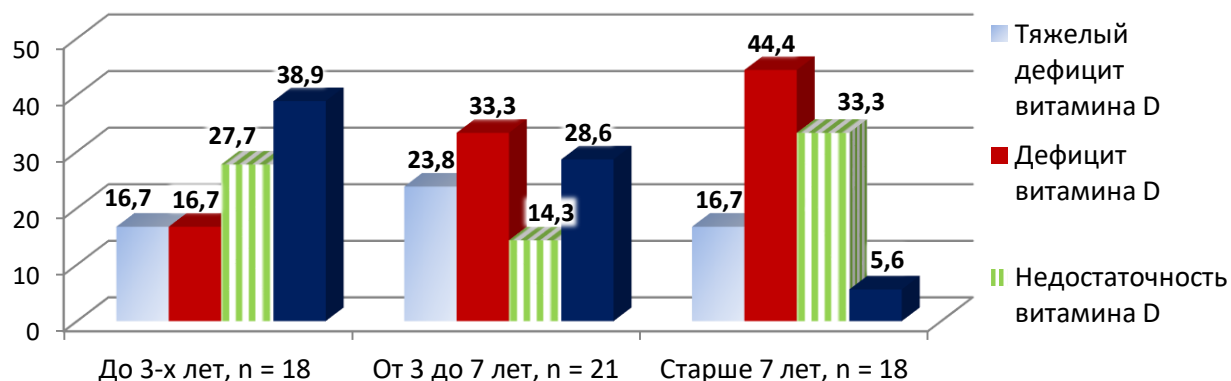


Рис. 1 - Обеспеченность витамином D детей с целиакией, обследованных в остром периоде, в зависимости от возраста постановки диагноза

Анализ взаимосвязи между антропометрическими показателями и статусом витамина D детей в остром периоде целиакии показал, что уровень кальцидиола у пациентов со средним ростом и весом достоверно не различается с таковым у пациентов с задержкой физического развития. Самые низкие уровни 25(ОН)D имеют дети с низкорослостью и выраженным дефицитом массы тела, что является закономерным результатом характерных для синдрома мальабсорбции нутритивных и гормонально-метаболических изменений.

Анализ показателей костного ремоделирования у детей, обследованных в остром периоде целиакии, в зависимости от показателей физического развития показал, что средний уровень ОСК снижается по мере нарастания задержки роста. Обратная корреляция была выявлена между уровнем С-КТП и ростом детей с целиакией ($r = -0,39$, $p=0,01$, коэффициент Пирсона). Средний уровень С-КТП 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 ($p<0,03$). Наибольший уровень резорбции костной ткани демонстрируют пациенты с низкорослостью, имеющие дефицит веса, превышающий -2,0 SDS.

Между содержанием ПТГ и ростом пациентов также выявлена статистически значимая корреляционная связь ($r = -0,44$, $p=0,002$). 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.

Зависимость показателей костного ремоделирования от анамнестических данных пациентов в остром периоде целиакии представлена в таблице 3.

Анализ 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, 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 3 -Показатели костного метаболизма у детей в остром периоде целиакии, в зависимости от возраста верификации диагноза и длительности латентного периода

Показатели	ОСК, нг/мл, М ± m, Me [25Q-75Q]	С-КТП, пг/мл, М ± m, Me [25Q-75Q]	ПТГ, пг/мл, М ± 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 верификации диагноза			
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]

Зависимость между уровнем обеспеченности витамином D и костным ремоделированием у детей и подростков с целиакией представлена на рисунке 2.

