

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Бавыкина Ирина Анатольевна

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

14.01.08. – Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, доцент
Звягин Александр Алексеевич

Воронеж
2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Роль целиакии в структуре генетических заболеваний.....	10
1.2 От «koiliakos» к целиакии.....	12
1.3 Разнообразие клинической картины и алгоритм диагностики непереносимости глютена.....	15
1.4 Оценка состояния нутритивного статуса у детей на длительной БГД.....	24
1.5 Пути оптимизации реабилитации детей с непереносимостью глютена...	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1. Материал исследования.....	34
2.2. Методы клинического исследования.....	36
2.3. Методы лабораторного и инструментального исследования.....	47
2.4. Статистический метод исследования.....	51
ГЛАВА 3. СОСТОЯНИЕ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ГЛЮТЕНА.....	55
3.1 Оценка физического развития детей.....	55
3.2 Результаты лабораторного обследования и скринингового анкетирования родителей.....	60
3.3 Состояние минеральной плотности костной ткани (по данным денситометрии).....	70
3.4 Биохимические маркеры костного метаболизма.....	78
ГЛАВА 4. ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВИДОВ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ГЛЮТЕНА.....	86
ГЛАВА 5. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К БГД, ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КАЧЕСТВО СОБЛЮДЕНИЯ ДИЕТОТЕРАПИИ. ОПТИМИЗАЦИЯ ДИЕТОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ.....	92

5.1 Результаты анкетирования для выявления приверженности к соблюдению безглютеновой диеты (БГД) и возникающих при этом трудностей	92
5.2. Диетотерапия пациентов с непереносимостью глютена.....	95
5.3. Нутритивный статус после регулярного и длительного приема в пищу продуктов переработки семян амаранта.....	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	120
ВЫВОДЫ.....	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	133
ЛИТЕРАТУРА.....	134

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БГД – безглютеновая диета

ИМТ – индекс массы тела

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

БЭН – белково-энергетическая недостаточность

DQ2 – аллель HLA-системы

DQ8 - аллель HLA-системы

Ig – иммуноглобулин

РФ – Российская Федерация

anti-tTG– антитела к тканевой трансглутаминазе

ЕМА – антитела к эндомиозию

НИИ – научно исследовательский институт

P1NP - Procollagen type 1 amino-terminal propeptide

BCL - Beta-Cross laps

BMD - Bone Mineral Density

HLA - Human Leucocyte Antigens

ВВЕДЕНИЕ

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 в мире по разным данным составляет 0,3-1-2% населения (Бельмер С.В., Ревна М.О., 2013). Вторая форма – это аллергия на белок злаков. Сенсибилизация к пшенице, ржи, ячменю, овсу у детей с атопическим дерматитом и бронхиальной астмой варьирует от 18% до 50% (Субботина, О.А., 2013). В последнее десятилетие была выделена ещё одна форма – нецелиакийная неаллергическая непереносимость глютена (чувствительность к глютену, gluten sensitivity (GS) (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; Захарова И.Н., 2011; 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 (Шарипова М.Н., 2013; Samasca G, 2014).

При обследовании взрослых с целиакией, соблюдающих БГД, Shepherd SJ et al. (2013 г.) 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 Guevara Pacheco G et al. (2014 г.), выявили гиповитаминозы (фолиевой кислоты, D, E, B₆ и B₁₂) и гипозлементозы (кальция, цинка, железа, меди). Однако, по детям данные о нутритивных нарушениях, 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, но по разным обстоятельствам 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 регулярное питание детей с непереносимостью глютена.

Научная новизна исследования

Впервые у детей, соблюдающих длительную безглютеновую диету, проведена клинико-лабораторная оценка нутритивного статуса и установлена частота дефицита отдельных нутриентов - витаминов группы В, макро- и микроэлементов. 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. Определение генетических маркёров целиакии показало 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 литературных источников, проведен набор детей с непереносимостью глютена для основной группы и условно здоровых для контрольной группы. Самостоятельно проведена курация всех 97 больных 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 Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2014), ІІІ Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новой школе - здоровые дети» (Воронеж, 2014), ХLVIІ 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 Минздрава 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 главы результатов исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 211 источников, из них 113 отечественных и 98 зарубежных, приложения. Диссертация содержит 29 таблиц и 49 рисунков.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль целиакии в структуре генетических заболеваний.

Развитие современной медицинской науки принесло человечеству огромный успех в сфере улучшения срока продолжительности и качества жизни. Но не стоит забывать о том, что внедряясь все глубже в процессы искусственного сохранения и продления жизни, ученые все дальше отстраняют значение природы, а в частности, естественного отбора, в сохранении природного баланса. В добавление к этому на организм человека воздействуют огромное количество мутагенов. Все это неизбежно приводит к накоплению генетического груза в популяции [31, 149, 24].

Еще в 1950 году Г. Меллером сформулирована идея о том, что накапливающийся генетический груз, растущий в человеческой популяции, в будущем приведет к драматическим последствиям. В связи с тем, что генотипы со сниженной приспособленностью, которые раньше отсеивались с помощью естественного отбора, теперь не только выживают, но и достигают репродуктивного возраста и оставляют после себя еще менее приспособленное потомство [173]. Более чем за полвека медицина сделала огромный прорыв, что не может не сказаться на степени накопления генетического груза. По данным ВОЗ, 5-7% новорожденных имеют различную наследственную патологию. Число зарегистрированных наследственных болезней с годами постоянно растет [22, 50, 16]. Согласно официальной статистике в Российской Федерации частота врожденных и наследственных заболеваний среди всех новорожденных детей составляет 4–5%. Ежегодно в РФ на каждую тысячу рождается от 40 до 50 детей с наследственными и врожденными заболеваниями [67]. Несмотря на то, что изучение генетических заболеваний за последние десятилетия шагнуло далеко вперед, еще остаются генетические заболевания, разработка которых до сих пор остается перспективной и не до конца решенной задачей. К таким заболеваниям относится целиакия, которую ученые относят к мультифакториальным, генетически гетерогенным заболеваниям [203, 114].

Целиакия относится к наследственно-обусловленным заболеваниям органов пищеварения, сопровождающимся синдромом мальабсорбции. Данные о распространенности целиакии в различных популяциях значительно варьируют. При проведении массового скрининга в странах Европы, Америки удалось установить, что целиакией страдает около 1 % населения. [155, 180, 128, 147, 170, 194, 201, 210, 162]. В странах Южной Америки, Азии и Африки целиакия встречается не настолько часто, как среди населения Европейских стран [179, 190, 189, 182, 125]. В мире самая высокая распространенность целиакии наблюдается у жителей Западной Сахары - 5,6 % [196,126], что частично объясняется особенностями питания. По данным скринингового исследования, проведенного в Казахстане, повышение титра антиглиадиновых антител в группах риска достигает 21,5% [68, 41]. Сведения о распространенности целиакии среди негроидной и монголоидной рас отсутствуют, что связано с особенностями их рациона питания, включающего в основном безглютеновые рис и кукурузу. Число людей, страдающих целиакией в России, по данным отечественных исследователей, приближается к европейским показателям и может составлять 1:250-1:100 [100]. Однако статистические данные об истинной распространенности заболевания отсутствуют, а результаты разрозненных региональных исследований носят противоречивый характер. Отдельные исследования в регионах России свидетельствуют о следующих показателях: Нижегородская область - 1:133 [80], в г. Якутске - 1:884 детского населения [87], в Иркутской области - 1:392 [4], в Томской области 1:2000 детского населения, в Краснодарском крае - 1:13513 детского населения [111]. Известно то, что за последние годы наблюдается рост распространенности целиакии [163]. Наряду с высокой распространенностью еще одной проблемой в изучении целиакии является то, что число диагностированных случаев к недиагностируемым формам целиакии в Европе соотносятся 1:5-13. Ричард Логан в 1991 году впервые выдвинул гипотезу, согласно которой диагностическую проблему целиакии

можно сравнить с айсбергом (рисунок 1.1). Подводная часть которого включает в себя бессимптомные и латентные формы, создающие значительные трудности для диагностики патологии, а меньшая видимая его часть (надводная) обозначала хорошо диагностируемую классическую форму целиакии [199].



Рисунок 1.1 Модель целиакии в виде айсберга.

Из рисунка видно, что лишь малая часть заболеваний диагностируется у пациентов. В связи с огромными сложностями в диагностике всех форм целиакии, можно сделать вывод, что место целиакии среди генетических заболеваний серьезно недооценено. В случае, когда врачи могли бы диагностировать все формы целиакии, то количество людей с генетической патологией по всему миру значительно возрастет, и среди них была бы львиная доля больных целиакией.

1.2. От «koiliakos» к целиакии.

Целиакию по праву можно отнести не только к малоизученному заболеванию, но к одному из самых давно известных. Еще в первом столетии нашей эры греческий врач Aretaios и древнеримский врач Aurelianus дали достаточно точное описание заболеванию под названием «Diathesis coeliacus» или «Morbus coeliacus», клинические симптомы которого описывают представление наших дней о типичной форме целиакии. В тоже время для определения заболевания использовали слово «koiliakos», что в буквальном переводе означает – «кишечное страдание» [47, 101].

В 1669 году V Ketelaer дал подробное описание клинической картине афтозного стоматита, назвав его «spruw» и отмечал, что подобные изменения могут возникать и в кишечнике, что обязательно приведет к развитию тяжелой формы диареи [131]. Далее последовали единичные публикации о клинических случаях проявления данной патологии в лечебной практике врачей разных стран и уже в XIX веке врачи приходили к мнению, что лечение этого недуга подразумевает под собой применение диеты. Но доктора не приходили к единому мнению, что же необходимо исключить из рациона детей с целиакией чтобы болезнь отступила. Так в Америке, Dr. John Howland предлагал «Особую углеводную диету», основанную на употреблении в пищу бананов, таким образом, по его словам, он спас множество жизней [101]. После того, как в 1890 году S. Gee, в 1908 году C. Herter, в 1909 году O. Neubner дали подробное описание клинической картины целиакии, заболевание получило название Ги-Гертера-Гейбнера (Gee- Herter- Neubner). Ученые подробно описывали клиническую картину заболевания, предполагалось, что в основе этиологии и патогенеза целиакии лежат инфекционные агенты. Вторая мировая война внесла в медицину много новых красок, но не только в развитии хирургии, в изучении целиакии военные события тех времен во многом изменили представления о данном заболевании. В детском госпитале в Гааге переживали фашистскую оккупацию и голод больные дети. Директор госпиталя — педиатр Вильям Дике (W.K. Dicke), который еще в довоенное время занимался вопросами расстройства стула у детей, использовал даже луковицы тюльпанов для того, чтобы накормить детей. Он отметил удивительный факт - дети, которые в мирное время страдали от поносов, стали прекрасно переносить необычную еду. Кроме того, их состояние значительно улучшилось: нормализовался стул, они стали расти, прибавлять в весе, нормально развиваться. W.K. Dicke заметил, что после поступления белого хлеба, в качестве гуманитарной помощи в госпиталь, у детей отмечается возобновление поносов и серьезное ухудшение общего самочувствия. При этом состояние здоровья пациентов,

вместо хлеба продолжавших питаться растительной пищей, нисколько не ухудшилось. Эти наблюдения подтолкнули Дике к идее, что именно злаки могут оказывать неблагоприятное воздействие на больных [28]. В 1950 году W.K. Dicke защитил диссертацию, где доказал значимость роли злаковых культур в возникновении целиакии. В 1952-1953 годах W.K. Dicke в соавторстве с H.A. Weijers и van de Kamer J.H. представили миру повреждающий фактор злаков, а именно его белковый компонент – глютен. В результате после введения в практику безглютеновой диеты значительно снизилась инвалидность и смертность от целиакии. Этим временем именуется новая эра – эра безглютеновой диеты [139].

Первая монография по целиакии - «Celiac disease», вышла в 1984 году, авторами которой являлись W.T. Cooke и G.K. Holmes. Открытие в 1958г. Berger антиглиадиновых антител ознаменовало прорыв в понимании проблемы целиакии и особенно в вопросах ее распространенности [17]. Позже в 1983 году Chorzelski et al. описали эндомизиальные антитела, специфичность и чувствительность которых в серологической диагностике целиакии оказались значительно выше [166]. Антитела к тканевой трансглутаминазе для диагностики целиакии впервые применены в 1994 году. Выявление серологических маркеров патологии позволило провести первые достоверные скрининговые исследования распространенности целиакии [43]. В 90-е годы прошлого века Marsh M. впервые сделал подробное описание морфологических изменений слизистой оболочки кишечника при целиакии, которые не потеряли свою актуальность в настоящее время и используются как обязательный и важный компонент алгоритма постановки диагноза [169]. Токсичными для больных являются глиадиновые фракции, при этом ведущая роль в патогенезе заболевания принадлежит α -глиадину. В 2002 году S. Lu et. al. в составе рекомбинантного α 2-глиадина идентифицировал 33-мерный пептид LQLQPFPRQQLPYRQQLPYRQQLPYRQQRH, как инициатора иммунновоспалительного ответа [198, 30]. На сегодняшний день накоплено

достаточно сведений о том, что целиакия является генетически-детерминированным заболеванием. Достоверная связь установлена между развитием заболевания и двумя аллельными вариантами главного комплекса гистосовместимости DQ2 и DQ8 [135, 167, 157, 158, 200, 161, 36]. Изучение целиакии продолжается, так как остаются открытыми большое количество вопросов, к которым относятся полная расшифровка генетических маркеров, изучение факторов, влияющих на развитие заболевания, методики коррекции возникающих нарушений нутритивного статуса и один из наиболее важных для нашей страны, вопрос реабилитации детей с целиакией.

1.2. Разнообразие клинической картины и алгоритм диагностики непереносимости глютена.

Целиакия – хроническая генетически детерминированная аутоиммунная патология, Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур с развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и связанного с ней синдрома мальабсорбции [76, 129, 89, 73, 145, 101, 209]. Несмотря на столь точное и полное определение, клиническая картина целиакии достаточно разнообразна и может затрагивать все системы организма, в литературе целиакию так же называют «Великий имитатор» «Хамелеон», имея в виду полиморфизм клинических проявлений [142, 82, 99]. При описании клинической картины целиакии наиболее часто выделяют следующие формы: типичная, атипичная и латентная, потенциальная и рефрактерная. К типичной форме целиакии относят, так называемые кишечные проявления заболевания, данная форма заболевания получила самое широкое распространение в структуре патологии. Атипичная форма целиакии характеризуется преимущественно внекишечными проявлениями и

выявляется чаще во взрослом возрасте. Клинические проявления при латентной форме отсутствуют, хотя больные употребляют глютен, но при этом наблюдается наличие положительных результатов серологических тестов и выявляются маркеры генетической предрасположенности к целиакии. У пациентов с латентной формой патологии, которые имеют атрофию ворсинок тонкого кишечника, после курса безглютеновой диеты происходит восстановление ворсинок, а при проведении глютенной нагрузки состояние слизистой оболочки у них не меняется. При наличии генетических и положительных серологических маркеров целиакии, при условии отсутствия или наличия минимальных морфологических изменений тонкого кишечника, таких как существенное увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов с преобладанием Т-клеток, определяют форму целиакии, как потенциальную. Наиболее сложной формой в лечении является рефрактерная, при которой соблюдение безглютеновой диеты является неэффективным [86, 70, 74, 105, 25, 146, 186, 138, 59, 101]. Клинические проявления различных форм целиакии приведены в таблице 1.1.

Таблица 1.1

Клинические варианты течения целиакии

Форма заболевания	Клинические проявления
Типичная	Диарея с резким запахом, полифекалия, стеаторея, вздутие живота, метеоризм, рвота, абдоминальная боль, снижение аппетита вплоть до анорексии, возбудимость, капризность, мальабсорбция, снижение массы тела, мышечная гипотония, задержка психомоторного развития, заторможенность.
Атипичная	Запор, вздутие живота, гастроэзофагеальный рефлюкс, гипертрансаминаземия, анемия, кровотечения, головная боль, полинейропатия, герпетиформный дерматит,

	алопеция, фолликулярный кератоз, витилиго, афтозный стоматит, артриты, артралгии, остеопороз, осалгии, рецидивирующие переломы, гипоплазия зубной эмали, множественный кариес, низкорослость, задержка полового развития, бесплодие, привычное невынашивание беременности, быстрая утомляемость, раздражительность, капризность, слабость, снижение внимания, синдром хронической усталости.
Латентная	Клинических проявлений нет
Потенциальная	Гастроинтестинальные симптомы могут отсутствовать
Рефрактерная	Убедительные клинические, серологические и гистологические признаки целиакии при отсутствии ответа на безглютеновую диету

Как видно из таблицы 1.1, клинические проявления целиакии крайне многообразны, до начала развития полной картины длительное время могут предшествовать неспецифические стертые симптомы. Этот факт затрудняет своевременную диагностику патологии [29, 83, 35, 93, 99, 66].

В отдельную группу выделяют ассоциированные заболевания, которые с высокой частотой выявляются при целиакии. В некоторых случаях атипичной целиакии ассоциированные заболевания могут быть первым и основным клиническим признаком заболевания. К ассоциированным заболеваниям относят: генетические синдромы Дауна, Вильсона-Коновалова, Шерешевского-Тернера, аутоиммунные заболевания, такие как сахарный диабет 1-го типа, болезнь Аддисона, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, первичный гиперпаратиреоз, полигландулярный аутоиммунный синдром, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, аутоиммунный гепатит, алопеция, миастения, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунная кардиомиопатия, дефекты зубной эмали и некоторые другие, менее специфичные для детского возраста [153, 122, 101, 36, 132].

На сегодняшний день известен точный алгоритм диагностических мероприятий для подтверждения диагноза целиакия, который включает в себя серологические тесты, морфологическое исследование биоптата тонкого кишечника и определение в сыворотке крови пациентов генетических маркеров целиакии. Основой для постановки диагноза целиакии являются международные критерии диагностики Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии и нутриции (ESPGHAN 2012). [63, 30, 12, 145, 43, 106]. Наиболее информативными серологическими маркерами целиакии являются антитела к тканевой транглутаминазе (anti-tTG-IgA, anti-tTG-IgG) и к эндомизию (EMA-IgA, EMA-IgG). Превышение верхнего предела нормы anti-tTG в 8 раз, соответствует 100 %-ной предсказательной ценности положительного результата и всегда ассоциировано с характерными для целиакии изменениями в слизистой тонкого кишечника [6, 18, 204]. Использование результатов положительных проб на наличие антител к глиадину (AGA-IgA, AGA-IgG) признано не достаточно достоверным, так как повышение титров антител к глиадину может определяться и при другой патологии, например муковисцидозе, ревматоидном артрите, диффузном нейродермите, мезенхимальной недостаточности, синдроме раздраженного кишечника и др. В связи с этим могут возникать сложности трактовки причин повышения титров. Чувствительность методов определения титров антител к тканевой транглутаминазе и эндомизию около 100 % [176, 101, 188, 175]. Однако, даже в случае наличия целиакии, титры антител могут оставаться в пределах нормы, что может быть связано с общим снижением продукции иммуноглобулинов. Чтобы избежать диагностических ошибок при изолированном дефиците IgA, требуется всегда определять IgA и IgG. В случае сомнительного результата, необходимо провести динамическое наблюдение за изменением титров антител. Только лишь наличие повышенных титров не служат основанием для постановки диагноза целиакия [18, 176].

Следующая ступень диагностики целиакии - это проведение эндоскопического исследования со взятием биоптата слизистой оболочки тонкого кишечника. Гистологическое исследование тонкого кишечника для постановки диагноза целиакии признано «золотым стандартом» в диагностике. В развитии клинико-морфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при целиакии по М. Marsh определены 4 стадии:

I стадия – инфильтративная: проявляется выраженной лимфоцитарной инфильтрацией эпителия с сохранением строения слизистой оболочки;

II стадия – гиперпластическая: наблюдается заметное удлинение крипт и наличие лимфоцитарной инфильтрации эпителия ворсинок и крипт;

III стадия – деструктивная: классическая картина с субтотальной или тотальной атрофией ворсинок, их высота составляет менее 150 μm .

III A (парциальная атрофия ворсинок) – частичная атрофия ворсинок, соотношение высоты ворсинок и глубины крипт меньше единицы.

III B (субтотальная атрофия ворсинок) – атрофия ворсинок, отдельные из них пока распознаваемы.

III C (тотальная атрофия ворсинок) полная атрофия ворсинок без пальцевидных возвышений, что больше соответствует рельефу слизистой оболочки толстой кишки.

IV стадия – гипопластическая или атрофическая: резко выраженные необратимые инфильтративные и атрофические процессы с нарушением строения слизистой оболочки кишки. [169, 102, 25, 5, 164, 172, 137, 6].

Все вышеперечисленные методы диагностики информативны только в том случае, если пациент еще не приступил к соблюдению безглютеновой диеты.

Метод определения генетических маркеров целиакии можно использовать для подтверждения диагноза на любой стадии заболевания, однако обнаружение в сыворотке крови молекул HLA II класса DQ2 (DQB1*201, DQA1*501) и DQ8 (DQB1*302, DQA1*301) может свидетельствовать не о 100% наличии целиакии, а только лишь о генетической предрасположенности к возникновению патологии. Основываться только на результатах генетического анализа для постановки диагноза нельзя, но это хороший метод определения риска развития целиакии в семье пациента и для подтверждения диагноза при неубедительности клинической картины у самого пациента [39, 103, 53, 156, 98, 51, 161, 130, 21]. Роль генетической предрасположенности в развитии целиакии в настоящее время не подвергается сомнению. В результате проведенных генетических исследований удалось установить наличие связи целиакии с генами II класса главного комплекса гистосовместимости (HLA), а именно с локусом DQ. Исследования генетических маркеров показали, что гаплотипы HLA- DQ2/ DQ8 определяются практически у 100% больных целиакией, при этом у 90-95% пациентов выделяется гетеродимер DQ2 (DQB1*201, DQA1*501), у остальных 5-10% - DQ8 (DQB1*302, DQA1*301) [30, 52, 167, 158]. Имеются исследования, указывающие на более низкую частоту встречаемости гаплотипов у больных целиакией, так в Казахстане – 62% [40], в Израиле – 80% [101]. Общих данных по территории России нет, подобные исследования проводились только в отдельных регионах страны. Сводные данные распространенности HLA- гаплотипов в РФ приведены в таблице 1.2 [77, 44, 111].

Таблица 1.2.

Распространенности HLA- гаплотипов в РФ

Субъект РФ	Гаплотипы	Частота встречаемости
Санкт-Петербург	DQ2	33,8%
	DQ8	62,7%
	DQ2/ DQ8	3,4%

Москва	DQ2	88,6%
	DQ8	8,6%
Краснодарский край	DQ2	46,9%
	DQ8	16%
Томская область	DQ2	58,4%
	DQ8	14,6%
	DQ2/ DQ8	3,9%

Неоднократные исследования с целью выявить связь между наличием у пациента определенного гаплотипа и клинической формой целиакии пока не принесли результата [52, 45, 44]. Из результатов мировых исследований, а в частности и на территории РФ, видно, что гаплотипы HLA- DQ2/ DQ8 выявляются у подавляющего большинства пациентов с целиакией. Отрицательные результаты генетического типирования имеют огромную прогностическую ценность для реализации возможности исключения целиакии у части пациентов. Целиакия имеет неполную пенетрантность, полагается, что в патогенез вовлекаются кроме HLA- аллелей, другие гены, не связанные с HLA- системой. Продолжается поиск других генов, которые потенцируют развитие целиакии. В свете изучения этой проблемы, определяется роль других гаплотипов HLA-системы, генов-модификаторов иммунного ответа, гена рецептора к витамину D, интерлейкина -10, генов семейства интерлейкина-1, фактора некроза опухоли, генов, ответственных за интерлейкин-4. Это направление изучения целиакии является крайне перспективным, роль генетических маркеров в диагностике патологии остается дискуссионной, что требует дальнейшего детального исследования [57, 38, 111, 101]

Обнаружение не у всех пациентов генетических маркеров целиакии подтолкнуло ученых не только к поиску новых генов, отвечающих за развитие заболевания, но и к определению критериев более тонкого разграничения целиакии, аллергии на глютен и неаутоиммунной

неаллергической врожденной непереносимости глютена (gluten sensitivity) в отдельные нозологические единицы [206, 140, 181, 150, 195, 177, 127, 27]. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость являются наиболее распространенными болезнями раннего детского возраста [54]. Для дифференциального диагноза между аллергией к пшенице необходимо проведение кожных проб для обнаружения специфических IgE к глютену и проведение нагрузочной пробы с глютенном. В случае наличия положительного результата диагноз пищевой аллергии может быть подтвержден [85, 49]. Осложненный аллергологический анамнез не является достоверным дифференциальным критерием отсутствия целиакии, в связи с тем, что аллергия зачастую является сопутствующим заболеванием. В острой фазе развития целиакии при морфологическом обследовании слизистой оболочки тонкого кишечника значительно выражена атрофия по отношению к изменениям, которые возникают при пищевой аллергии, но при этом при целиакии в стадии ремиссии морфологическая картина изменений слизистой оболочки может соответствовать изменениям, возникающим при пищевой аллергии. В том случае, когда ребенок соблюдает безглютеновую диету, морфологические изменения будут аналогичны при всех нозологических формах непереносимости глютена [56, 84].

Дети с аллергией на глютен почти никогда не развивают отставание в росте, остеопороз, при этом наблюдается эозинофилия, выявляется наличие причинно-значимых аллергенов, что редко может наблюдаться при целиакии [81]. При пищевой аллергии появляется мгновенная реакция на употребляемую пищу не зависимо от того, сколько её съедено, а пищевая непереносимость имеет зависимость от количества съеденной пищи и может проявляется через некоторое время после приема глютена, что существенно затрудняет выявление непереносимого продукта. Симптомы чувствительности к глютену чрезвычайно разнообразны и во многом схожи с проявлениями целиакии, зачастую дифференцировать их друг от друга представляется достаточно сложной задачей [136, 205]. Есть мнение, что

непереносимость глютена связана с активацией врожденного типа иммунной реакции на глютен, при этом нет повышенной проницаемости слизистой оболочки тонкого кишечника и адаптивных механизмов иммунитета [140]. У 50% пациентов с непереносимостью к глютену определяются генетическая предрасположенность к целиакии и у этой группы больных нельзя исключать вероятность развития патологии с полной клинической картиной в дальнейшем. У 40-50% пациентов с гиперчувствительностью к глютену могут выявляться антиглиадиновые антитела (IgA и IgG) и не определяются анти tTG антитела к эндомизию, которые более специфичны для целиакии [191, 26, 27]. В связи с тем, что четкие критерии диагностики целиакии разработаны относительно недавно и еще не окончательно вошли в рутинную практику врача педиатра в РФ, существует большая вероятность того, что среди тех детей, которым диагноз целиакия был установлен давно, есть те, у которых имеет место непереносимость глютена. Так же гипердиагностика целиакии в нашей стране может быть связана с неточной интерпретацией результатов морфологического исследования биоптата [58, 60]. По данным результатов исследования Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии, из 60 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, поступивших в институт из 20 субъектов РФ в течение 2009-2012г., лишь у 5% пациентов, которым было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, нашел свое подтверждение диагноз целиакия, а в 78% случаях диагноз был опровергнут. У 17% детей данной группы ни подтвердить, ни опровергнуть целиакию не представлялось возможным, т.к. существует порочная практика постановки диагноза целиакии и назначения БГД без проведения морфологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки [96]. В случае опровержения, поставленного ранее диагноза целиакии, после исключения пищевой аллергии на глютен, следует заподозрить у ребенка непереносимость глютена. Подтвердить диагноз непереносимости глютена может проведение двойной слепой нагрузки глютенном [85, 174]. Важно то, что при целиакии соблюдение диеты должно быть пожизненным и строгим, а

пациенты с чувствительностью к глютену могут в дальнейшем вернуться к употреблению глютеносодержащих продуктов. [56, 84, 75]. Появление новых алгоритмов диагностики целиакии позволит обеспечить высокое качество жизни пациентов с непереносимостью традиционных злаковых культур.

1.4. Оценка состояния нутритивного статуса у детей на длительной БГД.

Нутритивный статус – комплекс клинических, антропометрических и лабораторных показателей, характеризующих состояние здоровья и физического развития человека, обеспеченность организма энергией, пищевыми и биологически активными веществами, отражающих процессы ассимиляции пищи на клеточном и субклеточном уровнях, обеспечивающих реализацию адаптационного потенциала организма.

На первом этапе оценки пищевого статуса по системе «Нутритест-ИП», для анализа многофакторных изменений нутритивного и метаболического статуса пациентов необходимо клиническое обследование больного, включающее наряду с оценкой клинической картины и общего состояния пациента, оценку его фактического питания, пищевых предпочтений и привычек. Далее проводится исследование антропометрических показателей, в том числе с использованием рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии, биохимических маркеров нутритивного статуса и проведение исследования полиморфизма некоторых генов для оценки риска развития метаболических нарушений и возможности прогнозировать эффективность диетотерапии [48]. В случае, когда детям установлен диагноз целиакия задача упрощается тем, что не требуется дополнительное исследование генов, так как поврежденные аллели определяются на этапе диагностики заболевания, а безглютеновая диета упрощает анализ питания и пищевых привычек пациентов. Антропометрические показатели, используемые для определения нутритивного статуса, в большей мере отражают наличие и степень белково-

энергетической недостаточности [90, 48]. Дети, соблюдающие БГД, зачастую имеют задержку физического развития, но для заключения о состоянии пищевого статуса пациентов не существует обязательной необходимости оценивать все антропометрические показатели, так же как и у больных муковисцидозом. У таких детей для мониторинга антропометрических показателей используют только показатели роста и веса, оцениваемые по центильным таблицам и проводится расчет индекса массы тела [78]. Рутинная оценка антропометрических показателей не может стать единственным критерием для анализа нутритивного статуса у ребенка [88]. Использование метода денситометрии при обследовании детей с целиакией применяется не только как одна из разновидностей антропометрического исследования, но и как достоверный способ оценки состояния минеральной плотности костной ткани. На современном этапе развития лабораторной и диагностической техники представляется возможным выявить более тонкие механизмы нутритивных нарушений, определить перспективные лабораторно-диагностические параметры, которые в достаточной мере будут характеризовать индивидуальные потребности в восполнении нутриентов у пациентов с определенной патологией. Соблюдение безглютеновой диеты может стать причиной развития дефицита макро- и микронутриентов. Заболевание часто сопровождается синдромом мальабсорбции, что отражается на состоянии нутритивного статуса [187, 10, 193, 207, 3, 172, 202, 175]. Некоторые атипичные формы протекают в форме алиментарно-зависимых заболеваний, что само по себе является проявлением снижения нутритивного статуса. Нарушения метаболизма при целиакии могут быть обусловлены явлением мальабсорбции, а так же иметь аутоиммунную природу, выступая как следствие ассоциированных заболеваний [46, 101].

Для пациентов с целиакией характерно появление нарушений в обмене белков, понижается уровень общего белка в крови, что происходит в первую очередь за счет снижения альбуминов. В связи со снижением онкотического давления могут наблюдаться гипопропротеинемические отеки, так же

гипопротеинемия приводит к понижению пластических процессов, нарушению функции органов и систем, зачастую метаболические нарушения проявляются в почках [11, 93, 62, 94].

Изменения в белковом и углеводном обмене, понижение всасывания липидов нарушают жировой обмен, что проявляется сниженной концентрацией фофолипидов, холестерина, липопротеидов, триглицеридов. Именно низкое всасывание жиров и углеводов приводит к появлению классической картины кишечных расстройств у детей при типичной форме целиакии: жирный, пенистый, зловонный стул [95, 144].

Нарушение всасывания липидов приводит к спаду интенсивности процесса всасывания жирорастворимых витаминов А, D, Е, К.

Недостаток в организме витамина А клинически проявляется снижением влажности кожных покровов, сумеречного зрения и гиперкератозом [171]. Недостаток токоферола может приводить к дерматиту [159]. В результате нарушения всасывания кальция и витамина D происходит снижение уровня Са в крови, возникает вторичный гиперпаратиреоз и мобилизация Са из костей, что приводит к появлению рахитоподобных деформаций и остеопороза. Развитию остеопенических состояний приводит так же уменьшению уровня цинка, фосфора, магния, витамина К [14, 207, 115, 193, 46, 152].

Ряд исследований доказывают наличие прямой корреляционной связи между показателями минеральной плотности костной ткани и морфологическими изменениями слизистой оболочки тонкого кишечника, возрастом установления диагноза, длительностью соблюдения БГД, а так же уровнем физической активности у детей с целиакией [8, 143, 119, 117, 9, 160, 123, 141]. Степень обеспеченности организма цинком имеет значение для формирования костной ткани. Наибольшее количество цинка содержится в костях, именно недостатком этого минерала могут быть обусловлены задержка роста, спонтанные переломы и остеопороз. Дети, страдающие целиакией, подвержены риску дефицита цинка в организме [211, 207, 115,

152]. Для них характерны задержка роста и биологического созревания, снижение минеральной плотности кости, что впоследствии может способствовать возникновению остеопороза и спонтанных переломов. При строгом соблюдении БГД сохраняются физиологические закономерности накопления минералов, процессы костного ремоделирования. [42, 120, 65, 23, 124].

Для диагностики остеопенических состояний получило широкое распространение использование рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии. Исследование проводится на денситометрах, снабженных референтной базой нормативных показателей по полу и возрасту. У детей проводится клиническая оценка показателя Z-score, рассматриваемого как величина стандартного отклонения фактической плотности кости по отношению к соответствующему средневозрастному показателю. Однако, проведенные за последние годы исследования подтверждают необходимость не универсальных, а национальных нормативных показателей для оценки возрастных показателей BMD у растущего ребенка в норме и при наличии заболеваний. Необходимо иметь региональные или национальные референсные базы для объективной и точной оценки результатов денситометрии, что позволит снизить гипердиагностику случаев клинически значимого снижения костной минерализации [148, 110]. При исследовании состояния минеральной плотности костной ткани у детей с целиакией уже были применены подобные таблицы, что позволило доказать эффективность внедрения разработанных стандартизованных по длине федеральных таблиц значений BMD [8].

Изменение процессов костной минерализации можно оценить при помощи определения маркеров костеобразования в крови пациентов, таких как остеокальцин сыворотки, Beta-Cross laps (C-концевой телопептид коллагена 1-го типа) и P1NP (N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа). Определение содержания в крови маркеров резорбции и формирования

костного матрикса может дать более точную оценку состоянию костного метаболизма [55, 118, 115, 178].

Мальабсорбция, возникающая у больных целиакией, приводит так же к снижению концентрации селена в организме. Селен принимает участие в регуляции активности цитохрома Р 450, в деятельности антиоксидантной системы организма. При возникновении дефицита селена в организме при целиакии могут отмечаться и нарушения функционирования щитовидной железы [192, 197]. Уровень меди у большинства больных остается в норме, существуют описания дефицитных состояний, которые проявляются миелонейропатией, тяжелой анемией и тромбоцитопенией [171, 134, 152].

Наибольшая концентрация витаминов группы В отмечается в злаках, поэтому для детей, соблюдающих БГД поступление достаточного количества витаминов данной группы из его основного источника для здоровых людей, невозможно. Результат дефицита витамина В₁₂ - появление анемии, неоднократно были описаны у пациентов с целиакией, подтвердить с такой же точностью недостаток витаминов В₁, В₂, В₆ пока невозможно, хотя существуют научные данные подтверждающих дефицит этих витаминов [207, 115, 193, 152]. Тем не менее дефицит тиамина в организме может оказывать влияние на когнитивные способности, сердечную деятельность в связи с тем, что витамин В₁ способствует усвоению глюкозы организмом. Витамин В₂ активно участвует в обмене веществ, в расщеплении белков и жиров, поступающих в организм человека с пищей, что крайне важно в условиях нарушения липидного и белкового обмена у пациентов с целиакией. Также рибофлавин стимулирует кроветворение. Главная роль пиридоксина в биохимических процессах организма человека – это производство гемоглобина. В₆ нормализует в целом состав крови, регулирует иммунные процессы, работу нервной системы [1, 61]. Выяснение наличия и степени дефицита витаминов группы В во многом может определить направление развития системы диетического питания для больных целиакией и решить вопрос об этиологии возникновения некоторых симптомов

заболевания. Дефицит железа может быть как проявление нарушения всасывания при типичной форме, так и единственным клиническим признаком заболевания при ее атипичном течении [97, 112, 34]. Выявление точного перечня витаминов и минералов, дефициту которых подвержены дети с целиакией, поспособствует развитию системы индивидуальной коррекции состояния здоровья детей, сокращению расходов семей на препараты для восстановления нутритивного статуса, т.к. до настоящего времени пациенты практически «вслепую» вынуждены принимать препараты для коррекции обмена веществ.

1.5. Пути оптимизации реабилитации детей с непереносимостью глютена.

В настоящее время приходится констатировать, что единственным вариантом терапии целиакии до сих пор является соблюдение строгой пожизненной безглютеновой диеты [92, 20, 73, 10, 15, 104, 168]. Целиакия относится к числу заболеваний, которые заставляют менять не только питание пациента, но и полностью образ жизни. Большинство родителей и детей испытывают постоянный дискомфорт в случае, когда перед ними возникает проблема соблюдения БГД. [107, 151]. Помощь специалистов необходима для того чтобы дать наиболее полную информацию о течении и осложнениях заболевания. Достаточная информированность об особенностях целиакии способствует повышению числа семей, которые привержены к строгому соблюдению БГД, что в свою очередь приводит к более легкому течению болезни. Включение в перечень лечебных и реабилитационных мероприятий психотерапевтической поддержки, направленной на адаптацию ребенка и его семьи к строгому соблюдению пожизненной БГД и коррекцию психоэмоционального состояния пациента, позволяет существенно повысить эффективность медицинской помощи и ведет к значительному улучшению качества жизни больных целиакией. В нашей стране остается нерешенным вопрос о маркировке продуктов питания при наличии в нем скрытого

глютена, а это влечет за собой «случайные» погрешности в соблюдении БГД [112; 101, 184, 185, 72].

