

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ: ФАКТОРЫ РИСКА СНИЖЕНИЯ

Ю.Г. МУХИНА¹, Т.В.БАНИНА², Л.А.ЩЕПЛЯГИНА^{3*}

¹ д.м.н., профессор, зав кафедрой госпитальной педиатрии

ГБОУ ВПО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва;

² аспирант кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва;

³ д.м.н., профессор, ФГУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России.

В результате исследования доказано, что длительное отсутствие аглиадиновой диеты, задержка роста, биологического созревания являются факторами, отрицательно влияющими на показатели костного минерального содержания (СКМ) и костной минеральной плотности (МПК).

На аглиадиновой диете у больных целиакией сохраняются физиологические закономерности накопления минерала и процессы ремоделирования в костях скелета.

Ключевые слова: целиакия, дети, СКМ и МПК.



АКТУАЛЬНОСТЬ

Целиакия относится к распространенным заболеваниям, в европейских странах она регистрируется у 0,5—1% населения, в среднем 1 на 250 человек в популяции. В России, несмотря на отсутствие популяционных исследований, целиакия также не является редким заболеванием [11,12].

Назначение аглиадиновой диеты в большинстве случаев приводит к полному восстановлению структуры слизистой оболочки тонкой кишки и исчезновению симптомов мальабсорбции [14].

Вместе с тем после достижения клинко-лабораторной ремиссии у пациентов часто сохраняются низкие темпы роста и задержка биологического созревания, формируются хронические болезни органов пищеварения [3,4,5].

Нарушение роста и развития, формирование сочетанной патологии у данной категории пациентов обычно рассматривают как следствие устойчивых изменений морфологической структуры слизистой оболочки тонкой кишки, которые длительно сохраняются, несмотря на назначение аглиадиновой диеты. По данным многочисленных исследований, у больных целиакией нередко диагностируют снижение минеральной плотности кости (МПК) [8,9,13,14,15,16].

В настоящее время опубликовано много работ, посвященных изучению состояния костной ткани у больных целиакией. Однако они в основном касаются взрослых пациентов (13,15). Приводятся данные, что снижение МПК при целиакии имеет место у 40—70% пациентов.

Данных о состоянии костной ткани у детей с целиакией крайне мало. Отмечается, что при целиакии снижение МПК может регистрироваться на разных этапах болезни. У отдельных пациентов низкие показатели МПК регистрируются в периоде клинической ремиссии.

Учитывая, что минерализация скелета у ребенка тесно сопряжена с генетической программой линейного роста, риском переломов в периоды его ускорения, а также с набором пиковой костной массы, представляется актуальным накопление достоверной информации о состоянии и особенностях минерализации скелета у детей с целиакией в зависимости от фазы заболевания и особенностей его течения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить содержание костного минерала (СКМ) и МПК у детей с целиакией в зависимости от выраженности и особенностей клинического течения болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего обследован 71 ребенок (40 мальчиков и 31 девочка) в возрасте от 5 до 11 лет. Основную группу составили 36 детей с целиакией (19 девочек и 17 мальчиков) в возрасте от 5 до 11 лет, группу сравнения — 35 практически здоровых детей (20 мальчиков и 15 девочек) в возрасте от 5 до 11 лет. Дети из сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту и полу. Все па-

циенты обследовались по единому протоколу, который включал сбор анамнеза, оценку жалоб, антропометрических показателей и всего перечня инструментальных и лабораторных исследований, предусмотренных стандартом диагностики целиакии.

Учитывая отсутствие международной классификации целиакии, стадию заболевания определяли на основании данных морфологического исследования, уровня серологических маркеров и продолжительности аглиадиновой диеты. Это позволило выделить острый период заболевания и периоды полной или неполной клинко-лабораторной ремиссии.

Для верификации диагноза и определения стадии болезни проводилось морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки. Оценивали: толщину слизистой оболочки (ТСОТК), высоту ворсин (ВВ), глубину крипт (ГК), соотношение высота ворсинки/глубина крипты (В/К), выраженность инфильтрации межэпителиальными лимфоцитами (МЭЛ).

Антитела к глиадину (Ig A, Ig G) и тканевой трансглутаминазе (Ig A, Ig G) определялись методом иммунодиффузии по Манчини.

