

На правах рукописи

Бавыкина Ирина Анатольевна

**НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС И ОПТИМИЗАЦИЯ
ДИЕТОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ГЛЮТЕНА**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Воронеж – 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России).

Научный руководитель:

Звягин Александр Алексеевич, доктор медицинских наук, доцент.

Официальные оппоненты:

Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Медико-генетический научный центр", заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза.

Печкуров Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой детских болезней.

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 26 апреля 2016 года в 10 час. на заседании диссертационного совета Д 208.009.02 при ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10 и на сайте университета www.vsmaburdenko.ru

Автореферат разослан « _____ » _____ 2016г

Ученый секретарь
диссертационного совета



А.Я. Кравченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В настоящее время выделяют три формы непереносимости традиционных злаковых культур, среди которых наиболее известной является целиакия – хроническая иммуноопосредованная форма энтеропатии, вызванная употреблением глютена, у генетически восприимчивых лиц (Ludvigsson J., 2012; Fasano A., 2012). Распространённость целиакии в странах мира по разным данным составляет 0,3-1-2% населения (Бельмер С.В., Ревна М.О., 2013). Вторая форма – это аллергия на белок злаков. Сенсбилизация к пшенице, ржи, ячменю, овсу у детей с атопическим дерматитом и бронхиальной астмой варьирует от 18% до 50% (Субботина О.А., Геппе Н.А., 2013). В последнее десятилетие была выделена ещё одна форма – нецелиакийная неаллергическая непереносимость глютена (чувствительность к глютену, gluten sensitivity (GS) (Biesiekierski J., 2011, Рославцева Е.А., 2013; Czaja-Bulsa G., 2014). Большинство учёных утверждают, что количество больных, страдающих именно непереносимостью глютена, значительно превышает число больных целиакией.

Единственным безальтернативным методом терапии всех форм непереносимости глютена является безглютеновая диета (БГД), соблюдение которой позволяет купировать основные симптомы заболевания и свести к минимуму риск развития осложнений (Бельмер С.В., 2012, 2015; Ревна М.О., 2015; Захарова И.Н., 2011; Кондратьева Е.И., 2012; Tonutti E., 2014). БГД до настоящего времени строится по принципу разрешено / не разрешено и мало внимания уделяется качеству питания. Наблюдения за больными, соблюдающими много лет БГД, и проведённые исследования выявили ряд проблем и недостатков этой диеты: психологические трудности из-за постоянного ограничения в питании, развитие дефицита нутриентов, труднодоступность безглютеновых продуктов (Samasca G., 2014).

При обследовании взрослых с целиакией, соблюдающих БГД, S.J. Shepherd et al. (2013) выявили снижение потребления крахмала и пищевых волокон, более 10 % женщин имели сниженное потребление фолиевой кислоты, витамина А, тиамина, кальция, магния и железа. При анализе нутритивного статуса детей с целиакией G. Guevara Pacheco et al. (2014), выявили гиповитаминозы (фолиевой кислоты, D, E, B₆ и B₁₂) и гипозлементозы (кальция, цинка, железа, меди). Однако, данные о нутритивных нарушениях у детей, в основном, относятся к периоду клинических проявлений и весьма ограничены в период ремиссии при длительной диетотерапии. Недостаток потребления

нутриентов в равной степени как и нарушение их всасывания в кишечнике напрямую влияют на уровень физического развития детей. Поэтому, во всём мире предпринимаются усилия по оптимизации безглютенового питания. Частота и степень выраженности дефицитных состояний снижаются при употреблении специализированных безглютеновых продуктов питания, по разным причинам регулярно их получают не все пациенты.

Цель исследования: повысить качество реабилитации детей с целиакией и чувствительностью к глютену на основе оценки нутритивных нарушений и оптимизации безглютеновой диеты.

Задачи исследования:

1. Оценить состояние нутритивного статуса у детей, длительно соблюдающих БГД;
2. Оценить состояние минерализации костной ткани у детей при длительной БГД в сравнении со здоровыми детьми.
3. Установить региональные особенности генетических маркеров целиакии.
4. Выявить факторы, влияющие на качество соблюдения БГД.
5. Оценить клиническую переносимость и эффективность включения продуктов из амаранта в регулярный рацион питания детей с непереносимостью глютена.

Научная новизна исследования

Впервые у детей, соблюдающих длительную безглютеновую диету, проведена клиничко-лабораторная оценка нутритивного статуса, установлена частота дефицита отдельных нутриентов - витаминов В₁, В₂, В₆, макро- и микроэлементов (Ca⁺⁺, Zn, Fe, Cu, Se). Определены особенности состояния минеральной плотности костной ткани и костного метаболизма. Впервые определены региональные особенности распределения генетических гаплотипов целиакии у детей Воронежской области и показано их значение в диагностике различных форм непереносимости глютена.

Выявлены факторы, влияющие на приверженность к соблюдению многолетней безглютеновой диетотерапии, и впервые доказана клиническая эффективность использования новых безглютеновых продуктов на основе переработки семян амаранта в рационе питания детей с непереносимостью глютена.

Практическая значимость

Выявленные нарушения нутритивного статуса у детей и подростков с непереносимостью глютена, несмотря на соблюдение БГД, позволили обосновать необходимость включения в обследование таких больных ряда показателей (ИМТ, содержания отдельных нутриентов, состояния МПКТ), которые способствуют целенаправленной ранней диагностике и своевременной коррекции нарушений. На основании определения генетических маркёров целиакии показана их роль не только в подтверждении этого диагноза у пациентов на БГД, но и в выявлении чувствительности к глютену (на основании высокого прогностического значения отрицательного результата).

Результаты применения амарантовых продуктов позволили рекомендовать их для постоянного потребления при диетотерапии непереносимости традиционных злаков. Они нивелируют недостатки БГД: способствуют разнообразию питания, нормализации нутритивных нарушений, повышают приверженность пациентов к строгому соблюдению диеты, что способствует улучшению качества реабилитации при данной патологии.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Длительная БГД не полностью корректирует нутритивные нарушения у части больных, которые проявляются отклонениями физического развития, снижением содержания в организме витамина В₆, ионизированного кальция, меди, цинка, сывороточного железа, минеральной плотности костной ткани, выраженность которых определяется степенью приверженности к строгому соблюдению диеты. Необходимо повышение качества безглютеновой диеты.

2. При длительной БГД необходимо определение генетических маркеров целиакии для дифференциальной диагностики различных форм непереносимости глютена (целиакия, чувствительность к глютену, аллергия на глютен), которые имеют различный прогноз и особенности реабилитации.