Восстановление числа больных целиакией в мире, их заинтересованность в получении полной информации о патологии, специализированных продуктах питания, психологической поддержки привели к созданию обществ для людей, страдающих целиакией. На сегодняшний день из 85 субъектов Российской Федерации подобные общества существуют приблизительно в 10 областях. Наибольшую известность имеет общество «Эмилия» в г. Санкт – Петербурге (www.celiac.spb.ru). В подобных обществах предоставляется медицинская, психологическая, информационная помощь людям, столкнувшимся с диагнозом целиакия, проводят мероприятия для детей и их родителей, организуется летний отдых.

Одна из наиболее серьезных проблем для детей с целиакией - это обеспечение безглютеновым питанием вне дома, а именно в детском саду, школе, детском оздоровительном лагере. Зачастую диагноз целиакия для многих родителей означает отказ от детского дошкольного учреждения, организованного летнего отдыха. Создание организованных групп для детей, соблюдающих БГД, является приоритетным направлением реабилитации [69]. Подавляющее большинство больных стараются соблюдать БГД, при этом значительные сложности у детей вызывает запрет на мучные изделия и сладости [208]. Не малую роль играет ограниченное количество и труднодоступность специализированных продуктов, особенно остро эта проблема стоит в небольших городах. Рациональная организация питания обеспечивает высокое качество жизни пациента, сравнимое с таковым здорового человека, как с точки зрения умственного и физического развития, так и с позиции адаптации в социуме [10, 154, 184]. Производство безглютеновой продукции в большей степени организовано в странах Европы, США, что увеличивает степень доступности и удорожает стоимость и без того дорогих специализированных продуктов [165]. В 2014 году в связи

с введением Правительством РФ ограничений на ввоз импортных продуктов питания, дети, страдающие целиакией, остались практически без специализированных продуктов [79]. После реализации действия данного постановления проблема отсутствия российских аналогов безглютенового питания на отечественном рынке стала еще острее. Существует необходимость разработки новых безглютеновых продуктов, в частности мучных изделий, которые бы не только расширяли рацион детей, страдающих целиакией, но и удовлетворяли бы покупателей по своим вкусовым качествам, стоимости, могли компенсировать недостаток нутриентов и имели широкое распространение в продаже [7, 91, 37].

Нарушения нутритивного статуса, возникающие у больных с целиакией, компенсируются в лечебной практике за счет использования лекарственных препаратов и дополнительного энтерального питания специализированными смесями. При таком способе коррекции наблюдается высокая клиническая эффективность восстановления дефицитных состояний [64, 111, 112, 113, 183]. Более рационально восполнять недостаток нутриентов при регулярном употреблении продуктов питания, не содержащих глютен, но при этом обогащенных витаминами и микроэлементами. Необходимо развитие промышленного производства продуктов безглютенового питания в России. Подобные продукты должны обладать высокими вкусовыми качествами, сбалансированным составом, отвечающим потребностям больных и предупреждающим развитие нутритивных нарушений. Это позволило бы пациентам с целиакией сохранять привычные стереотипы питания, тем самым обеспечивать высокое качество жизни [13].

Относительно недавно на территории России началось выращивание и переработка не содержащего глютен зерна амаранта, которое пригодно для ежедневного питания детей с целиакией. Продукты переработки семян амаранта имеют существенные преимущества перед другими крупами (таблица 1.3): они содержат больше липидов, клетчатки, белков, моно- и

дисахаридов, витаминов и минеральных веществ. Это указывает на целесообразность их применения в производстве функционально значимых хлебобулочных изделий [108, 109, 32, 19, 33, 2].

Таблица 1.3

Химический состав хлебопекарной, амарантовой муки и продукта помола зерна амаранта (крупка) [71]

Наименование компонентов	Мука пшеничная хлебопекарная, первый сорт	Мука ржаная, обдирная	Мука амарантовая, первый сорт	Мука амарантовая белковая, полуобезжиренная	Крупка амарантовая крахмалистая
Белки, %	10,6	8,9	19,1	41,4	8,5
Липиды, %	1,3	1,7	8,0	2,7	5,0
Клетчатка, %	0,2	1,2	6,6	3,4	3,0
Натрий, мг	4	1	25	95	86
Калий, мг	176	200	431	738	304
Кальций, мг	24	19	179	462	187
Магний, мг	44	25	229	253	114
Фосфор, мг	115	129	620	848	409
Железо, мг	2,1	2,9	13,1	76	19
Тиамин, мг	0,25	0,25	0,18	8,34	1,18
Рибофлавин, мг	0,08	0,08	0,06	5,91	0,73
Ниацин, мг	2,2	2,2	1,1	-	12,2
Пиридоксин, мг	0,22	0,25	-	3,2	-
Энергетическая ценность, ккал	331	304	363	343	291

Таким образом, использование амарантовой муки представляется перспективным не только как альтернативное безглютеновое питание, но и в качестве продукта, способного практически полностью восполнить потребности растущего детского организма при регулярном употреблении. В

странах мира, где амарант является традиционной злаковой культурой уже налажено производство продуктов, которые употребляют в пищу больные различными формами непереносимости глютена, при этом отмечается безопасность употребления продуктов из амаранта и положительная динамика состояния здоровья пациентов [116, 121].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования.

Все стадии исследования соответствуют законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Проводимое исследование одобрено этическим комитетом. Родителями давалось письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В период с октября 2013 года по март 2014 года нами было обследовано 97 детей. Из них с диагнозом целиакия составляли 37 человек в возрасте от 1 года до 17 лет (Медиана – 9 лет, 25 квартиль - 5 лет, 75 квартиль – 12 лет). Все дети соблюдали безглютеновую диету от 6 месяцев до 15 лет (Медиана – 8 лет, 25 квартиль – 3 года, 75 квартиль – 11 лет). В качестве группы контроля обследовано 60 детей, не имеющих гастроэнтерологической, аутоиммунной или аллергической патологии (условно здоровые дети). Критериями включения в группу (условно здоровых) были: 1) отсутствие нарушений роста; 2) отсутствие переломов в анамнезе, гастроэнтерологических, эндокринных, аутоиммунных заболеваний; 3) согласие на проведение денситометрии. В группу включались все дети, госпитализированные с октября 2013 г. по февраль 2014 г. по поводу острого обструктивного бронхита, острой внебольничной среднетяжёлой пневмонии, расстройства вегетативной нервной системы, соответствующие критериям отбора. По возрасту, пациенты контрольной группы распределились следующим образом: 4-6 лет - 15 человек, 7-12 лет – 20 детей, 13-18 лет - 25 человек.

Обследование проводилось в Детской клинической больнице Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко (главный врач – Токмачев Е.Ю.)

Все пациенты, включенные в исследование, поступили для проведения планового обследования и лечения в клинику. Дети из обеих групп были разделены на 3 подгруппы в зависимости от возраста (Таблица 2.1).

Таблица 2.1.

Количественное распределение пациентов исследуемой и контрольной групп в зависимости от возраста

Наименование группы	Дети в возрасте от 1 года до 6 лет (человек)	Дети 7-12 лет (человек)	Подростки 13-18 лет (человек)	Всего (человек)
Исследуемая	15	16	6	37
Контрольная	15	20	25	60

Распределение по гендерному признаку пациентов обеих групп представлено на рисунке 2.1.

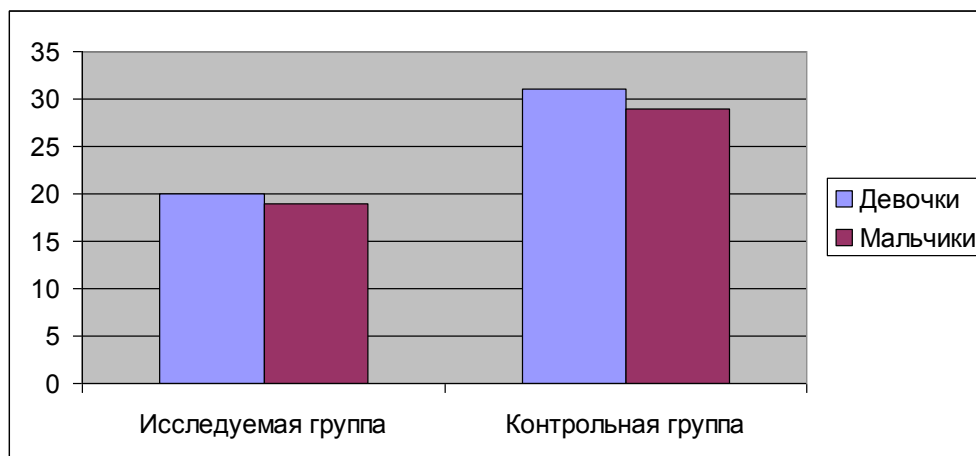


Рис. 2.1. Соотношение по гендерному признаку детей, принимавших участие в исследовании.

В группе больных целиакией преобладали пациенты с типичной формой заболевания, что согласуется с данными литературы. Все пациенты экспериментальной группы прошли анкетирование для оценки приверженности к диете, клинических проявлений нарушения нутритивного статуса и определения эффективности внедрения в питание для больных

целиакией продуктов из амаранта. В клиническое обследование входили: антропометрическое исследование для оценки физического развития, определение состояния костного метаболизма с помощью лабораторных и инструментальных методов, исследование содержания витаминов группы В и минералов в сыворотке крови, изучение генетических маркеров предрасположенности к целиакии, проводилась оценка факторов, влияющих на качество соблюдения безглютеновой диеты пациентами.

У детей контрольной группы проведена оценка антропометрических данных с использованием федеральных центильных таблиц и определение состояния костной минерализации в зависимости от возраста.

В исследовании так же принимали участие 3 sibсов больных целиакией в возрасте от 2 до 6 лет, у которых определялось наличие генетических маркеров предрасположенности к заболеванию.

2.2. Методы клинического исследования.

Клинико-anamнестический метод применялся с целью выяснения состояния здоровья пациентов, оценки правомерности постановки диагноза целиакии, определения клинических проявлений нарушения нутритивного статуса. Особое внимание уделялось изучению лабораторных, морфологических и клинических данных, выполненных на момент постановки диагноза и за последующий период наблюдения до момента начала настоящего обследования. При изучении анамнеза заболевания выясняли частоту обращаемости по поводу данного заболевания, наличие сопутствующей патологии, использованные ранее методы диагностики и лечения; уточняли длительность грудного вскармливания, зависимость между сроками введения прикормов у ребенка и возникновением заболевания. Делали акцент на наследственную предрасположенность к целиакии и другим аутоиммунным заболеваниям. При общем осмотре обращали внимание на возможные проявления дефицитных состояний, нарушение физического развития.

Для выполнения научно-исследовательской работы были разработаны специальные анкеты для родителей детей с диагнозом целиакия: «Анкета пациента, находящегося на стационарном лечении с диагнозом - целиакия» (анкета 1), «Клинические проявления нарушений нутритивного статуса у ребенка с целиакией» (анкета 2), «Анкета ребенка, получавшего в качестве альтернативного питания продукты из амаранта» (анкета 3).

Приводим тексты этих анкет:

Анкета 1. «Анкета пациента, находящегося на стационарном лечении с диагнозом – целиакия»

1. ФИО: _____
2. Возраст: _____
3. В каком возрасте впервые появились симптомы Целиакии? _____
4. С каких проявлений началось заболевание? _____
5. Возраст ребенка на момент постановки диагноза? _____
6. Соблюдает ли ребенок, назначенную диету? _____
7. Как часто в течение месяца ребенок употребляет продукты, содержащие глютен?
 - 1) ежедневно в небольшом количестве _____
 - 2) 1-2 раза в месяц _____
 - 3) 4-5 раз в месяц _____
 - 4) Затрудняюсь ответить в связи со сложностью контроля _____
 - 5) Свой вариант _____
8. Считаете ли Вы свои знания о Целиакии достаточными, чтобы помочь своему ребенку в терапии данного заболевания?
 - 1) да, знания достаточные _____
 - 2) нет, в связи с тем, что врачи четко не разъяснили суть проблемы _____
 - 3) нет, т.к. сложно ориентироваться в продуктах с содержанием скрытого глютена _____

4) нет, по другой причине: _____

9. В чем Вы видите основные сложности в соблюдении безглютеновой диеты?

1) контроль над питанием ребенка вне дома _____

2) отсутствие информации о содержании глютена в продуктах питания _____

3) невозможность разнообразить рацион ребенка _____

4) ограничением в питании для всех членов семьи _____

10. Придерживаются ли все члены Вашей семьи безглютеновой диеты?

Если нет, то как к этому относится ребенок с целиакией?

11. Бывают ли у Вашего ребенка психологические трудности, связанные с запретом на употребление разнообразной пищи, если да, то, как это проявляется? _____

12. Каковы Ваши действия при возникновении у ребенка психологических проявлений, связанных с соблюдением безглютеновой диеты?

1) успокаиваю его и объясняю, что соблюдение диеты необходимо _____

2) разрешаю съесть продукт, содержащий глютен _____

3) свой вариант: _____

13. С запретом, на какой продукт, содержащий глютен, Вашему ребенку сложнее всего справиться?

1) Мучные продукты _____

2) Сладости _____

3) Йогурт, майонез, кетчуп _____

4) Ветчина, сосиски, колбасы _____

5) Свой _____

14. Как часто Ваш ребенок проходит стационарную диагностику и лечение?

1) не проходил с момента постановки диагноза _____

2) ежегодно госпитализируется _____

3) регулярно проходит коррекцию состояния здоровья

амбулаторно _____

15. Какие специализированные безглютеновые продукты Вам известны?

1) Мука _____

2) Каша _____

3) Печенье _____

4) Хлеб _____

5) свой

вариант: _____

16. Как часто Ваш ребенок употребляет в пищу специальные продукты, которые не содержат глютен?

1) Ежедневно _____

2) 1-2 раза в неделю _____

3) 3-4 раза в месяц _____

4) 5-6 раз в год _____

5) Не употребляет _____

17. В чем на Ваш взгляд заключается основная сложность в регулярном употреблении безглютеновых продуктов?

1) недостаточное количество информации об их наличии _____

2) мало центров реализации таких продуктов _____

3) плохие вкусовые качества продуктов _____

4) высокая цена _____

5) свой вариант _____

Анкета 2. «Клинические проявления нарушений нутритивного статуса у ребенка с целиакией»

Ф.И., возраст:

ПРИЗНАКИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	ВИТАМИН,	НАЛИЧИЕ
--------------------------	----------	---------

	МИКРОЭЛЕМЕНТ	У РЕБЕНКА
Ухудшение зрения, шелушение кожи, сыпь, поражение слизистой рта, пищеварительного тракта, мочевых путей, частые бронхиты	А	
Расстройства желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита, понос, рвота; депрессия, холодные руки и ноги.	В1	
Язвочки и трещины в углах рта, покраснение слизистой оболочки, стоматит, слезотечение глаз, понижение зрения, конъюнктивиты.	В2	
Повышенное давление, общая слабость, головные боли, чувство беспокойства.	В3	
Ухудшение памяти, общая слабость, неприятные ощущения в области печени.	В6	
Анемия, не поддающаяся лечению препаратами железа.	В12	
Снижение иммунитета, слабость, ухудшение аппетита, похудение.	С	
Ребенок становится капризный, вялый, малоподвижный, снижается аппетит, нарушается сон.	Д	
Мышечная гипотония, нарушение питания конечностей (отсюда боли в ногах), развитие тромбозов и флебитов и	Е	

даже могут появиться трофические язвы на ногах.		
Понижение свертываемости крови, увеличение склонности к кровоточивости (появление синяков, долго кровоточат раны)	К	
Слабость, вялость, боли в ногах, плечах. На участках сдавливания одеждой кожи появляются точечные кровоизлияния.	Р	
Понос, изменения на языке и слизистой рта (сглаживание и покраснение сосочков).	РР	
Частые переломы и повреждения позвоночника и других костей. Снижение роста. Мышечные судороги. Проблемы с ногтями: ломкость, расслоение ногтевой пластины, плохой рост. Проблемы с волосами. Проблемы с зубами: болезненность десен и ротовой полости, кариес.	Кальций	
Различные формы анемии, значительные нарушения в кроветворении.	Медь	
Снижение функциональной активности щитовидной железы, печени и поджелудочной железы. Развиваются дисбактериоз, аллергозы, возникают дистрофические изменения в мышцах, задержка роста.	Селен	

На ногтях появляются белые пятна (лейконихия). Повышенная утомляемость, снижение сопротивляемости к инфекционным, аллергическим заболеваниям.	Цинк	
Атрофия кожи, сухость, шершавость кожи, появление трещин в уголках рта и трещин на пятках, ломкость и расслаивание ногтей, интенсивное выпадение волос, ломкие и сухие волосы, сухость во рту, частые простудные заболевания. Извращение вкуса: употребление бумаги, мела, песка, земли и др.	Железо	

Анкета 3. «Анкета ребенка, получавшего в качестве альтернативного питания продукты из амаранта»

Пол ребенка М / Ж

Возраст ребенка

Причина безглютеновой диеты (диагноз)

1. Отличалось ли приготовление амарантовой каши от других? Если у Вас возникли ли трудности, то опишите, в чем они заключались?

а) нет

б) да _____

2. Как по 5-ти балльной шкале Вы могли бы оценить вкус приготовленной каши?

- а) из зерна амаранта _____
- б) из амарантовой муки первого сорта _____
- в) из амарантовой крупки _____

3. На Ваш взгляд, какой продукт из зерна амаранта наиболее приемлем для приготовления каши и почему? (нравится консистенция, аромат, вкус, не пригорает, др.)

- а) из зерна амаранта _____
- б) из амарантовой муки первого сорта _____
- в) из амарантовой крупки _____

4. Применялись ли Вами какие-либо вкусовые добавки при приготовлении каши (мед, варенье, ягоды, сухофрукты и др.)? Что на Ваш взгляд лучше всего подходит к амарантовой каше? _____

5. Останутся ли в Вашем повседневном рационе блюда, приготовленные из муки амаранта?

- а) каши (из какой разновидности амарантовой муки) _____
- б) выпеченные дома из муки амаранта _____
- в) выпеченные из готовых смесей для выпечки (на основе амарантовой муки) _____
- г) промышленно произведенные амарантовые кексы, вафельные хлебцы, печенье и др. _____

6. Какой собственный рецепт по приготовлению блюда из амарантовой муки (зерна) Вы могли бы порекомендовать? _____

7. Ваш ребенок кушал амарантовую кашу с удовольствием?

- а) да
- б) нет, были сложности (указать какие и как их преодолевали) _____

8. Вы предпочитаете приобретать готовые к употреблению безглютеновые продукты (печенье, вафли, хлеб и др.) или выпекать их сами?

- а) приобретаю готовые _____
- б) выпекаем сами из муки _____
- в) выпекаем сами из готовых смесей _____

9. Как часто Вы печете что-то безглютеновое дома?

- а) несколько раз в неделю (указать сколько) _____
- б) 1 раз в неделю
- в) 1-2 раза в месяц
- г) _____

10. Какие мучные изделия предпочитает Ваш ребенок?

- а) печенье _____
- б) кексы _____
- в) вафли _____
- г) хлеб _____
- д) другое (указать) _____

11. Как часто (сколько дней в неделю) Ваш ребенок употребляет:

- а) печенье _____
- б) кексы _____
- в) вафли _____
- г) хлеб _____
- д) хрустящие хлебцы _____
- е) другое (указать) _____

12. Какие виды безглютеновой муки Вы покупаете чаще всего (указать примерно сколько килограмм в месяц):

- а) кукурузную _____
- б) рисовую _____
- в) гречневую _____
- г) другую (указать) _____

13. Знаете ли Вы о том, что амарантовая мука разрешена при непереносимости белка традиционных злаковых культур?

а) да _____

б) нет, ничего не знаю об этой культуре и муке _____

в) что-то слышала _____

14. Продукцию каких производителей (торговые марки) Вы регулярно приобретаете?

Производитель продукт	Glutano	Dr. Schär	Bezgluten	Pauzy	Organ	Мак Мастер	Гарнец	Другие (указать)
Мука (рисовая, кукурузная и др.)								
Смесь для выпечки								
Печенье								
Бисквит								
Вафли								
Хлебцы хрустящие								
Мюсли								
Хлеб								
Другое (указать)								

15. Пользуетесь ли Вы хлебопечкой?

а) Да, несколько раз в неделю

б) Да, 1 раз в неделю

в) Очень редко (1 раз в месяц и реже)

г) вообще не пользуюсь

16. Если пользуетесь хлебопечкой, то какую смесь для выпечки используете (если используете просто безглютеновую муку, то приведите, пожалуйста, рецепт)? _____

17. Какие выпеченные изделия (печенье, галеты, вафли) чаще всего употребляет Ваш ребенок:

а) сладкие

б) соленые

в) не сладкие, но и не соленые

18. Любит ли Ваш ребенок кисель? Если «да», то с какими наполнителями (молоко, ваниль, ягоды и т.д.)? _____

19. Готовили ли Вы раньше (до декабря 2013 г.) что-нибудь из амарантовой муки? Если «да», то указать что именно. _____

20. Пронумеруйте в порядке уменьшения значимости (1 – самое важное, 2 – менее значимо и т.д.) на что в первую очередь Вы обращаете внимание при выборе безглютеновых продуктов:

а) торговая марка (производитель) – _____

б) состав (полезность) - _____

в) отсутствие в составе продукта (или минимальное содержание) различных химических добавок, улучшающих вкус, аромат или продлевающих срок хранения продукта) – _____

г) наличие в составе продукта пребиотиков (веществ, улучшающих жизнедеятельность полезных микроорганизмов в кишечнике) – _____

д) красочная упаковка – _____

е) другое (указать) – _____

21. Где Вы приобретаете мучные безглютеновые продукты (смеси для выпечки или выпеченные изделия)?

а) через интернет-магазины (указать) _____

б) через специальные отделы в магазинах (указать) _____

в) в крупных маркетах (указать) _____

22. Если будут промышленно производиться смеси для выпечки (кексов, вафель, печенья) на основе амарантовой муки, то по какой цене за 1 кг Вы готовы приобретать их и какая расфасовка (0,25; 0,5 или 1 кг) наиболее предпочтительна? _____

Антропометрические показатели детей, включенных в исследование, оценены с использованием федеральных перцентильных таблиц и таблиц, рекомендованных ВОЗ. Помимо оценки массо-ростовых показателей, проводилось исследование индекса массы тела детей с целью выявления зависимостей между антропометрическими показателями и состоянием нутритивного статуса, костной минерализации у детей [76].

2.3. Методы лабораторного и инструментального исследования.

Для лабораторной оценки нутритивного статуса использованы показатели, недостаток которых может проявляться у пациентов исследуемой группы в связи с исключением из пищи продуктов из традиционных злаковых культур. Определялось содержание в организме витаминов группы В (В₁, В₂, В₆), микро- и макроэлементов (медь, селен, сывороточное железо, цинк, кальций общий, кальций ионизированный) и показатели костной минерализации (P1NP, Betta Cross Laps, Z-score), показатели крови, характеризующий наличие белково-энергетической недостаточности (альбумин, общий белок, трансферрин, лимфоциты, эритроциты) (таблица 2.2). Значения указанных показателей, расцениваемые как нормативные, приведены в таблице 2.3

Таблица 2.2

Определяемые показатели, лабораторное оборудование и методы,
использованные при выполнении научной работы.

Показатель	Оборудование	Метод определения
Витамины группы В (В ₁ , В ₂ , В ₆)	высоко-эффективный жидкостный хроматограф	высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)
Медь	анализатор Vital Scientific Microlab 300	фотометрический анализ
Селен	атомно-абсорбционный спектрометр	масс-спектрометрия
Цинк	Olympus 400	Колориметрический анализ
P1NP	Elecsys 2010/ Cobas_e411	Электрохемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах, полный автомат
Betta Cross Laps	Cobas 601	Электрохемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах, полный автомат
Кальций, ионизированный кальций	Ерос Blood analyzer	колориметрический фотометрический тест
Альбумин, , Общий белок, Сывороточное железо, трансферрин	Accent 200	колориметрический метод

Таблица 2.3

Нормативные значения, исследуемых лабораторных показателей

Показатель	Нормативные значения	Единицы измерения
Витамин В1	28,0-85,0	Мкг/л
Витамин В2	137,0—370,0	Мкг/л
Витамин В6	8,7-27,2	Мкг/л
Медь	12,6-24,4	Мкг/л
Селен	23,0-190,0	Мкг/л
Цинк	11,1-19,5	Мкг/л
P1NP	До 6 лет: 187,1-806,7; 7-12 лет: 137,3-1213; 13-17 лет: 32,32-1430;	Нг/мл
Betta Cross Laps	До 6 лет: 0,19-1,68; 7-12 лет: 0,11-1,3; 13-17 лет: 0,12-2,03;	Нг/мл
Кальций общий	2,05-2,4	Ммоль/л

Ионизированный кальций	1,12-1,32	Ммоль/л
Гемоглобин	110-140	г/л
Эритроциты	3,5-4,7	*10 ¹² /л
Альбумин	37-55	г/л
Трансферрин	2,0–4,0	г/л
Общий белок	1-4 года: 59- 79; старше 4 лет: 62- 82	г/л
Сывороточное железо	11,6-31,3	Мкмоль/л

Денситометрия была применена у пациентов обеих групп. Детям проводилась денситометрия поясничного отдела позвоночника, при работе был использован денситометр STRATOS dR (Франция), оборудованный программой обследования детей с 4-летнего возраста. В связи с этим детям, не достигшим на момент исследования возраста 4 лет, данное обследование не проводилось. Для оценки состояния костной минерализации использовалась международная референсная база денситометра, однако, для более точной оценки и интерпретации результатов проводился перерасчёт и результаты сравнивались с российской национальной референсной базой в соответствии с ростом и полом [110]. Основным показателем состояния минеральной плотности кости является Z-score, который рассматривается как величина стандартного отклонения фактической плотности кости по отношению к соответствующему средневозрастному показателю. Критерии оценки Z-score представлены на таблице 2.4.

Исследование минеральной плотности кости проводилось методом двухэнергетической денситометрии у 94 детей обеих групп в отделении лучевой диагностики ДКБ ВГМА им. Н.Н. Бурденко (зав. отделением Д.В. Вечеркин).

Таблица 2.4

Критерии оценки результатов денситометрии (согласно критериям РМАПО и ВОЗ)

Z-score	Диагноз	Риск переломов
---------	---------	----------------

От +2,0 до -0,9	Нормальная минеральная плотность костной ткани	Низкий
От -1,0 до -1,99	Остеопения	Умеренный
От -2,0 и меньше без переломов	Остеопороз	Высокий
От -2,0 и меньше с переломами	Тяжёлый остеопороз	Очень высокий

Метод генетического обследования применен у всех детей экспериментальной группы с целью подтверждения диагноза и оценки региональных особенностей распространенности генетических маркеров целиакии. Лабораторно определялись наличие в крови пациентов аллелей генов: HLA-(DQA1*501 DQB1*201) и HLA-(DQA1*301 DQB1*302) методом полимеразой цепной реакции. Выявление генетических маркеров HLA-DQ2 и/или DQ8 у детей с целиакией проводилось в отделении лабораторной диагностики ДКБ ВГМА им. Н.Н. Бурденко (врач-лаборант В.И. Соболева).

При отрицательном результате генетического исследования и после тщательного анализа клинико-анамнестического данных, 7 пациентам, в отношении которых возникало сомнение о наличии у них целиакии, предложено проведение провокационной пробы с глютенем. Она выполнялась в соответствии с рекомендациями российского рабочего протокола диагностики и лечения целиакии 2010 г. Перед её началом и при окончании определялись антитела к тканевой трансглутаминазе Ig A и Ig G, антитела к эндомизину и проводилось морфологическое исследование биоптатов из постбульбарного отдела ДПК.

Все пациенты экспериментальной группы в течение 9-12 месяцев постоянно употребляли продукты из амаранта в качестве дополнительного безглютенового питания. Дети регулярно употребляли в пищу продукты из муки 1 сорта, высокобелковой муки, крупчатки амаранта, а так же из готовых смесей на основе амаранта для вафлей, кексов, хлебцев с различными вкусами. Указанные продукты для выполнения данной работы предоставлялись родителям на безвозмездной основе ООО «Русская олива» -

производителем амарантового зерна. Родители вели специальный дневник, в котором ежедневно указывали вид и количество потребленного амарантового продукта. Детям и их родителям было предложено отметить преимущества нового вида питания.

2.4. Статистический метод исследования.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA–version10» (StatSoftInc.),

BIOSTAT 2009 Professional и надстройки «анализ данных» Microsoft Excel 2010. Подчинение анализируемых показателей закону нормального распределения (Гаусса) определялось с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае если $p > 0,05$, то нулевая гипотеза о нормальности распределения не отклонялась; если $p < 0,05$, то нулевая гипотеза отклонялась и принималась альтернативная гипотеза о том, что выборка не подчиняется нормальному закону (Корнеев, 2011).

В случае нормального распределения признака полученные результаты были представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Качественные показатели выражались в виде относительных и абсолютных чисел. Показатели, которые не подчиняющиеся закону Гаусса, были представлены в виде Me (медиана) и нижнего (lq) и верхнего (uq) квартиля: $Me (lq; uq)$.

Для определения взаимосвязи между параметрами использовалось регрессионное моделирование. Данный подход позволяет не только получить регрессионную прямую для пары параметров, но и найти коэффициент корреляции, явно показывающий наличие взаимосвязи между исследуемыми параметрами. Для данных, не подчиняющихся закону Гаусса, был применен непараметрический коэффициент Спирмена, а для оценки степени различий между исследуемыми группами применялись критерии Манна –Уитни и Уилкоксона.

Критическим уровнем статистической значимости считали значение 0,05. При $p > 0,05$ не отклонялась нулевая гипотеза об отсутствии различий между исследуемыми группами, при $p < 0,05$ – нулевая гипотеза об отсутствии различий между исследуемыми группами отклонялась и принималась альтернативная гипотеза о существовании статистической разницы (Жученко, 2007).

Расчет репрезентативности проводился по формуле $n = \frac{t^2}{K^2}$ (Гланц, 1998), где

n - объем выборки в планируемом исследовании;

t - число сигм, соответствующее показателю вероятности, достаточной в планируемом исследовании;

$K = \frac{\Delta}{s}$ - допустимая неточность в данном эксперименте, выраженная в сигмах; $\Delta = \bar{x} - \hat{x}$ - допустимая неточность в определении генеральной средней по ее выборочной средней.

Для обеспечения надежности полученных результатов с вероятностью 95% в обоих расчетах доверительный коэффициент был взят равный 2 ($t=2$), что считается достаточным для медико-биологических исследований. При этом размер предельной ошибки составил 2%.

Проведен расчет численности выборки, необходимой и достаточной для получения достоверных значений для исследуемой группы:

$$n = \frac{t^2}{K^2}; t=2;$$

$$K = \frac{\Delta}{s}; s = \sqrt{4,253} = 2,05;$$

$$\Delta = \text{median-mean} = 0,4;$$

$$K = \frac{0,4}{2,05} = 0,2;$$

$$n = \frac{4}{0,04} = 25.$$

Для получения репрезентативных данных для исследуемой группы в ходе работы необходимо было обследовать 25 человек. На рисунке 2.2 продемонстрирован подробный анализ возраста пациентов исследуемой группы.

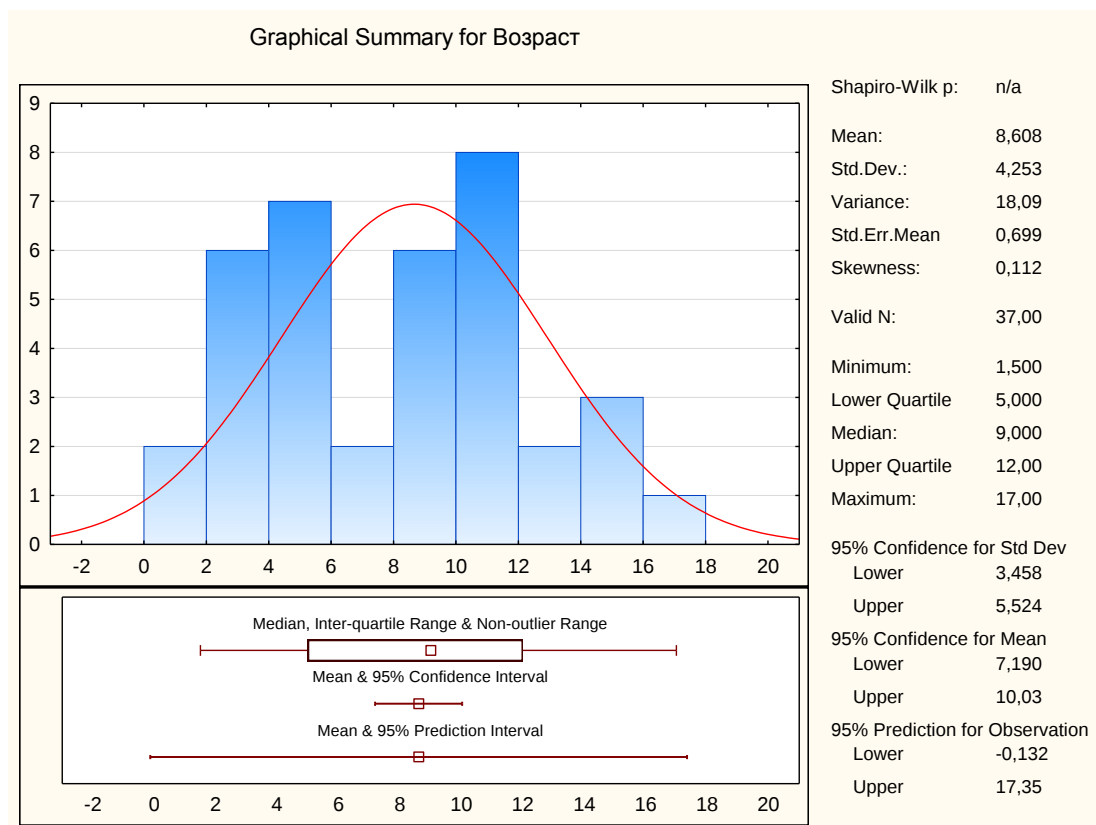


Рисунок 2.2. Возрастная характеристика пациентов исследуемой группы

Проведен расчет численности выборки, необходимой и достаточной для получения достоверных значений для контрольной группы:

$$n = \frac{t^2}{K^2}; t=2;$$

$$K = \frac{\Delta}{s}; s = \sqrt{4,129} = 2,04;$$

$$\Delta = \text{median-mean} = 1,02;$$

$$K = \frac{1,02}{2,04} = 0,5;$$

$$n = \frac{4}{0,25} = 16.$$

Для получения репрезентативных данных для контрольной группы в ходе работы необходимо было обследовать 16 человек. Подробный анализ возраста пациентов контрольной группы представлен на рисунке 2.3.

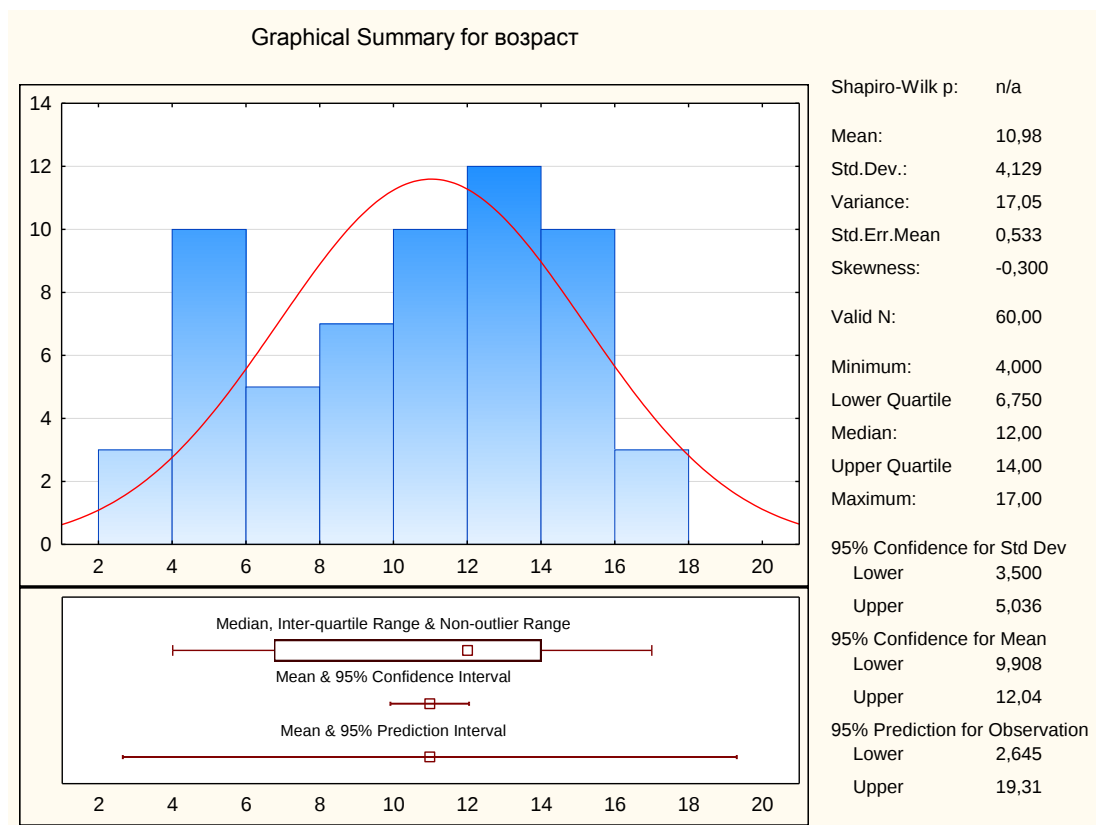


Рисунок 2.3. Возрастная характеристика пациентов контрольной группы

ГЛАВА 3

**СОСТОЯНИЕ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С
НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ГЛЮТЕНА****3.1 Оценка физического развития детей**

Наиболее важной характеристикой нутритивного статуса является анализ антропометрических данных. При оценке физического развития детей, длительно соблюдающих БГД, выявлено, что нарушение роста имел каждый десятый больной - 10,8% (4 чел.), при этом чаще у 8,1% (3 чел.) отмечался высокий рост (>97 перцентиля), низкий (<3 перцентиля) был всего у одного пациента (2,7%). Пограничные значения роста имели место у 24,3% детей (9 чел.): сниженный рост (3-10 перц. ряды) выявлен у 6 детей (16,2%), повышенный (90-97 перц. ряды) у 3 обследуемых, что соответствует 8,1%. Нормальный рост (10-90 перц. ряды) имели подавляющее большинство детей и подростков 64,9% (24 чел.). Таким образом, у детей, находящихся на длительной БГД, не выявлено различий в росте по сравнению в целом с детской популяцией, что отражает эффективность соблюдения диетотерапии.