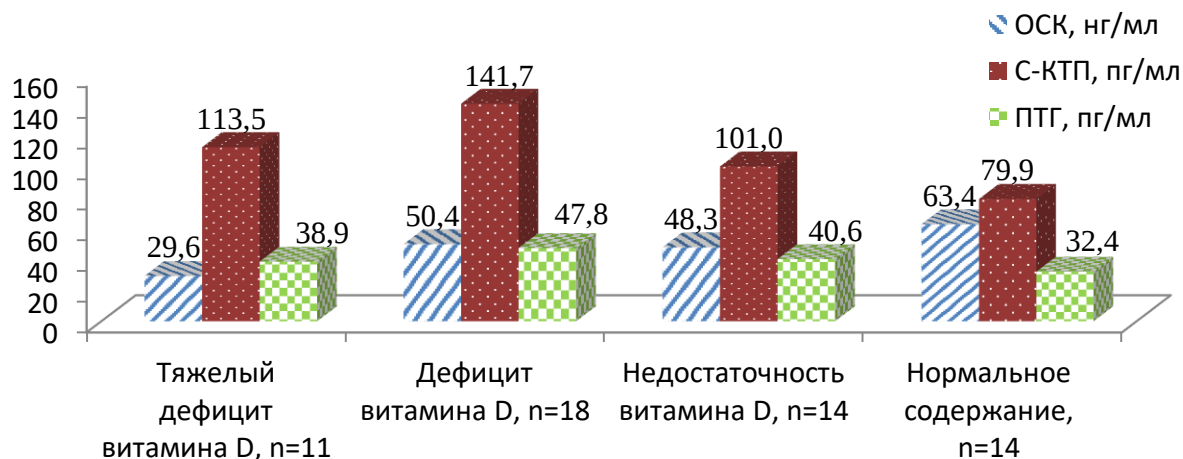


Рис. 2- Показатели костного метаболизма у детей с целиакией, обследованных в остром периоде, в зависимости от уровня обеспеченности витамином D

Выявлена прямая корреляция между уровнями витамина D и остеокальцина в сыворотке крови ($r = 0,34$, $p < 0,01$). Среднее содержание ОСК у детей с целиакией с оптимальным уровнем 25(OH)D – $63,4 \pm 12,8$ нг/мл сопоставимо с таковым у здоровых детей – $64,5 \pm 3,7$ нг/мл. Показатели маркеров костной резорбции в остром периоде статистически значимо нарастают по мере снижения обеспеченности витамином D ($r = -0,34$, $p < 0,03$), концентрация ПТГ имеет обратную корреляцию с уровнем 25(OH)D ($r = -0,43$, $p < 0,003$).

Из 94 детей с целиакией, обследованных вне острого периода, строгую БГД соблюдали 69 пациентов, из них 33 (47,8%) мальчика и 36 (52,2%) девочек. Критерием соблюдения диеты, помимо данных анамнеза, являлось отсутствие диагностически значимого уровня специфических антител классов IgA и IgG к тканевой трансглутаминазе, а также классов IgA и IgG к глиадину. Частота соблюдения БГД составляет 74,2%. Число не соблюдающих диету пациентов составило 25 человек, из них 11 (41,7%) мальчиков и 14 (58,3%) девочек.

Уровни 25(ОН)D здоровых детей и пациентов с целиакией в зависимости от периода заболевания и соблюдения БГД показаны на рисунке 3. Медиана кальцидиола в сыворотке крови у пациентов, строго соблюдающих БГД, в 1,4 раза выше ($p < 0,05$), чем в остром периоде, но в 1,3 раза ниже ($p < 0,003$), чем в контрольной группе. Соблюдение БГД приводит к повышению уровня 25(ОН)D, но не позволяет достичь уровня здоровых детей.

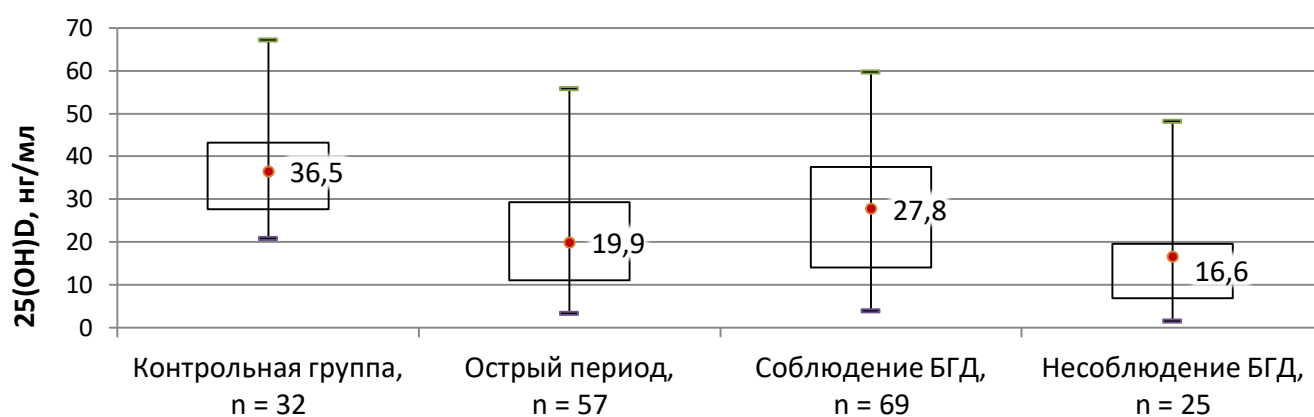


Рис. 3 - Показатели уровня кальцидиола здоровых детей и пациентов с целиакией в зависимости от периода заболевания и соблюдения БГД

У пациентов, не придерживающихся строгой БГД, медиана кальцидиола в 2,2 раза ниже ($p < 0,00001$), чем в контрольной группе. Обеспеченность витамином D у пациентов, не соблюдающих БГД, в 1,7 раза ниже, чем у комплаентных пациентов ($p < 0,05$), и в 1,2 раза ниже, чем у детей в остром периоде ($p > 0,05$).