3. Использование амарантовых продуктов отечественного производства в виде основного блюда (каши) и для перекусов (хлебцы, печенье, кексы, др.) расширяет ассортимент безглютеновой продукции, способствует улучшению приверженности к диетотерапии, ликвидации дефицитных состояний, что ведет к улучшению нутритивного статуса.

Личный вклад. Автором лично проведён анализ литературный источников, проведен набор детей с непереносимостью глютена для основной группы и условно здоровых для контрольной группы. Самостоятельно проведена курация всех 97 пациентов и динамическое наблюдение за

пациентами на БГД, а также статистический анализ данных. Работы, выполненные в соавторстве, основаны на результатах собственных исследований, с долей личного участия автора 90%.

Апробация работы.

Исследование отмечено грантом Фонда развития малых форм предприятий в научно-технической сфере» по программе «У.М.Н.И.К.», стипендией Президента РФ по приоритетным направлениям модернизации российской экономики на 2015-2016 год.

Результаты работы доложены и обсуждены на ХУ, ХУІ, ХУІІ Международных конгрессах «Питание и здоровье» (Москва, 2013, 2014, 2015), ХХІ, ХХІІ Международных конгрессах детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (Москва, 2014, 2015), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской хирургии, травматологии и ортопедии» (Воронеж, 2014), ХХ, ХІ Российских гастроэнтерологических неделях (Москва, 2014, 2015), III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. «Новой школе - здоровые дети» (Воронеж, 2014), XLVII международной научно-практической конференции «Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии» (Новосибирск, 2014), конференции, посвященной 40-летию хирургического корпуса БУЗ ВО ОДКБ №2 (Воронеж, 2015), региональной конференции «Актуальные проблемы студенческой научно-практической деятельности» (Воронеж, 2015).

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены в лечебную работу Детской клинической больницы ГБОУ ВПО ВГМУ им Н.Н. Бурденко МЗ России, БУЗ ВО ВДКБ № 1 и в учебный процесс на кафедре пропедевтики детских болезней и педиатрии ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, в т. ч. 7 - в изданиях, рекомендованных ВАК, получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 154 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 3 глав результатов исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 211 источников, из них 113 отечественных и 98 зарубежных. Диссертация содержит 29 таблиц и 49 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Дизайн исследования. Клиническая часть исследования выполнена на базе ДКБ ВГМА им. Н.Н. Бурденко. В исследование включено 97 пациентов. В основную группу вошли 37 детей с ранее установленным диагнозом целиакии (K90.0) в возрасте от 1 года до 17 лет (Медиана – 9 лет, 25 квартиль - 5 лет, 75 квартиль – 12 лет), соблюдающие БГД не менее 6 месяцев (Медиана – 8 лет, 25 квартиль – 3 года, 75 квартиль – 11 лет). В контрольную группу вошли 60 условно здоровых детей. Критериями включения в контрольную группу были: 1) возраст от 4 до 18 лет; 2) отсутствие нарушений физического развития; 3) отсутствие переломов в анамнезе, гастроэнтерологических, аутоиммунных, эндокринных заболеваний; 4) согласие на проведение денситометрии.

Исследование проходило в 2 этапа. На первом этапе были собраны сведения из всех детских поликлиник г. Воронежа и районов Воронежской области о детях, страдающих целиакией, после чего им было выслано приглашение пройти обследование и принять участие в исследовании. Отклик составил 90,2%. Таким образом была сформирована основная группа из 37 больных, которым проведено анкетирование, оценка физического развития, определение содержания в крови витаминов группы В (В1, В2, В6), микро- и макроэлементов (Ca⁺⁺, Zn, Fe, Cu, Se), показателей костного метаболизма (P1NP, Beta-Cross Laps), биохимических показателей крови, характеризующих нутритивную недостаточность (альбумин, общий белок, трансферрин, лимфоциты, эритроциты), а также остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника (L₁-L₄) и наличие генетических маркеров целиакии. После этого в течение 9-12 месяцев дети в своём безглютеновом питании постоянно использовали продукты из амаранта (каша 2-3 раза в неделю, печенье, кексы, хлебцы, другие изделия для перекусов), предоставленные для исследования их производителем ООО «Русская олива». Второй этап заключался в повторном обследовании пациентов основной группы спустя 9-12 месяцев регулярного потребления амарантовых продуктов.

Контрольная группа была сформирована в связи с отсутствием в педиатрии общепринятых нормативов биохимических маркёров костного метаболизма (P1NP, BCL), которые определялись у пациентов после диагностики нормальных показателей денситометрии.

Методы исследования. Клинико-anamнестический метод использовался для оценки состояния здоровья пациентов, правомерности постановки диагноза целиакия, определения клинических проявлений нутритивных нарушений,

контроля использования амарантовых продуктов. Были разработаны специальные анкеты для родителей детей, позволяющие оценить приверженность к диетотерапии, клинические проявления дефицитных состояний и отношение пациентов к расширению БГД.

Нутритивный статус оценивался по антропометрическим и лабораторным показателям. Антропометрические данные оценивались как по российским федеральным перцентильным таблицам, так и по таблицам ВОЗ (http://who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html). Оценка содержания витаминов группы В, макро- и микроэлементов и других показателей в крови проводилась лабораторными методами: высокоэффективная жидкостная хроматография (витамины группы В), фотометрический анализ (медь), масс-спектрометрия (селен), колориметрический анализ (цинк, альбумин, общий белок, трансферрин, сывороточное железо), электрохемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах (P1NP, BCL), колориметрический фотометрический тест (Ca^{++}).

Денситометрия поясничного отдела позвоночника была применена у пациентов обеих групп и проводилась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на аппарате STRATOS dR (Франция), оборудованном программой обследования детей с 4-летнего возраста и международной референсной базой. Однако, для более точной оценки и интерпретации результатов проводился перерасчёт и результаты сравнивались с российской национальной референсной базой в соответствии с ростом и полом (Щеплягина Л.А, 2013).

При генетическом обследовании детей основной группы определялось наличие в крови пациентов аллелей генов: HLA- методом HLA- DQ2 (DQA1*501 DQB1*201) и HLA-DQ8 (DQA1*301 DQB1*302) полимеразой цепной реакции наборами ООО «ДНК-Технология». При отрицательном результате генетического типирования у больных с ранее установленным диагнозом целиакия проводилась провокационная проба с глютенем в соответствии с рекомендациями российского рабочего протокола диагностики и лечения целиакии 2010 г.

В работе были использованы статистические методы, такие как оценка репрезентативности выборок, методы регрессионного моделирования, оценивалось подчинение критериев законам Гауссовского распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для данных, не подчиняющихся закону Гаусса, применен непараметрический коэффициент Спирмена, а для

выявления различий в независимых группах критерии Манна –Уитни и Уилкоксона. Критическим уровнем статистической значимости считали значение 0,05. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA–version10» (StatSoftInc.), BIOSTAT 2009 Professional и надстройки «анализ данных» Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования и их обсуждение.