Из анамнеза учитывали особенности течения антенатального периода (характер вскармливания на первом году жизни, возраст перевода на аглиадиновую диету, количество потребляемого кальция, уровень двигательной активности и особенности физического развития с рождения до момента обследования). Характер питания до поступления в стационар изучали по 7-дневному меню. Физическое развитие оценивали по абсолютным значениям длины и массы тела и степени отклонения от средневозрастной нормы (использованы перцентильные таблицы распределения антропометрических показателей).

Уровень физической активности оценивался в баллах (низкая физическая активность — ребенок освобожден от физкультуры в школе и не имеет физических нагрузок вне школы (0 баллов); средняя физическая активность — ребенок занимается физкультурой в школе 2 часа в неделю, но не посещает спортивных секций (1 балл); физическая нагрузка выше нормы — ребенок занимается физкультурой в школе 2 часа в неделю и посещает спортивную секцию 1 раз в неделю (2 балла).

МПК оценивали методом DXA на аппарате DPX-MD+ (Lunar, USA). Определяли содержание костного минерала-СКМ (Bone mineral content-BMC) в граммах; площадь сканируемой поверхности (Bone Area-BA) в см²; МПК (Bone mineral density-BMD) — в граммах на см³ и Z-score (оценивает разницу между фактическим значением МПК обследуемого ребенка и значением МПК референсной базы прибора для данного хронологического возраста, выражаемую в единицах стандартного отклонения — SD). Для оценки МПК использовали данные референсной базы прибора для педиатрического контингента и отечественные нормативы [3,4] для детей 5—18 лет, что соответствовало рекомендациям

* e-mail: cheply@mail.ru

международного общества по клинической денситометрии (ISCD, 2004, 2007). Нормальными считали показатели при значении МПК $>M-1$ SD. К группе риска относились дети с уровнем МПК $<M-1$ SD. Заключение о низкой МПК делали при МПК $<M-2$ SD (ISCD, 2007).

Костное ремоделирование [10] оценивалось по уровню остеокальцина (ОК) и С-концевых телопептидов (СКТП). ОК определялся в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов «N-MID Osteocalcin One Step ELISA KIT» на ИФА-системе «Мульти-скан» фирмы «Лабсистемс» (Финляндия).

Обработка полученных данных проводилась с использованием программ STATISTICA 6.0 корпорации StatSoft Inc. Применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Определяли среднюю арифметическую величину (M), ошибку средней величины (m), стандартное отклонение (σ), медиану (Me), рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Различия показателей считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлены антенатальные факторы риска (угроза прерывания беременности — 50%, осложненное течение беременности (70%). Половина детей находилась на раннем искусственном вскармливании. У двух детей при поступлении в стационар диагностирована активная стадия заболевания, у 28 детей — неполная клинико-лабораторная ремиссия, у 6 — стадия полной клинико-лабораторной ремиссии.

Все обследуемые дети были на аглиадиновой диете не менее 6 месяцев, в том числе 31 ребенок — более 2 лет. Один человек получал диету менее года.

Установлено, что у 78% детей манифестация целиакии сопровождалась выраженными клиническими проявлениями. В клинической картине преобладали рецидивирующая рвота, изменение характера стула (разжиженный, обильный), учащение стула, уменьшение или потеря массы тела, анемия. У 9 человек при манифестации целиакии отмечена стертая клиническая картина, в том числе у 6 детей симптомы болезни появились на фоне проявлений atopического дерматита и лактазной недостаточности.

Строго соблюдали аглиадиновую диету 11 человек (31%). Практически все дети не получали цельного молока, в связи с наличием симптомов лактазной недостаточности.

Низкий уровень физической активности выявлен у 36%, средний — у 45%, выше среднего — у 20% детей.

У большинства пациентов имели место отклонения физического развития. Длина тела $<10\%$ перцентиля выявлена у 8 человек (22%); в том числе у 5 (14%) показатели роста были ниже 3% перцентиля. Масса тела ниже 10% перцентиля диагностирована у 11 (31%) детей, в том числе у 7 детей (19%) — ниже 3% перцентиля.