Обеспеченность витамином D пациентов с целиакией в остром периоде заболевания и в зависимости от соблюдения БГД представлена на рисунке 4.

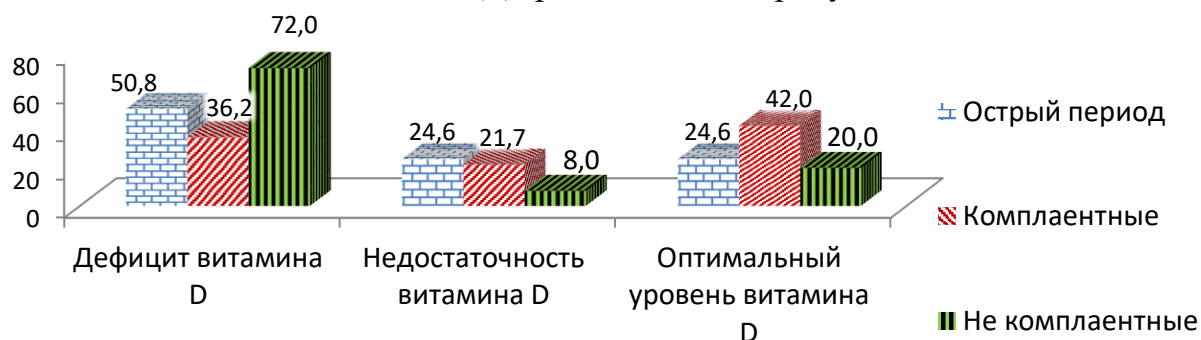


Рис. 4 - Показатели обеспеченности витамином D пациентов с целиакией в зависимости от периода заболевания и соблюдения БГД

У строго соблюдающих диету пациентов, в сравнении с острым периодом, число детей с дефицитом витамина D снизилось в 1,4 раза, а число пациентов с нормальной обеспеченностью выросло в 1,7 раза. Сравнение данных пациентов, не соблюдающих БГД, с показателями острого периода демонстрирует рост числа детей с дефицитом витамина D в 1,4 раза и снижение количества пациентов с нормальной обеспеченностью в 1,2 раза.

Сравнение показателей костного метаболизма и ПТГ у здоровых детей с данными пациентов с целиакией представлено на рисунке 5.

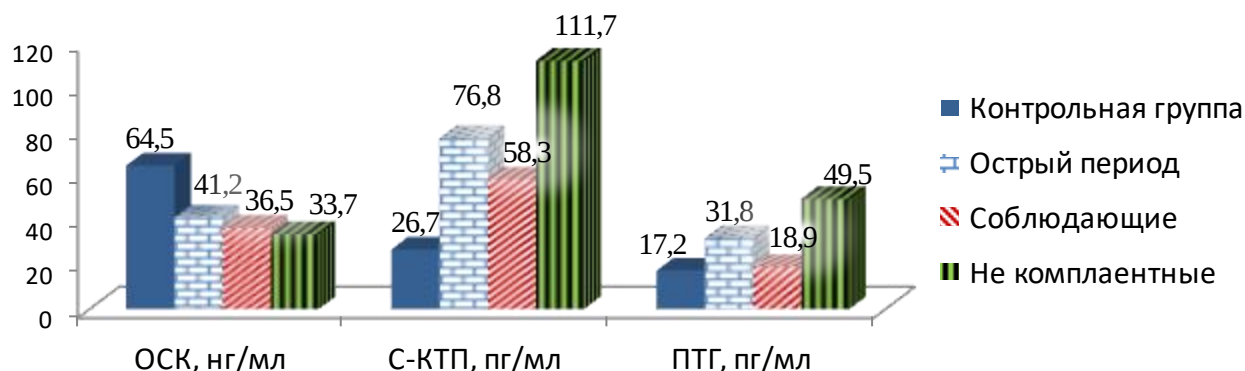


Рис. 5- Медиана показателей ПТГ и костного метаболизма у пациентов в остром периоде целиакии и на фоне соблюдения БГД

Маркёры остеосинтеза у пациентов с целиакией достоверно ниже ($p < 0,0001$), а костная резорбция выше ($p < 0,005$), чем в контрольной группе, даже при строгом соблюдении диеты. Некомплаентные пациенты демонстрируют самые низкие показатели остеосинтеза, а резорбция костной ткани у них повышена в сравнении с данными, как острого периода ($p > 0,05$), так и соблюдающих диету ($p < 0,005$).

Взаимосвязь между статусом витамина D и костным ремоделированием у детей с целиакией, соблюдающих строгую БГД, представлена на рисунке 6.