Нарушения физического развития диагностированы при оценке массы тела в зависимости от роста. Низкая масса тела (<3 перцентильного ряда) имела у 10,8% (4 чел.), при этом дефицит веса составлял от 17,4% до 19,2%. Пониженная масса (3-10 перц. ряды) определялась у 21,6% (8 чел.), у 13,5% детей (5 чел.) масса тела была ниже средних значений (в интервале 10-25 перц. рядов). Нормальные показатели массы тела по отношению к росту (25-75 перц. ряды) выявлялись у 43,2% детей (16 чел.). Промежутку от 75 до 90 перцентильных рядов соответствовала масса тела 8,1% детей (3 чел.), выше 97 – у 1 подростка (2,7%), у которого избыток массы тела составил 69,4%. Таким образом, практически у каждого третьего-четвертого ребёнка на длительной БГД (32,4%) имелось снижение массы тела. У детей с оценкой массы тела ниже 3 перцентиля отмечено снижение трансферрина.

После проведения анализа распределения по федеральным перцентильным таблицам ИМТ в зависимости от возраста были получены следующие данные: низкий показатель (<3 перцентилья) имели 27% (10 чел.), пониженный (3-10 ряды) – 10,8% (n=4), нормальный – 59,5% (22 чел.), и высокий (>97 перцентилья) у 1 подростка с ожирением (2,7 %) (таблица 3.1).

Таблица 3.1

Физическое развитие детей, длительно соблюдающих БГД при оценке по федеральным стандартам

Оцениваемый критерий Перцентильный ряд	Показатель роста в зависимости от возраста		Значение массы тела в зависимости от роста		Показатель ИМТ в зависимости от возраста	
	п	%	п	%	п	%
<3 перцентилья	1	2,7	4	10,8	10	27
3-10 перц. ряды	6	16,2	8	21,6	4	10,8
10-90 перц. ряды	24	64,9	24	64,9	22	59,5
90-97 перц. ряды	3	8,1	-	-	-	-
>97 перцентилья	3	8,1	1	2,7	1	2,7

Проверка гипотезы на принадлежность к нормальному распределению (критерий Шапиро-Уилка) оцениваемых в таблице критериев дала следующий результат:

- Центильное распределение роста: Shapiro-Wilk W=,94487, p=,06599
- Центильное распределение веса: Shapiro-Wilk W=,94067, p=,04844
- Центильное распределение ИМТ Shapiro-Wilk W=,73971, p=,00000.

Результаты оценки физического развития нормально распределены относительно ИМТ и веса, показатели роста близки к нормальному распределению.

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют, что, несмотря на длительное многолетнее соблюдение безглютеновой диеты, она в недостаточной мере корректирует состояние питания - нарушение пищевого статуса выявляется у каждого третьего больного. Это нарушение проявляется главным образом в умеренном снижении массы тела, только у 10,8% детей выявлена белково-энергетическая недостаточность 1 степени. В этой связи, возникает вопрос о приверженности пациентов к строгому соблюдению диетотерапии. Из 14 детей со снижением массы тела плохая приверженность к диете выявлена почти у половины пациентов - 42,9% (6 чел.).

Для более детальной диагностики состояния физического развития у обследуемых детей использована система оценки по стандартизированным параметрам, предлагаемых ВОЗ.

При оценке роста в зависимости от возраста по стандартам ВОЗ у большей части детей 59,5% (22 чел.) показатель соответствовал интервалу от 15 до 85 перцентильного ряда. У 10,8% исследуемых (4 чел.) <3 перцентеля, у 13,5% детей (5 чел.) показатель роста находился в 3-15 перц. рядах, а у 16,2% (6 чел.) соответствовал 85-97 рядам.

При проведении анализа показателей ИМТ в зависимости от возраста установлено, что каждый второй ребенок 51,4% (19 чел.) имел нормальный индекс массы. По критериям ВОЗ избыточную массу тела (85-97 перцентили) имел 1 подросток (2,7%), ожирение (>97 перцентилья) 2,7 % (1 чел.), у 16,2% детей (6 чел.), показатель ИМТ был <3 перцентилья, а у 10 исследуемых (27%) находился в интервале между 3-15 рядами (таблица 3.2).

Таблица 3.2

Физическое развитие детей, длительно соблюдающих БГД при оценке по стандартам ВОЗ

Оцениваемый критерий	Показатель роста в зависимости от возраста		Показатель ИМТ в зависимости от возраста	
	n	%	n	%
<3 перцентиль	4	10,8	6	16,2
3-15 перц. ряды	5	13,5	10	27
15-85 перц. ряды	22	59,5	19	51,4
85-97 перц. ряды	6	16,2	1	2,7
>97 перцентиль	-	-	1	2,7

Проверка гипотезы на принадлежность к нормальному распределению (критерий Шапиро-Уилка) оцениваемых в таблице критериев дала следующий результат:

- Центильное распределение роста: Shapiro-Wilk $W=,90249$, $p=,00346$
- Центильное распределение ИМТ: Shapiro-Wilk $W=,88608$, $p=,00124$

При оценке по критериям ВОЗ, так же получены результаты о нормальном распределении показателей.

После анализа физического развития по федеральным стандартам и по стандартизированным показателям ВОЗ можно сделать заключение о том, что различие в диагностических шкалах не существенно изменяет картину оценки физического развития, коэффициент корреляции для показателей роста $r=0,83$; для ИМТ $r=0,7$. Для более точного сравнения необходимо приведение федеральных перцентильных коридоров к мировым значениям (рисунки 3.1, 3.2., 3.3.).

Полученные данные свидетельствуют, что отклонения в нутритивном статусе у больных связаны не только с самой БГД, но и с более тонкими обменными нарушениями в организме, возникновению которых способствуют нарушения в соблюдении диетотерапии.

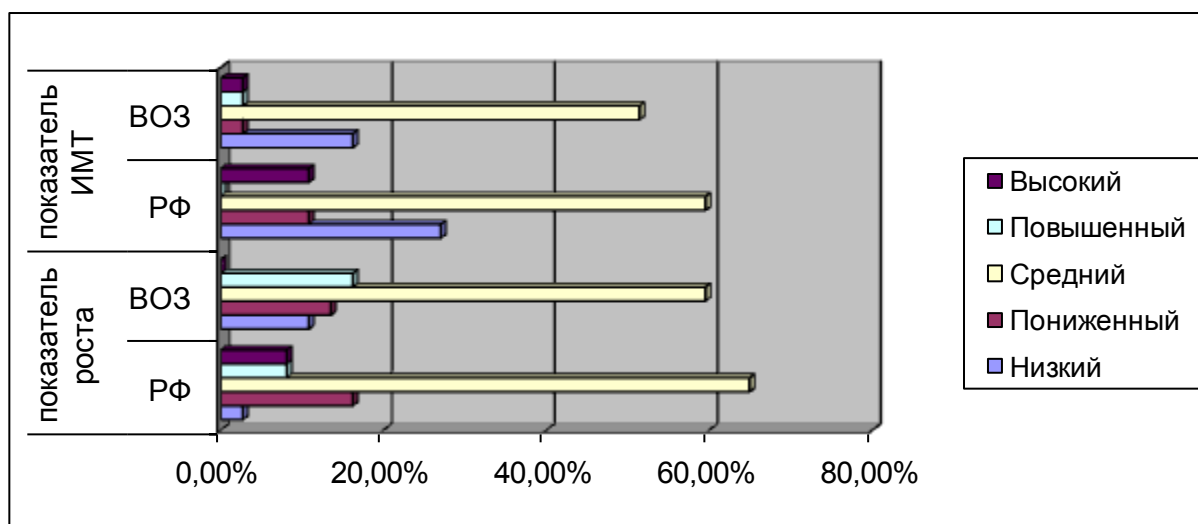


Рисунок 3.1. Сравнительный анализ оценки показателей физического развития по российским и международным перцентильным таблицам

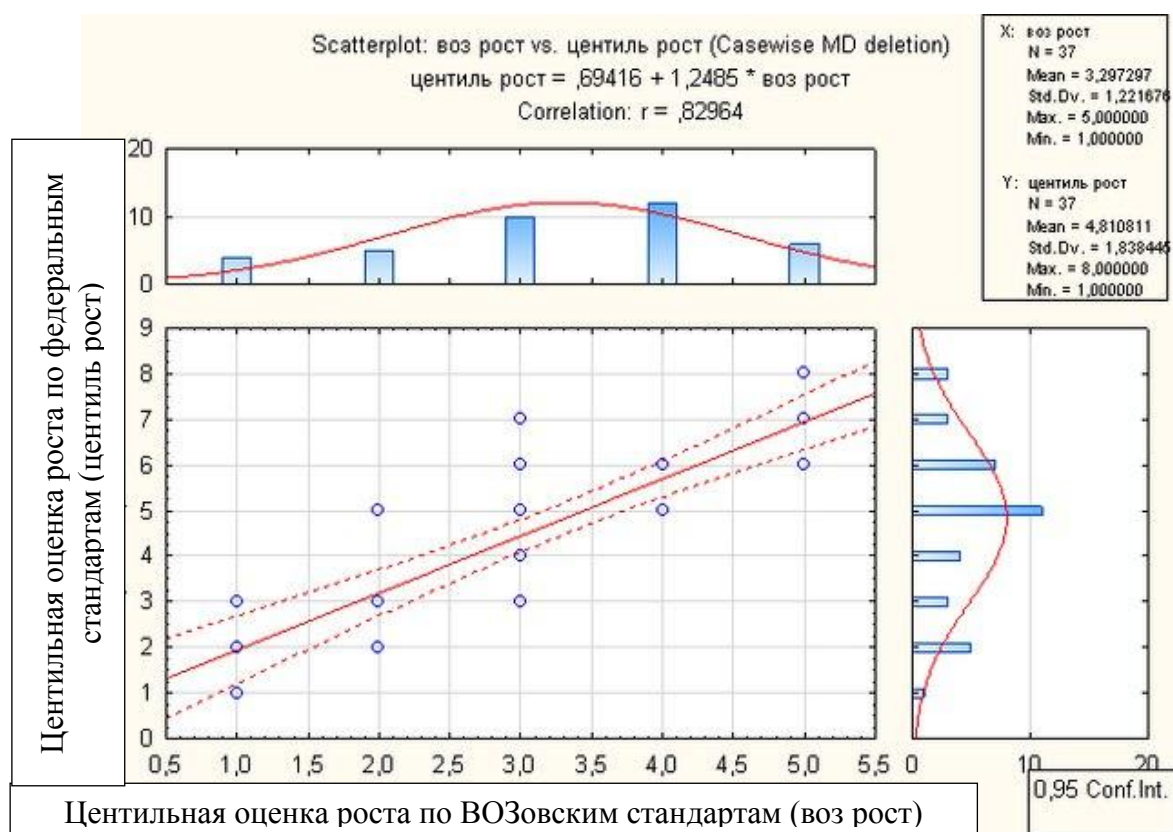


Рисунок 3.2. Регрессионная модель показателей роста по федеральным и ВОЗовским перцентильным таблицам ($r=0,82$)

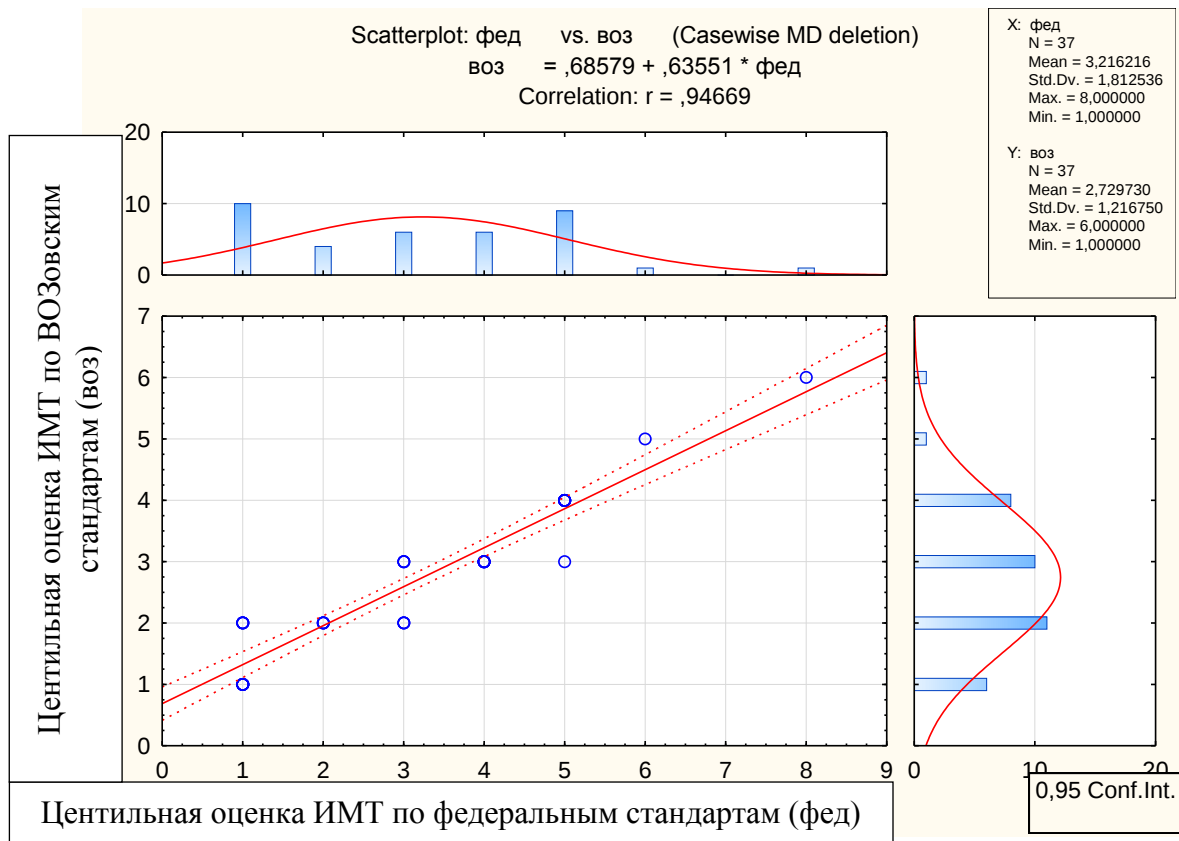


Рисунок 3.3. Регрессионная модель показателей ИМТ по федеральным и ВОЗовским перцентильным таблицам ($r=0,94$)

3.2 Результаты лабораторного обследования и скринингового анкетирования родителей

Для оценки состояния нутритивного статуса из показателей общего анализа крови, выбраны данные о содержании эритроцитов и гемоглобина в крови. У всех детей, принимавших участие в исследовании, уровень эритроцитов был в пределах допустимых значений. Снижение гемоглобина ниже нормы отмечалось у 2 детей (5,4%), при этом абсолютные значения были 91 и 103 г/л, что соответствует анемии 1 степени. Критериями оценки в биохимическом анализе крови послужили значения сывороточного железа, альбумина и общего белка. Дефицит железа в крови выявлен у 13,5% детей (5 чел.), сниженные показатели встречались во всех возрастных группах. Среди дошкольников недостаток железа имели 6,7% детей (1 чел.), младших школьников – 18,75% (3 чел.), старших школьников 16,7% подростков (1 чел.), что свидетельствует о том, что дефицит железа чаще наблюдается у

детей школьного возраста. С увеличением возраста достоверно снижается уровень железа крови ($r=-0,17$) (Рисунок 3.4.).

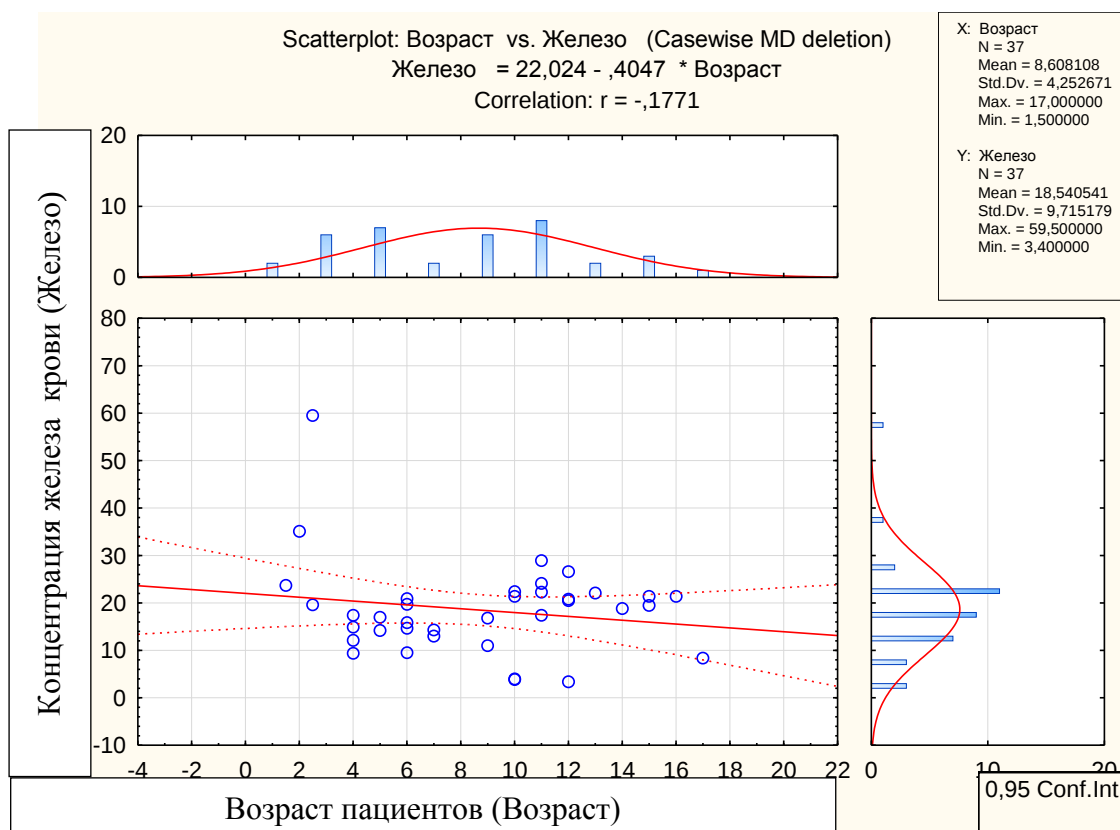


Рисунок 3.4. Регрессионная модель показателей железа и возраста пациентов.

Приводим частотные таблицы значений железа сыворотки крови, которые отражают распределение показателя от числа пациентов с данной концентрацией среди детей исследуемой группы.

Таблица 3.3.

Частотная таблица распределения показателей железа

Frequency table: Железо (Лист4 in tseliakia_1)

	Count	Cumulative - Count	Percent	Cumulative - Percent
3,4000000000	1	1	2,702703	2,7027
3,9000000000	1	2	2,702703	5,4054
4	1	3	2,702703	8,1081
8,4000000000	1	4	2,702703	10,8108
9,4000000000	1	5	2,702703	13,5135
9,5000000000	1	6	2,702703	16,2162
11	1	7	2,702703	18,9189
12,1000000000	1	8	2,702703	21,6216

13	1	9	2,702703	24,3243
14,200000000	1	10	2,702703	27,0270
14,300000000	1	11	2,702703	29,7297
14,700000000	1	12	2,702703	32,4324
14,900000000	1	13	2,702703	35,1351
15,900000000	1	14	2,702703	37,8378
16,800000000	1	15	2,702703	40,5405
17	1	16	2,702703	43,2432
17,400000000	2	18	5,405405	48,6486
18,800000000	1	19	2,702703	51,3514
19,500000000	1	20	2,702703	54,0541
19,600000000	1	21	2,702703	56,7568
19,700000000	1	22	2,702703	59,4595
20,500000000	1	23	2,702703	62,1622
20,800000000	1	24	2,702703	64,8649
20,900000000	1	25	2,702703	67,5676
21,400000000	3	28	8,108108	75,6757
22,100000000	1	29	2,702703	78,3784
22,300000000	1	30	2,702703	81,0811
22,400000000	1	31	2,702703	83,7838
23,700000000	1	32	2,702703	86,4865
24,100000000	1	33	2,702703	89,1892
26,600000000	1	34	2,702703	91,8919
28,900000000	1	35	2,702703	94,5946
35,100000000	1	36	2,702703	97,2973
59,500000000	1	37	2,702703	100,0000
Missing	0	37	0,000000	100,0000

После оценки показателей железа и гемоглобина установлено, что 2 ребенка (5,4%) имели железодефицитную анемию 1 степени, остальные 3 ребенка (8,1%) – латентный дефицит железа. Полученные данные свидетельствуют о хорошей тенденции потребления продуктов питания, богатых железом, и усвоении его детьми, соблюдающими длительную БГД. Недостатка содержания в крови альбумина и общего белка у детей не выявлено.

Важнейшей характеристикой нутритивного статуса является обеспеченность организма витаминами и в этой связи особый интерес

представляло исследование содержания витаминов группы В, главным источником которых являются традиционные злаки, которые исключаются при БГД. При проведении исследования с целью выявления дефицита в крови витаминов группы В было установлено, что из всех детей, включенных в исследование, дефицита витаминов В₁ и В₂ не наблюдалось ни у одного ребенка. Недостаток витамина В₆ имели 5 человек (13,5%). Гиповитаминоз В₆ выявлялся с одинаковой частотой во всех возрастных группах: у детей 1-6 лет 13,3% (2 чел.), в 7–12 лет 12,5% (2 чел.), в 13-17 лет у 1 подростка -16,7%, что наглядно продемонстрировано в частотной таблице для данного признака (Таблица 3.4). Однако наблюдается общая тенденция снижения частоты гиповитамина В₆ с возрастом ($r = -0,22$) (Рисунок 3.5.).

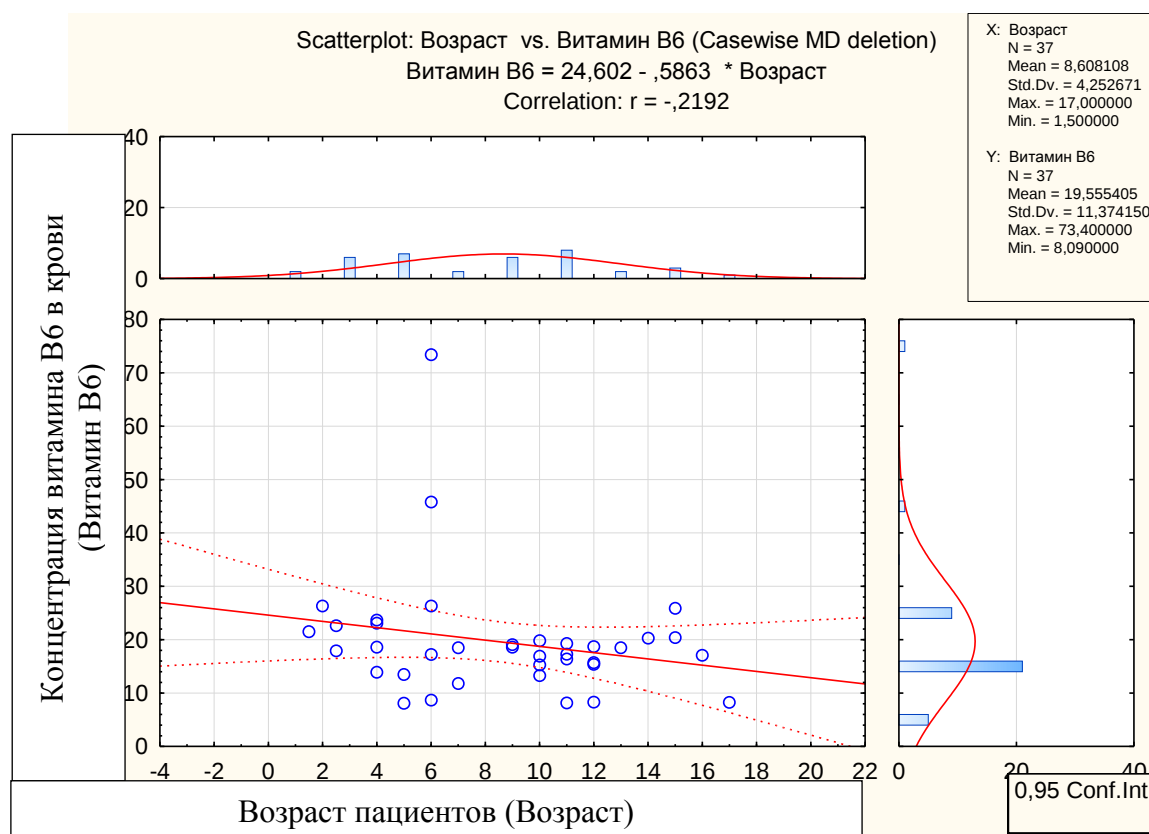


Рисунок 3.5. Регрессионная модель показателей витамина В₆ и возраста пациентов.

Таблица 3.4.

Таблица частотного распределения показателя витамина В₆

Frequency table: Витамин B6 (Лист4 in tseliakia_1)

	Count	Cumulative - Count	Percent	Cumulative - Percent
8,0900000000	1	1	2,702703	2,7027
8,1200000000	1	2	2,702703	5,4054
8,2700000000	1	3	2,702703	8,1081
8,3100000000	1	4	2,702703	10,8108
8,6700000000	1	5	2,702703	13,5135
11,8000000000	1	6	2,702703	16,2162
13,2800000000	1	7	2,702703	18,9189
13,4900000000	1	8	2,702703	21,6216
13,9000000000	1	9	2,702703	24,3243
15,3000000000	1	10	2,702703	27,0270
15,4000000000	1	11	2,702703	29,7297
15,7000000000	1	12	2,702703	32,4324
16,4000000000	1	13	2,702703	35,1351
16,9000000000	1	14	2,702703	37,8378
17,1000000000	1	15	2,702703	40,5405
17,2300000000	1	16	2,702703	43,2432
17,3000000000	1	17	2,702703	45,9459
17,9000000000	1	18	2,702703	48,6486
18,5000000000	2	20	5,405405	54,0541
18,5900000000	1	21	2,702703	56,7568
18,6000000000	1	22	2,702703	59,4595
18,7300000000	1	23	2,702703	62,1622
19,1000000000	1	24	2,702703	64,8649
19,3000000000	1	25	2,702703	67,5676
19,8000000000	1	26	2,702703	70,2703
20,3000000000	1	27	2,702703	72,9730
20,4000000000	1	28	2,702703	75,6757
21,5000000000	1	29	2,702703	78,3784
22,6000000000	1	30	2,702703	81,0811
23,1000000000	1	31	2,702703	83,7838
23,7000000000	1	32	2,702703	86,4865
25,8700000000	1	33	2,702703	89,1892
26,3000000000	2	35	5,405405	94,5946
45,8000000000	1	36	2,702703	97,2973
73,4000000000	1	37	2,702703	100,0000
Missing	0	37	0,000000	100,0000

Компенсация содержания данных элементов при отсутствии в рационе традиционных злаков, вероятно, происходит за счет достаточного употребления других продуктов питания с витаминами группы В, а так же хорошей приверженностью к соблюдению диеты, что препятствует возникновению синдрома мальабсорбции. Среди детей, у которых было выявлено снижение содержания витамина В₆, был проведен дальнейший анализ крови с целью определения отклонений в содержании витамина В₅, при этом не удалось выявить нарушений в концентрации данного витамина. Таким образом, установлено, что гиповитаминоз В₆ не связан с дефицитом фолиевой кислоты.

Среди микроэлементов в крови детей определялись значения ионизированного кальция, селена, меди, цинка. Снижение показателя физиологически активного ионизированного кальция наблюдалось у 37,8% человек (14 чел.) во всех возрастных группах. При этом следует отметить, что частота увеличивалась с возрастом: из 15 детей в возрасте 1-6 лет у 20% (3 чел.), среди 16 младших школьников 7-12 лет у 43,75% (7 чел.) и из 6 подростков 13-17 лет - 66,6% (4 чел.). Отметим, что наблюдается неравномерное распределение концентрации кальция в крови (Таблица 3.5). Выявлены достоверные различия в частоте гипокальциемии между возрастными группами. При этом наблюдается значимое снижение содержания кальция с возрастом ($r=-0,4$) (Рисунок 3.6).

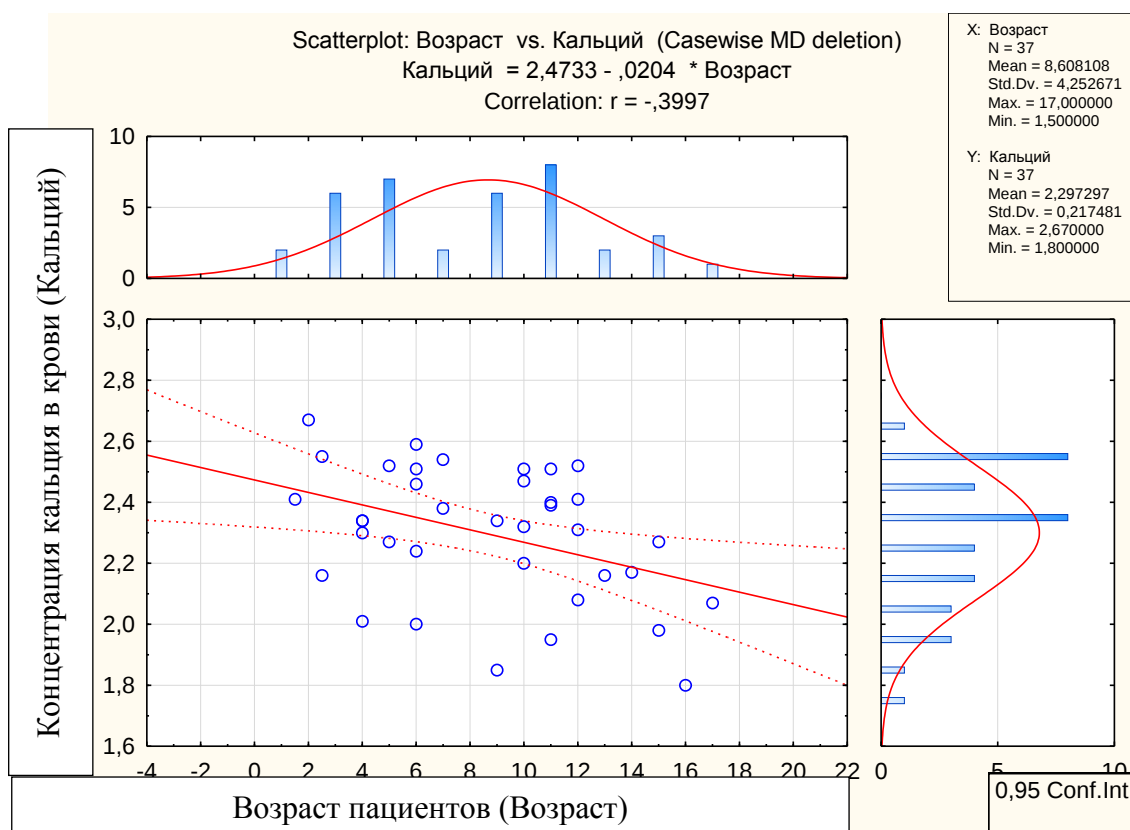


Рисунок 3.6. Регрессионная модель показателей кальция и возраста пациентов

Таблица 3.5.

Частотная таблица распределения кальция крови

Frequency table: Кальций (Лист4 in tseliakia_1)

	Count	Cumulative - Count	Percent	Cumulative - Percent
1,8000000000	1	1	2,702703	2,7027
1,8500000000	1	2	2,702703	5,4054
1,9500000000	1	3	2,702703	8,1081
1,9800000000	1	4	2,702703	10,8108
2	1	5	2,702703	13,5135
2,0100000000	1	6	2,702703	16,2162
2,0700000000	1	7	2,702703	18,9189
2,0800000000	1	8	2,702703	21,6216
2,1600000000	2	10	5,405405	27,0270
2,1700000000	1	11	2,702703	29,7297
2,2000000000	1	12	2,702703	32,4324
2,2400000000	1	13	2,702703	35,1351
2,2700000000	2	15	5,405405	40,5405
2,3000000000	1	16	2,702703	43,2432

2,3100000000	1	17	2,702703	45,9459
2,3200000000	1	18	2,702703	48,6486
2,3400000000	3	21	8,108108	56,7568
2,3800000000	1	22	2,702703	59,4595
2,3900000000	1	23	2,702703	62,1622
2,4000000000	1	24	2,702703	64,8649
2,4100000000	2	26	5,405405	70,2703
2,4600000000	1	27	2,702703	72,9730
2,4700000000	1	28	2,702703	75,6757
2,5100000000	3	31	8,108108	83,7838
2,5200000000	2	33	5,405405	89,1892
2,5400000000	1	34	2,702703	91,8919
2,5500000000	1	35	2,702703	94,5946
2,5900000000	1	36	2,702703	97,2973
2,6700000000	1	37	2,702703	100,0000
Missing	0	37	0,000000	100,0000

Причиной такого явления может служить более строгое соблюдение в дошкольном возрасте детьми БГД, которое обеспечивается строгим контролем со стороны родителей, снижением физической нагрузки у подростков, меньшим употреблением молочных продуктов. Дефицита селена в крови не выявлено ни у одного из пациентов, при этом у детей из группы дошкольников показатель был от 103 мкг/л и выше.

При исследовании обеспеченности медью выявлено, что подавляющее большинство детей - 92% (34 чел.) имеют нормальные показатели в крови. Снижение уровня меди при норме 0,85 – 1,80 мкг/г имели 3 детей. Девочка 12 лет (концентрация меди в крови: 0,77 мкг/г), с тяжелой формой рецидивирующего атопического дерматита, в этой связи имеющей существенные ограничения в питании по обоим заболеваниям, что, возможно, повлияло на обеспеченность организма медью, а также два мальчика-подростка (концентрация меди в крови: 0,81 мкг/г у каждого) с низким физическим развитием. Клинических проявлений и изменений в общем анализе крови, характерных для дефицита меди, у пациентов не обнаружено.

Снижение концентрации цинка в крови диагностировано у 16,2% (6 чел.) и у 1 ребенка определялся избыток микроэлемента (2,7%). У детей младшего школьного возраста (16 чел.), 18,75% имеют недостаточный уровень цинка, а у подростков (6 чел.) 16,6% детей (1 чел.). В целом наблюдается равномерное распределение в возрастных группах детей, имеющих дефицит цинка. Полученные данные не расходятся с мировыми и отражают тенденцию недостаточного потребления или усвоения микроэлемента.

Таким образом, в целом наблюдается удовлетворительная обеспеченность нутриентами у подавляющего большинства пациентов. Это обусловлено, в первую очередь, соблюдением и характером БГД, а так же, вероятно, применением родителями витаминно-минеральных комплексов. Их постоянное использование имело место у 83,7% (31 чел.) от 1 до 3 курсов в год. Энтеральные смеси для коррекции нутритивного статуса регулярно употребляли 3 ребенка (8,1%). Это несомненно значительно увеличивает затраты родителей на терапию, при этом употребление витаминно-минеральных комплексов и энтеральных смесей происходит «вслепую», т.е. при отсутствии индивидуальной коррекции необходимых нутриентов.

Для определения эффективности скрининга для выявления нарушений в состоянии нутритивного статуса проведено анкетирование родителей. Специальная анкета разработана на основании литературных данных, вопросы которой касались наличия у детей клинических проявлений недостатка выше указанных нутриентов при соблюдении БГД. В результате все опрошенные родители (37 чел.) указали на наличие у их ребенка клинических проявлений дефицита различных нутриентов. Положительно на вопросы анкеты, касающиеся выявления дефицита витаминов группы В, ответили большинство родителей. Так жалобы на диспепсию отмечают 20 человек (54%), неприятные ощущение в правом подреберье, конъюнктивиты, стоматиты и снижение памяти по 12 опрошенных (32,4%), головные боли и повышение артериального давления - 12 человек (32,4%). Таким образом,

установлено, что при отсутствии недостатка витаминов, родители отмечают клинические проявления дефицита. Возникновение жалоб в таком случае связано с другими патогенетическими состояниями у ребенка, имеющими сходные клинические проявления с гиповитаминозом В₁ и В₂. Так же, вероятно, это можно связать со склонностью родителей к преувеличению тяжести состояния здоровья ребенка, тревожностью в связи с нарушением роста и развития детей, озабоченностью недостатком в питании, сопутствующими соблюдению диетотерапии. При лабораторной диагностике содержания витамина В₆ в крови детей было обнаружено, что его недостаток имеют 5 человек (14,3%). При ряде воспалительных заболеваний, в организме возрастает потребность в пиридоксине, поэтому, возможно, имеется взаимосвязь между снижением уровня в крови витамина В₆ и его повышенным потреблением, нежели с недостаточным потреблением продуктов – источников данного витамина. Жалобы на снижение роста, кариес, предъявлялись, по итогам анкетирования, у 14 детей (37,8%), что может свидетельствовать о недостатке кальция в организме, нарушении формирования костей, которое может отразиться при проведении денситометрии, выявлении биохимических маркеров костеобразования. В данном случае количественные данные о наличии гипокальциемии при проведении клинического исследования крови идентичны таковым по итогам анкетирования родителей. Нарушение роста, сниженная функциональная активность щитовидной железы, характерные для дефицита селена, у своих детей отметили 11 родителей (29,7%), хотя лабораторного подтверждения этому не нашлось. Жалобы родителей, скорее всего, связаны с возникновением других дефицитных состояний у детей, таких как дефицит цинка, витамина D, меди или кальция. Признаки дефицита железа, по мнению родителей, наблюдаются у 45,9% детей (17 чел.), при проведении лабораторного исследования крови не нашло подтверждения столь высокое значение частоты дефицита железа у детей. Появление лейконихий, быстрая утомляемость наблюдается у 14 (36,8%), что может быть следствием

дефицита цинка. Признаки дефицита меди у детей родители не отмечали (Рисунок 3.7).