Важнейшей характеристикой нутритивного статуса являются антропометрические показатели. При оценке физического развития по отечественным перцентильным таблицам было установлено (табл. 1), что каждый пятый ребёнок на БГД (18,9%) имел рост ниже среднего или низкий, а почти каждый седьмой (16,2%) высокий или выше среднего, у каждого третьего больного имелось нарушение массы тела: у 10,8% она была низкой и у 21,6% пониженной. Это подтверждалось также оценкой ИМТ: у 27,0% - низкий и у 10,8% пониженный.

Таблица 1

Оценка антропометрических данных детей на длительной БГД
по российским федеральным перцентильным таблицам

Оцениваемый критерий перцентил. ряд	Рост в зависимости от возраста		Масса тела в зависимости от роста		ИМТ в зависимости от возраста	
	n	%	n	%	n	%
<3	1	2,7	4	10,8	10	27,0
3-10	6	16,2	8	21,6	4	10,8
10-90	24	64,9	24	64,9	22	59,5
90-97	3	8,1	-	-	-	-
>97	3	8,1	1	2,7	1	2,7

При оценке физического развития по международным критериям (табл. 2) были диагностированы более выраженные нарушения как в росте, так и в массе тела. Низкий рост имелся у каждого десятого пациента, что в три раза превышает частоту такого роста в целом в детской популяции, а каждый седьмой – восьмой ребёнок имел рост ниже или выше среднего. Снижение ИМТ диагностировано у 43,2%: низкий показатель был у 16,2%, пониженный у 27,0%.

Оценка антропометрических данных детей
на длительной БГД по перцентильным таблицам ВОЗ

Перцентильный ряд	Оцениваемый критерий			
	Показатель роста в зависимости от возраста		Показатель ИМТ в зависимости от возраста	
	п	%	п	%
<3	4	10,8	6	16,2
3-15	5	13,5	10	27,0
15-85	22	59,5	19	51,4
85-97	6	16,2	1	2,7
>97	-	-	1	2,7

Полученные результаты показывают, что, несмотря на длительное, многолетнее соблюдение БГД, она не полностью корректирует состояние питания и нарушение нутритивного статуса выявляется у каждого третьего больного, что проявляется главным образом в умеренном снижении массы тела, а у 10,8% белково-энергетической недостаточностью 1 степени, что подтверждалось снижением трансферрина и нутриентов, дефицит которых будет анализироваться далее. Из 12 детей со снижением массы тела плохая приверженность к соблюдению БГД была выявлена только у 4. Это указывает на то, что даже строгое соблюдение БГД не полностью корректирует отклонения в нутритивном статусе у больных.

При исследовании содержания в крови витаминов группы В было установлено, что среди всех детей, длительно соблюдающих БГД, недостатка В₁ и В₂ не наблюдалось ни у одного ребенка, дефицит В₆ имели 5 человек (14,3%), что свидетельствует о важности определения содержания именно этого витамина при оценке нутритивного статуса пациентов. Гиповитаминоз В₆ наблюдался равномерно во всех возрастных группах: в 1-6 лет у 2 человек (14,3%), в 7-12 лет у 2 (13,3%), в 13-17 лет у 1 подростка (16,6%). Тем не менее наблюдается общая тенденция снижения частоты гиповитаминоза В₆ с возрастом ($r = -0,22$, $p \leq 0,05$).

Дефицит ионизированного кальция наблюдался у 14 человек (37,8%) во всех возрастных группах, была выявлена умеренная отрицательная корреляционная зависимость частоты гипокальциемии от возраста ($r = -0,40$, $p \leq 0,05$): из 15 детей в возрасте 1-6 лет у 20% (3 чел.), из 16 детей 7-12 лет у 7 человек (43,75%) и из 6 подростков 13-17 лет у 4 пациентов (66,6%) (Рис. 1).

Причиной этого является, по нашему мнению, более строгое соблюдение детьми в дошкольном возрасте БГД, которое обеспечивается строгим контролем со стороны родителей, снижением физической нагрузки у подростков, меньшим употреблением молочных продуктов. Следует отметить, что в литературе имеются и отличные от полученных нами данных по частоте гипокальцемии. Так, V.L. Sdepanian et al. (2013) при оценке нутритивного статуса так же отмечают снижение антропометрических показателей у детей, соблюдающих БГД, однако снижение уровня ионизированного кальция не выявили, несмотря на его недостаток в питании.

У всех детей основной группы уровень эритроцитов, лимфоцитов был в пределах нормы. Снижение гемоглобина ниже нормы отмечалось у 2 детей (5,4%), при этом абсолютные значения соответствовали анемии 1 степени. Дефицит железа в сыворотке крови был выявлен у 5 детей (13,5%), снижение показателя встречалось во всех возрастных группах и отмечалась слабая отрицательная корреляционная зависимость частоты сидеропении от возраста ($r = -0,17, p \leq 0,05$): среди детей до 6 лет недостаток железа имел 1 пациент (6,7%), в 7-12 лет – 3 ребенка (18,75%), в 13-18 лет - 1 человек (16,7%) (Рис. 2). После оценки уровня железа и гемоглобина установлено, что 2 ребенка (5,4%) имели железодефицитную анемию 1 степени, у остальных 3 детей (8,1%) диагностирован латентный дефицит железа.

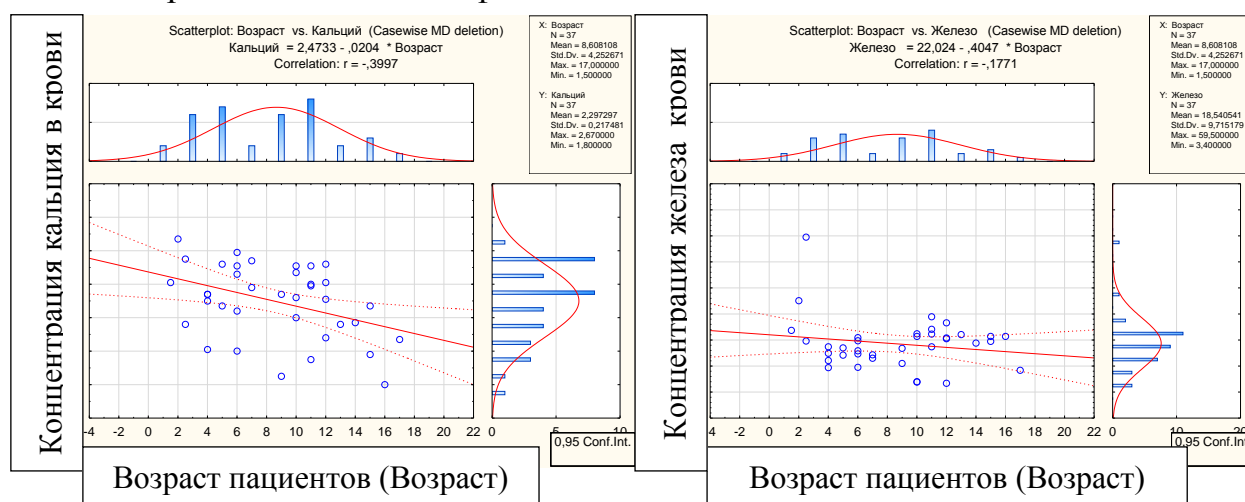


Рисунок 1. Регрессионная модель зависимости показателей кальция и возраста пациентов