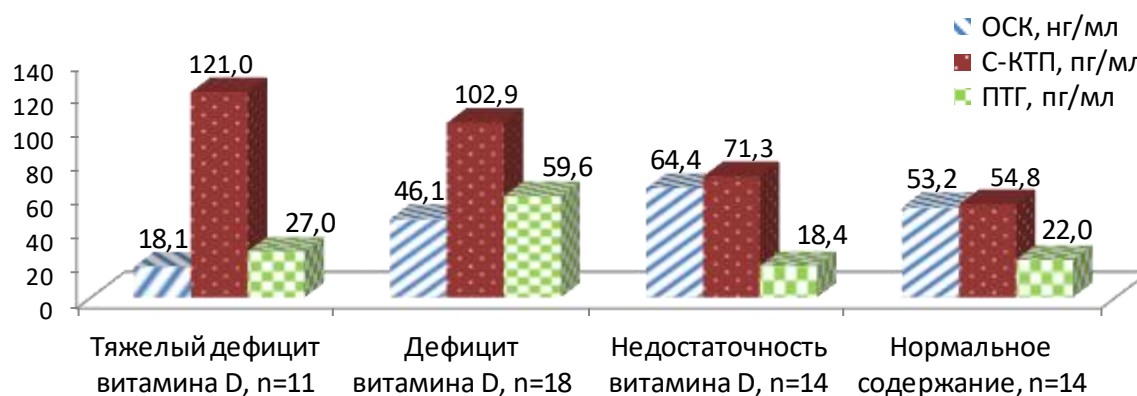


Рис. 6 - Показатели ПТГ и костного метаболизма детей, соблюдающих строгую БГД, в зависимости от уровня обеспеченности витамином D

У комплаентных пациентов, имеющих оптимальный уровень кальцидиола, показатели остеосинтеза и костной резорбции практически уравновешены. С уменьшением обеспеченности витамином D, процесс резорбции преобладает над остеосинтезом: у пациентов с тяжёлым дефицитом 25(OH)D уровень ОСК в 2,9 раза ниже ($p < 0,001$), а С-КТП в 2,2 раза выше ($p < 0,05$), чем у детей с оптимальным содержанием

ем кальцидиола. Между уровнем 25(OH)D и ОСК выявлена прямая корреляция ($r = 0,23$, $p=0,05$). Резорбция костной ткани у комплаентных пациентов нарастает по мере снижения уровня кальцидиола, обратная корреляция составляет для С-КТП ($r = -0,47$, $p=0,002$) и для ПТГ ($r = -0,3$, $p=0,03$).

Взаимосвязь между уровнем обеспеченности витамином D и костным ремоделированием у некомплаентных детей и подростков с целиакией представлена на рисунке 7.

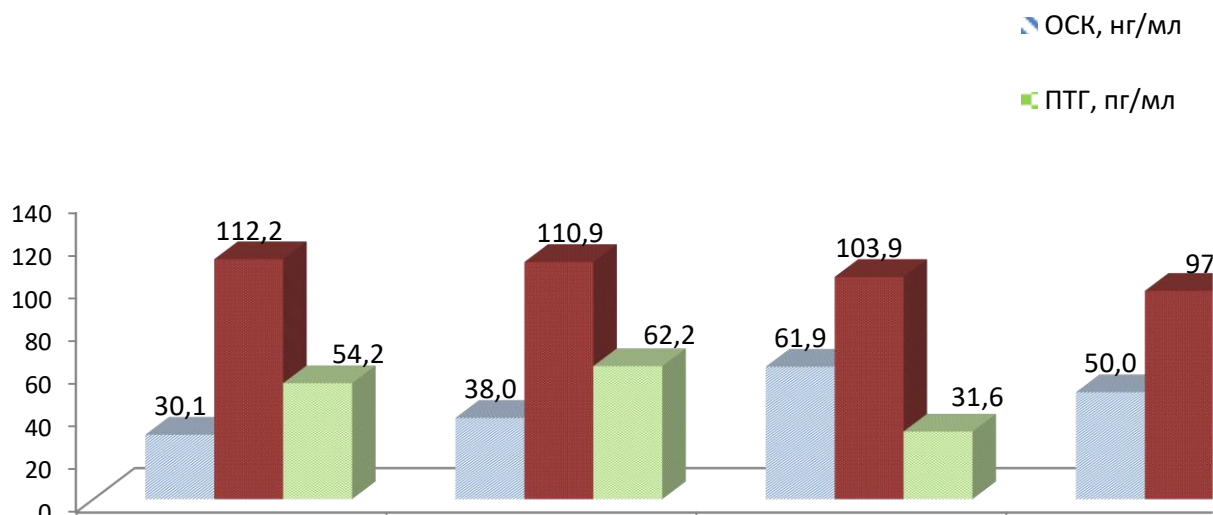


Рис. 7 - Показатели ПТГ и костного метаболизма некомплаентных пациентов в зависимости от уровня обеспеченности витамином D

У детей, не соблюдающих БГД, по мере снижения витамина D отмечается преобладание костной резорбции над остеосинтезом. Концентрация ОСК снижается на фоне падения уровня витамина D ($p<0,001$), корреляция между этими показателями составляет ($r = 0,42$, $p=0,04$). Маркёры костной резорбции, наоборот, растут со снижением содержания кальцидиола ($p<0,0001$).

