

Коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена и остеопороза у детей с целиакией и вторичным синдромом мальабсорбции

В.С. Кокиашвили, П.В. Новиков, Э.А. Юрьева

Correction of phosphorus and calcium metabolic disturbances and osteoporosis in children with celiac disease and secondary malabsorption syndrome

V.S. Kokiashvili, P.V. Novikov, E.A. Yuryeva

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Представлены результаты комплексных исследований кальциевого гомеостаза и остеопороза у 18 детей с целиакией и 42 — с вторичным синдромом мальабсорбции. При обследовании детей определяли уровень кальция, фосфора, паратгормона, кальцитонина, остеокальцина в крови, изучали процесс всасывания кальция в кишечнике. Проведены сопоставления биохимических, морфологических показателей, рентгенологических и эхоостеометрических параметров костной ткани у детей с целиакией и вторичной энтеропатией. Получены положительные результаты терапевтической коррекции выявленных нарушений фосфорно-кальциевого обмена с использованием препаратов витамина D и бисфосфонатов.

Ключевые слова: дети, целиакия, синдром мальабсорбции, кальций, лечение.

The paper presents the results of complex studies of calcium homeostasis and osteoporosis in 18 children with celiac disease and 42 with secondary malabsorption syndrome. The examination of the children comprised the determination of the blood levels of calcium, phosphorus, parathyroid hormone, calcitonin, and osteocalcin and the study of enteric calcium absorption. Biochemical and morphological characteristics and bone X-ray and echoosteometric parameters were compared in children with celiac disease and secondary enteropathy. Therapeutic correction of detected phosphorus and calcium metabolic disturbances with vitamin D preparations and bisphosphonates yielded positive results.

Key words: children, celiac disease, malabsorption syndrome, calcium, treatment.

За последние годы значительно расширились знания по физиологии и патологии процессов переваривания и всасывания нутриентов в тонкой кишке [1]. Это привело к выделению более 280 нозологических форм заболеваний тонкой кишки (энтеропатии), которые часто сопровождаются синдромом недостаточности пищеварения и кишечного всасывания — синдромом мальабсорбции [2]. Согласно решению VI Всемирного конгресса гастроэнтерологов, синдром мальабсорбции объединяет патологические состояния, вызванные расстройством пищеварения и/или всасывания, приводящие к изменению метаболических процессов. Вследствие нарушений переваривания и всасывания пищевых ингредиентов у детей, особенно раннего возраста, наблюдаются расстройст-

ва обмена веществ, плоская весовая кривая, задержка физического развития и отставание в психомоторном развитии, повышенная склонность к различным заболеваниям, в первую очередь инфекционным.

Несмотря на многочисленные исследования, выполненные отечественными и зарубежными авторами [3—7], наименее изученными при синдроме мальабсорбции являются процессы нарушенного фосфорно-кальциевого метаболизма у детей [8]. Нарушенное всасывание способствует развитию дистрофии, остеопороза, рахитоподобного состояния и ведет к задержке физического развития детей [9, 10]. Специального обсуждения заслуживают костные изменения у детей с синдромом мальабсорбции, развивающиеся в результате сниженной абсорбции кальция и витамина D в кишечнике, приводящей к гипокальциемии и вторичному гиперпаратиреозу [9]. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена ведут в конечном счете к переломам трубчатых костей и формированию инвалидизирующих расстройств уже в раннем детском возрасте [11—12].

Синдром мальабсорбции объединяет все виды патологии, обусловленной расстройством пищеварения или всасывания. Среди огромного спектра

© Коллектив авторов, 2009

Ros Vestn Perinatol Pediat 2009; 4:32–37

Адрес для корреспонденции: Кокиашвили Виолетта Спартаковна — врач отделения радиационного риска МНИИ педиатрии и детской хирургии Новиков Петр Васильевич — д.м.н., проф., рук. отделения наследственных заболеваний МНИИ педиатрии и детской хирургии Юрьева Элеонора Александровна — д.м.н., проф., гл.науч.сотр. ЦНИЛ общей патологии МНИИ педиатрии и детской хирургии 125412 Москва, ул.Талдомская, д. 2

заболеваний с синдромом нарушенного кишечного всасывания наиболее распространенными являются целиакия, лактазная недостаточность, муковисцидоз, экссудативная энтеропатия, пищевая аллергия, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, глистная инвазия. Сходство клинических признаков создает определенные дифференциально-диагностические трудности и приводит к поздней постановке диагноза [13].