Рисунок 2. Регрессионная модель зависимости показателей железа и возраста пациентов

Снижение концентрации цинка в крови отмечено у 6 человек (16,2%) и у 1 ребенка определялся избыток микроэлемента (2,7%). Из 16 детей младшего школьного возраста 5 (18,75%) имели дефицит цинка, а из 6 подростков 1

человек (16,6%). Полученные данные не расходятся с мировыми и отражают тенденцию недостаточного потребления или усвоения микроэлемента.

Подавляющее большинство детей - 92% (34 чел.) имели нормальный уровень меди в крови. Снижение уровня меди имели 3 детей (8,0%), клинических проявлений и изменений в общем анализе крови, характерных для недостатка меди, у пациентов не выявлено. Недостатка содержания в крови протеина, альбумина, селена у детей не было выявлено.

Таким образом, содержание отдельных нутриентов в организме детей на БГД показало в целом удовлетворительную обеспеченность ими подавляющего большинства пациентов. Это обусловлено, в первую очередь, соблюдением и характером БГД, а во-вторых, использованием родителями витаминно-минеральных комплексов. Их регулярно использовали у 85,7% (30 детей) от 1 до 3 курсов в течение года. Энтеральные смеси, корректирующие нутритивный статус, употребляли только 3 ребенка (8,6%). Анализ изменений изучаемых показателей в зависимости от длительности соблюдения БГД не выявил достоверных тенденций.

Среди детей на длительной БГД денситометрия выполнена 32 пациентам, которые на момент исследования достигли 4-х летнего возраста. В данной группе детей 18,75% имели снижение МПКТ. При анализе зависимости показателя Z-Score от возраста выявлена сильная отрицательная связь, коэффициент корреляции составил $r=-0,78$, $p\leq 0,01$ (рис.3). Особый интерес представляло сравнение МПКТ у детей на длительной БГД со здоровыми детьми. Для этого была сформирована контрольная группа, в которой снижение МПКТ выявлено у 20% и также отмечена тенденция снижения Z-score с возрастом ($r=-0,69$, $p\leq 0,01$) (рис.4). Сравнительный анализ показал, что при БГД нарушения МПКТ аналогичны таковым у условно здоровых детей, но более выражены (табл.3). Также отмечается тенденция зависимости снижения Z-score от приверженности к соблюдению диеты: дети, строго соблюдающие диетотерапию, не имели нарушения костной минерализации, что свидетельствует о необходимости более строгого контроля за соблюдением диетотерапии, особенно в подростковом возрасте. При сравнении значений BMD у детей со сниженными показателями МПКТ согласно международной базе денситометра и отечественных стандартов в зависимости от роста существенных различий не выявлено.

Показатели Z-Score у условно здоровых детей и больных, соблюдающих БГД, в зависимости от возраста

Группа детей / показатель		4-6 лет	7-12 лет	13-18 лет
Условно здоровые дети (n=60)	Медиана Z-Score	2,7*	0,5*	-0,7**
	Min и Max Z-Score	-0,2; 3,6	-2,0; 1,6	-3,1; 1,4
	% Остеопений / остеопороза	- / -	15 / -	36 / 4
Дети, соблюдающие БГД (n=32)	Медиана Z-Score	1,9*	0,1*	-1,7**
	Min и Max Z-Score	-0,4; 5,8	-3,1; 1,4	-3,6; 0,3
	% Остеопений / остеопороза	- / -	6,25/6,25	33,3/33,3

Примечание. U-test, * - $p > 0,05$, ** - $p < 0,05$.

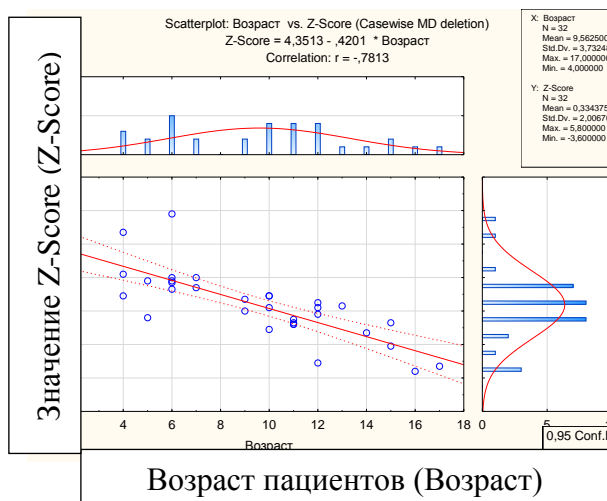


Рисунок 3. Регрессионная модель показателя Z-Score и возраста пациентов в исследуемой группе

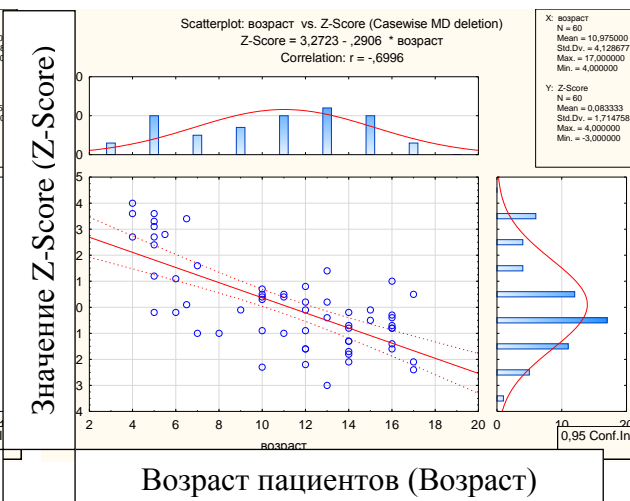


Рисунок 4. Регрессионная модель показателей Z-Score и возраста пациентов контрольной группы

Для изучения биохимических особенностей костного метаболизма, учитывая отсутствие в педиатрии общепринятых референсных значений, у детей контрольной группы с нормальной МПКТ по результатам денситометрии проведено определение P1NP и BCL. Сравнительный анализ биохимических маркеров костного метаболизма представлен в таблице 4.