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

Для оценки возможности повышения уровня кальцидиола в сыворотке крови у детей с целиакией, 36 пациентам было назначено лечение водным раствором витамина D₃. Длительность терапии составила в среднем 7 месяцев, средняя доза холекальциферола – 1500 МЕ в сутки (рис. 8).

Средний уровень 25(OH)D у пациентов до коррекции составлял $13,3 \pm 1,4$ нг/мл, а после терапии вырос в 2,5 раза – до $33,4 \pm 2,2$ нг/мл ($p<0,001$). После проведённого лечения тяжёлый дефицит витамина D не был выявлен ни у одного ребёнка, число детей с дефицитным состоянием снизилось в 5,5 раз, а доля пациентов с нормальной обеспеченностью выросла в 18,5 раз. Терапия витамином D благоприятно сказывается на показателях костного метаболизма у пациентов с целиакией: процессы остеосинтеза и костной резорбции и уравниваются, приближаясь к показателям здоровых детей.

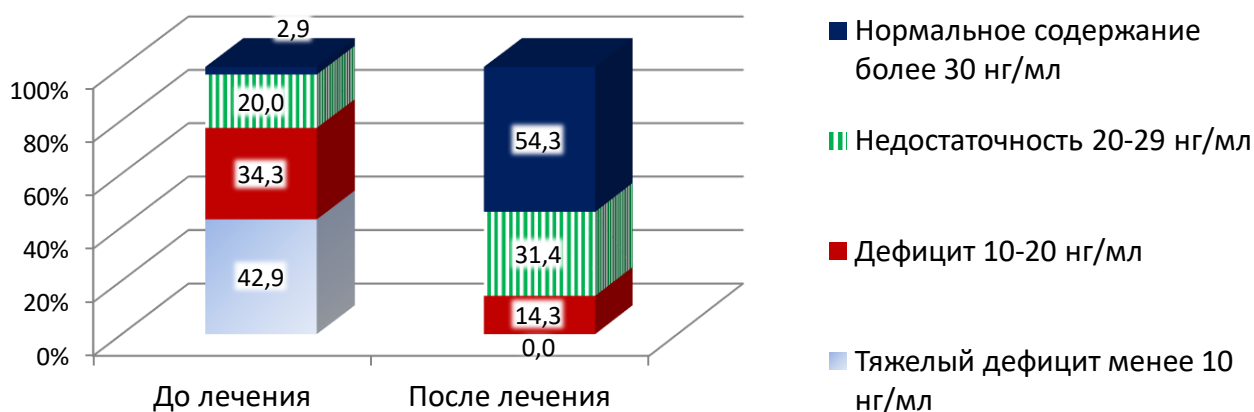


Рис. 8 - Динамика обеспеченности витамином D детей и подростков с целиакией на фоне лечения водным раствором холекальциферола

Динамика показателей костного метаболизма у детей с целиакией до и после лечения витамином D показывает существенное увеличение ОСК – в 2,0 раза ($p < 0,01$) и снижение С-КТП в 1,5 раза ($p > 0,05$) после терапии, уровень ПТГ на фоне лечения немного снизился ($p > 0,05$).

Параллельно оценивались показатели костного метаболизма и динамика обеспеченности витамином D у 70 пациентов с целиакией, не получающих дотации холекальциферолом в течение в среднем 13 месяцев. Исходный уровень 25(ОН)D составлял 25,7 [17,7–35,1] нг/мл, а в отсутствие профилактической поддержки снизился в 1,9 раза – до 10,0 [7,3–16,3] нг/мл ($p < 0,05$), число детей с дефицитом выросло в 2,5 раза, а доля пациентов с нормальной обеспеченностью снизилась в 7 раз. Отсутствие профилактического приёма препаратов витамина D оказывает неблагоприятное воздействие на процессы костного ремоделирования у пациентов с целиакией, усиливая снижение показателей остеосинтеза ($p < 0,001$), и ещё более увеличивая резорбцию костной ткани ($p < 0,002$). Из 151 пациента с целиакией переломы в течение жизни имел 21 (13,9%) ребёнок, при этом они в 2,5 раза чаще регистрировались у мальчиков – в 14 (20,9%) случаях, против 7 (8,3%) у девочек ($p < 0,05$), тогда как общая частота переломов в детской популяции в РФ составляет около 7%. Медиана возраста диагностики целиакии у пациентов без переломов значимо ниже и составляет 3,2 [2,0–5,5] лет, по сравнению с детьми с переломами – 5,4 [2,7–8,4] лет ($p < 0,05$). Сравнение показателей 25(ОН)D у здоровых детей, пациентов с целиакией с переломами и без переломов представлено на рис. 9.