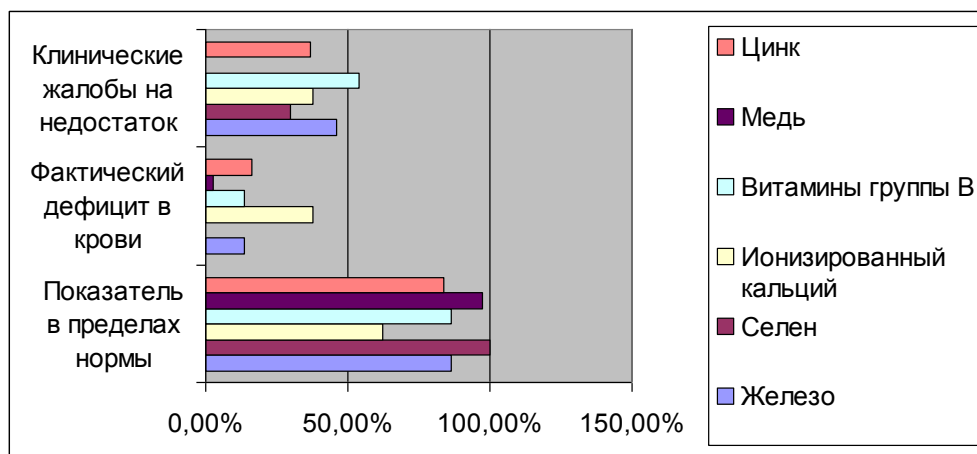


Рис.3.7 Сравнительный анализ клинических жалоб на дефицитные состояния и результатов лабораторного определения нутриентов у детей на длительной БГД

Состояние минеральной плотности костной ткани (по данным денситометрии)

Среди детей, соблюдающих длительную безглютеновую диету, денситометрия выполнена 32 пациентам, которые на момент исследования достигли 4-х летнего возраста. В данной группе детей 18,75% имели снижение МПКТ. На рисунке 3.8 представлено распределение значений Z-Score в различных возрастных группах.

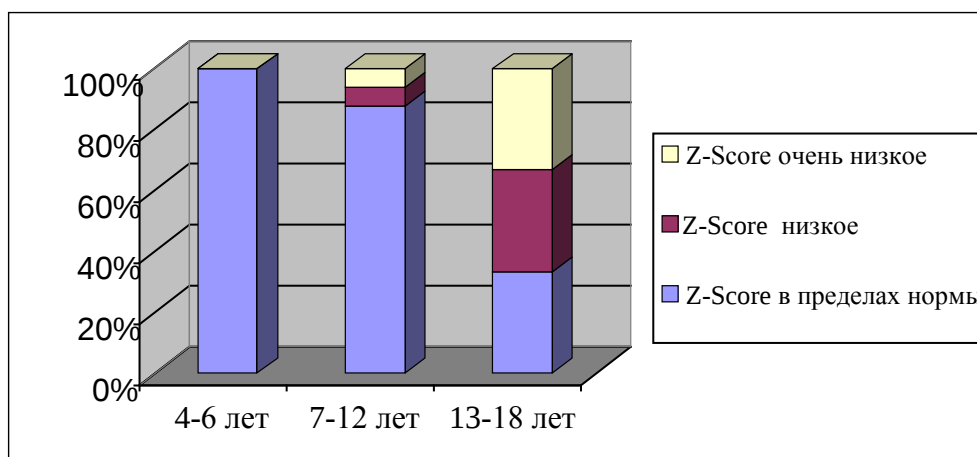


Рис.3.8. Состояние МПКТ у детей и подростков с непереносимостью
глютена

У детей дошкольного возраста (10 чел.) не выявлено снижения МПКТ, что можно объяснить меньшим стажем заболевания и строгим контролем родителей за соблюдением БГД, это в свою очередь предупреждает развитие синдрома мальабсорбции. Среди детей младшего школьного возраста ($n = 16$) у 12,5% (2 чел.) выявлены нарушения МПКТ. Один ребенок с атипичной формой целиакии имел низкую МПКТ (Z-Score -3,1), что связано с поздней диагностикой (только в 12 лет) и соответственно поздним началом БГД - за 6 месяцев до денситометрии. Ещё у одного ребенка наблюдалось снижение костной минерализации относительно возрастной нормы (Z-Score – 1,6), который признал свои частые погрешности в диетотерапии. В целом, у детей 7-12 лет Me Z-Score составила 0,1 (Табл. 3.6), что не отличалось от показателя в группе условно здоровых детей.

Из старших школьников (6 чел.) у 2-х подростков (33,3%) с хорошей приверженностью к соблюдению БГД, выявлены показатели Z-Score, соответствующие норме. Снижение МПКТ (Z-Score от -1 до -2,0) диагностировано у 2 детей (33,3%), при этом один из них периодически нарушал диетотерапию. Низкая МПКТ диагностирована у 2 пациентов (33,3%) и оба указали, что БГД соблюдают не достаточно строго, часто допускают употребление глютенсодержащих продуктов (Рисунок 3.8). Стоит отметить, что физическое развитие этих подростков было низким. Переломов в анамнезе у детей не было. Отмечается тенденция зависимости снижения МПКТ от приверженности к соблюдению диеты: дети, строго соблюдающие диетотерапию, не имели нарушения костной минерализации. Поздняя постановка диагноза в равной степени, как и погрешности в БГД, приводит к снижению МПКТ у детей с непереносимостью глютена. Полученные данные подтверждают необходимость более строгого контроля за соблюдением диетотерапии, особенно в подростковом возрасте, что будет способствовать нормализации МПКТ.

Коэффициент корреляции составил $r=-0,78$, что отражает наличие более сильной зависимости Z-Score от возраста в исследуемой группе (Рисунок 3.9).

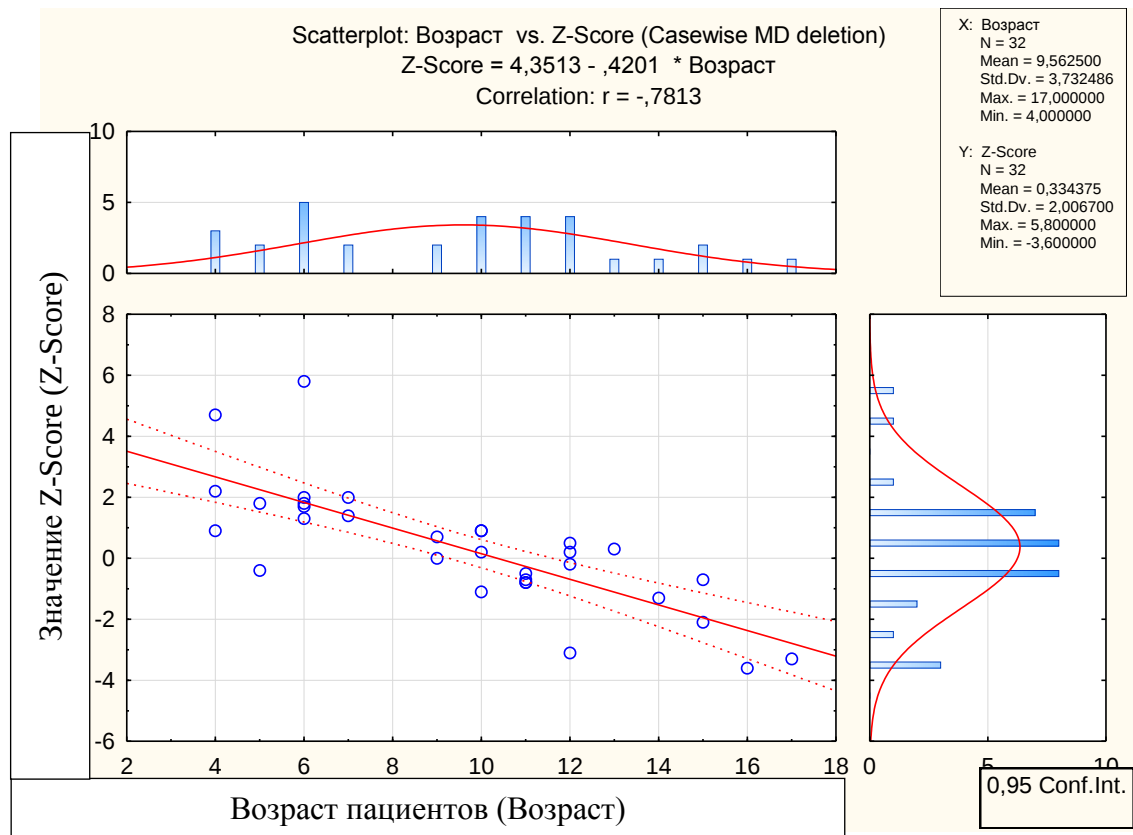


Рисунок 3.9. Регрессионная модель показателя Z-Score и возраста пациентов в исследуемой группе

Особый интерес представляло сравнение МПКТ у детей на длительной безглютеновой диете со здоровыми детьми. Для этого сформирована контрольная группа. В качестве группы контроля было обследовано 60 детей, не имеющих гастроэнтерологической, аутоиммунной или аллергической патологии (условно здоровые дети). Критериями включения в группу (условно здоровых) были: 1) отсутствие нарушений роста; 2) отсутствие переломов в анамнезе, гастроэнтерологических, эндокринных, аутоиммунных заболеваний; 3) согласие на проведение денситометрии. По возрасту, пациенты 1 группы распределились следующим образом: 4-6 лет - 15 человек, 7-12 лет – 20 детей, 13-18 лет - 25 человек.

Перед проведением денситометрии проведен анализ физического развития условно здоровых детей контрольной группы. При использовании

российских нормативов рост больных соответствовал 10-25 перцентильям у 8,3% (5 чел.), 25-50 - у 16,7 % (10 чел.), 50-75 – у 33,3% (20 чел.), 75-90 – у 26,7 % (16 чел.), 90-97 – у 15% (9 чел.). При оценке по критериям ВОЗ роста в зависимости от возраста установлено, что рост всех детей соответствовал интервалу от 15 до 85 перцентилей, что соответствует средним показателям. Таким образом, патологии роста в контрольной группе выявлено не было. Показатель ИМТ согласно российским стандартам соответствовал 3-10 перцентильям у 5% (3 чел.), 10-25 – у 16,7% (10 чел.), 25-50 – у 23,3% (14 чел.), 50-75 – у 28,4% (17 чел.), 75-90 – у 23,3% (14 чел.), 90-97 – у 3,3% (2 чел.), т.е. патологических отклонений показателя ИМТ у детей не доказано. При оценке по ВОЗовским критериям у 81,7% детей (49 чел.) показатели индекса массы тела соответствовали 15-85 перцентильям, у 10 детей (16,7%) показатель находился в коридоре между 85-97 перцентильными рядами, а у 1 ребенка (1,7%) ИМТ находился ниже 3 перцентильного ряда. Существенных различий в интерпретации показателей физического развития не выявлено у обследованных детей при использовании международных и российских критериев.

Оценка результатов денситометрии у пациентов контрольной группы выявила снижение МПКТ у 25% (15 чел.). Следует отметить, что они весьма неравномерно распределились по возрастным группам.

У всех детей дошкольного возраста показатель костной минерализации соответствовал возрастной норме, а Z-Score в данной возрастной группе был в пределах от -0,2 до 3,6 (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Показатели Z-Score у условно здоровых детей и больных,
соблюдающих БГД в различных возрастных группах

	Дошколь- ники (4-6 лет)	Младшие школьни- ки (7-12 лет)	Старшие школьни- ки (13-18 лет)

Условно здоровые дети	Медиана Z-Score	2,7	0,5	-0,7*
	Min и Max значение Z-Score	-0,2; 3,6	-2,0; 1,6	-3,1; 1,4
Дети, соблюдающие БГД	Медиана Z-Score	1,9	0,1	-1,7*
	Min и Max значение Z-Score	-0,4; 5,8	-3,1; 1,4	-3,6; 0,3

Примечание. * – $p < 0,05$

Отсутствие нарушений МПКТ у детей 4-6 лет, вероятно, связано с большей двигательной активностью, отсутствием скрытой сопутствующей патологии, более полноценным и регулярным питанием и строгим контролем родителей за ним, частым применением в этом возрасте витаминно-минеральных добавок, что в свою очередь приводит к достаточной обеспеченности факторами, влияющими на минерализацию костной ткани. Среди младших школьников (7-12 лет) МПКТ ниже возрастной нормы выявлена у 25,0% (5 чел.), какие-либо жалобы и анамнестические данные, указывающие на патологию костной системы у них отсутствовали. Показатели Z-Score варьировали от -2,3 до 1,6 (таблица 3.6). Среди детей старшего школьного возраста лишь 60,0% подростков (15 чел.) имели показатель Z-Score в пределах нормы, у 36,0% (9 чел.) он соответствовал снижению, а у 4% (1 чел.) низкой минеральной плотности (Рисунок 3.10). В этой возрастной подгруппе были максимально выражены колебания Z-Score - от -3,1 до 1,4 (Таблица 3.6). Коэффициент корреляции зависимости от возраста составил $r = -0,69$, что подтверждает гипотезу достоверного снижения Z-Score с возрастом (Рисунок 3.11). Высокий процент снижения МПКТ в подростковом возрасте возможно связан с десинхронией роста и минерализации костной ткани из-за скачка роста или с действием внешних факторов, влияющих на минерализацию кости: дефицитом кальция, других микроэлементов, витамина D в рационе питания, малоподвижном образе

жизни из-за смены подвижных игр на гаджеты, компьютерной и интернет – зависимости, развитием латентных гастроэнтерологических заболеваний. Указанные факторы являются важным фактором, способствующим достижению пиковой костной массы у подростков.

При анализе взаимосвязи показателя Z-Score с индексом массы тела у детей контрольной группы со средним физическим развитием была выявлена обратная корреляционная зависимость (коэффициент Спирмена $-0,32$, $p=0,045$): с увеличением индекса массы тела имеется тенденция к снижению Z-Score.

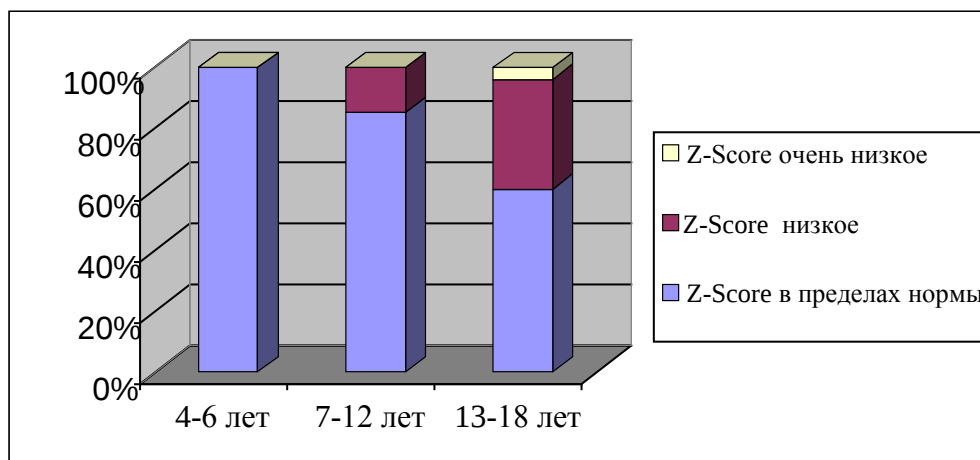


Рис.3.10. Состояние МПКТ у здоровых детей и подростков

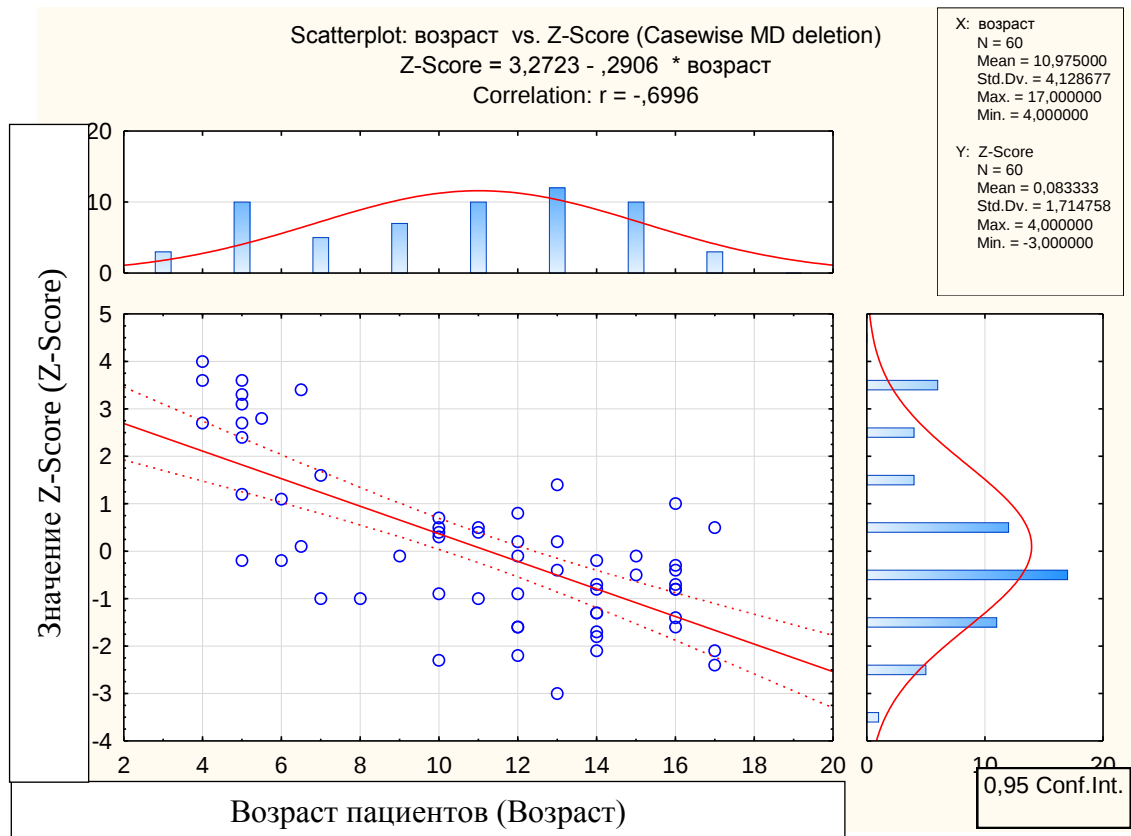


Рисунок 3.11. Регрессионная модель показателей Z-Score и возраста
 пациентов контрольной группы

У детей с непереносимостью глютена корреляционная зависимость МПКТ от возраста сильнее, чем у условно здоровых детей в трех возрастных категориях ($r = -0,78$ и $r = -0,69$ соответственно). При сравнении показателей денситометрии у здоровых детей и детей с непереносимостью глютена выявлено, что дошкольники и подавляющее большинство младших школьников в равной степени не имеют нарушений МПКТ, а в группе подростков, соблюдающих БГД, существенно возрастает доля детей имеющих снижение МПКТ (Рис 3.12).

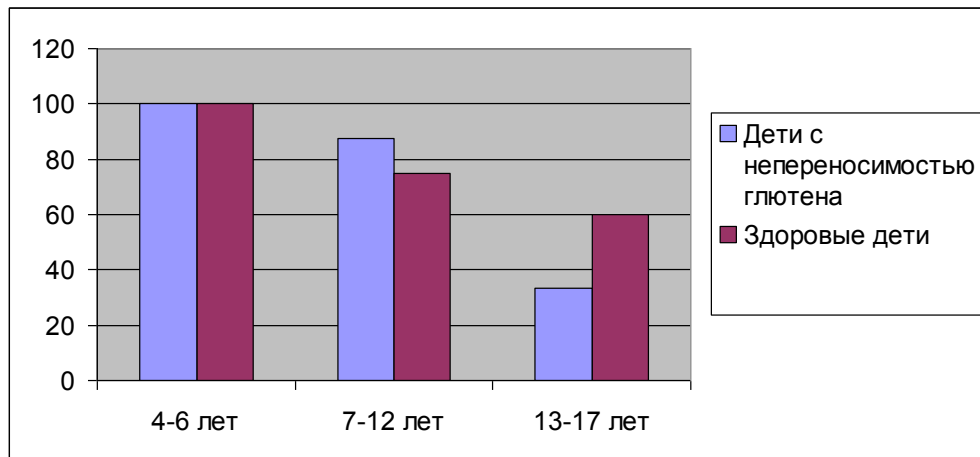


Рис. 3.12. Частота нормальных значений Z-Score в исследуемых группах

С целью исключения вероятности ошибки при оценке результатов денситометрии на аппарате, в котором заложены нормативные значения международной базы данных МПКТ, проведён анализ показателей согласно национальной базе данных со стандартизированным показателем BMD пациента по росту и полу российской популяции детей. В связи с тем, что на денситометре расчёт показателей МПКТ проводится по L_1 - L_4 , а отечественная референсная база разработана для L_2 - L_4 , проведён перерасчёт содержания минерала в кости на 1 кв. см сканируемой поверхности ($г/см^2$) (BMD), а потом уже полученное значение сравнивали с нормативным для роста ребёнка. Это согласование между международной и российской базами имеет большое практическое значение, т.к. от выбора количества оцениваемых позвонков зависит точность полученных результатов. Значение BMD изменяется при включении L_1 в расчет, главными факторами искажения результата при этом является анатомическая вариабельность L_1 и наличие рёбер возле L_1 .

При сравнительном анализе значений BMD у детей со сниженными показателями МПКТ согласно международной базе денситометра и отечественной референсной базе не обнаружено существенных различий в трактовке состояния МПКТ. Оценка показателей денситометра у детей с низким ростом по российской референсной базе так же не выявила изменений в интерпретации состояния костной минерализации. Примеры

сравнения по двум базам данных МПКТ с различными значениями Z-score приведены в таблице 3.7. Достоверных различий показателя МПКТ по гендерному признаку ни в одной из групп не выявлено

Таблица 3.7

Образец сравнительного анализа МПКТ по международной и отечественной референсным базам

BMD по L ₁ -L ₄ при денситометрии (г/см ²)	Z-Score по результатам денситометрии	BMD по L ₂ -L ₄ рассчитанное (г/см ²)	Пол / Рост (см)/ возраст (г) пациента	Норма BMD по L ₂ -L ₄ для роста по российской референсной базе (г/см ²)	Интервал отклонения BMD по российской референсной базе
0,579	-3,6	0,600	М/158/16	0,848	< -2 SD
0,821	-1,4	0,852	Д/164/16	1,028	-1 SD-(-2SD)
0,662	-3,3	0,663	М/170/17	0,951	< -2 SD
0,874	-0,7	0,881	Д/150/15	0,875	< +1 SD
0,450	-3,1	0,468	Д/137/12	0,757	< -2 SD
0,664	-1,3	0,651	М/161/14	0,872	< -2 SD

3.4 Биохимические маркеры костного метаболизма.

В педиатрической практике не существует четких нормативов показателей P1NP и Betta-Cross-Laps, отражающих процесс роста и ремоделирования костной ткани. Поэтому для достоверной оценки значений этих показателей в исследуемой группе обследованы 60 пациентов - условно здоровых детей от 4 до 17 лет, которые составили контрольную группу. В неё включены дети, у которых имелось: 1) нормальное значение минеральной плотности кости по результатам денситометрии и 2) отсутствие нарушений физического развития. Таким образом, 45 человек контрольной

группы отобраны для выявления нормативных показателей P1NP и Betta Cross Laps.

У 45 детей контрольной группы, не имеющих клинических и денситометрических признаков снижения минеральной плотности костной ткани, в каждой возрастной подгруппе были определены минимальные и максимальные значения P1NP и betta-cross-laps. Они послужили референсным интервалом для сравнения исследуемой группы пациентов с непереносимостью глютена. Так для P1NP нормативное значение составило (Рисунки 3.13, 3.14, 3.15):

- в возрасте до 6 лет: 187,1-806,7 Нг/мл;
- в 7-12 лет: 137,3-1213 Нг/мл;
- в 13-17 лет: 32,32-1430 Нг/мл.

Для betta-cross-laps референсный интервал у детей составил (Рисунки 3.16, 3.17, 3.18):

- до 6 лет: 0,19-1,68 Нг/мл;
- 7-12 лет: 0,11-1,3 Нг/мл;
- 13-17 лет: 0,12-2,03 Нг/мл

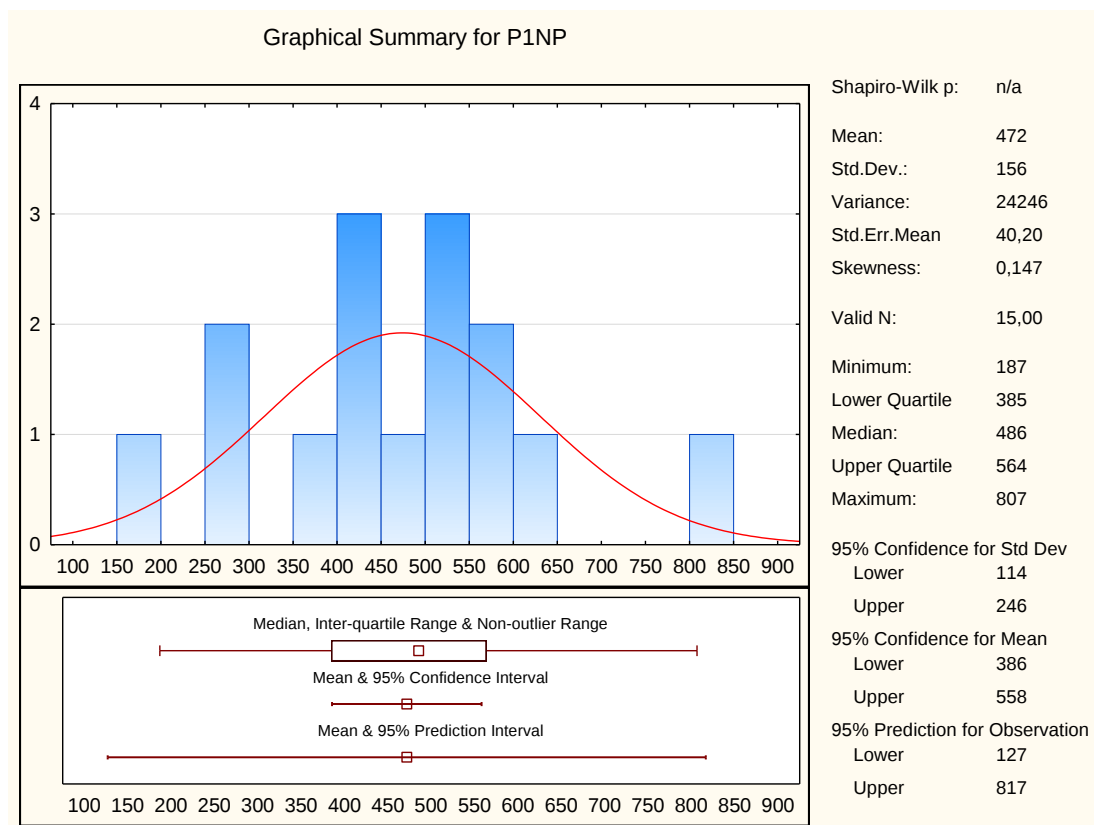


Рисунок 3.13. Распределение показателей P1NP в подгруппе детей до 6 лет
контрольной группы

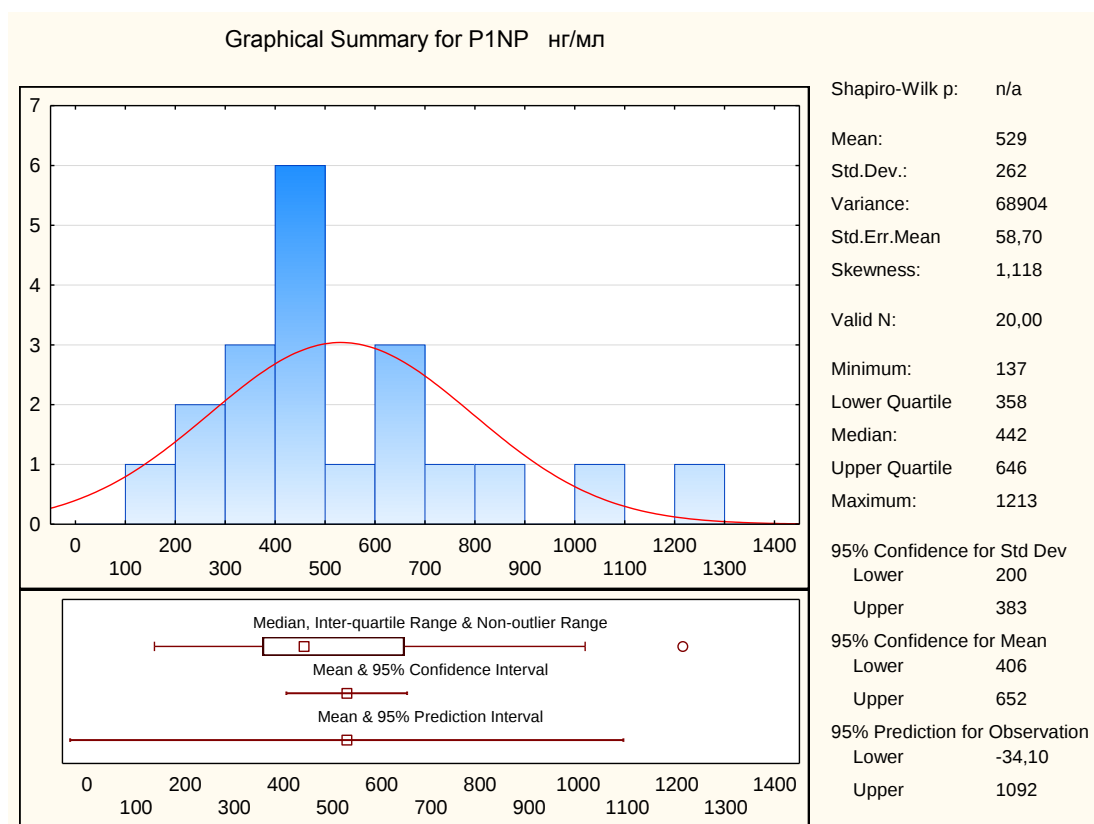


Рисунок 3.14. Распределение показателей P1NP в подгруппе детей 7-12 лет
контрольной группы

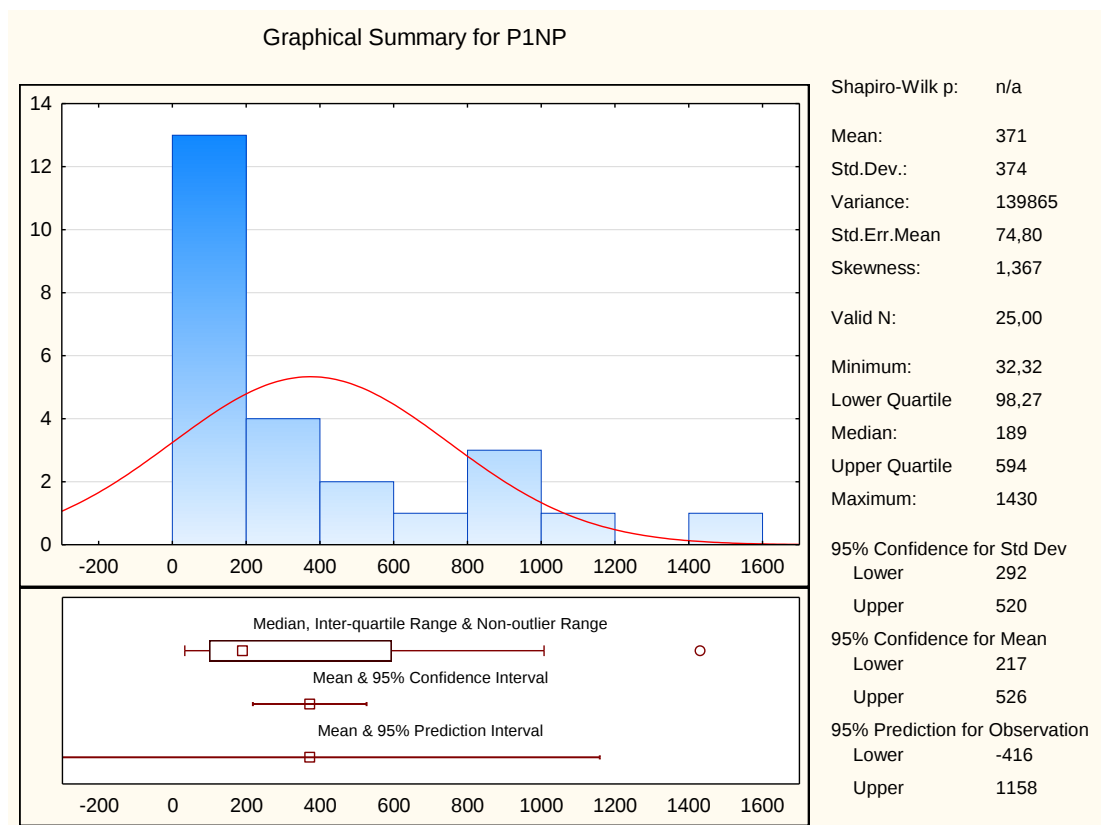


Рисунок 3.15. Распределение показателей P1NP в подгруппе детей 13-17 лет
контрольной группы

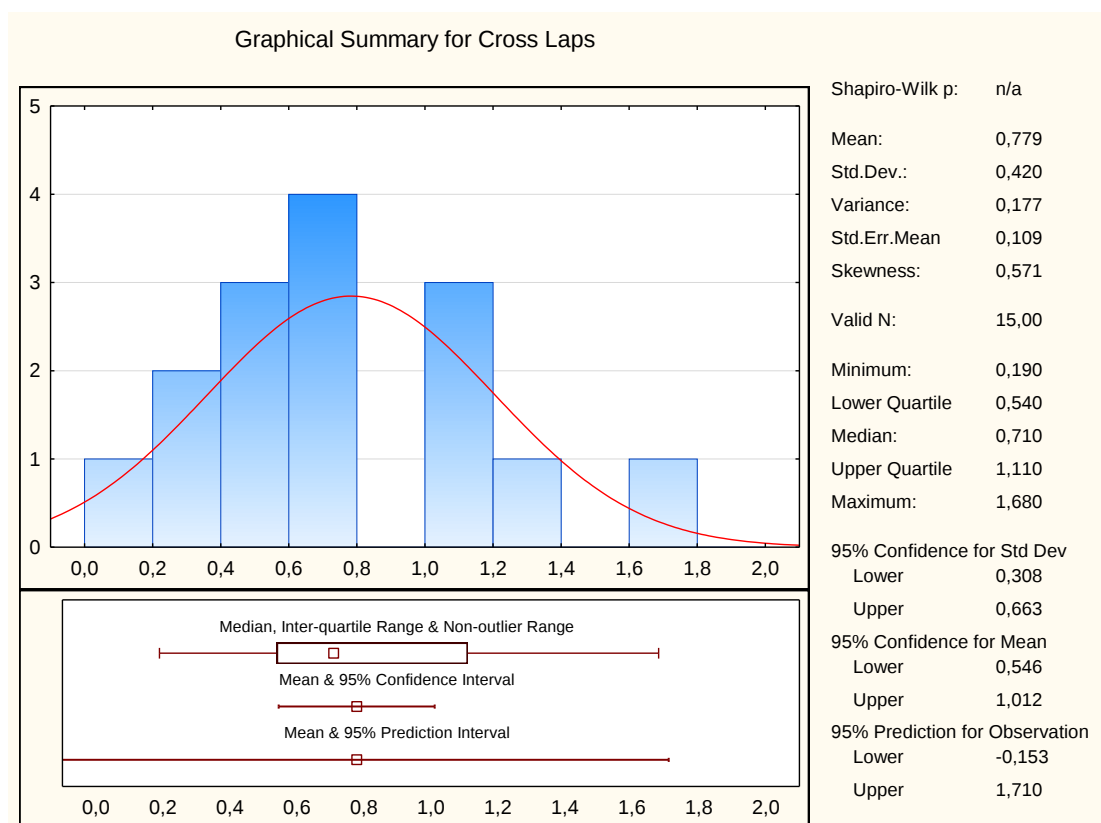


Рисунок 3.16. Распределение показателей BCL в подгруппе детей до 6 лет
контрольной группы

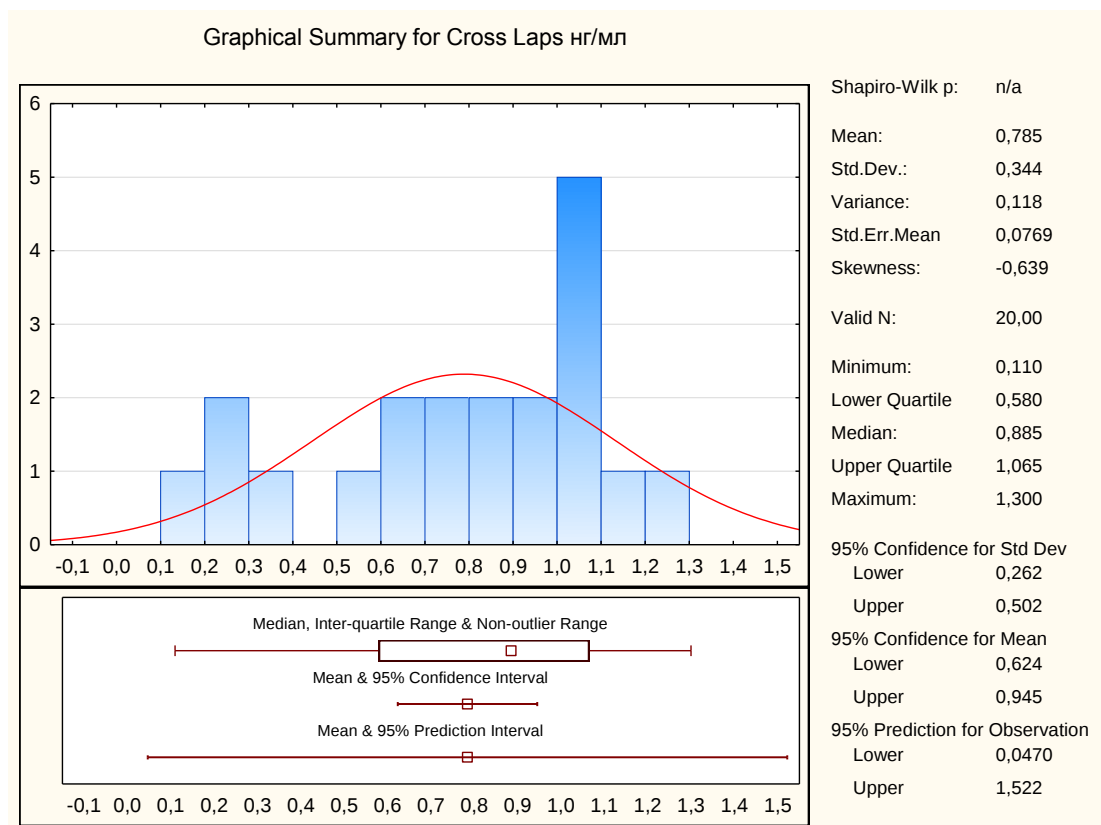


Рисунок 3.17. Распределение показателей BCL в подгруппе детей 7-12 лет
контрольной группы

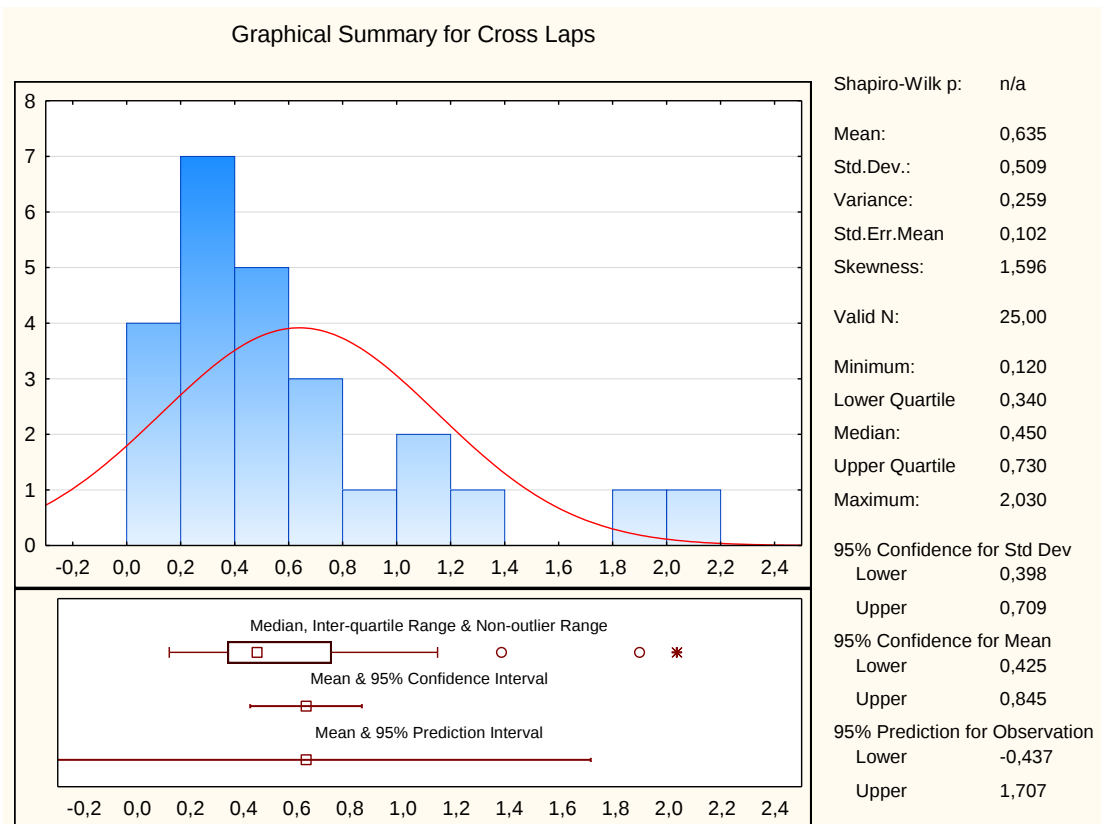


Рисунок 3.18. Распределение показателей BCL в подгруппе детей 13-17 лет
контрольной группы

При оценке лабораторных параметров костной минерализации у детей исследуемой группы до начала регулярного употребления в пищу амарантовой муки определено, что среди дошкольников с непереносимостью глютена не наблюдалось снижения P1NP, а у 3 из них (20 %) данный параметр выше нормы. При этом 40% детей (6 чел.) до 6 лет имеют снижение betta-cross-laps. Только 2 ребенка имеют повышение P1NP при сниженном betta-cross-laps, что свидетельствует об активном росте костной ткани, у остальных 4 детей со сниженным маркером резорбции костной ткани можно говорить о нарушении процесса роста. У 75% младших школьников (12 чел.) маркер формирования костного матрикса был в пределах возрастной нормы, у 18,75% детей (3 чел.) имелось повышенное значение betta-cross-laps, что может свидетельствовать о наличии остеопенических процессов, а 1 ребенок (6,25%) имел снижение показателя что, вероятно, связано со снижением роста. В группе подростков (6 чел.) так же у всех исследуемых отмечались нормальные значения P1NP и снижение betta-cross-laps у 16,7 % (1 чел.) детей (рис.3.19, 3.20).