Целиакия — болезнь непереносимости злаков (глютеновая болезнь, идиопатическая стеаторея, нетропическая спру), которая входит в число наиболее частых наследственных заболеваний. Основными теориями патогенеза целиакии являются ферментная и иммунная [3, 14]. Распространённость этого заболевания среди детской популяции имеет большие различия по отдельным странам и колеблется в пределах 1:300 — 1:3000, составляя в Швеции 1:3700, Англии 1:3000, Израиле 1:557, Австрии 1: 496 [15—17].

При целиакии страдают многие виды обмена — белковый, липидный, углеводный, минеральный, нарушается всасывание витаминов и микроэлементов, что приводит к гипопропротеинемическим отёкам, асциты, стойкой анемии, гипотрофии и выраженному остеопорозу [8, 18—20]. В патологический процесс могут вовлекаться желудочно-кишечный тракт, кожа, костная, нервная, эндокринная системы и свертывающая система крови.

При целиакии глиадин вызывает атрофию слизистой оболочки тонкой кишки, следствием чего является синдром мальабсорбции, приводящий в свою очередь к развитию гипотрофии, рахитоподобного синдрома, нарушению всасыванию жиров и углеводов, полигиповитаминозу с превалированием недостаточности жирорастворимых витаминов (в частности, витамина D и его метаболитов), а также снижению абсорбции солей кальция, фосфора, микроэлементов [21]. Безглютеновая диета позволяет постепенно восстановить поврежденную часть кишечника, защитить его от нового повреждения и избавиться от тяжелых симптомов [4]. Лактазная недостаточность, развивающаяся в период манифестации целиакии, требует применения низколактозной диеты и препаратов, расщепляющих лактозу. Поэтому в остром периоде заболевания рекомендуется исключать или ограничивать молоко и молочные продукты.

Целью настоящего исследования явилось изучение процессов абсорбции кальция в тонкой кишке

у детей с синдромом мальабсорбции и разработка путей коррекции выявленных нарушений, в первую очередь путем применения активных метаболитов витамина D (отечественного препарата оксидевита) и бифосфонатов (ксидифона) для коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 60 детей (31 мальчик, 29 девочек) с синдромом нарушенного кишечного всасывания. Среди обследованных 18 детей (13 мальчиков, 5 девочек) страдали целиакией (1-я группа) и 42 ребенка (18 мальчиков, 24 девочки) — вторичным синдромом мальабсорбции, или вторичной энтеропатией (2-я группа). Распределение больных по возрасту представлено в табл. 1.

Диагностика целиакии и вторичных синдромов мальабсорбции проводилась традиционными методами (клинические данные, определение в крови антител к глиадину, трансглутаминазе, морфологическое исследование биоптатов слизистой кишечника) в соответствии с международными критериями [22, 23] и рекомендациями Всероссийского общества гастроэнтерологов.

С учетом данных морфологического исследования прижизненных биоптатов слизистой тонкой кишки больные обеих групп были разделены на две подгруппы — с легкими и тяжелыми морфологическими изменениями слизистой тонкой кишки. Характерными морфологическими признаками тяжести процесса являлись следующие: углубление крипт, значительное снижение высоты ворсин (вплоть до атрофии), изменение соотношения длина ворсины/глубина крипты, увеличение количества лимфогистиоцитарных и плазматических клеток в собственной пластине, изменение энтероцитов (Центральная научно-исследовательская лаборатория общей патологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии). В группе детей с целиакией тяжелые изменения морфологической картины тонкой кишки имели 12 детей, легкую и среднюю степени выраженности — 6; в группе детей с вторичным синдромом мальабсорбции — соответственно 11 и 31.