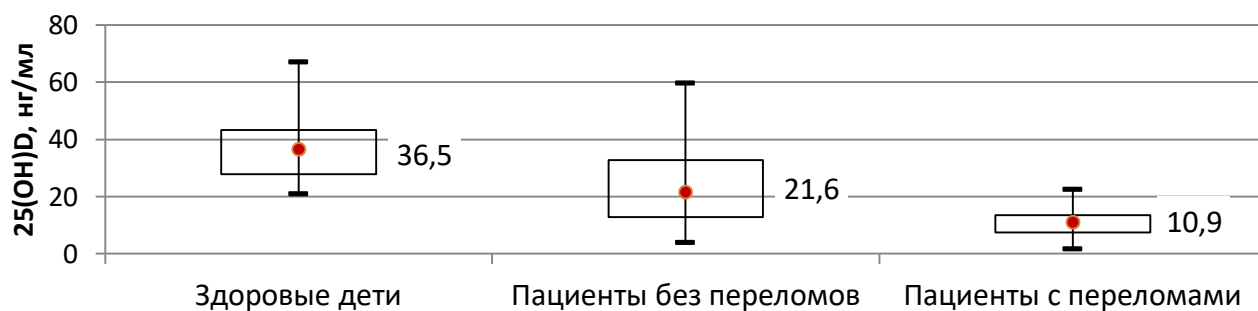


Рис. 9 - Показатели кальцидиола у пациентов с целиакией с переломами и без переломов

Медиана 25(OH)D 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 ($p<0,01$). Дефицит витамина D в группе пациентов с переломами в анамнезе 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 – в 5,9 раз чаще, чем у пациентов с переломами – у 38 (29,4%) детей.

Показатели костного ремоделирования и уровень ПТГ у детей с целиакией с переломами и без них представлены на рисунке 10.

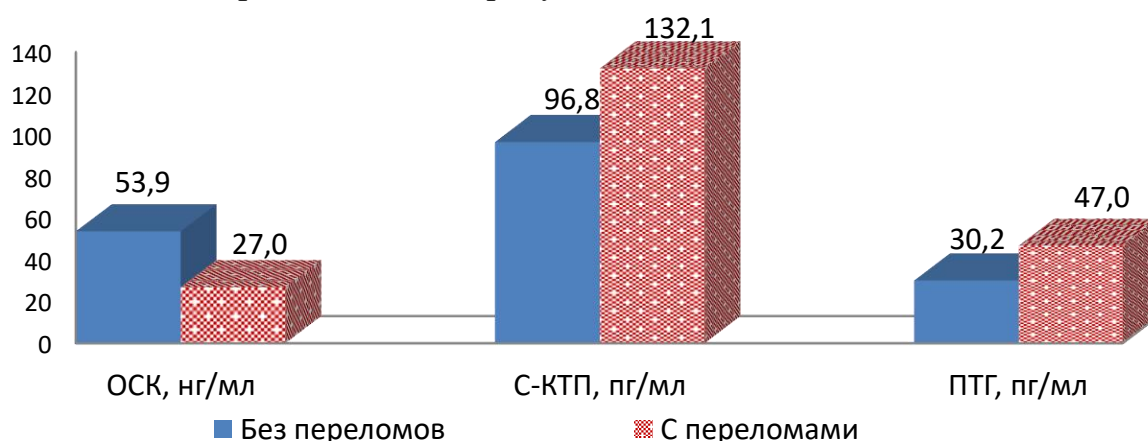


Рис. 10 - Показатели костного метаболизма в зависимости от наличия или отсутствия переломов в анамнезе

Уровень ОСК у детей с переломами в 2,0 раза ниже ($p<0,001$), а С-КТП – в 1,4 раза выше ($p<0,05$), чем у пациентов без переломов, что свидетельствует о существенном преобладании резорбции над остеосинтезом у детей с переломами.