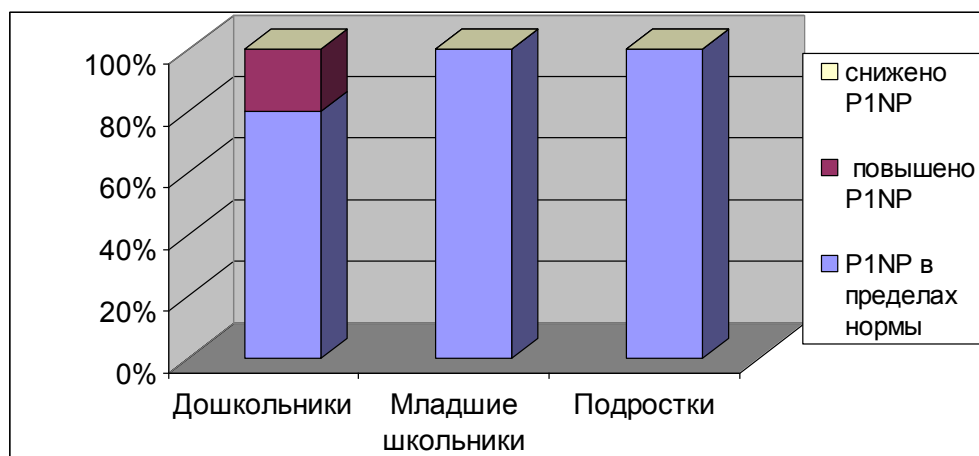


Рисунок 3.19. Возрастные особенности распределения маркера формирования костного матрикса (P1NP) у детей на длительной БГД

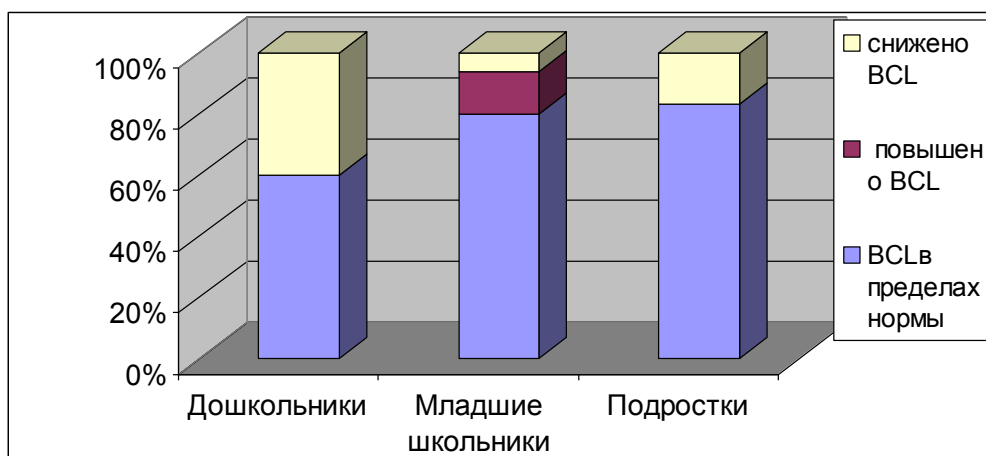


Рисунок 3.20. Возрастные особенности распределение маркера костной резорбции у детей на длительной БГД

Сравнительный анализ биохимических маркеров костной минерализации у условно здоровых детей и больных, соблюдающих БГД, в возрастном аспекте представлен в таблице 3.8. Следует отметить, что показатели формирования костного матрикса у детей с непереносимостью глютена выше таковых у условно здоровых детей, однако средний показатель BCL у подростков, соблюдающих длительную БГД, вдвое выше, чем у здоровых подростков, что свидетельствует о значимых процессах резорбции у детей с непереносимостью глютена в возрасте 13-18 лет.

Таблица 3.8

Биохимические маркеры костной минерализации у условно здоровых детей и больных на БГД в различных возрастных группах

		Дошколь ники (до 6 лет)	Младшие школьники (7-12 лет)	Старшие школьники (13-18 лет)
Условно	Медиана P1NP (Нг/мл)	486	442	189
	Min и Max значение P1NP	187,1;806,7	137,3; 1213	32,32; 1430

здоровые дети	(Нг/мл)			
	Медиана BCL (Нг/мл)	0,71	0,89	0,45
	Min и Max значение BCL (Нг/мл)	0,19; 1,68	0,11; 1,3	0,12; 2,03
Дети, соблюдающ ие БГД	Медиана P1NP (Нг/мл)	623,5	595,7	393,5
	Min и Max значение P1NP (Нг/мл)	310,8; 1022	312,8;1004,4	154; 548,2
	Медиана BCL (Нг/мл)	0,6	0,64	0,89
	Min и Max значение BCL (Нг/мл)	0,08; 1,39	0,092; 1,72	0,1; 1,31

ГЛАВА 4

ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВИДОВ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ГЛЮТЕНА

Среди детей с ранее установленным диагнозом целиакия генетические маркёры этого заболевания выявлены у 67,6% (25 чел.), при этом патологическая аллель DQ2 обнаружена у 51,4% (19 чел.), DQ8 – у 16,2% (6 чел.) обследованных (рис. 4.1). Полученные результаты соответствуют общей и известной тенденции наличия у большинства больных детей патологических аллелей HLA-системы с преобладанием аллели DQ2.

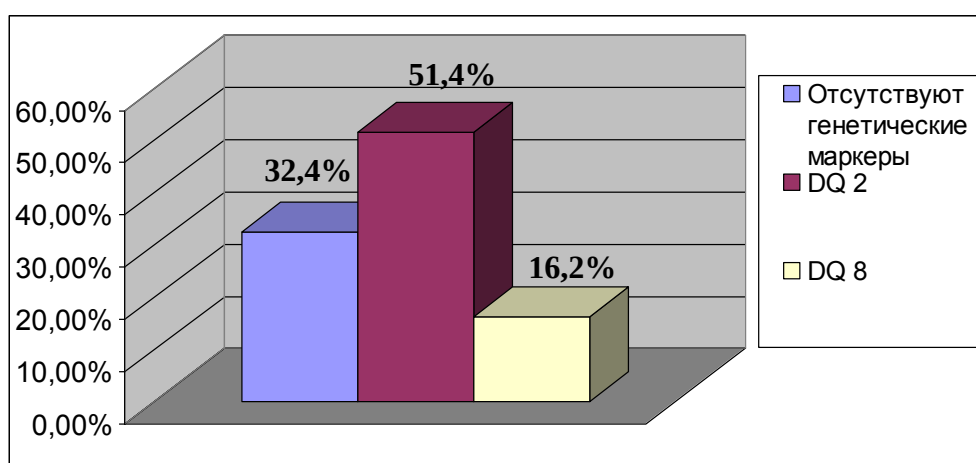


Рис.4.1. Результаты генетического типирования у детей с непереносимостью глютена в Воронежской области

Типичная форма целиакии имела у 89,5% (n=17) при наличии DQ2 и у 83,3% (5 чел.) при DQ8. Среди типичных форм преобладала симптоматика диарейного синдрома (16 чел.), реже наблюдались запоры (n=6). Атипичная форма была у 10,5% (2 чел.) больных с DQ2 и у 16,7% (1 чел.) с DQ8, проявлялась тотальной алопецией (1 чел.), железодефицитной анемией (1 чел.), кожными высыпаниями (1 чел.) (Рис 4.2). Полученные данные отражают отсутствие четкой зависимости между конкретным геном предрасположенности к целиакии и её клинической формой (коэффициент Спирмена 0,216, p=0,146).

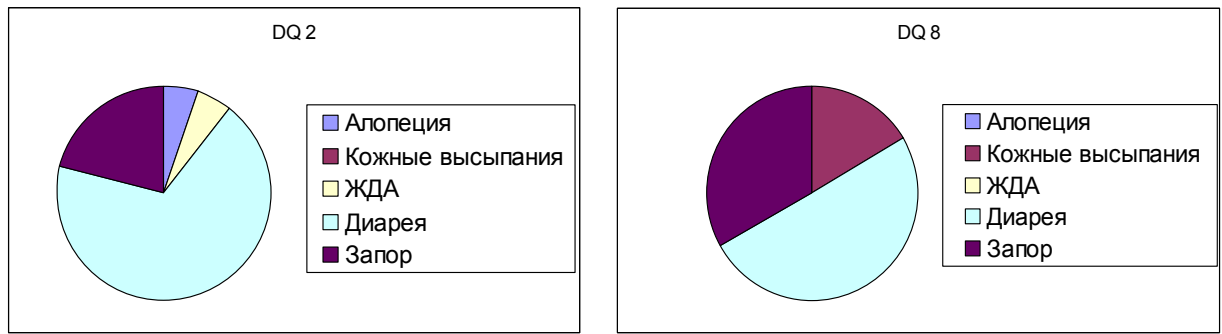


Рис. 4.2 Клинические проявления целиакии при наличии различных патологических аллелей

По итогам проведенного генетического исследования выявлено, что 32,4% (12 чел.) не имели гаплотипов HLA- DQ2/ DQ8 (рис. 4.1), что предоставляет повод усомниться в правомерности диагноза целиакии у этих детей и они стали кандидатами на проведение провокационной пробы. У 7 детей в течение 6-8 месяцев была выполнена глютенная провокация. Ни у одного из них не отмечалось ухудшения состояния здоровья, возобновления клинической симптоматики, а уровень антител к тканевой трансглутаминазе Ig A, G и антител к эндомизину оставался в пределах нормы. Важно отметить, что при морфологическом исследовании биоптатов картина воспаления слизистой оболочки сохранялась без отрицательной динамики, а атрофии ворсин и углубления крипт при многомесячной провокации глютенном не выявлено ни у одного пациента. При дополнительном обследовании у одного из этих детей обнаружены специфические Ig E к белкам ржи и пшеницы, ему было рекомендовано исключить из рациона эти злаки. Ребенок не соблюдает строгую безглютеновую диету, при этом клинической симптоматики не наблюдается. Таким образом, отрицательные результаты генетического типирования и провокационной пробы позволили исключить целиакию у 7 детей. Имеющиеся на момент постановки диагноза симптомы, вероятно, были связаны с нецелиакийной неаллергической непереносимостью глютена у 6 детей, которая купировалась при строгом соблюдении безглютеновой диеты и у 1 пациента с аллергией на белок злаков.

У 1 ребенка от проведения пробы временно воздержались из-за возрастных ограничений (на момент проведения генетического обследования его возраст был 2,5 года). У 2 детей родители отказались от глютенной провокации по причине опасений, что проба усугубит течение сопутствующей патологии (рецидивирующего атопического дерматита (1 чел.), сахарного диабета I типа (1 чел.)), а также возможным ухудшением в состоянии здоровья и психологическими срывами ребенка, которые уже привыкли соблюдать безглютеновую диету с грудного возраста (2 чел.) (Рис. 4.3). Подобные опасения родителей, несмотря на весьма значимые полученные отрицательные результаты генетического обследования, позволяющие сомневаться в наличии целиакии у их детей, можно объяснить состоянием стресса в связи с заболеванием ребенка и необходимостью регулярной психологической поддержки. По словам родителей, они планируют ее проведение по мере взросления детей.

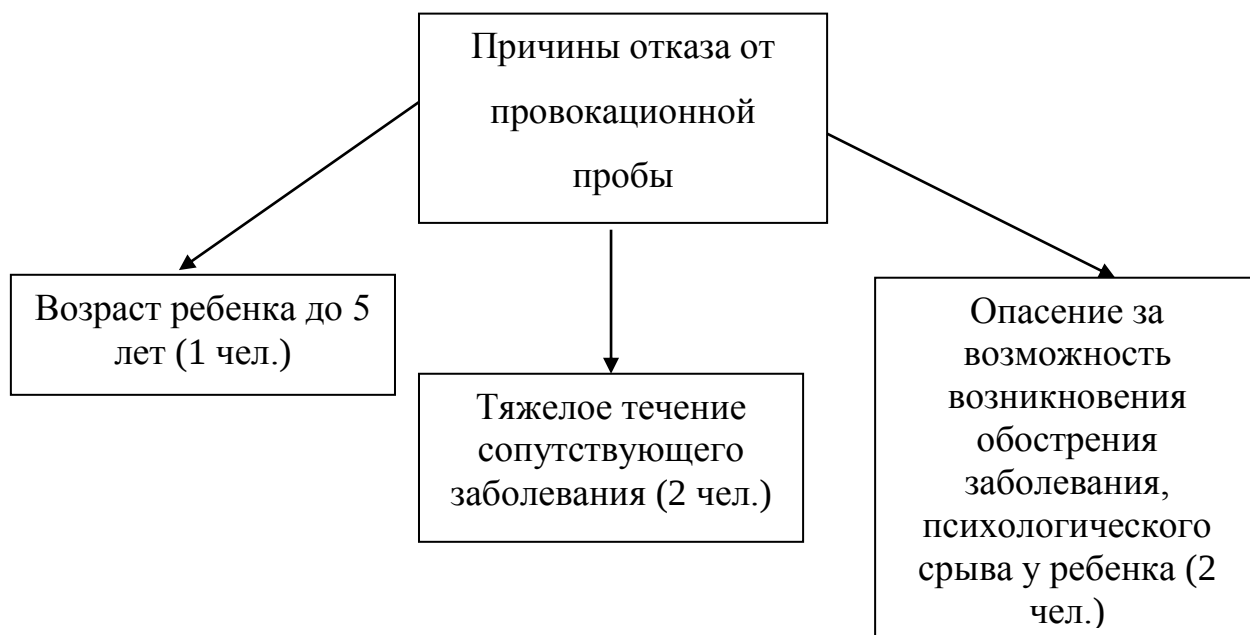


Рис. 4.3 Анализ причин отказа от проведения пробы с глютенной нагрузкой

При анализе анамнестических данных, на основании которых детям с отсутствием HLA- DQ2 / DQ8 ранее установлен диагноз целиакии, выявлено, что из клинических проявлений преобладала симптоматика типичной формы заболевания (11 чел.), атипичная форма имела место только у 1 пациента с

кожными высыпаниями. В качестве серологических маркеров при обследовании использовались антитела к глиадину Ig A, G у всех пациентов, антитела к тканевой трансглутаминазе Ig A, G только у 3, при этом выявлено повышение значений в 1,5-2 раза. Морфологическое исследование проведено только у 6 больных (50%), при этом морфометрия, по причине отсутствия технической возможности, не проводилась ни в одном случае.

Характерным примером типичных ошибок диагностики целиакии у ребенка с симптоматикой типичной целиакии является следующее клиническое наблюдение:

Девочка А., 15 лет, рождена в срок от первой беременности, протекавшей без патологии от здоровых родителей. Из роддома выписана домой на 5 сутки. Период новорожденности протекал без особенностей. С 2 месяцев в связи с гипогалактией у матери находилась на искусственном вскармливании с использованием каш, неадаптированных молочных смесей. В 7-месячном возрасте появились вздутие живота, пенистый разжиженный стул, задержка в прибавке массы тела, сухость кожных покровов. В возрасте 1 года на основании клинических данных, повышения антител к глиадину Ig A (1,5 N), поставлен диагноз целиакия, от проведения биопсии родители отказались. После исключения глютена из рациона, клиническая симптоматика купировалась, масса тела постепенно восстанавливалась. Тем не менее, периодически на фоне соблюдения БГД отмечались повышенные титры антиглиадиновых антител. В 5-летнем возрасте на фоне строгой диеты отмечались жалобы на боли в эпигастральной области, сухость кожных покровов, трещины на ладонях в зимнее время, задержку массы тела, ломкость волос, но стул при этом был 1 раз в день. При обследовании антитела к глиадину Ig A в пределах нормы, Ig G 1,8 N, в биоптате описано укорочение ворсин. После проведения симптоматической терапии жалобы купировались. Девочка строго соблюдает диетотерапию, контроль в динамике уровня антител к тканевой трансглутаминазе с отрицательным результатом.

Клиническая симптоматика у одного ребенка появилась на фоне противогельминтной терапии, при этом после начала соблюдения БГД диарея прекратилась. Возможно, восстановление стула произошло в последующем и без диетотерапии, но наличие у ребенка повышенных титров антител к глиадину и морфологические изменения соответствующие Marsh I позволили поставить ошибочно диагноз целиакия.

Следует отметить, что дети, которые не имели генетической предрасположенности к целиакии, практически не имели нарушений физического развития. Так, не смотря на строгое соблюдение детьми БГД, 91,7% пациентов с отрицательными результатами генетического типирования не имели задержки в физическом развитии.

В исследовании остается открытым вопрос о возможной гиперчувствительности к глютену у пациентов при наличии патологических аллелей DQ2/ DQ8. В таких случаях мы придерживаемся точки зрения многих специалистов о невозможности исключить факт наличия потенциальной, латентной целиакии у детей и не проводили им провокационную глютеную пробу.

После исключения пациентов, у которых не обнаружены HLA- DQ2/ DQ8, в оставшейся группе детей с диагнозом целиакия, имеющих генетическую предрасположенность к заболеванию, на долю гетеродимера DQ2 приходится 76% (n=19) и гетеродимера DQ8 24% (n=6).

При обследовании 3 сибсов детей с целиакией, имеющих генетическую предрасположенность к заболеванию, гаплотип DQ2 выявлен у 66,7% (n=2), тот же, что и у их братьев и у одного сибса (33,3%) не обнаружено патологических аллелей. Клинических симптомов у сибсов не отмечалось. Определение антител к тканевой трансглутаминазе проведено только у одного ребёнка и они имели нормальное значение, родители двух других отказались от обследования. Таким образом, у них отсутствовала как гиперчувствительность к глютену, так и целиакия на момент проведения обследования. Принимая во внимание, что сибсы больных целиакией, у

которых обнаруживается генетическая предрасположенность, имеют риск развития целиакии, этим детям рекомендовано наблюдение за общим состоянием здоровья и периодическое определение серологических маркеров целиакии в крови.

Таким образом, установлено, что на территории Воронежской области среди детей, которым ранее установлена целиакия, у каждого третьего-четвёртого больного (29,7%) непереносимость глютена носила характер гиперчувствительности к нему. Выявлено, что у детей, находящихся на длительной БГД отсутствие гаплотипов HLA- DQ2 / DQ8, выявление в анамнезе при диагностике целиакии факта повышение титра антиглиадиновых антител при отсутствии других серологических маркеров и морфологического исследования биоптатов тонкой кишки позволяет заподозрить гиперчувствительность к глютену. В Воронежской области у детей с целиакией преобладает гаплотип DQ2 – у 76%, HLA- DQ8 определен у 24%, что согласуется с данными международной и российской литературы.

Полученные результаты позволяют рекомендовать при подозрении на целиакию включение в дифференциально-диагностический перечень как аллергию к белкам пшеницы, ржи, так и гиперчувствительность к глютену. При гиперчувствительности к глютену наблюдается клиническая симптоматика, повышение антиглиадиновых антител при отсутствии антител к тканевой трансглутаминазе, эндомизию, деамидированным пептидам глиадина, отсутствуют или носят неспецифический характер морфологические изменения (Marsh I) слизистой оболочки тонкой кишки.

ГЛАВА 5

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЕ, ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КАЧЕСТВО СОБЛЮДЕНИЯ ДИЕТОТЕРАПИИ.

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИЕТОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ

5.1 Результаты анкетирования для выявления приверженности к соблюдению безглютеновой диеты (БГД) и возникающих при этом трудностей

С целью выявления приверженности к соблюдению и основных трудностей, с которыми сталкиваются семьи при назначении ребенку БГД проведено клинико-анамнестическое исследование методом анкетирования среди родителей детей по специально разработанной анкете.

Установлено, что подавляющему числу исследуемых детей 94,5% (35 чел.) непереносимость глютена установлена в течение первых 6 месяцев от начала заболевания. У 2 пациентов с атипичной формой целиакии с момента ее манифестации и до назначения БГД, прошло 3 года и 12 лет, что подтверждает наличие сложностей, возникающих у врачей практического звена здравоохранения, при постановке диагноза атипичной формы заболевания. Хорошая приверженность к соблюдению БГД наблюдалась у 27 человек (73%), 10 детей (27%) не прерывая полностью, периодически нарушают диету. По степени нарушения диетотерапии можно выделить две категории пациентов. К первой относятся 18,9% детей, нарушающие БГД редко и незначительно. Подобные погрешности в диетотерапии не сопровождаются появлением клинической симптоматики и повышением уровня специфических антител (7 чел.). Вторая категория – это 8,1% пациентов (3 чел.) с плохой приверженностью к соблюдению диетотерапии, которые периодически допускают нарушения и, вероятно, продолжительно по времени, что приводит к возобновлению симптомов заболевания и повышению уровня специфических антител (Рисунок 5.1).

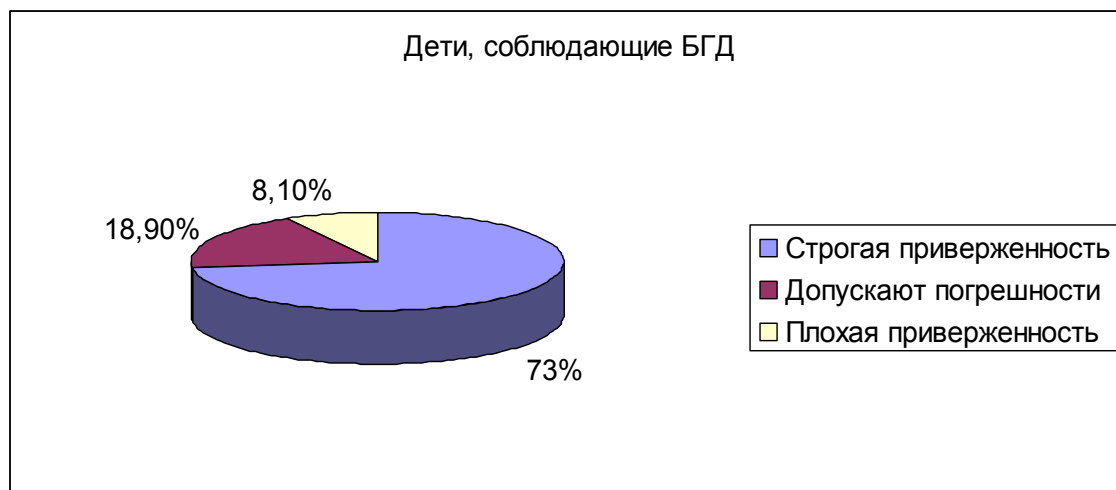


Рисунок 5.1 Оценка приверженности к соблюдению БГД

Следует отметить, что все дети дошкольного возраста (15 чел.) имеют строгую приверженность к соблюдению БГД, что, скорее всего, связано с наличием строгого контроля со стороны родителей, возможностью отказа от посещения детских дошкольных учреждений, что приводит к снижению риска бесконтрольного приема продуктов, содержащих глютен.

Большинство родителей (86,4%) считают свои знания о целиакии достаточными чтобы помочь своему ребенку в соблюдении диетотерапии. Однако при этом выделяют ряд факторов, которые влияют на качество соблюдения БГД детьми. Среди причин нарушения диеты 70,2% родителей (26 чел.) указывали на нежелание ребенка придерживаться назначенной терапии, 75,7% родителей (28 чел.) озадачены невозможностью обеспечения диетическим питанием при посещении детского сада, школы. Так же у 59,5% семей (22 чел.) значительные трудности вызывает ориентирование в продуктах с содержанием скрытого глютена, поскольку отечественные производители практически не указывают на продуктах информацию подобного рода. А 45,9% семей (17 чел.) считают существенным препятствием для строгого соблюдения диетотерапии низкий доход семьи, так как цена на специализированные безглютеновые продукты значительно

превышает стоимость аналогичных товаров, содержащих глютен (Рисунок 5.2).

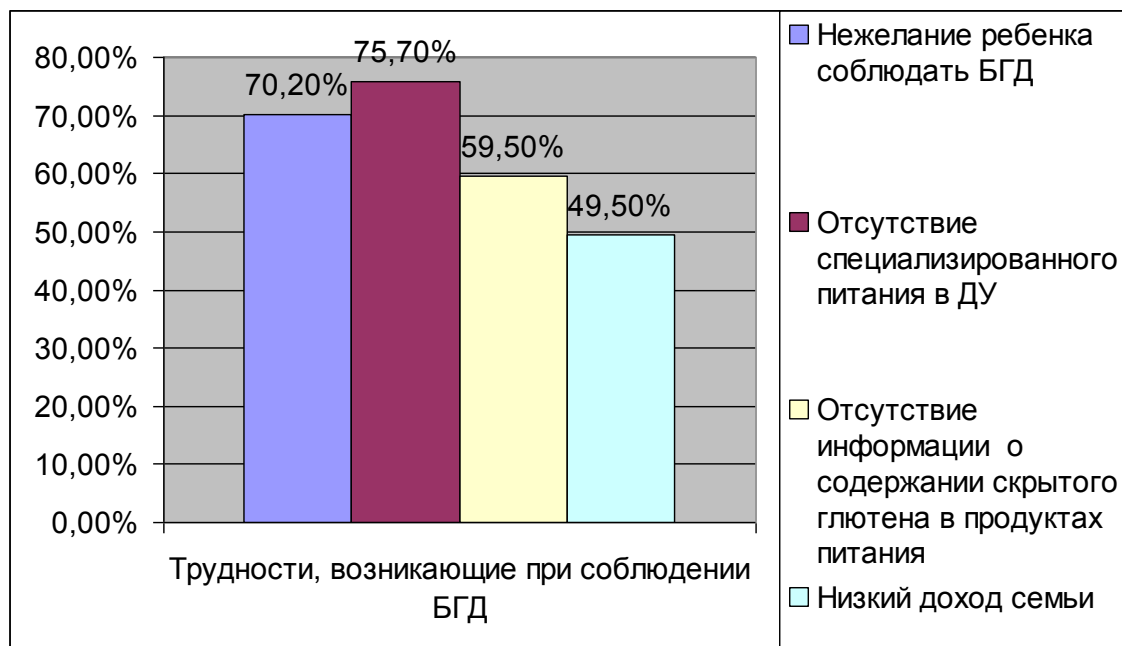


Рисунок 5.2 Соотношение трудностей при соблюдении БГД

Вместе со своими детьми придерживаются аглиадиновой диеты только 5,4% опрошенных родителей (2 чел.) при отсутствии целиакии, а из солидарности с детьми. Психологические трудности, связанные с запретом на употребление разнообразной пищи испытывают 54% детей (20 чел.), что проявляется плачем, истерикой или агрессивным поведением. В таких случаях 75% родителей (15 чел.) стараются успокоить ребенка и объяснить необходимость соблюдения диетотерапии, 10% (2 чел.) пытаются своим авторитарным мнением резко подавить психологические срывы ребенка, ругают, наказывают детей, в 15% семей (3 чел.) разрешают ребенку однократное употребление глютенсодержащих продуктов для достижения временного успокоения детей. Абсолютное большинство 94,6% родителей (35 чел.) указывают, что наибольшие трудности ребенок испытывает в связи с запретом на сладости и мучные продукты, содержащие глютен. Ежедневно употребляют в пищу специализированные безглютеновые продукты 20 детей (54%), 8 человек (21,7%) 1-2 раза в неделю, 9 детей (24,3%) ещё реже. По

мнению всех родителей, основная сложность в регулярной БГД заключается в недостаточности центров реализации специализированных продуктов и их высокая стоимость, так же 21 опрошенных семей (56,7%) считают проблемой недостаточное количество информации о наличии безглютеновых продуктов. Удалось установить, что только 5 семей (13,%) с помощью интернета пользуются информацией Санкт-Петербургского общества больных целиакией «Эмилия», при этом все опрошенные изъявляют желание создания подобного объединения на территории Воронежской области. Отсутствие в регионе специализированных групп в детских садах, альтернативного питания в школах, невозможность организации для ребенка летнего отдыха в детских оздоровительных лагерях, санаториях - эти проблемы в равной степени тревожат родителей детей, вынужденных соблюдать БГД и требуют решения. Среди родителей дошкольников 66,7% (10 чел.) вынуждены отказаться от работы в связи с невозможностью организовать питание ребенка в детском саду, что отражается на материальном благосостоянии семьи.

5.2. Диетотерапия пациентов с непереносимостью глютена

Оптимизация диетотерапии детей с непереносимостью глютена проводилась путем расширения рациона питания пациентов с использованием продуктов переработки семян амаранта. В течение 7-10 месяцев семьям, которые вынуждены соблюдать БГД, предложено ввести в свой рацион новые безглютеновые продукты. Расширение разрешенного питания предлагаемой специализированной продукции заинтересовало все 37 (100%), принимающих участие в исследовании, семей. Этому способствовал ряд преимуществ использования новых продуктов питания, таких как шанс разнообразить диетотерапию ребенка, при этом приоритетным направлением было употребление продуктов переработки семян амаранта в виде разнообразных каш, гарниров и второстепенно в качестве десертных блюд

или продуктов для перекусов. Использование доступных и качественных отечественных продуктов в условиях ограничения поставок специализированного питания из зарубежных стран, возможность компенсации ежедневно необходимых детскому организму питательных веществ в условиях диетотерапии, повышение уровня приверженности к соблюдению диеты и улучшение психоэмоционального состояния ребенка путем восполнения продуктов в рационе - все это служило благоприятствующими факторами для регулярного употребления предлагаемых продуктов (Рисунок 5.3).

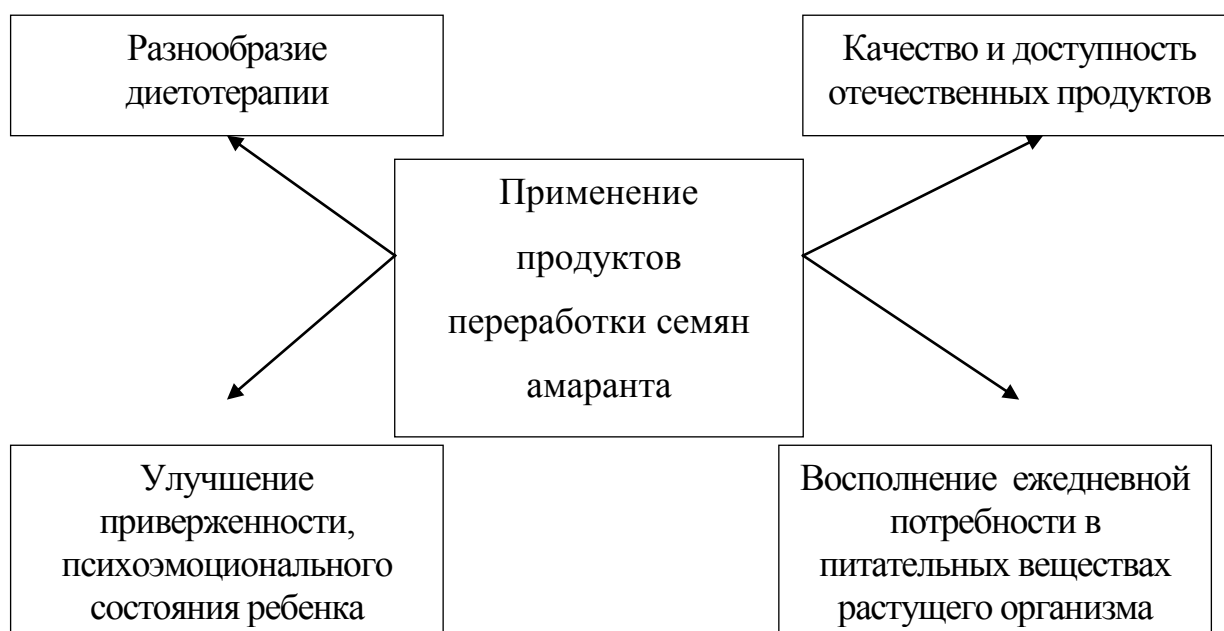


Рисунок 5.3. Преимущества при расширении допустимых продуктов в диетотерапии у детей

До начала введения продуктов переработки семян амаранта в повседневный рацион, только 8,1% родителей (3 чел.) отметили, что уже использовали их в качестве специализированного питания, что связано с недостаточным производством и осведомленностью родителей о злаке, труднодоступностью этих продуктов в продаже на сегодняшний день. По признанию 10,8% семей (4 чел.), они готовили каши редко из смеси амарантовой муки с другими видами муки, но более активно в питании применяли кондитерские изделия. Следует заметить, что 5,4% из этих детей

(2 чел.) в возрасте до 3-х лет, введение продуктов питания для детей данного возраста затруднено в связи с отказом ребенка от употребления новой пищи. Еще 2 ребенка (5,4%) отказались от употребления каш, сославшись на невысокие вкусовые качества нового продукта, но оставили в своем рационе амарантовые продукты только в качестве перекуса. Родители недостаточно грамотно подошли к изменениям рациона ребенка, что могло повлиять на вкусовое и эмоциональное восприятие продуктов. Необходимо постепенное, рациональное с точки зрения объема и способа приготовления, с учетом возраста, пищевых пристрастий ребенка введение новых элементов в питание. Применение кондитерских изделий из муки амаранта (хлебцы, кексы, печенье, вафли, оладьи, блины) негативной реакцией детей не сопровождалось. Отмечено лишь большее предпочтение тем изделиям, которые отвечали вкусовым привычкам ребёнка. Остальные 33 семьи (89,1%) отмечали только положительные стороны от расширения списка продуктов, разрешенных к употреблению детям, находящимся на БГД. Родители использовали предложенные сорта муки и крупку в приготовлении не только хлебобулочных изделий, но и первых, вторых блюд, в том числе различных видов каш, что имеет особенно важное значение для семей в условиях ограничения в питании. Среди сложностей родители указывали на недостаточную воздушность и специфический аромат изделий, но они самостоятельно устраняли эти трудности при помощи добавления других сортов муки (кукурузной, рисовой, гречневой), пищевых ароматических добавок (ванилин, корица и др.). Ни у одного ребенка, употреблявшего продукты из амаранта, не отмечалось побочных аллергических или диспепсических проявлений в течение всего периода исследования. Одному (2,7%) ребенку с тяжелым течением атопического дерматита предложено употребление муки и крупки из семян амаранта, при этом не проводилось введение в рацион смесей для приготовления кексов, вафель и хлебцев в связи с содержанием в их составе яичного порошка. Родители постепенно вводили в рацион амарантовые продукты, при этом ухудшения течения

основного или сопутствующего заболеваний у девочки не отмечалось. Среди детей регулярно использовавших продукты переработки семян амаранта 2 (5,4%) имели сопутствующее заболевание - сахарный диабет первого типа. Родители этих детей отмечают, что при употреблении пищи из продуктов переработки семян амаранта, уровень глюкозы крови изменяется незначительно. Даже при лабильном течении сахарного диабета, появляется возможность увеличения объема порции, при этом доза вводимого инсулина остается прежней. Переносимость продуктов переработки семян амаранта у детей с сахарным диабетом требует дальнейшего пристального изучения, на настоящий момент дать окончательное заключение не представляется возможным в связи с недостаточным количеством наблюдений. Родители отмечают повышение настроя к строгому соблюдению БГД в связи с расширением рациона детей, появлением продуктов промышленного производства, которые не уступают по вкусовым качествам, приемлемы по цене и в перспективе расширения производства являются доступным российским аналогом безглютенового питания. Важным результатом постоянного длительного использования амарантовых продуктов стало повышение приверженности к соблюдению БГД. Так на 10,8% (4 чел.) возросло количество детей строго соблюдающих БГД и достигло 83,8% (31 чел.), остальные 16,2 % (6 чел.) продолжают периодически нарушать диетотерапию, не прерывая её полностью.