В связи с малочисленностью исследований роли нарушенного процесса всасывания кальция в генезе расстройств фосфорно-кальциевого метаболизма

Таблица 1. Распределение больных по возрасту

Группа	Возраст детей			
	1—4 года	5—7 лет	8—10 лет	11—13 лет
1-я (n=18)	2	8	7	1
2-я (n=42)	19	9	8	6

у детей с синдромом нарушенного кишечного всасывания нами проведено изучение процессов всасывания кальция в тонкой кишке с применением метода нагрузочных проб с ионами кальция. Использовали методику Б.В. Морукова в модификации К.А. Мерзона с некоторыми дополнениями [24]. Оценка процессов всасывания кальция в тонкой кишке осуществлялась у детей, находившихся на относительно стабильной, соответствующей возрасту диете. Дети в возрасте от 1 года до 6 лет с пищевыми продуктами получали 1000 мг кальция в сутки, от 7 до 10 лет — 1200 мг/сут, от 11 до 14 лет — 1500 мг/сут, что соответствовало суточной потребности ребенка данного возраста.

Нагрузочные тесты проводились с использованием лактата кальция, содержащего 13% ионов кальция, из расчета 1 ммоль на 1 кг массы ребенка. Исследование показателей общего и ионизированного кальция в сыворотке проводилось трехкратно (исходный уровень и через 120 и 240 мин после нагрузки), графически выполнялись соответствующие кривые.

В сыворотке крови выявляли уровень кальция и фосфора, их почечную экскрецию с мочой, активность щелочной фосфатазы, а также содержание 25-гидроксиколекальциферола в сыворотке крови с помощью стандартных наборов для их определения. Показанием для забора крови служила необходимость уточнения состояния метаболизма костной ткани при обнаружении остеопении.

Одновременно исследовали уровень кальций-регулирующих гормонов в крови — паратгормона и кальцитонина иммуноферментным анализом с использованием стандартных наборов фирмы «CIS Bio International» (Франция), что позволяло оценить гормональное влияние (вторичный гиперпаратиреозидизм) на фосфорно-кальциевый метаболизм. Для оценки активности остеопоротического процесса и потерь костной ткани определяли уровень неколлагенового белка остеокальцина, являющегося маркером остеопороза и играющего важную роль в формировании органического матрикса костной ткани. Для исследования уровня остеокальцина в сыворотке крови применялся иммуноферментный метод с использованием стандартных наборов.

Исследование минеральной плотности костной ткани проводилось методом остеоденситометрии с использованием остеоденситометра Hologic-1500 (США) и методом компьютерной остеоденситометрии. Диагностику остеопороза осуществляли согласно рекомендациям ВОЗ (1994) с использованием интегрального параметра Z-score, который характеризует его величину у обследуемого ребенка по отношению к средней норме у детей того же возраста и пола. Заключение о наличии остеопении делали в тех случаях, когда величина Z-score была менее минус 1,0 сигмального отклонения (<-1 SD). Оценка

структуры костной ткани выполнялась также с помощью метода рентгенографии трубчатых костей голени и предплечий. Костный возраст и степень остеопороза определяли по рентгенограммам трубчатых костей и кистей рук.

Учитывая то обстоятельство, что при целиакии могут нарушаться процессы всасывания других нутриентов (белков, углеводов, липидов), наряду с определением содержания кальция и фосфора проводилось исследование показателей общего белка и его фракций, уровня липидов, холестерина, глюкозы в крови, исследование суточной потери липидов с кишечным содержимым традиционными биохимическими методами.

Физическое развитие детей оценивали по абсолютным значениям длины и массы тела с использованием стандартов физического развития [25].

Инструментальное обследование включало в себя проведение гастроэнтероскопии, ультразвуковое исследование внутренних органов.