Анализ данных таблицы показал, что у детей с непереносимостью глютена среди дошкольников ни один ребенок не имел снижения P1NP, а у 3 из них (20 %) данный параметр был выше возрастной нормы, что указывало на, соответственно, нормальный и усиленный синтез проколлагена 1 типа.

Возрастные особенности биохимических маркеров костного метаболизма
(Нг/мл)

Группа пациентов / показатель		до 6 лет	7-12 лет	13-18 лет
Контрольная группа	Медиана P1NP	485,8	441,85	188,7
	Min и Max P1NP	187,1; 806,7	137,3; 1213	32,32; 1430
	Медиана BCL	0,71	0,89	0,45
	Min и Max BCL	0,19; 1,68	0,11; 1,3	0,12; 2,03
Основная группа	Медиана P1NP	623,5	595,7	393,5
	Min и Max P1NP	310,8; 1022	312,8; 1004,4	154; 548,2
	Медиана BCL	0,6	0,64	0,89
	Min и Max BCL	0,08; 1,39	0,092; 1,72	0,1; 1,31

У 6 детей (40%) до 7 лет имелось снижение уровня BCL, из них только у двух отмечено повышение P1NP, что свидетельствует о более активном образовании костного матрикса у этих детей. У остальных 4 пациентов отмечалось снижение только маркера резорбции костной ткани. В младшем школьном возрасте у 16 человек (100%) маркер формирования костного матрикса и у 12 пациентов (75%) маркер костной резорбции были в пределах нормы. У 3 детей (18,75%) имелось повышенное значение BCL, что отражает большую активность резорбтивных процессов, а у 1 человека (6,25%) показатель определялся ниже нормы. В группе подростков (6 чел.) так же у всех пациентов отмечались нормальные значения P1NP и уровень ниже нормы BCL у 1 ребенка (16,7 %).

Среди детей с установленным ранее диагнозом целиакия генетические маркеры данного заболевания были обнаружены у 25 обследуемых (67,6%). Гетеродимер DQ2 выявлен у 19 человек (51,4%), а DQ8 – у 6 детей (16,2%), что соответствует общей и известной тенденции преобладания гаплотипа DQ2. Типичная форма целиакии имелась у 17 пациентов (89,5%) при наличии DQ2 и у 5 детей (83,3%) при DQ8. Четкой зависимости между конкретным гаплотипом предрасположенности к целиакии и её клинической формой не отмечено (коэффициент Спирмена 0,216, $p=0,146$).

В результате генетического типирования выявлено, что 12 детей (32,4%) не имели гаплотипов HLA- DQ2/ DQ8, что дало основание усомниться в правомерности постановки диагноза целиакия у этих детей и они стали

кандидатами на проведение провокационной пробы с глютенем. У 7 детей после проведения пробы диагноз был снят. По нашему мнению, имеющиеся на момент постановки диагноза симптомы были связаны с чувствительностью к глютену у 6 детей и у 1 пациента с аллергией на белок злаков. Родители остальных 5 детей, у которых отсутствовали характерные для целиакии гаплотипы, отказались по различным причинам от проведения пробы, среди которых тяжелое течение сопутствующего заболевания (2 чел.), ранний возраст (1 чел.), опасение из-за возможного возникновения психологических трудностей (2 чел.).

После исключения детей, у которых не обнаружено HLA- DQ2/ DQ8, в оставшейся группе пациентов с целиакией, имеющих генетическую предрасположенность, гетеродимер DQ2 имелся у 76% и гетеродимер DQ8 у 24% больных. Именно в таком распределении патологических аллелей заключаются региональные особенности целиакии у детей Воронежской области.

При обследовании 3 sibсов пациентов с целиакией гаплотип DQ2 выявлен у 2 (66,6%), тот же, что и у их братьев, а у 1 не было обнаружено патологических аллелей. Клинических симптомов у них не было.

Строгое соблюдение БГД является единственным способом лечения непереносимости глютена, но в процессе выполнения работы мы столкнулись с её нарушением больными. Хорошая приверженность к строгой диетотерапии наблюдалась у 27 человек (73%), а 10 пациентов (27%) периодически нарушали её, не прерывая полностью. По степени нарушения мы выделили две категории больных: первая - нарушающие редко и незначительно, что не сопровождалось появлением клинической симптоматики и повышением уровня специфических антител - 7 детей (18,9%); вторая – с плохой приверженностью к соблюдению БГД, когда нарушения были продолжительными по времени, что приводило к возобновлению симптомов заболевания и повышению уровня специфических антител, это выявлено у 3 пациентов (8,1%) (рис.6).

Значимыми трудностями в соблюдении строгой БГД родители указали (рис. 5): нежелание ребенка придерживаться назначенной диетотерапии (70,2%, 26 чел.), невозможность обеспечить диетическим питанием при посещении детского сада, школы (75,7%, 28 чел.), сложность ориентироваться в продуктах со скрытым глютенем (59,5%, 22 чел.), низкий доход семьи (45,9%, 17 чел.).

Психологические трудности, связанные с запретом на употребление разнообразной пищи, испытывали 20 детей (54%). Абсолютное большинство

родителей - 35 человек (94,6%), отметили, что наибольшие трудности ребенок испытывает из-за запрета на сладости и мучные продукты, содержащие глютен. Специализированные безглютеновые продукты ежедневно употребляли только 20 детей (54%). Основная сложность в регулярном их употреблении заключается в недостаточном количестве центров реализации и их высокая стоимость (78,4%, 29 чел.), а для 21 семьи (56,7%) недостаточное количество информации о наличии безглютеновых продуктов.