Из общего числа обследованных детей с целиакией у 10 (28%) выявлены симптомы atopических болезней: поллиноз — у 2, гастроинтестинальная — интестинальная аллергия — у 8 детей. Лактазная недостаточность диагностирована у 31 ребенка (86%). Проявления дискинезии и дисхолии желчевыводящих путей установлены у 26 (72%) детей, признаки реактивных изменений поджелудочной железы — 27 пациентов — (75%).

Установлено, что морфологические показатели у двух детей соответствовали острой стадии целиакии (ГК более 400 мкм, ВВ 50 мкм, количество межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) более 100%), несмотря на длительность аглиадиновой диеты более 10 месяцев. Известно, что наиболее значимым морфологическим показателем для целиакии является ГК. Отмечены значимые взаимосвязи между ГК и показателем МПК ($r=0,6$; $p<0,01$), а также с содержанием костного минерала ($r=0,54$; $p<0,05$).

Несмотря на то, что продолжительность аглиадиновой диеты у большинства детей составляла более 2 лет, почти у половины детей сохранялись значительные морфологические изменения структуры тонкой кишки. Содержание

костного минерала, МПК, возраст установления диагноза целиакии, продолжительность аглиадиновой диеты взаимосвязаны с выраженностью морфологических изменений слизистой оболочки [1,4,10].

Состояние костной ткани у детей с целиакией

Установлено, что СКМ и МПК у детей с целиакией тем выше, чем больше возраст ребенка, что не соответствует физиологическим закономерностям накопления минерала в костях скелета здоровых детей.

При использовании референсной базы остеоденситометра в группе больных целиакией показатель МПК Z-score <-1 SD составил 36% (13 детей). При использовании отечественных нормативов (Л.А.Щеплягина, Т.Ю.Моисеева, И.В.Круглова, 2004), а также рекомендаций международного общества по клинической денситометрии (ISCD, 2007) установлено, что число детей со значениями $M<-1$ SD составило 8% (3 ребенка), с показателями МПК менее $M<-2$ SD — 2,7%.

Костный возраст

Костный возраст определяли рентгенологически у 20 человек. Снижение костного возраста по отношению к паспортному более чем на 2 года выявлено у 6 детей (30%). Установлена взаимосвязь костного возраста с рядом клинических параметров (табл. 1): продолжительностью аглиадиновой диеты (r Sp=0,73; $p<0,01$), длиной тела (r Sp=0,47; $p<0,05$), массой тела (r Sp=0,48; $p<0,05$), возрастом, в котором поставлен диагноз целиакии (r Sp=— 0,5; $p<0,05$), содержанием минерала в костной ткани (r Sp=0,51; $p<0,05$), МПК (r Sp=0,57; $p<0,05$), выраженностью лимфоцитарной инфильтрации слизистой оболочки тонкой кишки (r Sp=— 0,53; $p<0,05$).

Выявлена взаимосвязь СКМ и МПК с возрастом установления диагноза (табл. 2).

В группе пациентов с поздним установлением диагноза отмечены также более выраженные морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки (снижение высоты ворсин, увеличение ГК, выраженность инфильтрации межэпителиальными лимфоцитами), что опосредованно свидетельствует о взаимообусловленности темпов роста ребенка с тяжестью морфофункционального состояния тонкой кишки.

Выявлено, что у детей с показателями роста ниже 10% перцентиля содержание минерала в костной ткани значительно ниже, чем у детей с ростом в пределах возрастной нормы (табл. 3).

Отмечено, что у детей с низким ростом (ниже 3 перцентиля) более выраженные морфологические изменения (глубина крипт, МЭЛ) и ниже показатели физической активности.

Целиакия у детей во многом определяет ростовые процессы и опосредованно уровень костной минерализации, что подтверждается сопоставлением костной минерализации у детей с целиакией с группой практически здоровых детей (табл. 4) [3,6,7].

Таблица 1.