Для коррекции выявленных расстройств использовались препараты витамина D (спиртовой раствор витамина D₂, активный метаболит витамина D — оксидевит) в сочетании с ксидифоном, препаратами кальция, фосфора и цитратными соединениями. Витамин D назначался детям в суточной дозе 5000 МЕ. Доза оксидевита составляла 0,5—1 мкг в сутки. Доза 0,5 мкг назначалась при незначительном снижении плотности костной ткани, доза 1 мкг — при выраженной остеопении. С учетом данных об эффективности ксидифона при наружном использовании [26], а также специфики патологии, связанной с нарушением процессов всасывания в кишечнике, ксидифон применялся в виде 2% мази на область кожи живота площадью 10×10 см. Одновременно назначались препараты кальция и фосфора (остеогенон) в возрастной дозировке, а также комплекс витаминов (С, группы В, А, Е и др.). Продолжительность комплексной терапии составляла 45 дней. Лечение проводилось на фоне применения безглютеновой и безмолочной диеты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что в целом у подавляющего большинства больных — у 42 (75%) из 60 обследованных — имелись выраженные нарушения фосфорно-кальциевого обмена. При этом у 10 детей выявлена гипокальциемия, у 6 — повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, у 21 — снижение почечной экскреции кальция, у 21 — гиперкальциурия, у 12 — гиперфосфатурия. У 8 детей определялось повышение уровня паратиреоидного гормона в крови (от 110 до 264,1 пг/мл, норма 8—74 пг/мл) и тенденция к увеличению содержания кальцитонина (от 15 до 20 пг/мл, норма <19 пг/мл).

У 48 детей обнаружены признаки понижения плот-

ности костной ткани по данным остеоденситометрии длинных трубчатых костей. У 15 детей имелись изменения показателей уровня гормонов и белков костной ткани — кальцитонина, паратгормона, остеокальцина (табл. 2). При исследовании процессов всасывания кальция, выполненном у 15 детей, выявлены плоские кривые нагрузочных проб с кальцием (рис. 1).

Анализ полученных результатов показал, что у 11 (19%) из 60 больных вследствие нарушенного всасывания ионов кальция в кишечнике наблюдалось развитие выраженного вторичного гиперпаратиреозидизма. Изучение с этой целью структуры костной ткани с помощью рентгенологического исследования трубчатых костей свидетельствовало, что у 54 (90%) детей наблюдались остеопороз и разрежение костной ткани.

Установлено (см. табл. 2), что гипокальциемия свойственна большинству больных с синдромом мальабсорбции, однако степень ее выраженности достоверно выше при целиакии: общий кальций сыворотки крови — $1,89 \pm 0,36$ ммоль/л, при вторичном синдроме мальабсорбции — в среднем $2,34 \pm 0,007$ ммоль/л ($2,15$ — $2,41$ ммоль/л). В то время как показатели неорганических фосфатов крови находились в пределах нормальных значений.

При определении уровня остеокальцина в сыворотке крови установлено его повышение

(до $133,7$ нг/мл; норма 20 — 92 нг/мл) при целиакии с тяжелой формой морфологических нарушений в слизистой тощей кишки на фоне гипокальциемии ($2,1 \pm 0,01$ ммоль/л), в то время как при среднетяжелых и легких морфологических нарушениях слизистой тонкой кишки, характерных для больных с вторичным синдромом мальабсорбции, показатели остеокальцина статистически достоверно не отличались от нормальных значений и имели колебания от $49,0$ до $85,3$ нг/мл.

Обнаруженное у больных целиакией повышение уровня остеокальцина в крови, очевидно, может являться одним из критериев диагностики нарушения кальциевого гомеостаза и маркером тяжести остеопороза при тяжелых морфологических нарушениях в тонкой кишке. Повышение уровня остеокальцина может рассматриваться в качестве одного из критериев дифференциальной диагностики нарушений кальциевого гомеостаза и остеопороза при тяжелой форме целиакии и вторичном синдроме мальабсорбции.