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

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. Избежать дефицита кальция и проводить профилактику остеопении в любом возрасте возможно с помощью включения в рацион питания молока и молочных продуктов. Проведено лабораторное определение уровня активности лактазы у 50 детей и подростков с целиакией в возрасте от 1 года до 17 лет (средний возраст $8,8 \pm 0,6$ лет, Ме = 8,0 [5,0–11,8] лет). В остром периоде целиакии 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 БГД пациентов – 4 (44,4%) и 3 (33,3%) случая ($p>0,05$). Очевидно, что даже на фоне строгой БГД признаки сниже-

ния лактазной активности сохраняются у 73,9% детей с целиакией. У некомплаентных пациентов частота непереносимости лактозы сопоставима с таковой в остром периоде – 77,7%.

Средний титр антител к эндомизию у детей с тяжелой ГЛ статистически значимо ($p < 0,001$) превосходил таковой у пациентов с нормолактазией, выявлена обратная корреляция ($r = -0,46$, $p < 0,02$). Средний титр 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. Показана статистически значимая обратная корреляция 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 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. Закономерно, что у пациентов с тяжелой 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 СОТК, о которой можно косвенно судить по снижению активности лактазы.

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. Поэтому необходима разработка отечественных молочных продуктов с уменьшенным содержанием лактозы, обогащенных кальцием и витамином D, предназначенных для профилактики и коррекции остеопении.

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 уравниваются, 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 (ОСК, С-КТП) 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 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 диеты. БГД, являющаяся по некоторым параметрам дефицитной, 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.

РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Статус витамина D у детей Юга России в осенне-зимнем периоде года / Л.Я. Климов, И.Н. Захарова, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня, Т.М. Арутюнян, А.Н. Касьянова, Г.С. Анисимов, Л.М. Абрамская, Ю.В. Борисова, И.Д. Майкова // **Медицинский совет**. – 2015. – № 14. – С. 14–19.

2. Vitamin D levels in newborns children of Stavropol region / L. Ja. Klimov, S. V. Dolbnya, V. A. Kuryaninova, L.S. Alaverdyan, A.N. Kasyanova, D.V. Bobryshev, T.P. Bondar, G.S. Anisimov, L.M. Abramskaya // **Медицинский вестник Северного Кавказа**. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 159–163.

3. Клиническая и лабораторно-инструментальная диагностика задержки роста у детей и подростков // Р.А. Атанесян, Л.Я. Климов, Т.А. Углова, В.А. Курьянинова, М.В. Стоян, С.В. Долбня, Л.М. Абрамская, Е. Андреева, Г.А. Санеева // **Врач**. – 2015. – № 9. – С. 34–37.

4. Показатели обеспеченности витамином D детей и подростков с целиакией / Л.Я. Климов, Л.М. Абрамская, М.В. Стоян [и др.] // **Вопросы детской диетологии**. – 2016. – Т. 14, №3. – С. 42–43.

5. Bone metabolism metabolites level in celiac children / L.Ya. Klimov, V.A. Kuryaninova, I.N. Zakharova, M.V. Stoyan, L.M. Abramskaya [et al.] // **European Journal of Pediatrics**. – 2016. – Т. 175, № 11. – С. 236.

6. Лактазная активность – лимитирующий фактор в использовании молочных продуктов у детей с целиакией / Л.Я. Климов, М.В. Стоян, Л.М. Абрамская [и др.] // **Практическая медицина**. – 2016. – № 8 (100). – С. 67–71.

7. Гормонально-метаболические закономерности нарушения минерализации костной ткани у детей с целиакией / Л.Я. Климов, Л.М. Абрамская, М.В. Стоян [и др.] // **Медицинский совет**. – 2017. – № 1. – С. 149–154.

8. Витамин D и хронические заболевания кишечника: роль в патогенезе и место в терапии / Л.Я. Климов, И.Н. Захарова, Л.М. Абрамская [и др.] // **Практическая медицина**. – 2017. – № 5 (106). – С. 59–64.

9. Status of vitamin D in children and adolescents with celiac disease / L.Ya. Klimov, I.N. Zakharova, L.M. Abramskaya [et al.] // **European Journal of Pediatrics**. – 2017. – Т. 176, № 11. – С. 1489–1490.

10. Динамика распространённости и клинико-антропометрическая характеристика пациентов с целиакией в Ставропольском крае: ретроспективный анализ за 20 лет / Л.Я. Климов, М.В. Стоян, В.А. Курьянинова, В.С. Кашников, О.И. Еремеева, Е.В. Завьялова, Е.С. Герасименко, Л.М. Абрамская, Л.Д. Кочнева, Н.С. Хомякова // **Вопросы детской диетологии**. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 5–14.

11. Уровень паратгормона и его взаимосвязь с обеспеченностью витамином D в раннем детском возрасте / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, А.Н. Касьянова, Н.Е. Верисокина, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня, Л.М. Абрамская [и др.] // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 51–58.