Некоторые клинические показатели в зависимости от костного возраста у больных целиакией

Показатель	N	Группа 1 (не соответствует паспортному)	N	Группа 2 (соответствует паспортному)	p
Возраст (годы)	6	8,6 $\pm$ 2,4	15	8,5 $\pm$ 2,3	$p>0,05$
Рост (см)	6	113,2 $\pm$ 14,5	15	129,4 $\pm$ 14,1	$p<0,05$
Вес (кг)	6	19,2 $\pm$ 4,7	15	26,7 $\pm$ 7,6	$p<0,05$
МПК (г/см ²)	6	0,535 $\pm$ 0,083	15	0,705 $\pm$ 0,132	$p<0,05$
СКМ (г)	6	10,5 $\pm$ 3,3	15	16,4 $\pm$ 5,5	$p<0,05$
Возраст постановки диагноза (месяцы)	6	4 $\pm$ 2,5 мес.	15	1,06 $\pm$ 1,05 мес.	$p<0,05$
Длительность АГ диеты (годы)	6	1,2 $\pm$ 1,4	15	6,9 $\pm$ 2,7	$p<0,01$

Таблица 2.

Клинические показатели детей с целиакией
в зависимости от возраста, в котором установлен диагноз

Показатель	N	Группа 1 Диагноз до 2 лет	N	Группа 2 Диагноз по- сле 2 лет	p
Возраст (годы)	24	8,6±2,4	12	7,36±1,47	p=0,2
Рост (см)	24	127±13	12	117,1±12,4	p=0,06
Вес (кг)	24	26±6,7	12	20,6±5,9	p<0,05
МПК (г/см ²)	24	0,677±0,115	12	0,576±0,099	p<0,05
СКМ (г)	24	15,7±5,2	12	12,23±3,68	p<0,05
Остеокальцин (нг/мл)	20	128,2±26,5	9	166,9±29,4	p<0,001
Длительность аглиа- диновой диеты (годы)	24	7,2±2,6	12	3,2±2,2	p<0,01
Уровень экскреции кальция с мочой (ммоль/л)	13	1,45±0,98	10	1,01±0,67	p=0,06
Высота ворсин (мкм)	12	356±66	9	231±162	p<0,05
Глубина крипт (мкм)	12	197±45	9	311±133	p<0,05
МЭЛ (%)	12	44±23	9	88±40	p<0,05

Таблица 3.

Клиническая характеристика пациентов в зависимости
от показателя длины тела

Показатели	n	Нормальный рост	n	Рост < 10 перцентилей	p
СКМ (г)	18	14,9±4,6	8	11,1±2,7	p<0,05
Са ионизированный (ммоль/л)	13	1,04±0,16	6	0,9±0,08	p>0,05
Физическая активность	18	0,8±0,6	8	0,3±0,5	p<0,01
Длительность АГ ди- еты (годы)	18	6±3	8	4±3	p>0,05
Глубина крипт (мкм)	9	246±127	6	304±103	p=0,06
МЭЛ (%)	9	50,7±30,5	6	85,8±37,2	p>0,05

Таблица 4.

Сравнительная характеристика обследованных детей
основной и группы сравнения

Показатель	N	Группа 1 Здоровые	N	Группа 2 Целиакия	p
Вес (кг)	35	30,3±11,2	33	25±6,5	p<0,05
МПК (г/см ²)	34	0,725±0,131	33	0,660±0,109	p<0,05
СКМ (г)	30	19,06±8,8	33	15,1±4,7	p<0,05
Остеокальцин (нг/мл)	28	129,1±47,8	27	136,6±32,5	p>0,05
С-концевые телопепти- ды (нг/мл)	20	21,4±8,6	15	15,05±3,43	p<0,01
Уровень экскреции Са с мочой ммоль/л	28	1,6±1,3	20	1,2±0,9	p>0,05
Щелочная фосфатаза (Ед.)	34	222,1±80,06	28	475,8±128	p<0,01
Са ионизированный (ммоль/л)	32	1,06±0,18	22	1,1±0,2	p>0,05

Таблица 5.

Характеристика клинических показателей
обследованных детей в зависимости от величины Z-score

Показатели	n	Z-score < -1 SD	n	Z-score > -1 SD	p
Возраст (годы)	13	8,4±2,2	23	7,9±2	p>0,05
Экскреция Са с мочой (ммоль/л)	11	2,5±2,9		0,9±0,6	p<0,05
Физическая актив- ность (баллы)	13	0,5±0,7	23	1,1±0,6	p<0,01
Возраст установле- ния диагноза (годы)	13	3,4±2,2	23	1,4±0,9	p<0,01
Глубина крипт (мкм)	9	550±54	11	204±58	p<0,05
МЭЛ (%)	9	87,5±38	11	47,8±25	p<0,05

У детей с целиакией, как правило, показатели МПК и содержание минерала в костной ткани значимо ниже по сравнению со здоровыми детьми. Вероятно, что эти различия обусловлены меньшими размерами скелета [2,6].