Сопоставление показателей кальция и неорганических фосфатов в сыворотке крови со степенью морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки детей, страдающих целиакией, по данным изучения биоптатов кишечника (табл. 3), показало, что у больных с тяжелыми морфологическими изменениями (8 больных с целиакией) имелись более низкие показатели кальция сыворотки крови по сравнению с детьми со среднетяжелыми морфологическими изменениями ($p < 0,05$). Показатели неорганических фосфатов достоверно не различались ($p > 0,05$), однако отмечалась тенденция к более выраженному снижению уровня фосфатов в группе детей с тяжелыми морфологическими изменениями кишечника. При морфологическом исследовании у детей с целиакией выявлялись следующие изменения: полиморфизм и атрофия ворсин, мелкие единичные бокаловидные клетки, углубленные крипты.

По данным морфологического исследования слизистой тощей кишки у детей с вторичной энтеропатией тяжелых изменений не наблюдалось. Как прави-

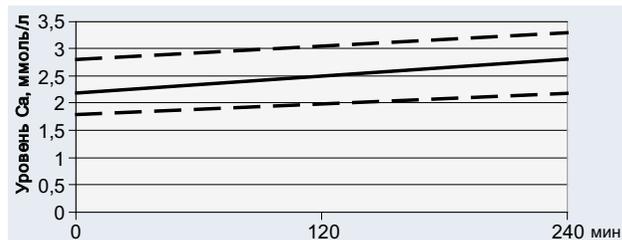


Рис. 1. Кривая нагрузочных проб с кальцием до лечения.

Здесь и на рис. 2: пунктирные линии — верхняя и нижняя граница.

Таблица 2. Биохимические показатели минерального обмена и метаболизма костной ткани у детей с целиакией и вторичным синдромом мальабсорбции (n=60)

Показатели в сыворотке крови	Норма	Целиакия (n=18)		Вторичная энтеропатия (n=42)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Кальций, ммоль/л	1,99—2,57	$1,89 \pm 0,36$	$2,24 \pm 0,34^*$	$2,34 \pm 0,007$	$2,22 \pm 0,06$
Неорганические фосфаты, ммоль/л	0,63—2,69	$1,2 \pm 0,28$	$1,3 \pm 0,33$	$1,56 \pm 0,06$	$1,61 \pm 0,08$
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	532—608	786 ± 38	$387 \pm 9,2$	$429,32 \pm 3,41$	$22,4 \pm 4,48$
Остеокальцин, нг/л	20—92	$113,1 \pm 2,66$	$70,9 \pm 0,4$	$67,1 \pm 5,6$	$51,3 \pm 0,62$
Паратгормон, пг/мл	8—74	$264,1 \pm 34,5$	$108,2 \pm 26,2$	$118,4 \pm 22,72$	$96,6 \pm 14,8$
Кальцитонин, пг/мл	<19	$9,8 \pm 1,64$	$8,96 \pm 1,54$	$10,27 \pm 1,88$	$9,6 \pm 1,42$

Примечание. * — $p < 0,05$.

ло, имел место субатрофический слабовыраженный еюнит. Выявлялись мелкие крипты, соотношение крипты:ворсины составляло 1:2—1:3, определялось укорочение и утолщение ворсин.

Умеренным морфологическим изменениям в целом сопутствовали незначительные изменения параметров фосфорно-кальциевого обмена. Нами не выявлено статистически достоверных различий показателей кальция и фосфатов в группе больных с вторичным синдромом мальабсорбции и разной степенью морфологических изменений тонкой кишки.

Выбор тактики назначения корректирующих средств у детей с целиакией определялся тяжестью морфологических изменений кишечника и глубиной обменных нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Мы исходили из того, что лечение должно быть направлено, прежде всего, на исключение глиадиносодержащих продуктов из диеты ребенка, а также из того, что дети нуждаются в лекарственных средствах, нормализующих параметры кальциевого гомеостаза и другие показатели нарушенного обмена.