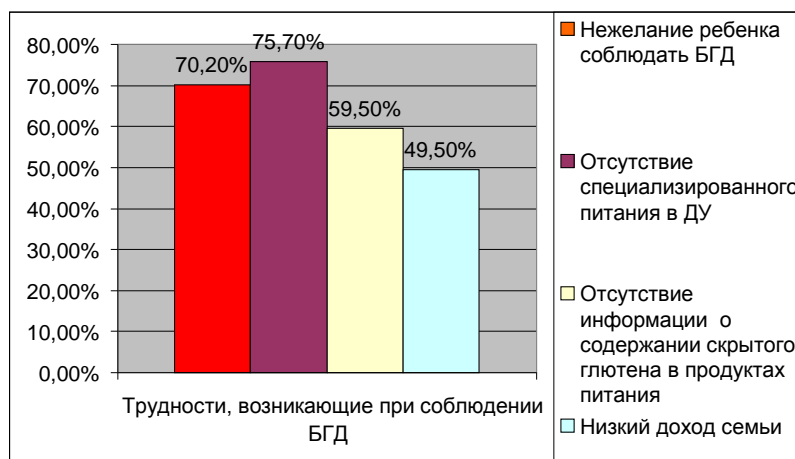


Рисунок 5. Проблемы и трудности соблюдения БГД

Для оптимизации и нивелирования выявленных недостатков и трудностей нами были впервые апробированы в рационе питания детей продукты переработки семян амаранта. Все семьи (100%) заинтересовались предлагаемой продукцией, но в течение первых 3 месяцев 4 ребенка (10,8%) из-за специфического вкуса практически исключили из рациона амарантовую кашу, но более активно в питании применяли кондитерские изделия из амаранта. Подавляющее большинство детей (33 чел., 89,2%) употребляли их без проблем в течение 9-12 месяцев. Из вкусовых особенностей родителями и детьми отмечена недостаточная воздушность и специфический аромат изделий, что устранялось при добавлении других сортов безглютеновой муки, пищевых ароматических добавок. Ни у одного из детей, употреблявших продукты, не отмечалось побочных аллергических или диспепсических проявлений.

Повторное анкетирование после введения в рацион амарантовых продуктов показало, что их использование положительно оценили все 100% (37 чел.) родителей. Среди значимых преимуществ были отмечены: возможность разнообразить БГД ребёнка как основных приёмов пищи, так и перекусов (72,9%), местное производство и, следовательно, доступность (67,5%) и низкую стоимость при приобретения в розничной сети (70,3%). Важнейшим результатом апробации амарантовых продуктов стало повышение числа детей с

хорошей приверженностью к строгому соблюдению БГД, их число увеличилось на 10,8% (4 чел.) и достигло 83,8% (31 ребенок) (рис. 6,7). 26 семей (70,3%) планировали оставить в повседневном рационе ребёнка выпеченную в домашних условиях продукцию из муки амаранта, 22 (59,5%) и 21 (56,7%) семьи соответственно хотели бы употреблять в пищу каши и изделия, приготавливаемые из готовых смесей для выпечки (на основе муки амаранта), а 20 (54%) семей предпочтут изделия промышленного производства: амарантовые печенье, кексы, вафельные хлебцы и прочее.

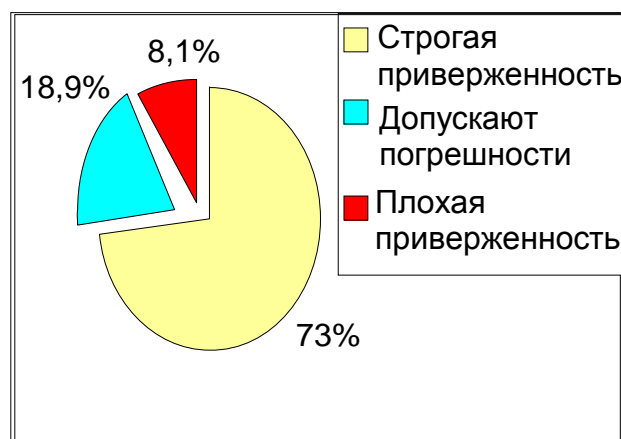


Рисунок 6. Приверженность к диетотерапии до введения амарантовых продуктов

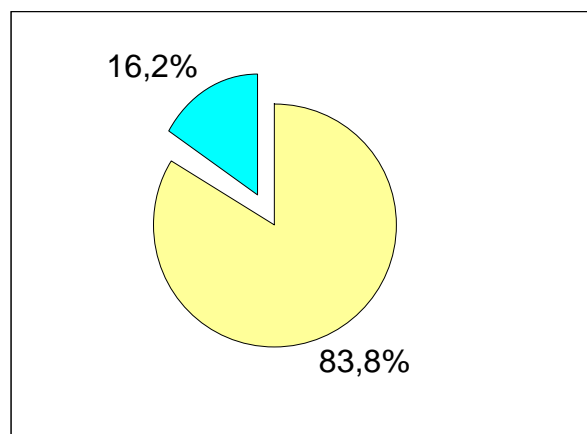


Рисунок 7. Приверженность к диетотерапии после ее оптимизации

При анализе динамики антропометрических показателей у детей в течение года до включения в питание амарантовых продуктов значимых изменений не отмечено, их оценка оставалась аналогичной (табл.1,2). При повторной оценке нутритивного статуса после длительного и регулярного употребления амарантовых продуктов были отмечены позитивные изменения. При оценке антрометрических данных по российским федеральным стандартам количество детей со средними показателями роста возросло с 64,9% до 83,8%, с ростом ниже среднего (3-10 перц. ряды) уменьшилось с 16,2% до 5,4% (2 чел.), со средним значением массы тела в зависимости от роста возросло с 64,9% до 70,3%. При оценке по ВОЗовским критериям число детей с низким показателем ИМТ сократилось до 10,8% (16,2% при первичном обследовании), детей со средним ростом стало 67,6% (59,5% при первичном обследовании), снизилось количество детей с патологическим низким ростом с 10,8% до 5,4%, так же значительно сократилось число детей с ростом выше среднего с 16,2% до 5,4%. Статистический анализ полученных результатов показал, что изменения в росте

достоверны при оценке по критерию Уилкоксона ($p=0,044129$) и недостоверны по критерию Манна-Уитни ($p=0,297558$), а изменения в массе тела и ИМТ недостоверны по обоим критериям. После оценки гипотезы на принадлежность к нормальному распределению (критерий Шапиро-Уилка) показателей роста, массы тела и ИМТ получен следующий результат:

- Центильное распределение роста Shapiro-Wilk $W=0,91790$, $p=0,00963$. При первичной оценке $W=0,94487$, $p=0,06599$, что свидетельствует о произошедшей нормализации критерия и приближения его к нормальному распределению.

- Центильное распределение массы: Shapiro-Wilk $W=0,95162$, $p=0,10886$, сдвиг относительно первичной оценки незначителен ($W=0,94067$, $p=0,04844$).

- Центильное распределение ИМТ Shapiro-Wilk $W=0,91703$, $p=0,00908$, изменения незначительны по отношению к первичному обследованию ($W=0,73971$, $p=0,00000$).

Таким образом, положительная динамика в изменении роста пациентов после употребления амарантовых продуктов подтверждается также и тенденцией к более нормальному распределению признака при проверке гипотезы по критерию Шапиро-Уилка, увеличилось среднее значение роста при сокращении среднего квадратичного отклонения ($M \pm \sigma$): с $128,7 \text{ см} \pm 24,5 \text{ см}$ до $133,2 \text{ см} \pm 24 \text{ см}$. В связи с тем, что нормализация ростовых значений с тенденцией к усреднению произошла равномерно во всех возрастных группах, исключается возможность ростового скачка в определенном возрасте и можно сделать вывод, что это связано именно с более эффективным безглютеновым питанием детей.