Примечательно, что у детей с Z-score<-1 SD и Z-score >-1 SD уровень физической активности и структурные изменения слизистой оболочки и другие клинические показатели существенно отличаются (табл.5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с целиакией в силу особенностей патогенеза болезни и ограничений питания нарушается структура питания (дефицит потребления кальция), ухудшается всасывание пищевых ингредиентов, необходимых для линейного роста и адекватной минерализации скелета, снижается уровень физической нагрузки, нарушаются процессы линейного роста. На этом фоне нередко диагностируют снижение МПК, что чаще всего наблюдается в случае несоблюдения рекомендаций ISCD по оценке МПК и содержания минерала в скелете с учетом его фактических размеров. Применение национальных нормативов более чем в 4—8 раз позволяет исключить гипердиагностику клинически значимого снижения МПК у детей с этой патологией.

SUMMARY

The study shows that the long-term non-adherence to gluten-free diet, growth retardation, biological maturation are factors that adversely affect the parameters of BMC and BMD.

On gluten-free diet patients with celiac retain physiological principles of accumulation of the mineral and bone remodeling in the skeleton.

Key words: celiac disease, children, BMC, BMD.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Иоффе И.Д. Формирование и перестройка минерального матрикса костной ткани (Обзор литературы и собственные данные)//Остеопороз и остеопатии. — 2000. — №3. — С.6—9 (2).
2. Баканова Т.Д. Особенности роста, полового развития, состояния костной ткани у подростков с конституциональной задержкой роста и пубертата. Автореф. канд. дисс.-Москва. — 2002. — 21 с. (6).
3. Моисеева Т.Ю. Особенности минерализации костной ткани растущего организма. Дисс. док. мед. наук, М., 2004. — 250 с.
4. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Богатырева А.О. Минеральная плотность кости у детей и подростков. // Актуальные проблемы подростковой медицины. /Реед. А.Г. Румянцев, Д.Д. Панкова. — Москва. — 2002. — С. 110—117.
5. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. //Gastroenterology 2003; 124:795—841.
6. Boot A.A., de Ridder M.A.S., Pols H.A.P., Krenning E.P., Muinck K-S.S. Bone mineral density in children and adolescents: Relation to puberty, calcium intake, and physical activity.// J. Clin. Endocrinol. and Metab. — 1997. — V.1. — P.57—62. (135).
7. Buckler J.M.H. Green Martine. Growth variability in normal adolescence // Acta Med Auxol. — 1999. — N.3. — P.109—123. (139).
8. Burckhardt P. Osteoporosis and nutrition.// Ther. Umsch. — 1998. — V.55. — N.11. — P.712—6. (140).
9. Fickling W E , McFarlane X A , Bhalla A Kb, Robertson D A F. The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease Postgrad Med J 2001;77:33—36.
10. Hayes WC, Gerhart TN. Biomechanics of bone: applications for assessment of bone strength.// J Bone Miner Res 1985; 3: 259—294. (196).
11. Johnston SD, Watson RG, McMillan SA, Sloan J, Love AH. Coeliac disease detected by screening is not silent — simply unrecognized. QJM 1998;91:853-860.
12. Katzman DK, Bachrach LK, Carter DR, Marcus R. Clinical and Anthropometrics Correlates of Bone Mineral Acquisition in Healthy Adolescent Girls.// J Clin Endocrinol and Metab, 1991.— V.73. — 6. P. 1332—1339. (212).
13. Kempainen T, Kroger H, Janatuninen E et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. Bone 1999; 24: 249—255.
14. Rodrigo Luis. Celiac disease. World J Gastroenterol 2006; 12(41): 6585—6593.
15. Walters JRF, Banks LM, Butcher GP, et al. Detection of low bone mineral density by dual energy X-ray absorptiometry in unsuspected suboptimally treated coeliac disease. Gut. 1995; 37:220—4.
16. Walters JRF and D A van Heel Detecting the risks of osteoporotic fractures in coeliac disease. Gut 2003; 52:1229—1230.