5.3. Нутритивный статус после регулярного и длительного приема в пищу продуктов переработки семян амаранта

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. 3.1, 3.2).

При повторном анализе уровня физического развития детей после регулярного употребления в пищу амарантовых продуктов установлено, что

нарушение роста при оценке в зависимости от возраста по-прежнему имеют 4 пациента (10,8%) с преобладанием высоких значений у 8,1% (3 чел.) и низким у 1 ребенка (2,7%). Рост ниже средних значений имеют (3-10 перц. ряды) имеют 5,4% (2 чел.), что в 3 раза ниже, чем при первоначальном определении. Рост выше среднего (90-97 перц. ряды) не имел ни один ребенок, таким образом, пограничные значения роста имеют только 2 человека (5,4%), что отражает в динамическое улучшение показателей.

Нормальный рост (10-90 перц. ряды) имели подавляющее большинство исследуемых 83,8% (31 чел.). Таким образом, наблюдается тенденция увеличения числа детей и подростков, рост которых соответствует нормальным показателям на 18,9% (7 чел.) (Рис.5.4).

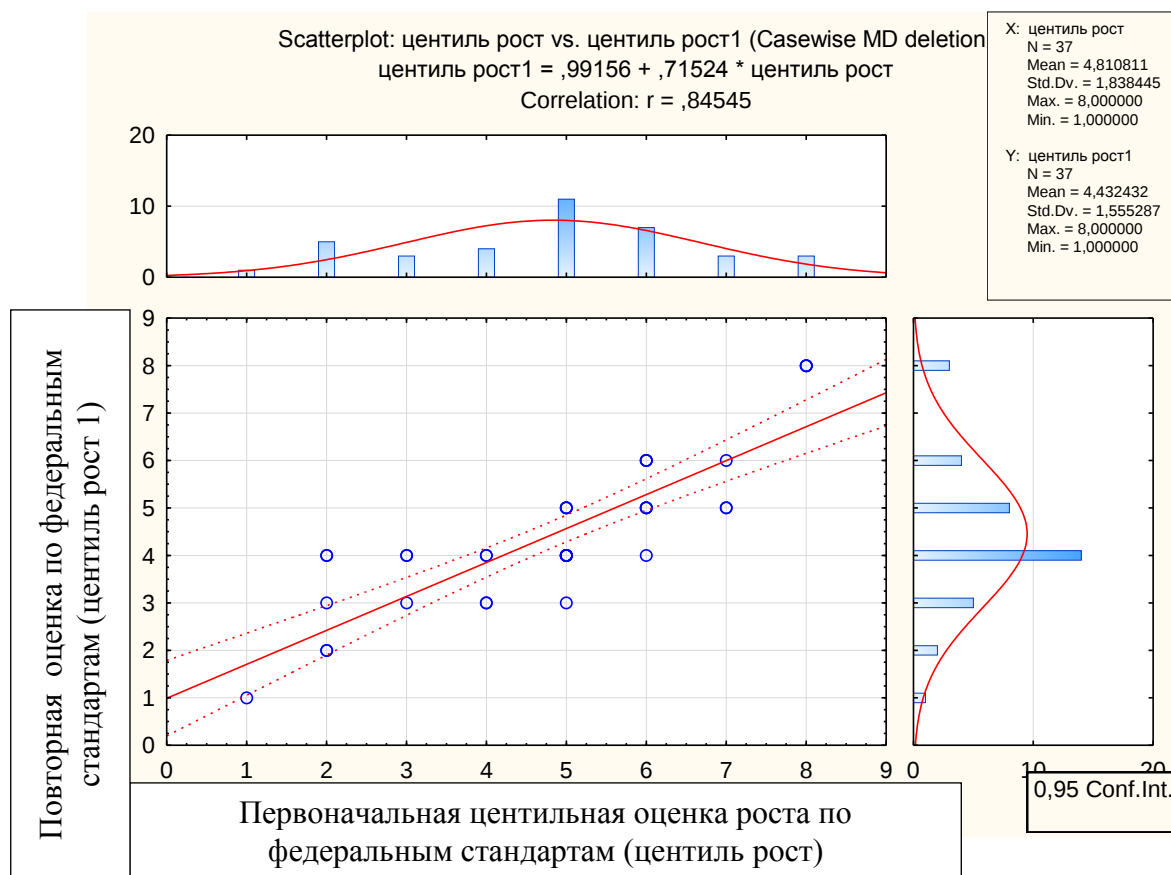


Рисунок 5.4. Регрессионная модель центильной оценки роста в зависимости от возраста при первичной и повторной оценке по федеральным стандартам ($r=0,85$)

При проверке достоверности полученных результатов по критерию Манна-Уитни, результат недостоверен (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Оценка достоверности динамики роста при оценке по федеральным стандартам у детей основной группы по критерию Манна-Уитни

Mann-Whitney U Test (Лист4 in tseliakia_1) By variable центиль рост1 Marked tests are significant at $p < 0,05000$

	Rank Sum - 4	Rank Sum - 3	U	Z	p-value	Z - adjusted	p-value	Valid N - 4	Valid N - 3	2*1sided - exact p
центиль рост	151,5000	38,50000	23,50000	1,018402	0,308488	1,067267	0,285852	14	5	0,297558

Однако после проведения сравнения статистических данных по критерию Уилкоксона достоверность составляет $p < 0,05$ (табл. 5.2).

Таблица 5.2

Оценка достоверности динамики роста при оценке по федеральным стандартам у детей основной группы по критерию Уилкоксона

Wilcoxon Matched Pairs Test (Лист4 in tseliakia_1) Marked tests are significant at $p < 0,05000$

	Valid - N	T	Z	p-value
центиль рост & центиль рост1	22	64,50000	2,012870	0,044129

Увеличилось среднее значение роста при сокращении среднего квадратичного отклонения ($M \pm \sigma$): с 128,7см $\pm$ 24,5см до 133,2 см $\pm$ 24см. В связи с тем, что нормализация значений роста произошла во всех возрастных группах равномерно, т.е. исключена возможность ростового скачка в определенном возрасте, можно сделать вывод, что тенденция к нормализации роста связана именно с более эффективной реабилитацией (Рис. 5.5).

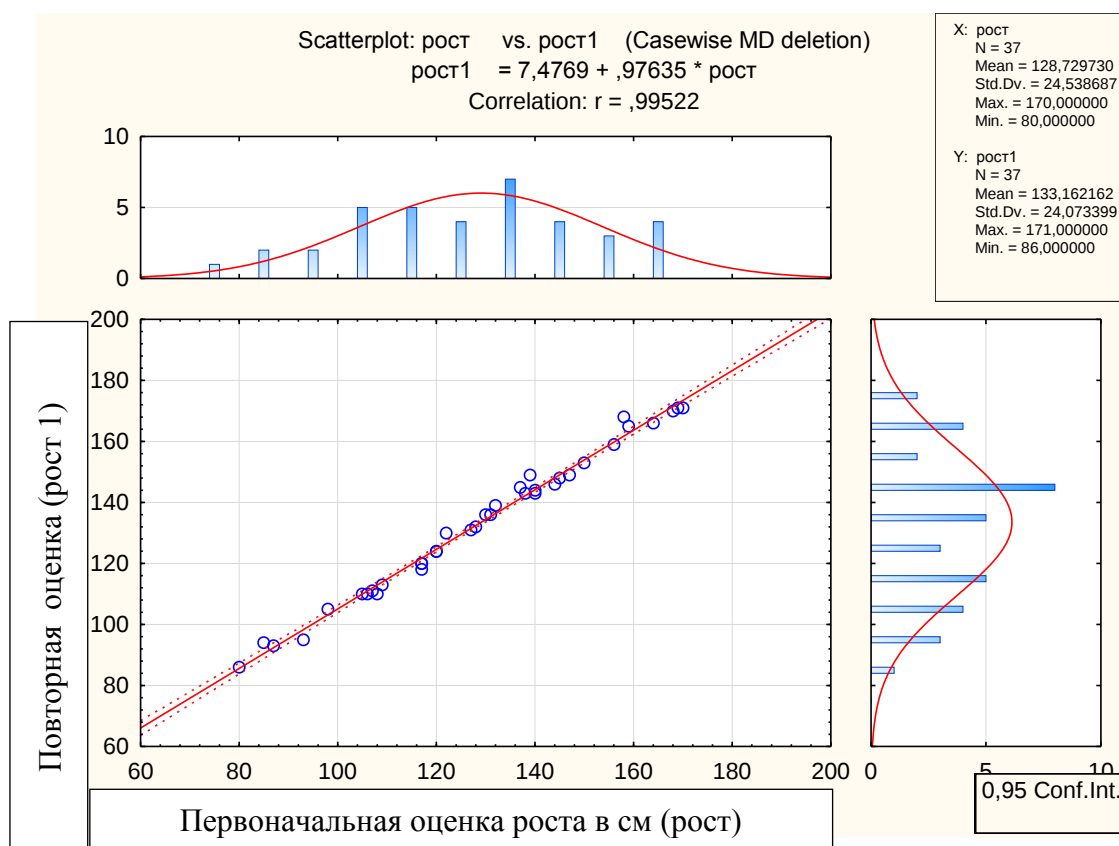


Рисунок 5.5. Регрессионная модель изменения роста (см) ($r=0,99$)

При оценке массы тела в зависимости от роста диагностированы нарушения физического развития. Низкая масса тела (<3 перцентильного ряда) имела у 8,1% (3 чел.), при этом дефицит веса составлял от 16,1% до 20%. Ребенок с дефицитом веса 20% за период наблюдения перенес ряд соматических заболеваний, с чем, вероятно, и связана убыль массы тела. Снижение массы тела в пределах 3-10 перц. рядов определялась у 18,9% ($n=7$), у 24,3% детей (9 чел.), масса тела была ниже средних значений (в интервале 10-25 перц. рядов), при этом большая часть детей приходилась на группу детей дошкольного возраста 15,3% (5 чел.). Нормальные показатели массы тела по отношению к росту (25-75 перц. ряды) выявлялись у 37,8% детей (14 чел.). Промежутку от 75 до 90 перцентильных рядов вновь соответствовала масса тела 8,1% детей (3 чел.), выше 97 перцентиля, по-прежнему, у 1 подростка (2,7%), но избыток веса уменьшился до 53,3%. Таким образом, количество детей, у которых имеет место снижение массы тела снизилось и составляет 27 % (10 чел.). При этом увеличилась средняя центильная оценка с 3,59 до 3,70 и произошло усреднение значений (среднее

отклонение уменьшилось с 1,69 до 1,63) (Рис.5.6). Показатели от 10 до 90 перц. ряда имеют 70,3% пациентов (26 чел.), что больше, чем при проведении первичной оценки ($p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни)(табл.5.3).

Таблица 5.3

Оценка достоверности динамики массы тела в зависимости от роста при оценке по федеральным стандартам у детей основной группы по критерию Манна-Уитни

Mann-Whitney U Test (Лист4 in tseliakia_1) By variable центиль вес1 Marked tests are significant at $p < 0,05000$

	Rank Sum - 1	Rank Sum - 5	U	Z	p-value	Z - adjusted	p-value	Valid N - 1	Valid N - 5	2*1sided - exact p
центиль вес	6,500000	48,50000	0,500000	-2,16525	0,030369	-2,24856	0,024541	3	7	0,016667

Сравнительные статистические данные по критерию Уилкоксона недостоверны (табл.5.4.).

Таблица 5.4

Оценка достоверности динамики массы тела в зависимости от роста при оценке по федеральным стандартам у детей основной группы по критерию Уилкоксона

Wilcoxon Matched Pairs Test (Лист4 in tseliakia_1) Marked tests are significant at $p < 0,05000$

	Valid - N	T	Z	p-value
центиль вес & центиль вес1	19	84,00000	0,442664	0,658009

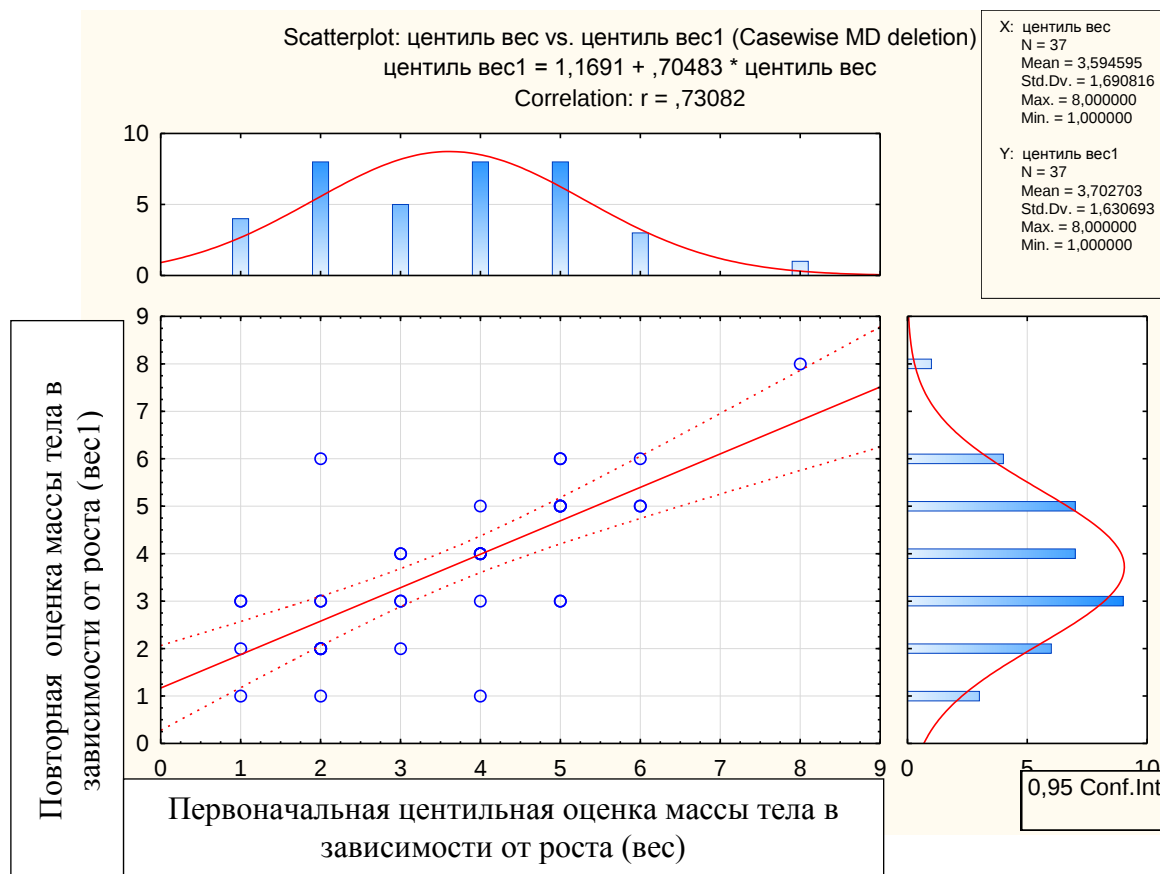


Рисунок 5.6. Регрессионная модель центильной оценки массы тела в зависимости от роста при первичной и повторной оценке по федеральным стандартам ($r=0,73$)

В результате проведения оценки распределения ИМТ в зависимости от возраста по федеральным перцентильным таблицам получены следующие данные: низкий показатель (<3 перцентиля) имели 24,3% (9 чел.), пониженный (3-10 ряды) – 13,5% (5 чел.), нормальный – 59,5% (22 чел.), и повышенный (90-97 перц.ряд) 2,7 % (1 чел.). При этом незначительно уменьшилась средняя центильная оценка с 3,21 до 3,18 и произошло усреднение значений (среднее отклонение уменьшилось с 1,8 до 1,7) (Рис.5.7).

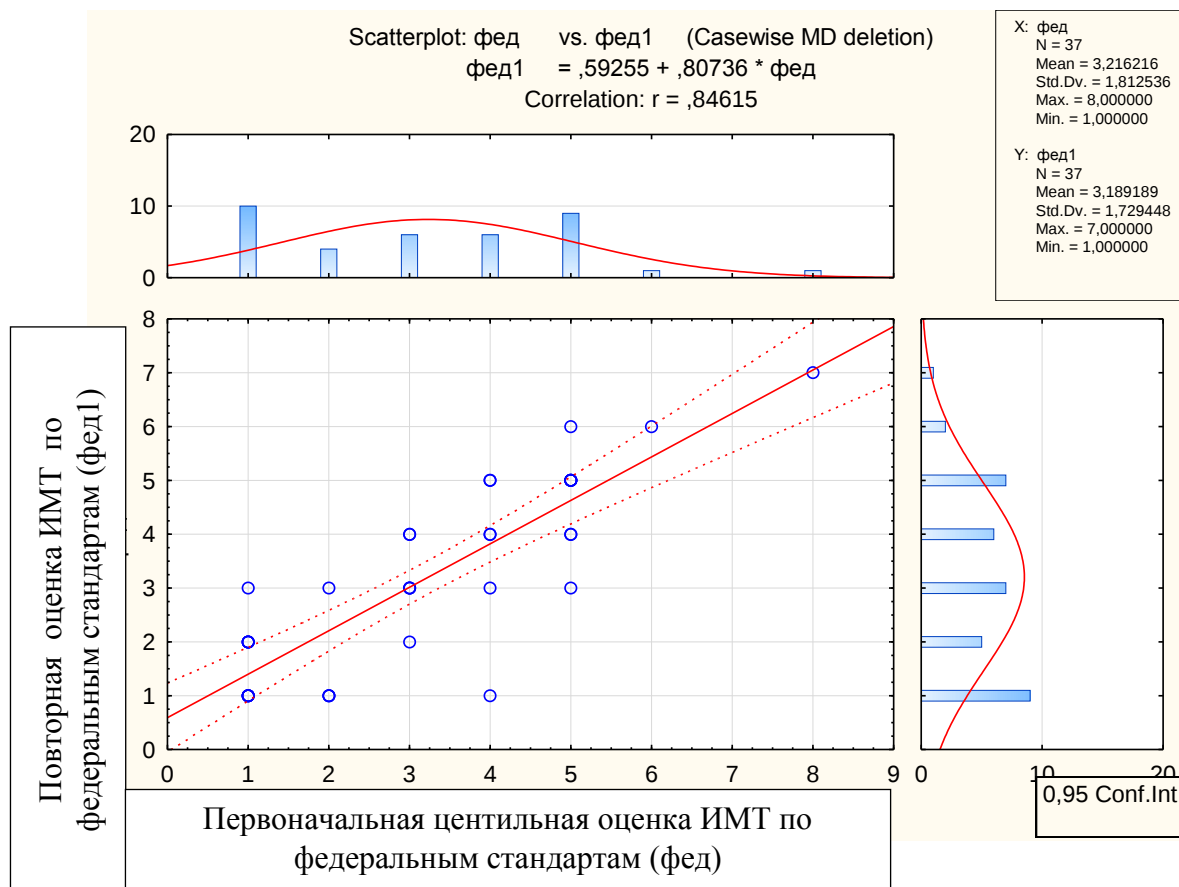


Рисунок 5.7. Регрессионная модель центильной оценки ИМТ тела при первичной и повторной оценке по федеральным стандартам ($r=0,84$)

Достоверных отличий при сравнении с предыдущей оценкой не выявлено (табл. 5.5, табл. 5.6).

Таблица 5.5

Оценка достоверности динамики ИМТ при оценке по федеральным стандартам у детей основной группы по критерию Уилкоксона

Wilcoxon Matched Pairs Test (Лист4 in tseliakia_1) Marked tests are significant at $p < ,05000$				
	Valid - N	T	Z	p-value
ИМТ Ф& ИМТ Ф1	21	114,5000	0,034758	0,972273

Таблица 5.6

Оценка достоверности динамики ИМТ при оценке по федеральным стандартам у детей основной группы по критерию по критерию Манна-Уитни

Mann-Whitney U Test (Лист4 in tseliakia_1) By variable фед Marked tests are significant at $p < ,05000$	
---	--

	Rank Sum - Group 1	Rank Sum - 2	U	Z	p- value	Z - adjusted	p-value	Valid N - Group 1	Valid N - 2	2*1si ded - exact p
И М Т Ф 1	78,00000	27,00000	17,00 0	0,353553	0,723 674	0,39747 5	0,69101 8	10	4	0,733 267

На рисунке 5.8 представлен сравнительный анализ проведенных оценок антропометрических данных согласно федеральным стандартам.

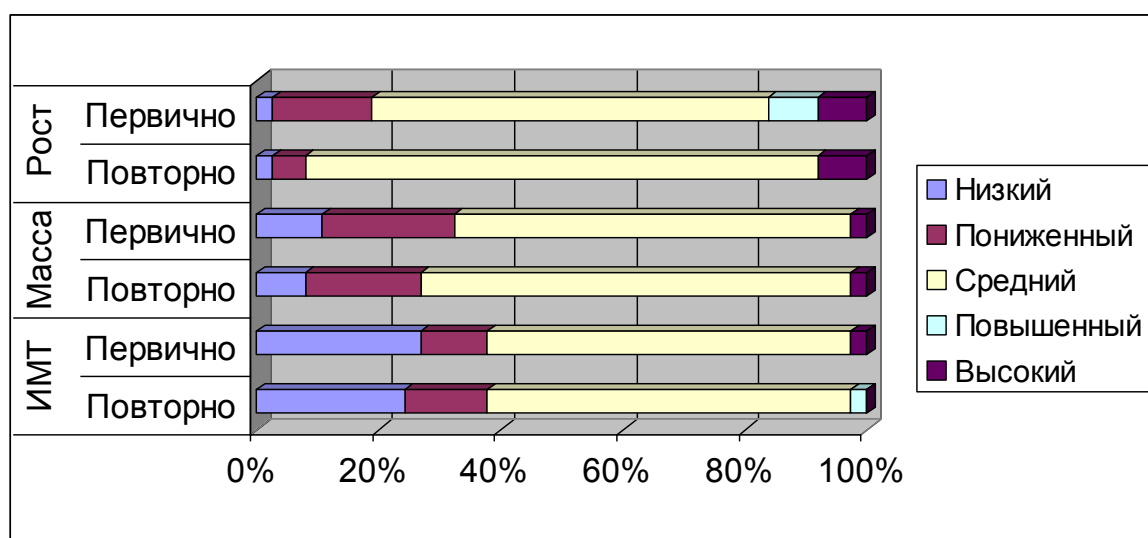


Рисунок 5.8. Динамика антропометрических показателей при оценке по федеральным стандартам

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 $W=,91790$, $p=,00963$. При первоначальном обследовании $W=,94487$, $p=,06599$, что свидетельствует о произошедшей нормализации критерия и приближения его к нормальному распределению.

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

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

Во всех случаях сохраняется тенденция нормального распределения результатов оценки физического развития.

Полученные результаты отражают положительную динамику в показателях физического развития. Значительное улучшение показателей роста и тенденцию к нормализации значений массы тела, возможно, связаны с возросшим интересом детей и их родителей к своему здоровью на этапе проведения исследования, улучшением качества питания при сохранении прежних финансовых затрат на диетическое питание. Наблюдается стабилизация психоэмоционального состояния в связи с расширением знаний о заболевании, появлении новых знакомств, так 3 детей из исследуемой группы родители отправили обучаться вместе в первый класс для того чтобы им было легче справляться с психологическими и бытовыми трудностями в детском учреждении. Среди детей, у которых сохраняется снижение веса, 7 из 14 детей имеют плохую приверженность к диетотерапии (50%).

При оценке значений роста в зависимости от возраста по стандартам ВОЗ у большей части детей 67,6% (25 чел.) показатель соответствовал интервалу от 15 до 85 перцентильного ряда. У 5,4% исследуемых (2 чел.) <3 перцентеля, у 16,2% детей (6 чел.) показатель роста находился в 3-15 перц. рядах, у 5,4% (2 чел.) соответствовал 85-97 рядам и высокий рост (выше 97 перцентиле) выявлен у 2 детей (5,4%). На 8,1% (3 чел.) возросло количество детей с нормальным показателем роста, вдвое сократилось число детей с низким ростом, среди детей появляются случаи высокого роста ($p<0,05$ по критерию Манна-Уитни) (табл.5.7).

Таблица 5.7

Оценка достоверности динамики роста при оценке по стандартам ВОЗ у детей основной группы по критерию Манна-Уитни

Mann-Whitney U Test (Лист4 in tseliakia_1) By variable воз рост1 Marked tests are significant at $p < ,05000$

	Rank Sum - Group 1	Rank Sum - 2	U	Z	p-value	Z - adjusted	p-value	Valid N - Group 1	Valid N - 2	2*1sided - exact p
воз рост	190,5000	40,50000	19,50000	1,946247	0,051626	2,040513	0,041300	15	6	0,044855

Таблица 5.8

Оценка достоверности динамики роста при оценке по ВОЗовским стандартам у детей основной группы по критерию Уилкоксона

Wilcoxon Matched Pairs Test (Лист4 in tseliakia_1) Marked tests are significant at $p < ,05000$

	Valid - N	T	Z	p-value
воз рост & воз рост1	23	128,0000	0,304150	0,761014

При анализе показателей ИМТ в зависимости от возраста установлено, что большая часть детей 56,8% (21 чел.) имели показатель в пределах нормы. По критериям ВОЗ избыточную массу тела (85-97 перцентили) имел 1 ребенок (2,7%), ожирение (>97 перцентиле) 2,7 % (1 чел.), у 10,8% детей (4 чел.), показатель ИМТ был низким (<3 перцентиле), по-прежнему, у 10 исследуемых (27%) в интервале между 3-15 рядами.

Сравнительная оценка параметров первоначальных антропометрических данных и при повторном анализе физического развития по ВОЗовским стандартам показана на рисунках 5.9, 5.10, 5.11.

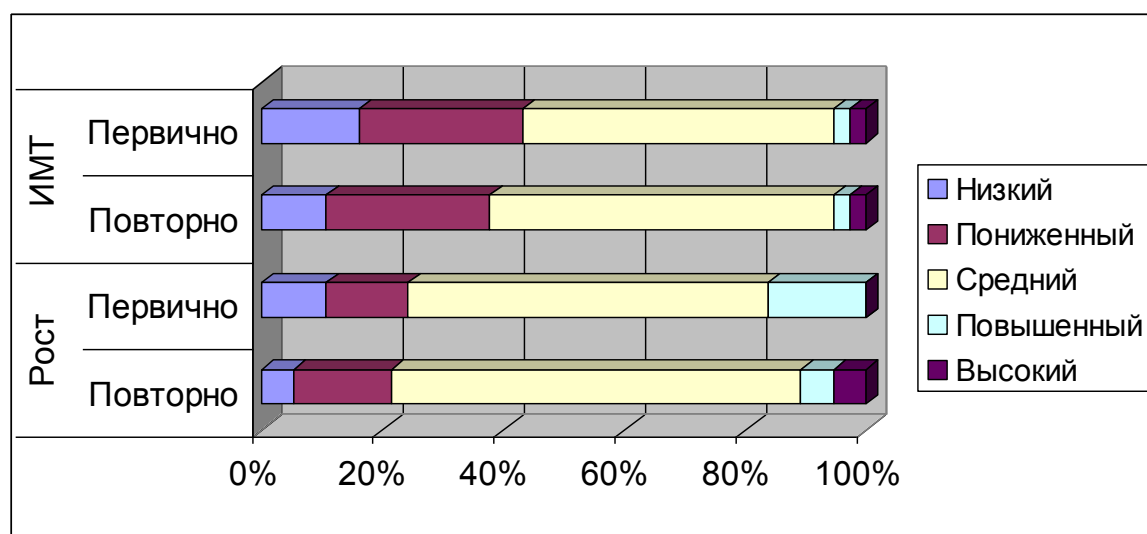


Рисунок 5.9. Динамика антропометрических показателей при оценке по ВОЗовским стандартам

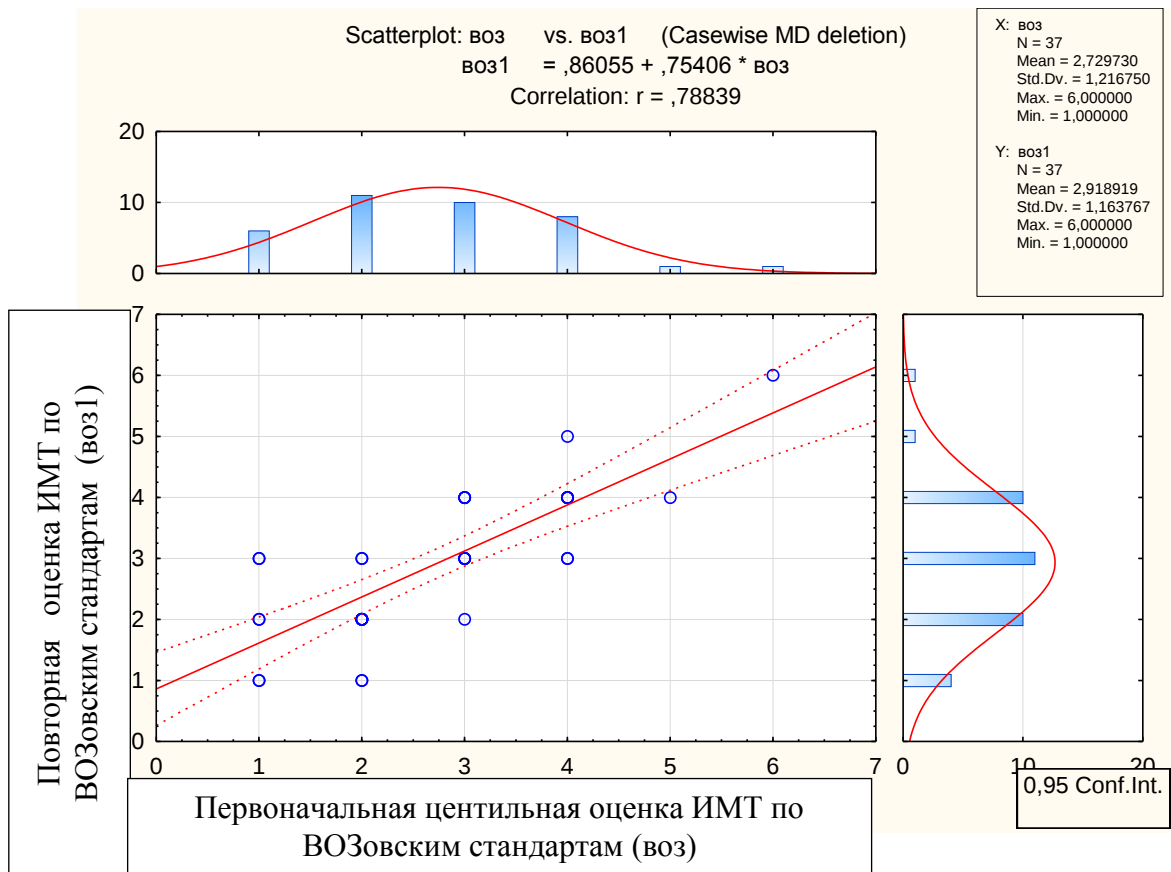


Рисунок 5.10. Регрессионная модель ИМТ при первичной и повторной оценке по ВОЗовским стандартам ($r=0,78$)

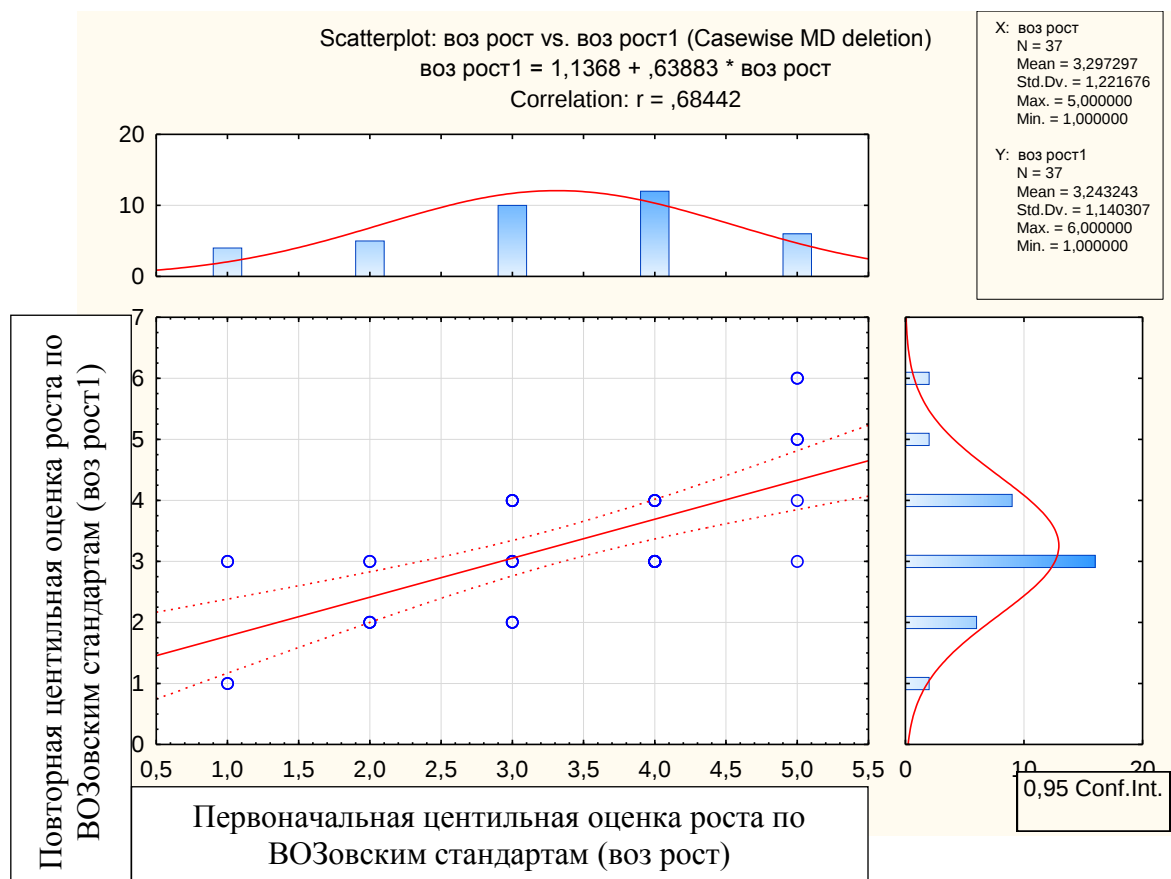


Рисунок 5.11. Регрессионная модель показателей роста при первичной и повторной оценке по ВОЗовским стандартам ($r=0,68$)

Повторная проверка гипотезы на принадлежность к нормальному распределению (критерий Шапиро-Уилка) критериев физического развития дала следующий результат:

- Центильное распределение роста: Shapiro-Wilk $W=,91046$, $p=,00583$. при первичной оценке $W=,90249$, $p=,00346$, что свидетельствует о незначительном изменении критерия при распределении.

- Центильное распределение ИМТ: Shapiro-Wilk $W=,83936$, $p=,00009$. при первичной проверке $W=,88608$, $p=,00124$, что отражает тенденцию к более нормальному распределению значений.

При оценке по критериям ВОЗ, так же получены результаты о нормальном распределении показателей.

В целом наблюдается положительная динамика в изменении состояния физического развития детей. Так на 8,1% (3 чел.) возросло количество детей с нормальным показателем роста, вдвое сократилось число детей с низким ростом, появились случаи высокого роста среди детей. При сравнении показателей ИМТ выявлено сокращение на 1/3 числа детей с низкими значениями (с 16,2% до 10,8%), за счет чего на 2 человека возросло количество детей с нормальными показателями ИМТ ($p<0,01$ по Манну-Уитни) (табл. 5.9).