После потребления продуктов из амаранта повторное определение показателей клинического и биохимического анализов крови не выявило отклонений в содержании гемоглобина, эритроцитов и других клеток крови, а также железа, цинка, меди, витамина В₆. Снижение ионизированного кальция выявлено лишь у 4 детей (10,8%), из которых у 2 обследуемых оно диагностировалось при первичном обследовании и у 2 впервые. По нашему мнению, положительная динамика в содержании нутриентов при длительном и постоянном применении продуктов из амаранта, объясняется особенностями состава амарантовой муки, а именно, высоким содержанием кальция и железа. В 100 г муки из семян амаранта имеется около 28 мг железа и 200 мг кальция (Жаркова, 2014), что в 5-15 раз превышает содержание в других видах муки - 1,2 – 4,1 мг железа и 19-48 мг кальция.

При повторной оценке состояния МПКТ было выявлено, что ни у одного ребёнка основной группы, имевших нормальное значение показателя Z-score, не наблюдалось ухудшения. У детей с нарушением МПКТ при первоначальной денситометрии (6 чел.), в целом, наблюдается положительная динамика, характеризующаяся положительной корреляционной зависимостью ($r=0,95$, $p \leq 0,001$): у одного пациента Z-score нормализовался полностью, еще у 1 подростка возрос из области очень низких значений и достиг низких, у 2 детей показатель не изменился, у 2 обследуемых Z-score снизился на 0,1, что не привело к изменению области определения значений. Среднее значение при этом уменьшилось с $-2,41 \pm 1,07$ до $-2,18 \pm 1,30$.

Повторное определение биохимических маркеров костного метаболизма после длительного и постоянного использования в диетотерапии амарантовых продуктов проводилось у 35 детей VCL и у 27 детей P1NP.

В целом, в основной группе маркер формирования костного матрикса не претерпел серьезных изменений ($r=0,09$, $p > 0,05$), так же несущественная динамика произошла с маркером костной резорбции ($r=0,015$, $p > 0,05$). (Рис. 8,9). Четко прослеживается связь повышения VCL у подростков, у которых был отмечен ростовой скачок на 6 и 10 см.

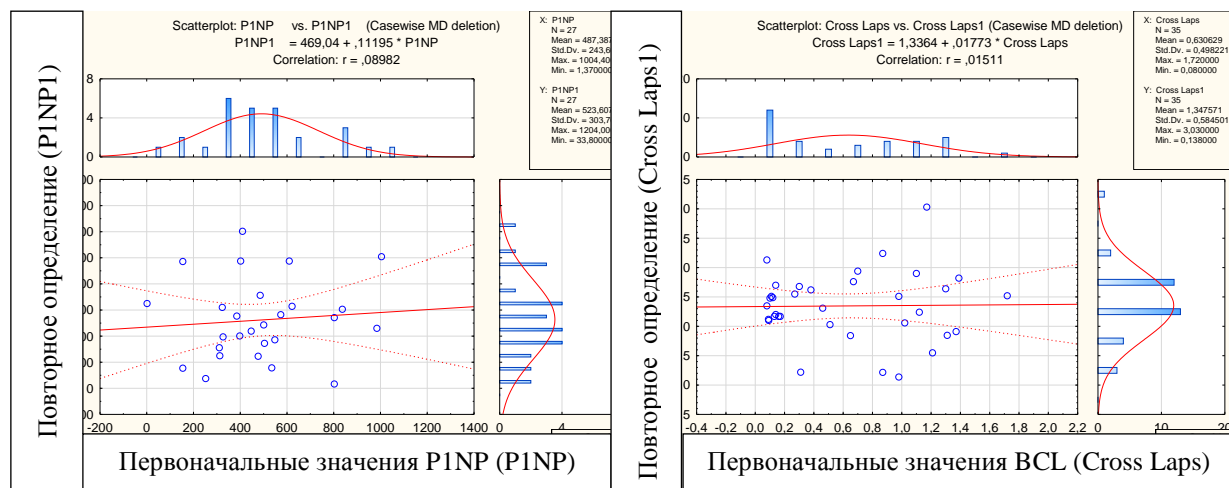


Рисунок 8. Регрессионная модель динамики показателя P1NP ($r=0,09$)

Рисунок 9. Регрессионная модель динамики показателя VCL ($r=0,01$)

После периода использования амарантовых продуктов в БГД для P1NP сохраняется тенденция, отмеченная при первоначальном обследовании - более высоких средних значений в пределах референсного возрастного интервала по сравнению с контрольной группой (табл.5).

Таблица 5

Возрастные особенности биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов после включения в БГД амарантовых продуктов (нг/мл)

Показатель	Дети до 6 лет	Дети 7-12 лет	Дети 13-18 лет
Медиана P1NP	541,8	992,1	156,9
Min и Max P1NP	33,8; 1204	249,8; 1009	74,8; 972
Медиана BCL	1,31	1,52	1,16
Min и Max BCL	0,217; 2,13	0,22; 1,9	0,55; 3,03

За период наблюдения возросли, но оставались при этом в пределах нормы, медиана и значения маркера костной резорбции (табл.5). Не смотря на общую тенденцию увеличения показателей, значимых изменений лабораторных значений костной минерализации за период наблюдения не произошло.

ВЫВОДЫ

1. Нарушение нутритивного статуса у детей и подростков при длительной БГД проявляется, главным образом, снижением ИМТ, выявленного у каждого третьего больного. Белково-энергетическая недостаточность 1 степени имеется у 10,8% пациентов, ожирение 1 степени у 2,8%. Снижение содержания витамина В₆ диагностировано у 14,3%, ионизированного кальция у 37,8%, цинка у 16,2%, сывороточного железа у 13,5%, меди у 8,0% обследованных. Анемия 1 степени имеется у 5,7%. Дефицита селена, витаминов В₁ и В₂ не выявлено.

2. При длительной БГД у 18,75% детей с непереносимостью глютена имеется снижение МПКТ по данным денситометрии, в т.ч. у 9,4 % до очень низких значений, характерных для остеопороза (в контрольной группе у 20% и 1,6% соответственно). Указанные нарушения зависят от времени начала и приверженности к диетотерапии. Биохимические маркеры костного метаболизма претерпевают меньшие изменения и характеризуются:

— нормальным, а у 20% детей 4-6 лет более активным, синтезом N-терминального пропептида проколлагена 1 типа для формирования костного органического матрикса;

— соответствием возрастному референсному интервалу показателя Vetta-Cross Laps у 90% детей и снижением его у 10%;

3. Региональными особенностями распределения генетических маркёров у детей Воронежской области, страдающих целиакией, является наличие гетеродимера HLA-DQ2 (DQA1*501 DQB1*201) у 76% и гетеродимера HLA-DQ8 (DQA1*301 DQB1*302) у 24% больных.