12. Level of vitamins D, parathormone, bone tissue metabolites in children with coeliac disease and bone fractures / L.Ya. Klimov, L.M. Abramskaya, I.N. Zakharova [et al.] // **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**. – 2019. – Т. 69, № S1. – С. 158.

13. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста, проживающих на юге России / Л.Я. Климов, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня, Т.М. Арутюнян, Л.М. Абрамская, Ю.В. Борисова // Материалы XVI Международного Конгресса «Питание и здоровье» с международным участием. – М., 2014. – С. 26–27.

Показатели костного возраста у детей и подростков в остром периоде целиакии / Л.Я. Климов, И.Н. Захарова, М.В. Стоян, В.А. Курьянинова, Р.А. Атанесян, Л.М. Абрамская, А.Н. Касьянова // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалы XXII Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М.: Медпрактика-М, 2015. – С. 125–126.

15. Витамин D и его биологическая роль в организме. Сообщение 1. Метаболизм и кальциемические эффекты витамина D / С.В. Долбня, В.А. Курьянинова, Л.М. Абрамская [и др.] // Вестник молодого учёного. – 2015. – № 3 (10). – С. 13–21.

16. Нарушение регуляции скорости роста у детей с целиакией / Е.С. Герасименко, Л.Я. Климов, В.А. Курьянинова, Р.А. Атанесян, М.В. Стоян, Л.М. Абрамская // Актуальные вопросы современной педиатрической науки и практики: материалы научно-практической конференции педиатров, неонатологов, детских хирургов и анестезиологов-реаниматологов с международным участием. – Ставрополь : СтГМУ, 2015. – С. 61–65.

17. Метаболизм костной ткани у детей с целиакией / Л.М. Абрамская, В.А. Курьянинова, М.В. Стоян [и др.] // Вестник молодого учёного. – 2015. – № 4 (11). – С. 19–24.

18. Витамин D и его биологическая роль в организме. Сообщение 2. Некальциемические эффекты витамина D / С.В. Долбня, В.А. Курьянинова, Л.М. Абрамская [и др.] // Вестник молодого учёного. – 2015. – № 4 (11). – С. 24–34.

19. Абрамская, Л.М. Уровень метаболитов костного обмена у детей с целиакией / Л.М. Абрамская // Материалы Всероссийского молодежного форума с международным участием «Неделя науки 2015». – Ставрополь, 2015. – С. 5–6.

20. Витамин D и его биологическая роль в организме. Сообщение 3. Методы профилактики и лекарственной коррекции недостаточности витамина D / А.Н. Касьянова, С.В. Долбня, В.А. Курьянинова, Г.С. Анисимов, Л.М. Абрамская [и др.] //

Вестник молодого учёного. – 2016. – № 1 (12). – С. 6–13.

Фортификация молочных продуктов витамином D: мировой опыт и российские перспективы / Л.Я. Климов, С.В. Долбня, А.Н. Касьянова, Г.С. Анисимов, В.А. Курьянинова, М. В. Стоян, Л. М. Абрамская // Современные достижения биотехнологии. Новации пищевой и перерабатывающей промышленности: материалы VI Международной научно-практической конференции. – Ставрополь, 2016. – С. 207–209.

. Абрамская, Л.М. Обеспеченность витамином D детей и подростков с целиакией, проживающих на юге России / Л.М. Абрамская // Материалы Всероссийского молодежного форума с международным участием «Неделя науки 2016». – Ставрополь, 2016. – С. 269–273.

23. Низкорослость у детей и подростков: диагностический алгоритм и современные возможности терапии / Р.А. Атанесян, Л.Я. Климов, Т.А. Углова, Т.М. Вдовина, Т.Б. Семенова, М.В. Стоян, С.В. Долбня, Л.М. Абрамская, Е.С. Герасименко // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2017. – № 1. – Приложение. - С. 103–108.

24. Абрамская, Л.М. Распространённость лактазной недостаточности у детей и подростков с целиакией / Л.М. Абрамская, М.В. Стоян, Л.Д. Кочнева // Материалы Всероссийского молодежного форума с международным участием «Неделя науки–2017». – Ставрополь, 2017. – С. 189–191.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

Анти-ТТГ – антитела к тканевой транглутаминазе

БГД – безглютеновая диета

ГЛ – гиполактазия

КВ – костный (биологический) возраст

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

ОСК – остеокальцин

ПТГ – паратиреоидный гормон

С-КТП – С-концевые телопептиды

СОТК – слизистая оболочка тонкого кишечника

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ХВ – хронологический (паспортный) возраст

ESPGHAN – Европейская ассоциация детских гастроэнтерологов, гепатологов, нутрициологов

Ig – иммуноглобулин

SDS – коэффициент стандартного отклонения