Таблица 5.9

Оценка достоверности динамики ИМТ при оценке по ВОЗовским стандартам у детей основной группы по критериям Манна-Уитни и Уилкоксона

Mann-Whitney U Test (Лист4 in tseliakia_1) By variable воз вес1 Marked tests are significant at $p < ,05000$

	Rank Sum - Group 1	Rank Sum - Group 2	U	Z	p-value	Z - adjusted	p-value	Valid N - Group 1	Valid N - Group 2	2*1sided - exact p
ВОЗ вес	10,00000	95,00000	0,00	-2,75772	0,005821	2,86013	0,004235	4	10	0,001998

Wilcoxon Matched Pairs Test (Лист4 in tseliakia_1) Marked tests are significant at

p <,05000

	Valid - N	T	Z	p-value
воз вес & воз вес1	17	48,00000	1,349136	0,177294

В целом наблюдается сокращение интервала между минимальными и максимальными значениями ИМТ и роста, а так же сокращение стандартного отклонения, что означает усреднение значений после повторного обследования (Рис. 5.10, 5.11).

При повторной оценке состояния МПКТ выявлено, что ни у одного ребёнка основной группы, имевших нормальное значение показателя Z-score, не наблюдалось ухудшения. После проведения денситометрии среди 6 детей, у которых наблюдалось снижение Z-score установлено, что в целом наблюдается положительная динамика восстановления показателя (Рис. 5.12).

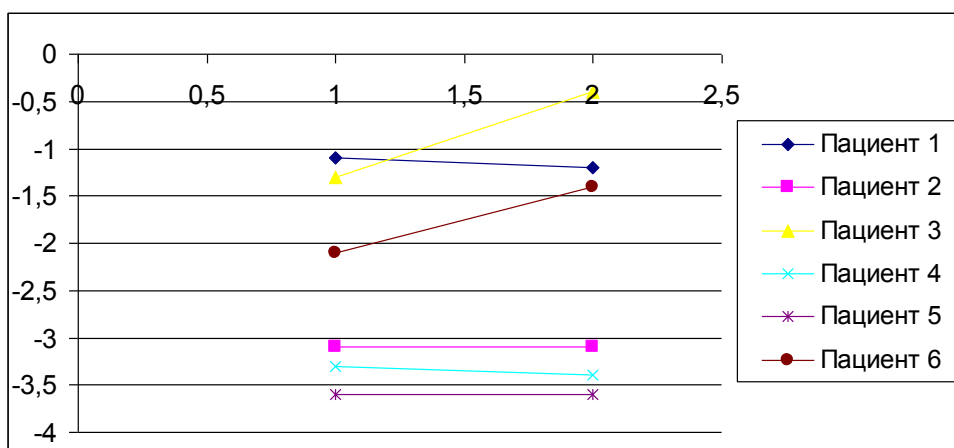


Рисунок 5.12. Динамика показателей денситометрии у детей со снижением BMD до введения в пищу амарантовых продуктов

У одного ребенка (16,7%) Z-score нормализовался полностью, у 1 подростка возрос из области низких значений и достиг пониженных данных (16,7%), у 2 детей показатель не изменился (33,3%), у 2 исследуемых Z-score снизился на 0,1, что не привело к изменению области определения значений (33,3%) (Рис.5.13). Среднее значение при этом уменьшилось с $-2,41 \pm 1,07$ до $-2,18 \pm 1,30$.

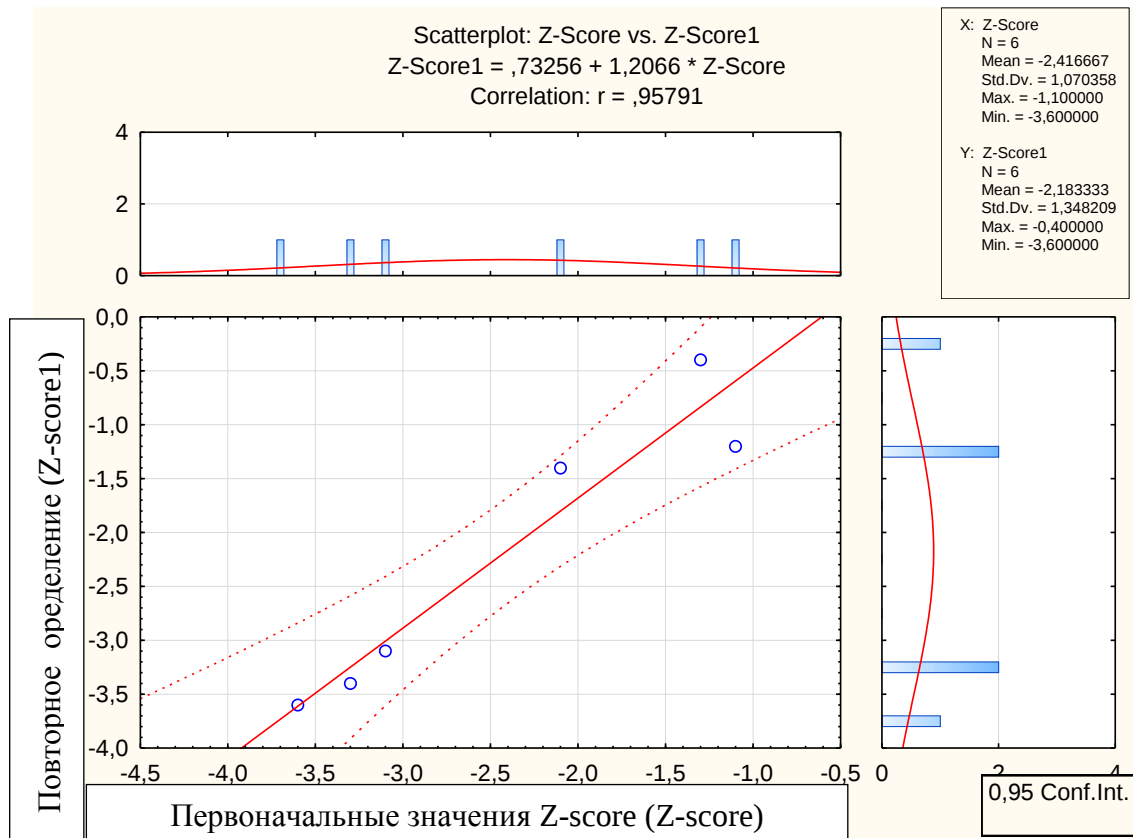


Рисунок 5.13. Регрессионная модель показателя Z-score при повторном обследовании у детей, имеющих снижение BMD по результатам денситометрии ($r=0,95$)

Повторное определение биохимических маркеров костного формирования проведено не абсолютному числу исследуемых, в частности, P1NP оценивалось повторно у 27 детей, BCL – у 35 детей, что связано с тем, что результаты первичного обследования практически у всех детей было в пределах нормы и ограничение финансовых возможностей научной работы. Поэтому отобраны дети, первоначальные значения костного метаболизма которых, были ближе к крайним пределам нормативных показателей.

При повторном определении лабораторных показателей костного метаболизма у дошкольников установлено, что у 20% (2 чел.) детей из 10 обследованных маркер формирования костного матрикса находится выше возрастной нормы, 1 ребенок (10%) имеет снижение показателя. В данной возрастной группе достоверно улучшились значения betta-cross-laps и только у 1 ребенка (7,1%) из 14 обследованных имелось сниженное значение, все

остальные - в пределах нормы. Графическое отображения изменений представлены на рисунках 5.14 и 5.15.

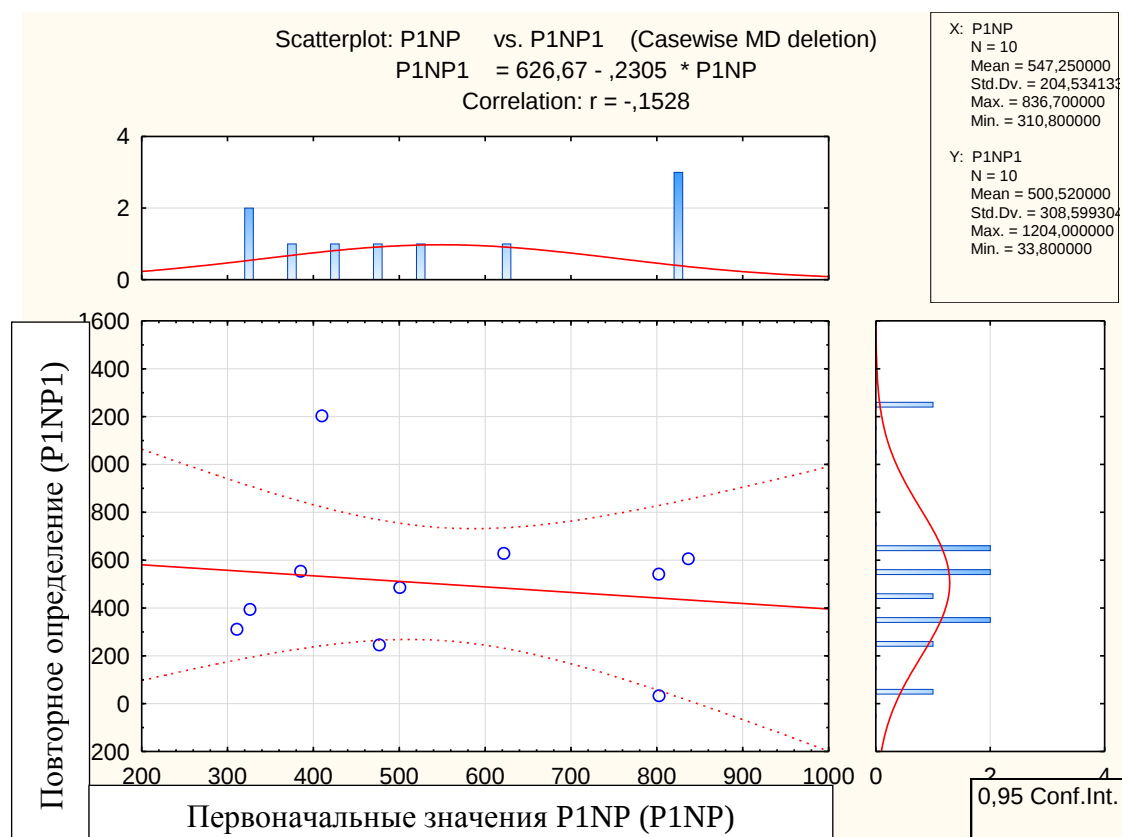


Рисунок 5.14. Регрессионная модель показателя P1NP при первичном и повторном определении у детей до 6 лет ($r=-0,15$)

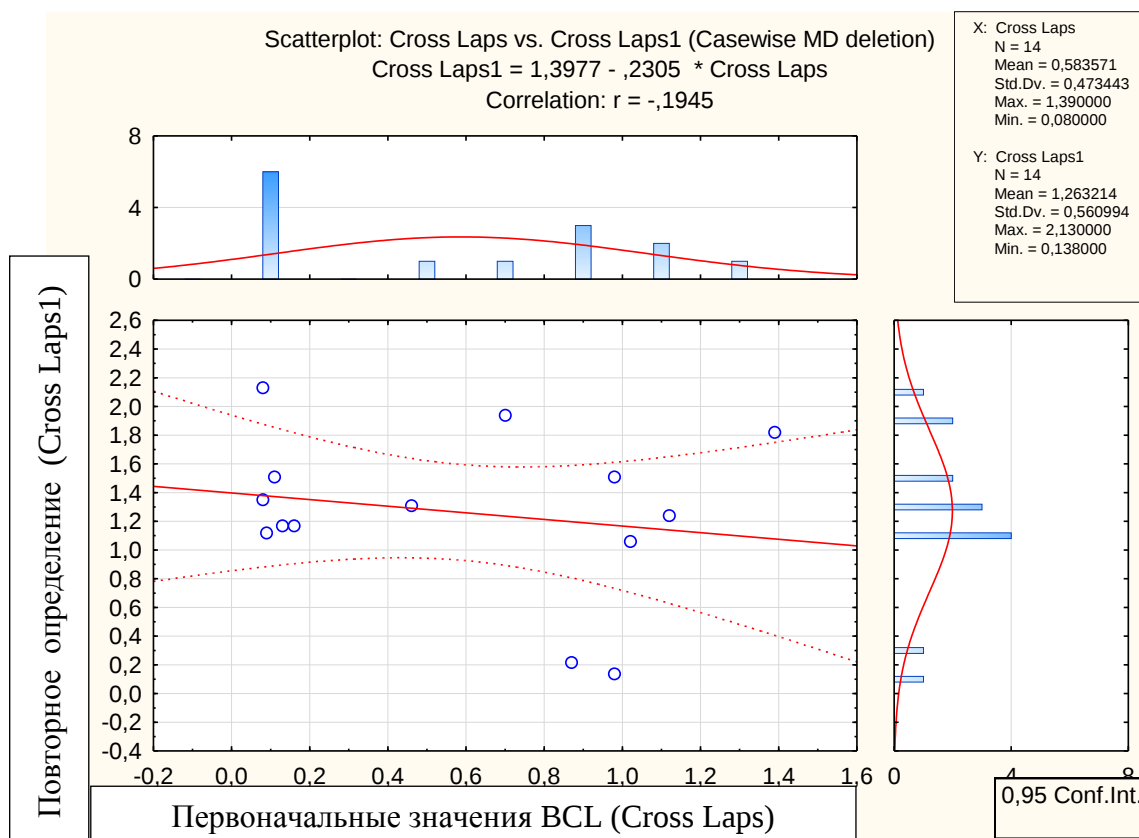


Рисунок 5.15. Регрессионная модель показателя BCL при первичном и повторном определении у детей до 6 лет ($r=-0,19$)

Среди младших школьников, по-прежнему, у всех сохранились нормальные значения, однако, 53,3% (8 чел.) из 15 исследуемых детей имеют повышение betta-cross-laps, что свидетельствует о повышении резорбции костной ткани, которые, возможно, связаны с увеличением ростовых показателей. Изменения показателей после повторного обследования представлены на рисунках 5.16 и 5.17.

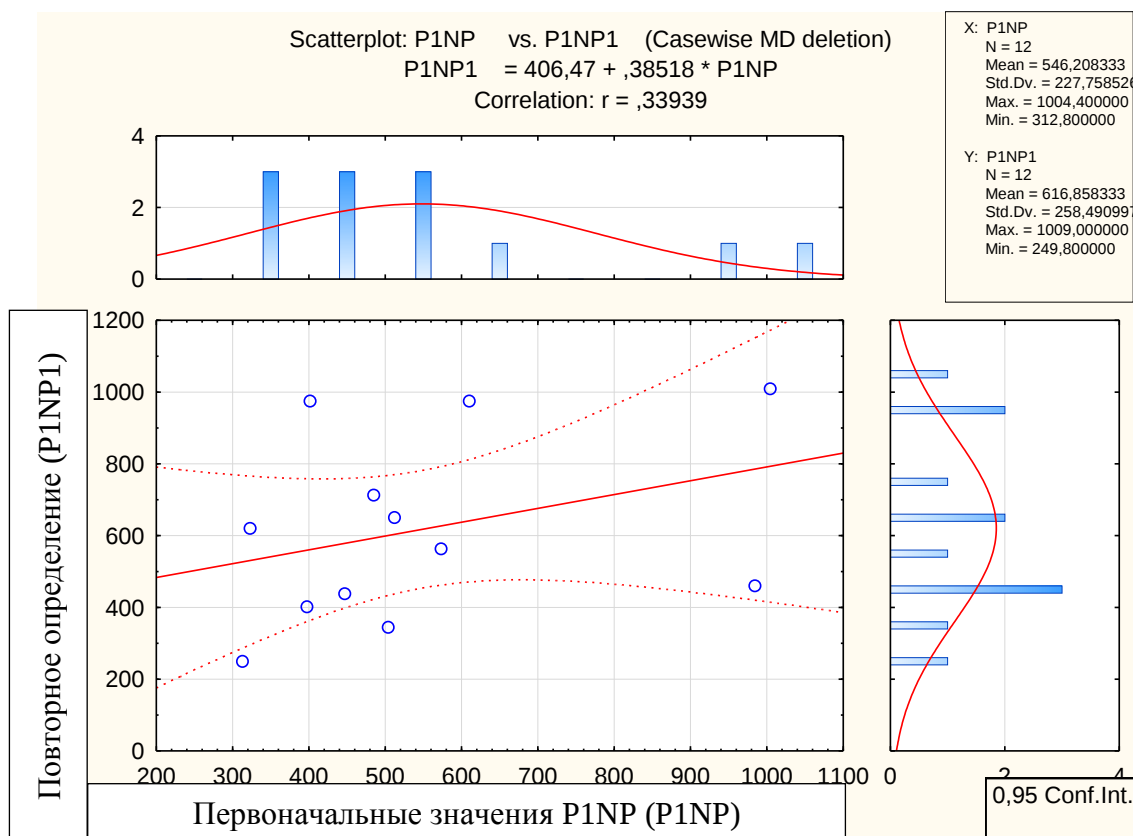


Рисунок 5.16. Регрессионная модель показателя P1NP при первичном и повторном определении у детей от 7 до 12 лет ($r=0,34$)

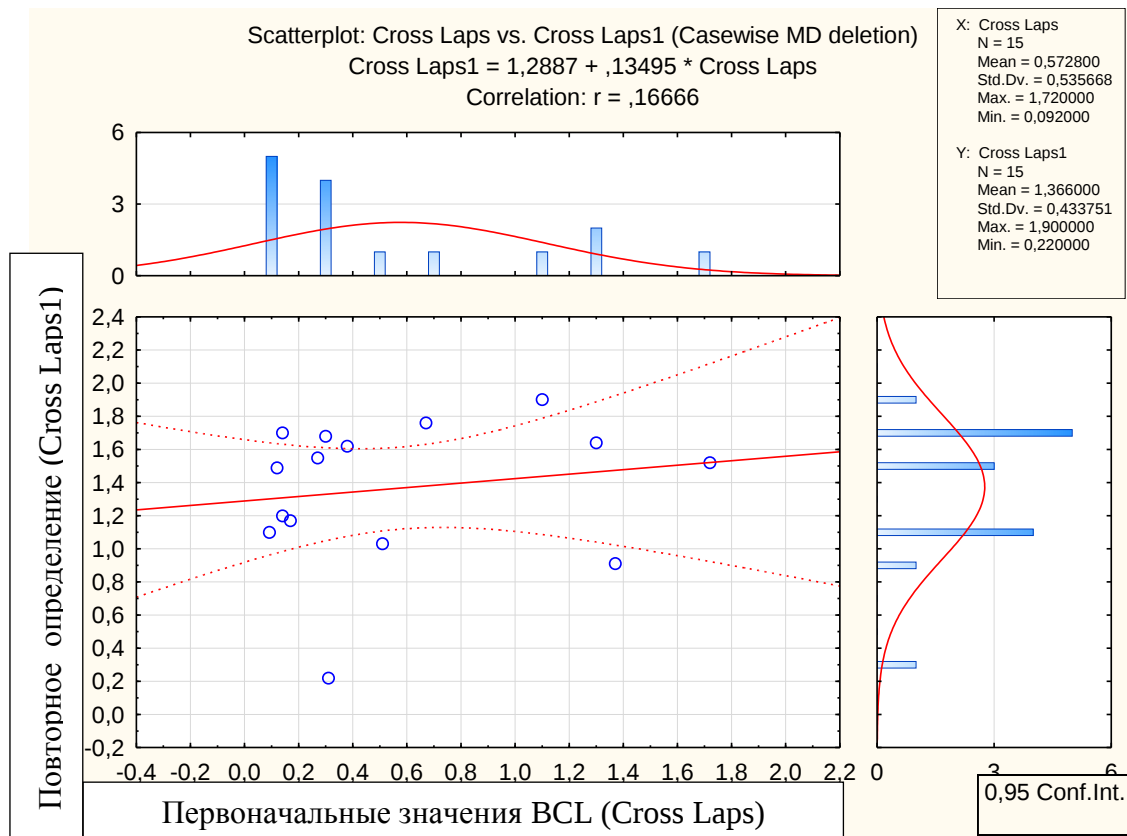


Рисунок 5.17. Регрессионная модель показателя BCL при первичном и повторном определении у детей от 7 до 12 лет ($r=0,16$)

У детей старшей возрастной группы P1NP остался в пределах нормы, а повышение betta-cross-laps имеет 2 подростка (33,3%), у которых зафиксировано увеличение роста за период наблюдения на 6 и 10 см (Рис. 5.18, 5.19).

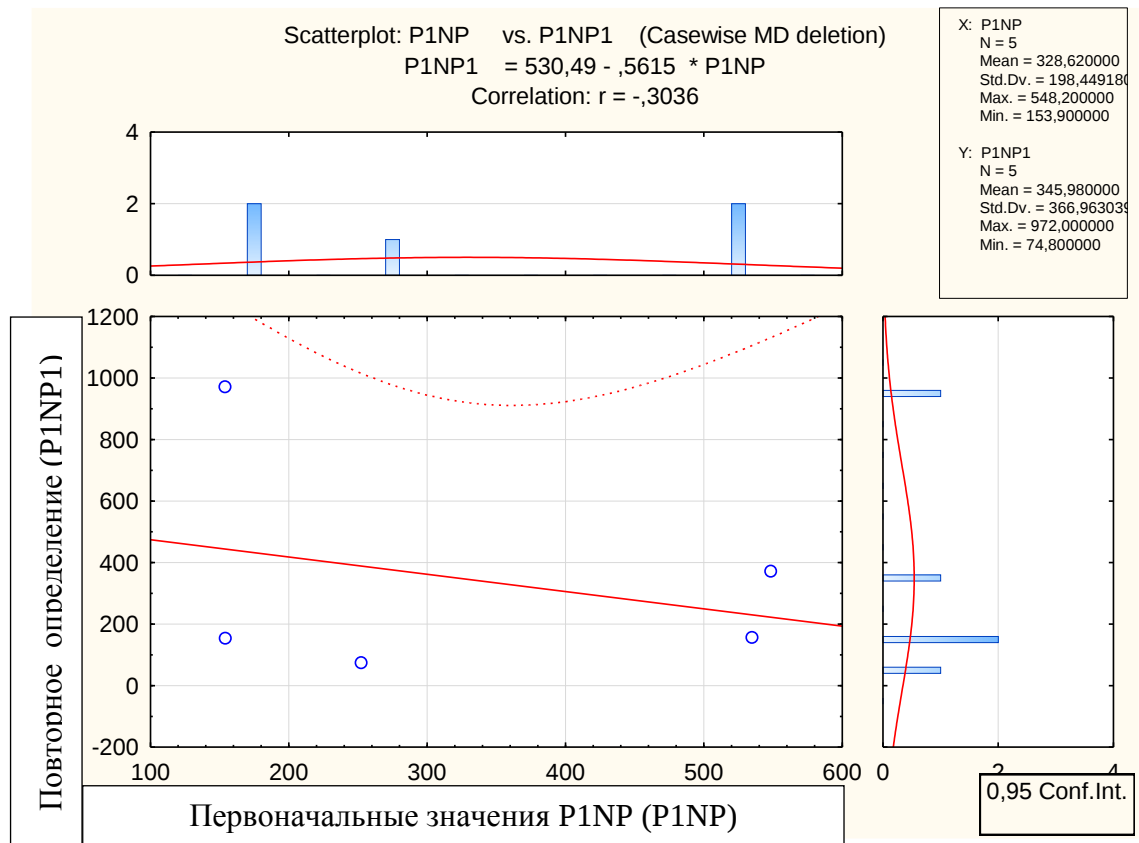


Рисунок 5.18. Регрессионная модель показателя P1NP при первичном и повторном определении у детей от 13 до 18 лет ($r=-0,3$)

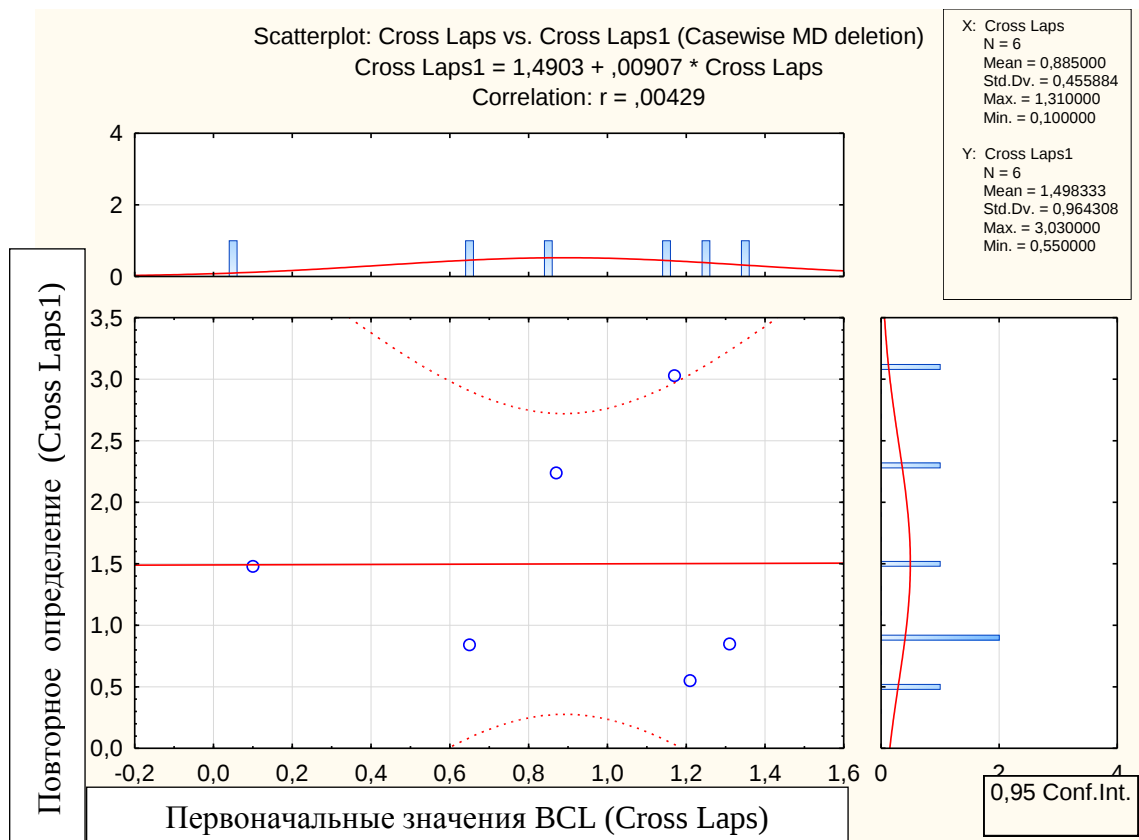


Рисунок 5.19. Регрессионная модель показателя BCL при первичном и повторном определении у детей от 13 до 18 лет ($r=0,004$)

Полученные изменения BCL достоверны ($p < 0,01$), в отличие от данных относительно P1NP (табл.5.10, табл. 5.11).

Таблица 5.10

Оценка достоверности динамики уровня BCL у детей основной группы по критерию Уилкоксона

Wilcoxon Matched Pairs Test (Лист4 in tseliakia_1) Marked tests are significant at p <,05000				
	Valid - N	T	Z	p-value
Cross Laps & Cross Laps1	35	87,00000	3,734445	0,000188

Таблица 5.11

Оценка достоверности динамики уровня P1NP у детей основной группы по критерию Уилкоксона

Wilcoxon Matched Pairs Test (Лист4 in tseliakia_1) Marked tests are significant at p <,05000				
	Valid - N	T	Z	p-value
P1NP & P1NP1	27	187,0000	0,048050	0,961676

При повторном обследовании детей маркер формирования костного матрикса в общем не претерпел серьезных изменений ($r=0,09$), несущественные изменения произошли и с маркером костной резорбции ($r=0,015$). Динамика изменения лабораторных показателей минеральной плотности костной ткани во всех возрастных группах представлены на рисунках 5.20, 5.21.

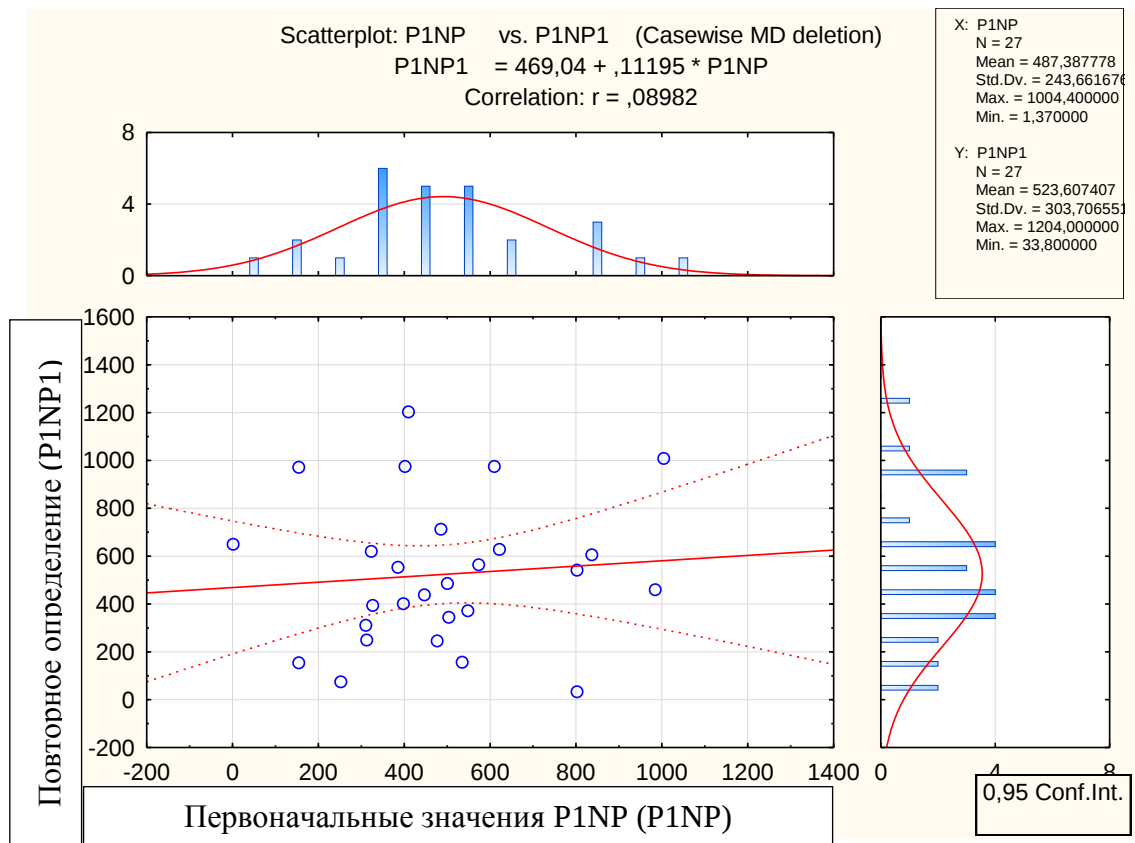


Рисунок 5.20. Регрессионная модель показателя P1NP при первичном и повторном определении у детей ($r=0,9$)

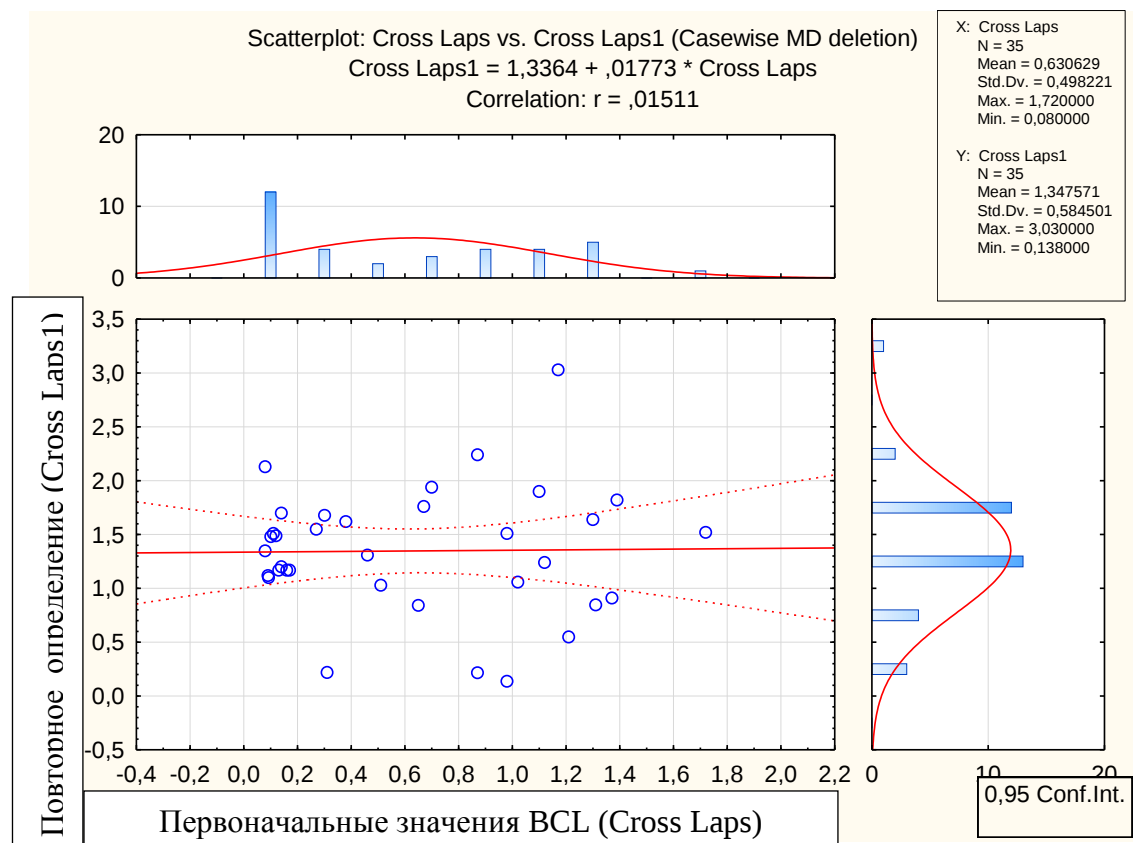


Рисунок 5.21. Регрессионная модель показателя BCL при первичном и повторном определении у детей ($r=0,01$)

В результате активного использования амарантовых продуктов в БГД для P1NP сохраняется тенденция, отмеченная при первоначальном лабораторном обследовании - более высоких средних значений в пределах референсного возрастного интервала по сравнению с контрольной группой пациентов. Для маркера костной резорбции так же характерно повышение средних значений, однако следует констатировать, что только у дошкольников, несмотря на увеличение средних значений, в целом произошла нормализация данного показателя. В старших возрастных группах увеличение показателя привело к увеличению костной резорбции во многих случаях (28,6% для всех возрастных групп), превышающей нормативные показатели BCL, что возможно, связано с увеличением роста детей и пока неполным восстановлением костного метаболизма (табл. 5.12).

Таблица 5.12

Возрастные особенности биохимические маркеры костной минерализации у пациентов после включение в БГД амарантовых продуктов

	Дошкольники (до 6 лет)	Младшие школьники (7-12 лет)	Старшие школьники (13-18 лет)
Медиана P1NP (Нг/мл)	548,8	616,85	346
Min и Max значение P1NP (Нг/мл)	33,8; 1204	249,8;1009	74,8; 972
Медиана BCL (Нг/мл)	1,28	1,366	1,5
Min и Max значение BCL (Нг/мл)	0,217; 2,13	0,22; 1,9	0,55; 3,03

Изменения лабораторных показателей костной минерализации у исследуемых детей, представлены на рисунке 5.22

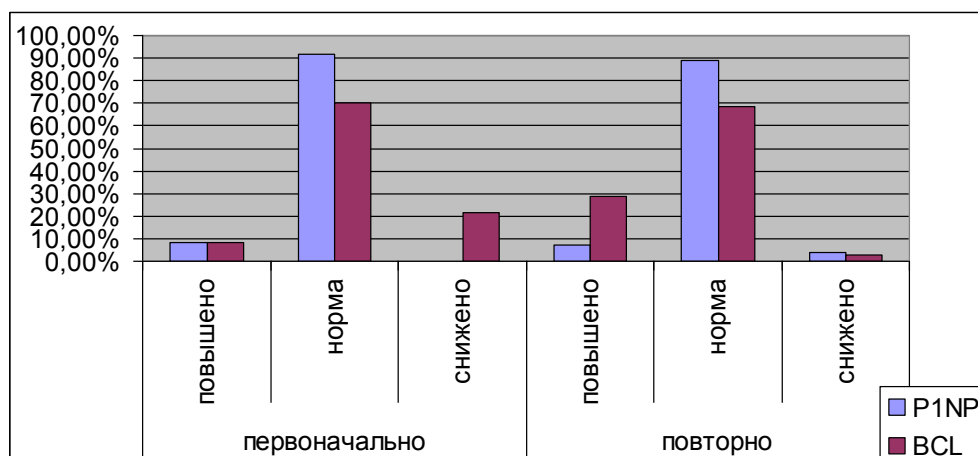


Рисунок 5.22. Динамика лабораторных показателей маркеров костного метаболизма за период наблюдения

Среди детей, имевших на период первичного обследования снижение кальция (14 чел.) и железа (5 чел.) в сыворотке крови произошло полное восстановление показателей, однако данные недостоверны, что связано с недостаточным количеством исследуемых случаев дефицитов микроэлементов (табл. 5.13, табл.5.14).

Таблица 5.13

Оценка достоверности динамики уровня кальция у детей основной группы по критерию Уилкоксона

Wilcoxon Matched Pairs Test (Лист4 in tseliakia_1) Marked tests are significant at p <,05000				
	Valid - N	T	Z	p-value
Кальций & Кальций1	9	15,00000	0,888523	0,374260

Таблица 5.14

Оценка достоверности динамики уровня сывороточного железа у детей основной группы по критерию Уилкоксона

Wilcoxon Matched Pairs Test (Лист4 in tseliakia_1) Marked tests are significant at p <,05000				
	Valid - N	T	Z	p-value
Железо & Железо1	6	6,000000	0,943456	0,345448

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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. Сенсибилизация 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.

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

Для достижения поставленной цели было обследовано 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 (медь, сывороточное железо, селен, цинк, кальций ионизированный и общий), показателей костного метаболизма (P1NP, Betta-Cross Laps), биохимических показателей крови, характеризующих нутритивную недостаточность (альбумин, общий белок, трансферрин), 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, 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.