4. У детей с целиакией и чувствительностью к глютену хорошая приверженность к строгому и длительному соблюдению безглютеновой диеты имеется у 73% больных, редко и незначительно нарушают 18,9%, плохая приверженность к диетотерапии отмечается у 8,1%. Основными трудностями её соблюдения являются нежелание ребенка, отсутствие специализированного питания в детских садах, школах и информации о содержании скрытого глютена в продуктах питания, низкий доход семьи.

5. Постоянное использование продуктов из амаранта в питании детей с непереносимостью глютена в течение 9-12 месяцев сопровождается улучшением приверженности к соблюдению БГД на 10,8%, достоверным уменьшением в 4 раза частоты дефицита ионизированного кальция, ликвидацией дефицита железа, цинка, меди, витамина В₆, достоверной нормализацией роста.

6. При регулярном и длительном употреблении амарантовых продуктов у детей на БГД с нарушением МПКТ отмечается положительная динамика, о чем свидетельствует уменьшение отклонения показателя Z-score (с $-2,41 \pm 1,07$ до $-2,18 \pm 1,3$). Биохимические маркеры костной минерализации не претерпевают значимых изменений, однако отмечается тенденция увеличения количества детей, у которых значения BCL и P1NP приблизились к показателям контрольной группы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки нутритивного статуса детей с непереносимостью глютена, длительно соблюдающими БГД, необходимо использовать показатели ИМТ, содержания в крови ионизированного кальция, цинка, железа, витамина В₆, а также минеральной плотности костной ткани.

2. В дифференциальной диагностике форм непереносимости глютена целесообразно применять выявление генетических гаплотипов целиакии.

3. Для оптимизации БГД рационально использовать продукты из амаранта как в виде основного блюда (каши), так и в виде кондитерских изделий (кексы, хлебцы, печенье) для перекусов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Потенциальные возможности амарантовой муки как продукта без глютена [Электронный ресурс] / И.М. Жаркова, Л.А. Мирошниченко, А.А. Звягин, И.А. Бавыкина // Питание и здоровье : материалы ХУ международ. конгресса. – Москва, 2013. – С. 38-39.

2. **Амарантовая мука: характеристика, сравнительный анализ, возможности применения / И.М. Жаркова, Л.А. Мирошниченко, А.А. Звягин, И.А. Бавыкина // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83, № 1. – С. 67-73.**
3. Приверженность к диетотерапии у детей с целиакией / И.А. Бавыкина, А.А. Звягин, А.М. Краснопольская, В.А. Исаева, Л.В. Моховая // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XXI Международ. Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – Москва, 2014. – С. 102-103.
4. Выявление дефицита нутриентов у детей на безглютеновой диете / И.А. Бавыкина, А.А. Звягин, Е.И. Погорелова, О.А. Панина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – № 116, Прилож. № 44 : Материалы Юбилейной Двадцатой Объединённой Российской Гастроэнтерологической Недели, Москва, 2014 г. – С. 33.
5. Анализ нарушений состояния костной минерализации у детей в различных возрастных группах / И.А. Бавыкина, А.А. Звягин, А.В. Почивалов, Д.В. Вечеркин // Новой школе – здоровые дети : материалы III Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участ. – Воронеж, 2014. – С. 15-16.
6. Клиническая переносимость продуктов переработки семян амаранта у детей, соблюдающих безглютеновую диету / И.А. Бавыкина, А.А. Звягин, И.М. Жаркова, Л.А. Мирошниченко // Питание и здоровье : тез. ежегод. междунар. форума. – Москва, 2014. – С. 6.
7. **Звягин А.А. Практические аспекты дифференциальной диагностики целиакии и гиперчувствительности к глютену / А.А. Звягин, И.А. Бавыкина // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 37-42.**
8. **Потенциальные возможности амарантовой муки как продукта без глютена / А.А. Звягин, И.А. Бавыкина, И.М. Жаркова, Л.А. Мирошниченко // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т. 13, № 2. – С. 46-52.**
9. **Нутритивный статус и минеральная плотность костной ткани при длительной безглютеновой диете у детей / И.А. Бавыкина, А.А. Звягин, А.В. Почивалов, Д.В. Вечёркин, Д.В. Бавыкин // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т. 13, № 2. – С. 64-65.**
10. Состояние нутритивного статуса и минеральной плотности костной ткани при длительной безглютеновой диете у детей / И.А. Бавыкина, А.А. Звягин, А.В. Почивалов, Д.В. Вечёркин, Д.В. Бавыкин // Актуальные проблемы

- абдоминальной патологии у детей : материалы XXII Междунар. Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – Москва, 2015. – С. 120-123.
- 11. Бавыкина И.А. Минеральная плотность костной ткани у детей с непереносимостью глютена / И.А. Бавыкина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 29, № 4 (201). – С. 35-38.**
- 12. База данных № 2015620717 Российская Федерация. Непереносимость глютена у детей / Бавыкина И.А., Звягин А.А.; правообладатель ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. - № 2014621952 ; заявл. 29.12.2014 ; опубл. 06.05.2015. – 1 с.**
- 13. Бавыкина И.А. Нутритивный статус детей при длительной безглютеновой диете / И.А. Бавыкина, А.А. Звягин // Вопросы практической педиатрии. – 2015. –Т. 10, № 2. – С. 20-25.**
- 14. 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. – Т. 94, № 4. – С. 141-145.**
- 15. Эффективность использования каш из муки амаранта при безглютеновой диете / И.А. Бавыкина, А.А. Звягин, И.М. Жаркова, Л.А. Мирошниченко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – № 5, Прилож. № 46 : Материалы Двадцать первой Объединённой Российской Гастроэнтерологической Недели, Москва, 2015 г. – С. 92.**
- 16. Бавыкина И.А. Распространенность гаплотипов HLA- системы у детей с непереносимостью глютена в Воронежской области / И.А. Бавыкина, А.А. Звягин // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2015. –Т. 18, № 3. – С. 59-62.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БГД – безглютеновая диета	DQ8 - аллель HLA-системы
ИМТ – индекс массы тела	Ig – иммуноглобулин
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	P1NP - Procollagen type 1 amino-terminal propeptide
МПКТ – минеральная плотность костной ткани	BCL - Betta-Cross Laps
DQ2 – аллель HLA-системы	BMD - Bone Mineral Density
	HLA - Human Leucocyte Antigens