Комплекс лечения включал введение аглиадиновой диеты с момента установления диагноза, коррекцию рациона питания по содержанию основных ингредиентов и назначение комплекса медикаментозных средств, в том числе корректоров кальциевого обмена (витамин D и его активные метаболиты), препаратов кальция и фосфора, препаратов бифосфонового ряда (ксидифон), витаминов А, Е, С и группы В. Оцен-

ка результатов исследований основных показателей фосфорно-кальциевого обмена проводилась до начала терапии и спустя 3—4 нед после ее назначения.

Анализ результатов коррекции выявленных нарушений фосфорно-кальциевого обмена и остеопороза показал положительный эффект от проводимой терапии (см. табл. 2). У детей всех групп улучшились показатели фосфорно-кальциевого обмена: повысился уровень кальция в сыворотке крови (достоверная динамика у детей с целиакией), снизился уровень паратиреоидного гормона и остеокальцина в крови, нормализовались кривые нагрузочных проб с кальцием (рис. 2). Кроме того, наблюдалось улучшение показателей минеральной плотности костей по данным эхоостеометрии трубчатых костей. Положительная динамика морфологических изменений характеризовалась следующими данными: у больных наступала нормализация высоты ворсин, уменьшалась их атрофия, восстанавливались крипты слизистой тонкой кишки.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что у больных с синдромом мальабсорбции имелись отчетливые нарушения фосфорно-кальциевого метаболизма, однако степень выявленных нарушений была более выраженной у детей с целиакией. Установлено, что в большей степени страдали процессы кальциевого гомеостаза, чем фосфорного. У этих же больных обнаружена большая степень морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки. Использование активных форм метаболита витамина D в сочетании с бифосфонатами привело к нормализации абсорбции кальция в кишечнике, повышению его уровня в крови, уменьшению степени остеопороза у подавляющего большинства детей с синдромом мальабсорбции. Особенно это отмечено у больных целиакией на фоне строгой аглиадиновой диеты. Для оценки продолжительности эффекта от проводимой терапии необходимы более длительные динамические наблюдения и изучение катамнеза больных с синдромом мальабсорбции.

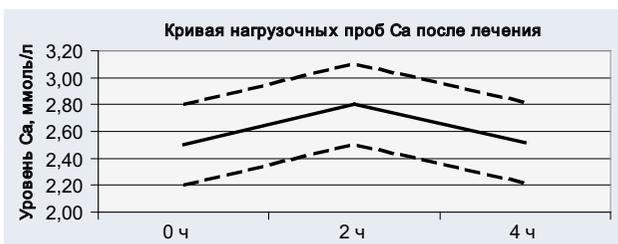


Рис. 2. Динамика уровня кальция сыворотки крови по данным нагрузочных тестов после лечения.

Таблица 3. Сопоставление показателей (в ммоль/л) кальция (Са) и неорганических фосфатов (Р) с тяжестью морфологических изменений слизистой кишечника больных детей

Степень тяжести морфологических изменений слизистой кишечника	Целиакия (n=18)		Вторичные энтеропатии (n=42)	
	Са	Р	Са	Р
Тяжелая	1,81±0,02	1,09±0,06	—	—
Среднетяжелая	1,95±0,03*	1,2±0,28	2,18±0,06	1,22±0,06
Легкая	—	—	2,29±0,07	1,49±0,09