Важнейшей характеристикой нутритивного статуса являются антропометрические показатели. При оценке физического развития по отечественным перцентильным таблицам было установлено, 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.

При оценке физического развития по международным критериям 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/выше среднего. Снижение ИМТ диагностировано у 43,2%: низкий показатель у 16,2%, пониженный у 27,0%.

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 отрицательная умеренная 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%). 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%). 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.

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 $r=-0,78$, $p\leq 0,01$). 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 ($r=-0,69$, $p\leq 0,01$). Сравнительный анализ показал, что при БГД нарушения МПКТ аналогичны таковым у условно здоровых детей, но более выражены. 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.

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.

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.

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%) маркёр формирования костного матрикса и у 12 пациентов (75%) маркёр 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 маркёры 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 имела 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. 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%).

Значимыми трудностями в соблюдении строгой БГД родители указали: 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 глютеном (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 безглютеновых продуктах.

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.

При анализе динамики антропометрических показателей у детей в течение года до включения в питание амарантовых продуктов значимых изменений не отмечено, их оценка оставалась аналогичной. 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 B_6 . 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 BCL 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 незначительная динамика произошла с маркером костной резорбции ($r=0,015$, $p>0,05$). (Рис. 8,9). Четко прослеживается связь повышения BCL у подростков, у которых был отмечен ростовой скачок на 6 и 10 см.

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.

За период наблюдения возросли, но оставались при этом в пределах нормы, медиана и значения маркера костной резорбции. Несмотря 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 Betta-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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева А.А. Применение витаминов в педиатрической практике / А.А. Алексеева // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, № 1. – С. 75-80.
2. Амарантовая мука: характеристика, сравнительный анализ, возможности применения / И.М. Жаркова [и др.] // Вопросы питания. – 2014. – № 1. – С. 67–73.
3. Антропометрические показатели детей в период клинической манифестации целиакии / Л.Я. Климов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 1. – С. 55-59.
4. Анциферова О.В. Клинико-диагностическая характеристика целиакии у детей Иркутска и Иркутской области :дис. ... канд. мед. наук / О.В. Анциферова. – Красноярск, 2014. – 159 с.
5. Анциферова О.В. Морфометрическая характеристика слизистой дистального отдела двенадцатиперстной кишки у детей при целиакии / О.В. Анциферова, Л.А. Решетник, С.С. Голубев // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 5. – С. 61-64.
6. Анциферова О.В. Сравнительная характеристика диагностических маркеров целиакии / О.В. Анциферова, Л.А. Решетник, Т.А. Спасич// Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 1. – С. 9-13.
7. Аширова Н.Н. Новые безглютеновые кулинарные изделия / Н.Н. Аширова //Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 14-20.
8. Банина Т.В. Костная минеральная плотность у детей с целиакией в зависимости от выраженности морфологических изменений :автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Банина. – Москва, 2007. – 25 с.
9. Банина Т.В. Минеральная плотность кости у детей с целиакией: факторы риска снижения / Т.В. Банина, Ю.Г. Мухина, Л.А. Щеплягина // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – № 2. – С. 18-20.
10. Бельмер С.В. Современные принципы диетотерапии целиакии / С.В. Бельмер // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т.

57, № 6. – С. 97-100.

11. Бельмер С.В. Функциональное состояние органов пищеварения при целиакии / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина // Вопросы детской диетологии. – 2012. – № 2. – С. 29-34.
12. Бельмер С.В. Целиакия: исходы и новые подходы к диагностике / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина // Лечащий врач. Педиатрия. – 2012. – № 8. – С. 56-60.
13. Бельмер С.В. Эпидемиология целиакии: факты и выводы / С.В. Бельмер // Лечащий врач. Педиатрия. – 2013. – № 1. – С. 16-19.
14. Бельмер С.В. Проект стандартов диагностики и лечения целиакии у детей / С.В. Бельмер // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 13. – С. 776-781.
15. Бельмер С.В. Целиакия: от патогенеза к лечению / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 12-17.
16. Вахарловский В.Г. Генетика в практике педиатра : рук-во для врачей / В.Г. Вахарловский, О.П. Романенко, В.Н. Горбунова. – Санкт-Петербург, 2009. – 288 с.
17. Вохмянина Н.В. Возможности и проблемы современной лабораторной диагностики целиакии (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 11. – С. 25-33.
18. Вохмянина Н.В. Условия минимизации диагностических пропусков для выявления целиакии / Н.В. Вохмянина, Т.В. Вавилова // Справочник врача общей практики. – 2014. – № 5. – С. 24-27.
19. Высогина Г.И. Амарант: химический состав, перспектива использования / Г.И. Высогина // Химия растительного сырья. – 2013. – № 2. – С. 5–14.
20. Гастроэнтерология. Болезни детей / под ред. Л.Б. Лазебника, П.Л. Щербакова. – Москва, 2011. – 353 с.
21. Генетические маркеры целиакии: современные представления / И.Н. Захарова [и др.] // Педиатр. – 2014. – Т. 5, № 2. – С. 19-24.

22. Гинтер Е.К. Наследственные болезни в российских популяциях / Е.К. Гинтер, Р.А. Зинченко // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 106-125.
23. Головач И.Ю. Нарушения минеральной плотности костной ткани и вторичный остеопороз при патологии гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта: на перекрестке проблем / И.Ю. Головач // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 49-60.
24. Гончарова О.В. Космические технологии в педиатрии / О.В. Гончарова, Т.А. Соколовская // Практика педиатра. – 2011. – № 3. – С. 16-19.
25. Горгун Ю.В. Диагностика целиакии у взрослых / Ю.В. Горгун. – Минск :Белпринт, 2011. – 200 с.
26. Губская Е.Ю. Клинико-лабораторные особенности непереносимости глютена без целиакии / Е.Ю. Губская //Украинский терапевтический журнал. – 2014. – Т. 40, № 1. – С. 23-27.
27. Губская Е.Ю. Новое понимание спектра глютензависимых заболеваний / Е.Ю. Губская// Современная гастроэнтерология. – 2014. – Т. 75, № 1. – С. 160-165.
28. Губская Е.Ю. Правда и вымыслы о целиакии [Электронный ресурс] / Е.Ю. Губская. – Режим доступа: <http://www.fedtest.com.ua/UserFiles/File/celiac.pdf>.
29. Диагностика и лечение целиакии у детей : метод. рекомендации № 40 / Ю.Г. Мухина [и др.]. – Москва, 2010. – 24 с.
30. Диагностика целиакии у детей: современные подходы / И.Н. Захарова [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – Москва :Медпрактика-М, 2011. – С. 153-154.
31. Дильман В.М. четыре модели медицины / В.М. Дильман. – Ленинград : Медицина, 1987. – 288 с.

32. Жаркова И.М. Амарантовая мука – эффективное средство для производства «здоровых» продуктов питания/ И.М. Жаркова, Л.А. Мирошниченко // Хлебопродукты. – 2012. – № 12. – С. 54-56.
33. Жаркова И.М. Исследование аромата безглютеновых кексов из амарантовой муки / И.М. Жаркова, Л.А. Мирошниченко, Е.О. Добросоцкая // Материалы III Международной научно-практической конференции. – Краснодар : Изд-во КубГТУ, 2013. – С. 237-238.
34. Железодефицитная анемия и анемия хронического заболевания при целиакии у детей / С.В. Бельмер [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – Т. 101, № 1. – С. 23-29.
35. Захарова И.Н. Такая коварная целиакия... / И.Н. Захарова, Ф. Конинг// Медицинская газета. – 2012. – № 46. – С. 2-3.
36. Захарова И.Н. Целиакия и ассоциированные заболевания / И.Н. Захарова, Д.А. Дмитриева, Ф.С. Дзедисова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2014. – Т. 59, № 3. – С. 44-50.
37. Здоровое питание и проблемы целиакии / Р.Р. Егорова [и др.] //Пищевая промышленность. – 2013. –№ 1. – С. 54-55.
38. Значение генетических факторов в развитии целиакии / Е.А. Рославцева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – № 4. – С. 40-43.
39. Значение генетических факторов в развитии целиакии / Т.В. Пухликова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 40-43.
40. Исабекова Т.К. Исследование генетических маркеров HLA II класса у детей казахской национальности, больных целиакией / Т.К. Исабекова // Вопросы детской диетологии. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 75-76.
41. Исамбекова Т.К. Клинико-эпидемиологические особенности и организация лечения целиакии у детей :автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.К. Исамбекова. – Алматы, 2008. – 23 с.

42. Иськова И.А. Остеопороз при хронических воспалительных заболеваниях кишечника и целиакии / И.А. Иськова //Крымский терапевтический журнал. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 34-37.
43. Камалова А.А. Эволюция подходов к диагностике и терапии целиакии / А.А. Камалова, М.О. Пирогова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 3. – С. 40-48.
44. Касаткина Е.Н. Клинико-лабораторная характеристика различных форм целиакии в зависимости от генетических маркеров заболевания :автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Касаткина. – Москва, 2012. – 24 с.
45. Клинико-генетические параллели при целиакии у детей Томска / Е.И. Кондратьева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 5. – С. 25-32.
46. Клиническая характеристика костной системы у детей с различными формами целиакии / М.Н. Шарипова [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – Москва :Медпрактика-М, 2013. – С. 143-144.
47. Клинические варианты целиакии в практике педиатра / И.Н. Захарова [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – № 6. – С. 52-58.
48. Клинические рекомендации по диагностике и коррекции нарушений пищевого статуса / Национальная ассоциация клинического питания. - Москва, 2013. – 45 с.
49. Кляритская И.Л. Новый взгляд на спектр глютен-ассоциированных расстройств / И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова// Крымский терапевтический журнал. – 2013. –№ 2. – С. 79-85.
50. Козлова С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С.И. Козлова, Н.С. Демикова. – Москва, 2007. – 448 с.

51. Кондратьева Е.И. Распространенность полиморфных вариантов генов HLA-DQA1 и DQB1 у больных целиакией г. Томска и г. Краснодара / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, О.В. Долбнева // Вопросы детской диетологии. – 2012. – № 2. – С. 11-14.
52. Кондратьева Е.Н. HLA-маркеры целиакии и их влияние на течение заболевания / Е.Н. Кондратьева, Г.Н. Янкина // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – Москва :Медпрактика-М, 2011. – С. 160-161.
53. Контроль качества HLA-генов в развитии глютенчувствительной целиакии у детского населения Московского региона / Т.В. Пухликова [и др.] // Вестник Росздравнадзора. – 2011. – № 3. – С. 55-61.
54. Конь И.Я. Детская (педиатрическая) диетология (нутрициология): достижения и проблемы / И.Я. Конь // Педиатрия. – 2012. – № 3. – С. 59-66.
55. Костная минеральная плотность у больных целиакией / Т.В. Банина [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 2. – С. 54-55.
56. Лаврова Т.Е. Нозологические варианты непереносимости глютена / Т.Е. Лаврова // Педиатрическая фармакология. – 2006. – Т. 3, № 2. – С. 66-69.
57. Лошкова Е.В. Генетические и иммунологические механизмы формирования клинических проявлений целиакии у детей и подростков и их значение в реабилитации :автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Лошкова. – Томск, 2009. – 23 с.
58. Лысиков Ю.А. Непереносимость глютена с позиции физиологии пищеварения / Ю.А. Лысиков // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 7. – С. 50-57.
59. Лысиков Ю.А. Современная классификация целиакии / Ю.А. Лысиков, Е.А. Рославцева, Т.А. Малицына // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XIX Конгресса детских

гастроэнтерологов России и стран СНГ. – Москва :Медпрактика-М, 2012. – С. 191-193.

60. Лысиков Ю.А. Трудности и проблемы морфологической диагностики целиакии / Ю.А. Лысиков // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – Москва :Медпрактика-М, 2013. – С. 134-136.
61. Маев И.В. Витамины / И.В. Маев, А.Н. Казюлин, П.А. Белый. – Москва :МЕДпресс-информ, 2011. – 544 с.
62. Малкоч А.В. Нефропатии при целиакии / А.В. Малкоч, С.В. Бельмер // Лечащий врач. – 2012. – № 8. – С. 19-21.
63. Международные критерии диагностики Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии и нутриции (ESPAGHN 2012) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://espghan.med.up.pt/position_papers/Guidelines_on_coeliac_disease.pdf.
64. Милованов Ю.С. Нутритивный статус у больных ХБП на додиализном этапе / Ю.С. Милованов // Вестник научно-технического развития. – 2010. – Т. 31, № 3. – С. 11-24.
65. Мухина Ю.Г. Минеральная плотность кости у детей с целиакией: факторы риска снижения / Ю.Г. Мухина, Т.В. Банина, Л.А. Щеплягина // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – № 2. – С. 18-20.
66. Мялина Ю.Н. Целиакия: насколько сложно поставить диагноз? / Ю.Н. Мялина, Т.А. Тихонова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 8. – С. 998-999.
67. Новиков П.В. Принципы организации медико-генетической помощи детям с наследственной патологией / П.В. Новиков // Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. Путеводитель по клинической генетике. – Москва : Триада-Х, 2004. – С. 489-504.

68. Определение антиглиадиновых антител в диагностике целиакии / Л.М. Карсыбекова [и др.] // Материалы XIII Конгресса детских гастроэнтерологов России. – Москва, 2006. – С. 294-295.
69. Организации питания детей в возрасте от 1,5 до 17 лет, больных целиакией : метод. Рекомендации. – Санкт-Петербург, 2011. – 35 с.
70. Орешко Л.С. Целиакия взрослых: особенности патогенеза, клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики осложнений: дис. ... д-ра мед. наук / Л.С. Орешко. – Санкт-Петербург, 2008. – 291 с.
71. Особенности микроструктуры и химического состава продуктов переработки зерна амаранта / Н.А. Шмалько [и др.] // Техника и технология пищевых производств. – 2011. – № 1. – С. 57-63.
72. Особенности реабилитации больных глютенчувствительной целиакией / Е.А. Сабельникова [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 1. – С. 42-47.
73. Ошева Т.М. Современный взгляд на диагностику и лечение глютеноей энтеропатии у детей раннего возраста / Т.М. Ошева, Н.С. Журавлева, О.В. Осипенко // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – № 4. – Т. 11. – С. 95-98.
74. Парфенов А.И. Диагностика и терапия глютенчувствительной целиакии / А.И. Парфенов, П.Л. Щербаков // Трудный пациент. – 2010. – №11. – Т. 8. – С. 52-57.
75. Парфенов А.И. Новые горизонты изучения чувствительности к глютену / А.И. Парфенов // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 2. – С. 4-7.
76. Педиатрия : нац. рук-во / под ред. А.А. Баранова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1, Гл. 41. – С. 749-770.
77. Пирогова З.И. Современные проблемы диагностики целиакии у детей / З.И. Пирогова, Ф.Н. Рябчук // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы 13 конгресса детских гастроэнтерологов России. – Москва, 2006. – С. 281-282.

78. Питание пациентов с муковисцидозом: Европейский консенсус / М. Sinaasappel [etal.] // J. Of Cystic Fibrosis. – 2002. – № 1. –Р. 51-75.
79. Постановление от 7 августа 2014 г. № 778 "О мерах по реализации Указа Президента Российской Федерации от 6 августа 2014 г. № 560 "О применении отдельных специальных экономических мер в целях обеспечения безопасности Российской Федерации".
80. Распространенность целиакии в Нижегородской области среди пациентов группы риска / А.А. Репин [и др.] // Терапевтический архив. – 2008. – № 2. – С. 38-44.
81. Ревна М.О. Аллергические болезни и целиакия – механизмы соприкосновения и различия / М.О. Ревна // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 7, № 1. – С. 76-80.
82. Ревна М.О. Клинический случай заболевания у пациента возрасте 17 лет / М.О. Ревна// Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 176-180.
83. Ревна М.О. Целиакия у детей: клинические проявления, диагностика, эффективность безглютеновой диеты :автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.О. Ревна. – Санкт-Петербург, 2005. – 39 с.
84. Ревякина В.А.Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления / В.А. Ревякина // Лечащий врач. Педиатрия. – 2013. – № 3. – С. 13-16.
85. Рославцева Е.А. Современные представления о формах непереносимости глютена / Е.А. Рославцева, Е.А. Сабельникова // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 1. – С. 50-54.
86. Сабельникова Е.А. Глютенчувствительная целиакия: распространенность в группах риска, клинические формы, лечение и диспансерное наблюдение :автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.А. Сабельникова. – Москва, 2008. – 39 с.
87. Саввина А.Д. Диспансерное наблюдение больных целиакией в г. Якутске / А.Д. Саввина, Н.В. Саввина, О.В. Ножнинова // Актуальные

проблемы педиатрии и детской хирургии : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. – Якутск : Изд-во Якутск. ун-та, 2009. – С. 83-86.

88. Состояние нутритивного статуса современных детей, возможность его коррекции / Р.Л. Черная [и др.] // Лечащий врач. Нутрициология. – 2009. – № 6. – С. 77-79.
89. Состояние печени и желчевыводящих путей при целиакии у детей / С.В. Бельмер [и др.] // Лечащий врач. – 2011. – № 2. – С. 69-73.
90. Способ определения пищевого статуса больных и методы его коррекции специализированными продуктами лечебного питания в условиях стационарного и санаторно-курортного лечения : метод. письмо. – Москва, 2004. – 32 с.
91. Сухие смеси с добавлением облепихового шрота для безглютеновых хлебобулочных изделий / О.Г. Чижикова [и др.] // Пищевая промышленность. – 2013. – № 3. – С. 18-19.
92. Тихонов В.В. Рекомендации по диетотерапии при заболеваниях ЖКТ у детей / В.В. Тихонов// Детская гастроэнтерология : рук-во для врачей / под ред. Н.П. Шабалова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2011. – 536 с.
93. Трифонова Е.А. Особенности клинического течения целиакии у детей на современном этапе / Е.А. Трифонова, Н.В. Русакова // Вопросы детской диетологии. – 2012. – № 6. – С. 47-51.
94. Трифонова Е.А. Функциональное состояние почек при целиакии у детей / Е.А. Трифонова // Врач. – 2014. – № 4. – С. 77-80.
95. Урсова Н.И. Клинико-лабораторная диагностика, динамика и диспансерное наблюдение больных с целиакией и лактазной недостаточностью : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.И. Урсова. – Рига, 1987. – 23 с.
96. Успенская И.Д. Проблемы в диагностике целиакии на современном этапе / И.Д. Успенская, М.В. Ерзутова // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 77.

97. Филатов Л.Б. Железодефицитная анемия как следствие нарушения всасывания при целиакии / Л.Б. Филатов, В.Б. Берман // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – Т. 3, № 3. – С. 284-288.
98. Характеристика аллелей генов HLA-DQB1 и HLA-DQA1 у детей с целиакией Краснодарского края / О.В. Долбнева [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – Москва : Медпрактика-М, 2012. – С. 176-177.
99. Целиакия – заболевание «хамелеон» / А.Н. Януль [и др.] // Военная медицина. – 2014. – № 1. – С. 132-136.
100. Целиакия и HLA-система / И.Н. Захарова [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – Москва : Медпрактика-М, 2011. – С. 154-155.
101. Целиакия у детей / под ред. С.В. Бельмера, М.О. Ревновой. – 2 изд., перераб. и доп. – Москва : Медпрактика-М, 2013. – 416 с.
102. Целиакия у детей узбекской популяции: гистологические и морфометрические данные / А.Т. Камилова [и др.] // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 2. – С. 54-59.
103. Целиакия у детей: решенные и нерешенные проблемы этиопатогенеза / И.Н. Захарова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 30-34.
104. Целиакия у детей: современные подходы к лечению / И.Н. Захарова [и др.] // Медицинский совет. – 2011. – № 9-10. – С. 39-45.
105. Целиакия у детей: современный взгляд на проблему / И.Н. Захарова [и др.]. – Москва, 2011. – 66 с.
106. Целиакия: базовые сведения / И.Н. Захарова [и др.] // Consilium medicum. Педиатрия. – 2014. – № 2. – С. 31-34.

107. Целиакия: болезнь и образ жизни / Д.С. Михалик [и др.] //Земский врач. – 2012. –№ 4. – С. 35-38.
108. Шмалько Н.А. Разработка технологий хлебобулочных изделий функционального назначения с использованием продуктов переработки семян Амаранта :автореф. дис. ... канд. техн. наук / Н.А. Шмалько. – Краснодар, 2005. – 23 с.
109. Шмалько Н.А. Сравнительный анализ белково-протеиназного комплекса хлебопекарной пшеничной и амарантовой муки / Н.А. Шмалько // Техника и технология пищевых производств. – 2011. – № 2. – С. 84-88.
110. Щеплягина Л.А. Истоки остеопороза взрослых лежат в детском возрасте / Л.А. Щеплягина, И.В. Круглова, Т.Ю. Моисеева // Лечение и профилактика. Педиатрия. – 2013. – № 1 (5). – С. 5-12.
111. Янкина Г.В. Клинико-генетические и иммуно-морфологические аспекты целиакии у детей. Стратегия реабилитации :дис. ... д-ра мед. наук / Г.В. Янкина. – Томск, 2014. – 372 с.
112. Янкина Г.Н. Алгоритм реабилитации больных с целиакией / Г.Н. Янкина, Е.И. Кондратьева // Вопросы детской диетологии. – 2012. – № 2. – С. 15-20.
113. Янкина Г.Н. Нутритивная поддержка при целиакии в детском возрасте / Г.Н. Янкина // Вопросы детской диетологии. – 2010. – № 2. – С. 27-31.
114. Al-Toma A. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma / A. Al-Toma, M.S. Goerres, J.W. Meijer // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 4. – P. 315-319.
115. Appropriate nutrient supplementation in celiac disease / R. Caruso [et al.] // Ann. Med. – 2013. – Vol. 45, N 8. – P. 522-531.
116. Biochemical and immunochemical characterization of different varieties of amaranth (*Amaranthus L. ssp.*) as a safe ingredient for gluten-free products / C. Ballabio [et al.] // J. Agric. Food Chem. – 2011. – Vol. 59, № 24. – P. 12969-12974.

117. Bone health in children with celiac disease assessed by dual x-ray absorptiometry: effect of gluten-free diet and predictive value of serum biochemical indices / D. Margoni [et al.] // J. Pediatr. GastroenterolNutr. – 2012. – Vol. 54, № 5. – P. 680-684.
118. Bone mineral content deficits of the spine and whole body in children at time of diagnosis with celiac disease / M. Jatla [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2009. – Vol. 48. – P. 175-180.
119. Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease / S. Blazina [et al.] // Bone. – 2010. – Vol. 47, № 3. – P. 598-603.
120. Bone Mineralization in Celiac Disease [Resource electronic] / T. Larussa [et al.] // Gastroenterology Research and Practice. – 2012. – Article ID 198025. – P. 9. – <http://dx.doi.org/10.1155/2012/198025>.
121. Caselato-Sousa V.M. State of Knowledge on Amaranth Grain: A Comprehensive Review / V.M. Caselato-Sousa, A.F. Jaime // Food Science. – 2012. – Vol. 77, № 4. – P. 93-104.
122. Celiac Disease and Autoimmune-Associated Conditions [Resource electronic] / E. Lauret, L. Rodrigo // BioMed Research International. – 2013. – Vol. 2013, Article ID 127589. – P. 17. – <http://dx.doi.org/10.1155/2013/127589>.
123. Celiac disease and metabolic bone disease / Y. Xing, S.L. Morgan // J. Clin. Densitom. – 2013. – Vol. 16, № 4. – P. 439-444.
124. Celiac disease and risk of fracture in adults – a review / A.M. Hjelle [et al.] // Osteoporosis International. – 2014. – Vol. 25, Iss. 6. – P. 1667-1676.
125. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: A new burden? / K. Barada [et al.] // World J. of gastroenterology. – 2010. – Vol. 16, № 12. – P. 1449-1457.
126. Celiac disease in Saharawi children in Algerian refugee camps / P. Lionetti [et al.] // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 1189-1190.

127. Celiac disease or non-celiac gluten sensitivity? An approach to clinical differential diagnosis / T.A. Kabbani [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 109, № 5. – P. 741-746.
128. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey / P.H.R. Green [et al.] // *The Amer. J. of gastroenterology.* – 2001. – Vol. 96, Iss. 1. – P. 126-131.
129. Characterization of IL-17A-Producing Cell in coeliac disease Mucosa / I. Montelione [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184. – P. 2211-2218.
130. Clinical Utility of Celiac Disease-Associated HLA Testing / K. Pallav [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2014. – Vol. 59, № 9. – P. 2199-2206.
131. Cluysenaer O.J.J. Malabsorption in celiac sprue / O.J.J. Cluysenaer, J.H.M. van Tongeren // *The Hague; Martinus Nijhoff Medical Division*, 1977. – P. 1-4.
132. Coeliac Disease [Resource electronic] / R. Nenna [et al.] // *Autoimmune Diseases.* – 2014. – Article ID 623784.-
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/623784>.
133. Cooke W.T. Celiac disease / W.T. Cooke, G.K. Holmes. – *Edinburgh :* Churchill Livingstone Press, 1984.
134. Copper levels in patients with celiac neuropathy / S.K. Patterson [et al.] // *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* – 2012. – Vol. 14, № 1. – P. 11-16.
135. Cupfer S.S. Pathophysiology of celiac disease / S.S. Cupfer, B. Jabry // *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America.* – 2012. – Vol. 24, № 4. – P. 639–660.
136. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity - A new disease with gluten intolerance / G. Czaja-Bulsa// *Clin. Nutr.* – 2014. – Vol. 34, № 2. – P. 189-194.
137. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology / J.F. Ludvigsson [et al.] // *Gut.* – 2014. – Vol. 63, № 8. – P. 1210-1228.

138. Diagnosis of celiac disease / B. Lebwohl [et al.] // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2012. – Vol. 22. – P. 661-677.
139. Dicke W.K. Celiac disease / W.K. Dicke, H.A. Weijers, J.H. van de Kaer // *Acta Paediatr.* – 1953. - № 42. – P. 223-231.
140. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity / A. Sapone [et al.] // *BMC Medicine.* – 2011. – № 9. – P. 23.
141. Does Gluten-Free Diet Protect Children with Celiac Disease from Low Bone Density? / U. Merve, U. Nafiye // *Iran J. Paediatr.* – 2014. – Vol. 24, № 4. – P. 1-6.
142. Duggan J.M. Coeliac disease: the great imitator / J.M. Duggan // *MJA.* – 2004. – Vol. 180. – P. 524-526.
143. Effect of a gluten-free diet on bone mineral density in children with celiac disease / R. Heyman [et al.] // *Gastroentérol. Clin. et Biol.* – 2009. – Vol. 33, № 2. – P. 109-114.
144. Effects of a gluten-free diet on serum lipids and lipoprotein levels in a group of patients with celiac disease / M.N. Pillan [et al.] // *J. Paediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1999. – Vol. 18, № 2. – P. 183-185.
145. ESPGHAN Guidelines for the diagnosis of coeliac disease / S. Husby [et al.] // *J. Paediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2012. – Vol. 54, № 1. – P.136-161.
146. Evans K.E. What is the use of biopsy and antibodies in coeliac disease diagnosis? / K.E. Evans, D.S. Sanders // *J. Intern. Med.* - 2011. - Vol. 269, № 6. – P. 572–581.
147. Fasano A. European and North American population should be screened for celiac disease / A. Fasano // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 168-169.
148. Gafni R.I. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) / R.I. Gafni, J. Baron // *J. Paediatr.* – 2004. – Vol. 144, N 2. – P. 253-257.
149. Genes and Health / ed. F. Hoffmann. - La Roche Ltd Corporate Communications CH-4070 Basel. – 3 ed. - Switzerland, 2007. – 142 p.

150. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial / J.R. Biesiekierski [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* –2011. – Vol. 106, № 3. – P. 508-514.
151. Gluten-free diet and quality of life in celiac disease / G. Samasca [et al.] // *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* –2014. – Vol. 7, № 3. – P. 139-143.
152. Guevara Pacheco G. Micronutrient deficiencies and celiac disease in Pediatrics / G. Guevara Pacheco, E. Chávez Cortés, C. Castillo-Durán // *Arch. Argent Pediatr.* – 2014. – Vol. 112, № 5. – P. 457-463.
153. Gutierrez-Achury J. Shared genetics in coeliac disease and other immune-mediated diseases / J. Gutierrez-Achury, R. Coutinho de Almeida, C. Wijmenga // *J. of Internal Medicine.* –2011. – Vol. 269, № 6. – P. 591-603.
154. Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents with Celiac Disease: From the Perspectives of Children and Parents [Resource electronic] / I.-M. Byström [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice.* – 2012. – Vol. 986475. – <http://dx.doi.org/10.1155/2012/986475>.
155. High prevalence of undiagnosed celiac disease in adults: a Swedish population-based study / A. Ivarsson [et al.] // *J. Int. Med.* – 1999. - Vol. 245. - P. 63-68.
156. HLA-DQ genotyping combined with serological markers for the diagnosis of coeliac disease: is intestinal biopsy still mandatory? / H. Clouzeau-Girard [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2011. – Vol. 52, № 6. – P. 729-733.
157. HLA-DQ Molecules as Affinity Matrix for Identification of Gluten T Cell Epitopes / S. Dørum [et al.] // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 193, № 9. – P. 4497-506.
158. HLA genotyping in pediatric celiac disease patients / B. Stanković [et al.] // *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 14, № 3. – P. 171-176.
159. Hozyasz K.K. Vitamin E levels in patients with celiac disease / K.K. Hozyasz // *Med. WiekuRozvoj.* – 2003. – Vol. 7, №4, Pt. 2. – P. 593-604.
160. Iijima H. Gastrointestinal diseases and bone / H. Iijima, M. Tsujii, T. Takehara// *Clin. Calcium.*– 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 243-248.

161. Impact on parents of HLA-DQ2/DQ8 genotyping in healthy children from coeliac families / M.M. Wessels [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2014. – Vol. 23, № 3. – P. 405-408.
162. Incidence of celiac disease in Poland – multicenter study / A. Szaflarska-Popławska [et al.] // *Pediatr. Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dz.* – 2009. – Vol.11. – P. 111-116.
163. Increasing prevalence of celiac disease over time / S. Lohi [et al.] // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26. – P. 1217-1225.
164. Inflammatory cytokines in small intestinal mucosa of patients with potential celiac disease / M. Westerholm-Ormio [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2002. – Vol. 128. – P. 94-101.
165. Internalizing the threat of risk - a qualitative study about adolescents' experience living with screening-detected celiac disease 5 years after diagnosis / K. Nordyke [et al.] // *Health Qual Life Outcomes.* – 2014. – Vol. 11. – P. 12-91.
166. Ladinser B. Endomysium antibodies in celiac disease: in improved method / B. Ladinser, E. Rossipal, K. Pittschieler // *Gut.* – 1994. – Vol 35. – P. 776-778.
167. Lebwohl B. Risk of celiac disease according to HLA haplotype and country / B. Lebwohl, P. Green // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371, № 11. – P. 1073-1074.
168. Mäki M. Celiac disease treatment: gluten-free diet and beyond / M. Mäki // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2014. – Vol. 59, Suppl. 1. – P. 15-17.
169. Marsh M.N. Gluten, major histocompatibility complex and small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity / M.N. Marsh // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 102. – P. 330-354.
170. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay / A. Tommasini [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2004. – Vol. 89. – P. 512-515.

171. Micronutrient deficiencies in patients with typical and atypical celiac disease / J.E. Botero-López [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2011. – Vol. 53, № 3. – P. 265-270.
172. Mooney P.D. Coeliac disease / P.D. Mooney, M. Hadjivassiliou, D.S. Sanders //BMJ. – 2014. – Vol. 348. – P. 1561.
173. Muller H.J. Our load of mutation / H.J. Muller // Am. J. Hum. Genet. – 1950. – Vol. 2. – P. 111-176.
174. Non-celiac gluten sensitivity: literature review / P. Mansueto [et al.] // J. Am. Coll. Nutr. – 2014. – Vol. 33, № 1. – P. 39-54.
175. Oxentenko A.S. Celiac Disease: Ten Things That Every Gastroenterologist Should Know / A.S. Oxentenko, J.A. Murray // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol. 13, № 8. –P. 1396-404.
176. Performance of anti - deamidated gliadin peptides antibodies in coeliac disease diagnosis / W. Sakly [et al.] // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. – 2012. – № 19.
177. Pietzak M. Celiac disease, wheat allergy, and gluten sensitivity: when gluten free is not a fad / M. Pietzak // Parenter Enteral Nutr. –2012. – Vol. 36, suppl. 1. – P. 68-75.
178. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis / J.H. Krege [et al.] // Osteoporos Int. – 2014. – Vol. 25, № 9. – P. 2159-2171.
179. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil / L. Gandolfi [et al.] // The American journal of gastroenterology. – 2000. – Vol. 95, Iss. 3. – P. 689-692.
180. Prevalence of celiac disease among risk groups and the general population in USA [abstract] / I. Berti [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. A696.
181. Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population / N.G. Cascella [et al.] // Schizophr. Bull. – 2011. – Vol. 37, № 1. – P. 94-100.

182. Prevalence of celiac disease in Egyptian children disputes the east-west agriculture-dependent spread of the disease / M. Abu-Zekry [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2008. – Vol. 47, Iss. 2. – P. 136-140.
183. Reguła J. Share of dietary supplements in nutrition of coeliac disease patients / J. Reguła, A. Smidowicz // *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.* –2014. – Vol. 13, № 3. – P. 301-307.
184. Sainsbury K. Gluten free diet adherence in coeliac disease. The role of psychological symptoms in bridging the intention-behaviour gap / K. Sainsbury, B. Mullan, L. Sharpe // *Appetite*. – 2013. – Vol. 61, № 1. – P. 52-58.
185. Sainsbury K. Reduced quality of life in coeliac disease is more strongly associated with depression than gastrointestinal symptoms / K. Sainsbury, B. Mullan, L. Sharpe // *J. Psychosom. Res.* – 2013. – Vol. 75, № 2. – P. 135-141.
186. Sapone A. Gluten sensitivity: definition and diagnostic process / A. Sapone // *Coeliac Forum*. – 2011. – ed. 3.
187. Saturni L. The gluten-free diet: safety and nutritional quality / L. Saturni, G. Ferretti, T. Bacchetti // *Nutrients*. –2010. – Vol. 2, № 1. – P. 16-34.
188. Schyum A.C. Serological testing for celiac disease in adults / A.C. Schyum, J.J. Rumessen // *United European Gastroenterol. J.* – 2013. – Vol. 1, № 5. – P. 319-325.
189. Screening of the adult population in Iran for coeliac disease: comparison for the tissue-transglutaminase antibody and anti-endomysial antibody tests / M.R. Akbari [et al.] // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2006. – Vol. 18, Iss. 11. – P. 1181-1186.
190. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population / G. Tatar [et al.] // *Digestive Diseases and Science*. – 2004. – Vol. 49, Iss. 9. – P. 1479-1484.
191. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance) / U. Volta [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 46. – P. 680-685.

192. Serum carnitine and selenium levels in children with celiac disease / A. Yüce [et al.] // Indian J. of gastroenterology. – 2004. – Vol. 23, № 3. – P. 87-88.
193. Shepherd S.J. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease / S.J. Shepherd, P.R. Gibson // J. Hum. Nutr. Diet. - 2013. - Vol. 26, № 4. – P. 349-358.
194. Sjoberg K. Screening for celiac disease can be justified in high-risk groups / K. Sjoberg, A. Carlsson // Lakartidningen. – 2004. – Vol. 101. – P. 3912-3919.
195. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification / A. Sapone [et al.] // BMC Medicine. – 2012. – № 10. – P. 13.
196. Spectrum of malabsorption syndrome in north Indian children / S.K. Yachha [et al.] // Indian J. Gastroenterol. – 1993. – Vol. 12. – P. 120-125.
197. Stazi A.V. Selenium status and over-expression of interleukin-15 in celiac disease and autoimmune thyroid diseases / A.V. Stazi, B. Trinti // Ann. Ist. Super Sanita. – 2010. – Vol. 46, № 4. – P. 389-399.
198. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue / L. Shan [et al.] // Science. – 2002. – Vol. 297. –P. 2275-2279.
199. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? / J. West [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 5. – P. 59-62.
200. The involvement of the HLA-DQB1 alleles in the risk and the severity of Iranian coeliac disease patients / M. Zamani [et al.] // Int. J. Immunogenet. – 2014. – Vol. 41, № 4. – P. 312-317.
201. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review / C. Dube [et al.] // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128. – P. 57-67.
202. Theethira T.G. Nutritional consequences of celiac disease and the gluten-free diet / T.G. Theethira, M. Dennis, D.A. Leffler // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. –2014. – Vol. 8, № 2. – P. 123-129.
203. Ting J.P. Genetic control of MHC class II expression / J.P. Ting, J. Trowsdale // Cel. – 2002. – Vol. 109. – P. 21-33.

204. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that recognized by gut-derived T-cell in celiac disease / O. Molberg [et al.] // Nat. Med. – 1998. – № 4. – P. 713-717.
205. Tonutti E. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity / E. Tonutti, N. Bizzaro // Autoimmun. Rev. – 2014. – Vol. 13, № 4-5. – P. 472-476.
206. Troncone R. Coeliac disease and gluten sensitivity / R. Troncone, B. Jabri // J. Intern. Med. – 2011. – Vol. 269, № 6. – P. 582-590.
207. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients / N.J. Wierdsma [et al.] // Nutrients. – 2013. – Vol. 5, № 10. – P. 3975-3992.
208. What happens to food choices when a gluten-free diet is required? A prospective longitudinal population-based study among Swedish adolescent with coeliac disease and their peers / E. Kautto [et al.] // J. Nutr. Sci.–2014. – Vol. 3. – P. 2.
209. William H. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease / H. William / Natcher Conference Center. National Institutes of Health. – Bethesda, Maryland, 2004. – 96 p.
210. Zhernakova A. The autoimmune puzzle – shared and specific genetics of immune-related disease / A. Zhernakova. – Utrecht :Gildeprint Drukkerijen, 2009. – 304 p.
211. Zinc homeostasis and gut function in children with celiac disease / C.D. Tran [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 94, № 4. – P. 1026-1032.