Примечание. * — Достоверность межгрупповых различий по изучаемым показателям $p < 0,05$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболевания органов пищеварения у детей (тонкая и толстая кишка) / под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской. М.: Медицина, 1999. С. 272.
2. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Богатырева А.О. и др. Витаминно-минеральная коррекция костного метаболизма у детей // Рос. педиатрич. журн. 2001. № 4. С. 43—46.
3. Bonamico M., Sabbatella L., Di Tola M. et al. Antiendomysial antibody detection in biopsy culture allows avoidance of gluten challenge in celiac children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2005. Vol. 40, № 2. P. 165—169.
4. Мухина Ю.Г. Энтеропатии у детей. Лекции по актуальным проблемам педиатрии РГМУ. М., 2000. С. 359—372.
5. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Репина Е.А. и др. Применение остеогенона при остеопорозе у детей с патологией мочевой системы // Детская больница. 2002. № 7. С. 17—20.
6. Таболин В.А. Нарушения кишечного всасывания у детей. М.: Медицина, 1999. С. 43—65.
7. Briani C. Antibodies to gangliosides in celiac disease with neurological manifestations // Aliment Pharmacol Ther. 2005. Vol. 21, № 3. P. 292—293.
8. Basu R.A., Elmer K., Babu A., Kelly C.A. Coeliac disease can still present with osteomalacia // Rheumatol. (Oxford). 2000. Vol. 39, № 3. P. 335—336.
9. Hopman E.G., Koopman H.M., Wit J.M., Mearin M.L. Dietary compliance and health-related quality of life in patients with celiac disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 2. P. 153.
10. Lupattelli G., Fuscaldo G., Castellucci G. Severe osteomalacia due to gluten-sensitive enteropathy // Ann. Ital. Med. Interna. 1994. Vol. 9, № 1. P. 40—43.
11. Vasques H., Mazure R., Gonzalez D. et al. Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study // Am. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 95, № 1. P. 183—189.
12. Ketppainen T., Kroger H., Janatuinen E. et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease // Bone. 1999. Vol. 24, № 3. P. 249—255.
13. Баранов А.А., Аболенский А.В. Хронические неспецифические заболевания кишечника у детей. М.: Медицина, 1986. С. 45—60.
14. Blackwell P.J. Autoantibodies to human tissue transglutaminase: superior predictors of coeliac disease // Scand. J. Gastroenterol. 2002. Vol. 37, № 11. P. 1282—1285.
15. Auricchio S., Visakorpi J.K. (Eds). Common Food Intolerances / Epidemiology of coeliac disease. Basel: Karger, 1992. P. 162.
16. Снайдер Дж. Болезни желудочно-кишечного тракта. / В кн.: Педиатрия / под ред. Дж.Грефа (пер. с англ). М., 1997. С. 359—401.
17. Loft D.E. The epidemiology and diagnosis of coeliac disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1993. Vol. 5. P. 69—72.
18. Agardh D., Bjorek S., Agardh C.D., Lidfeldt J. Coeliac disease-specific tissue transglutaminase autoantibodies are associated with osteoporosis and fracture in middle-aged women // Scand. J. Gastroenterol. 2009. № 3. P. 1—8.
19. Беневоленская Л.И. Остеопороз — актуальная проблема медицины // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 1. С. 4—7.
20. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз: Практическое руководство. М.: Изд-во Мокеев, 2000. С. 260.
21. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Обмен и обеспеченность витаминами здоровых детей и детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта: сравнительный анализ / Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей». М., 2005. С. 77—78.
22. Rashid M., Butzner J.D., Warren R. et al. Home blood testing for celiac disease: recommendations for management // Can. Fam. Physician. 2009. Vol. 55, № 2. P. 151—153.
23. Ferguson A., Arranz R., O'Mahony S. Clinical and pathological of coeliac disease — active, silent, latent, potential // Gut. 1993. Vol. 34. P. 150—151.
24. Мерзон К.А. Сдвоенная нагрузочная проба в оценке состояния гомеостаза кальция. / Регуляция фосфорно-кальциевого обмена в норме и при патологии: Сборник научных статей. Рига: РМИ, 1987. С. 188—198.
25. Вельтищев Ю.Е., Ветров В.П. Объективные показатели нормального развития и состояния здоровья ребенка. М., 2003. С. 96.
26. Матковская Т.А., Попов К.И., Юрьева Э.А. Бисфосфонаты. Свойства, строение и применение в медицине. М.: Химия, 2001. 224 с.

Поступила 19.03.09