

Л.Я. КЛИМОВ<sup>1</sup>, к.м.н., Л.М. АБРАМСКАЯ<sup>1</sup>, М.В. СТОЯН<sup>1,2</sup>, к.м.н., В.А. КУРЬЯНИНОВА<sup>1,2</sup>, к.м.н., С.В. ДОЛБНЯ<sup>1</sup>, к.м.н., А.Н. КАСЬЯНОВА<sup>1</sup>, Р.А. АТАНЕСЯН<sup>1</sup>, к.м.н., Е.С. ГЕРАСИМЕНКО<sup>1</sup>, А.В. ЯГУПОВА<sup>1</sup>, Д.В. БОБРЫШЕВ<sup>1</sup>, к.м.н.

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России

<sup>2</sup> Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского, Ставрополь

# ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАРУШЕНИЯ МИНЕРАЛИЗАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

## У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ

В обзоре представлены сведения о патофизиологических механизмах, лежащих в основе нарушения процессов минерализации костной ткани у пациентов с целиакией. Акцентировано внимание на роли витамина D и его активного метаболита кальцитриола, а также паратгормона в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, которая осуществляется в органах-мишенях – тонком кишечнике, почках, костной ткани. Атрофия слизистой кишечника при целиакии сопровождается не только мальабсорбцией кальция, но и усилением резорбции костной ткани вследствие повышенной концентрации ПТГ. По данным различных исследований, на фоне формирующегося при целиакии остеопороза риск переломов костей у пациентов существенно повышается. Строгое соблюдение безглютеновой диеты позволяет нормализовать как абсорбцию кальция, так и нарушенные в остром периоде гормональные механизмы ремоделирования костной ткани и способно снизить риски остеопороза и патологических переломов у пациентов с целиакией.

**Ключевые слова:** костная ткань, нарушения минерализации, витамин D, кальцитриол, целиакия.

L.YA. KLIMOV<sup>1</sup>, L.M. ABRAMSKAYA<sup>1</sup>, M.V. STOYAN<sup>1,2</sup>, V.A. KURYANINOVA<sup>1,2</sup>, S.V. DOLBNYA<sup>1</sup>, A.N. KASYANOVA<sup>1</sup>, R.A. ATANESYAN<sup>1</sup>, E.S. GERASIMENKO<sup>1</sup>, A.V. YAGUPOVA<sup>1</sup>, D.V. BOBRYSHYEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University,

<sup>2</sup> Children Clinical Hospital by named G.K. Philippsky, Stavropol, Russian Federation.

### HORMONAL-METABOLIC PATTERNS DISORDERS OF BONE TISSUE MINERALIZATION IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE

The review presents information about the pathophysiological mechanisms underlying disorders of the processes of mineralization of bone tissue in patients with celiac disease. The attention is focused on the role of vitamin D and its active metabolite calcitriol, and also parathyroid hormone in regulating calcium-phosphorus metabolism, which is carried out in target organs – small intestine, kidney, bone tissue. Atrophy of the intestinal mucosa in celiac disease is accompanied not only by malabsorption of calcium, and increased resorption of bone due to increased concentration of PTG. According to various studies on the background of developing the osteoporosis in celiac disease, the risk of bone fractures is significantly increased in patients. Strict adherence to a gluten-free diet allows to normalize both the absorption of calcium, and impaired hormonal mechanisms in bone remodeling in the acute phase, and can reduce the risks of osteoporosis and pathological fractures in patients with celiac disease.

**Keywords:** bone tissue, disorders of mineralization, vitamin D, calcitriol, celiac disease.

**К**остная ткань на протяжении большей части жизни, и в особенности в детском возрасте, характеризуется высокой метаболической активностью. Тесно взаимосвязанные процессы остеосинтеза и резорбции начинаются еще внутриутробно и представляют собой непрерывную регенерацию костной ткани. Процесс ремоделирования в значительной степени детерминирован генетически, при этом он имеет сложный и многоуровневый механизм нейрогуморальной регуляции [1, 2].

Основным минералом зрелой кости является кристаллическая комплексная соль фосфата и гидрата кальция – гидроксипатит, а полноценная минерализация кости определяется обеспеченностью организма кальцием, 98–99% от общего количества которого в организме находится в костной ткани [3, 4].

Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) – один из важнейших факторов, определяющих ее проч-

ность, измеряется несколькими абсолютными показателями: ВМС – содержание минерала в кости (г), BMD – содержание минерала на 1 см<sup>2</sup> сканируемой поверхности (г/см<sup>2</sup>) [5]. В детском и подростковом возрасте накапливается, по разным данным, от 80 до 100% генетически детерминированной (пиковой) костной массы – максимальной МПКТ, определяющей прочность кости на протяжении всей жизни человека [6, 7]. В последние годы широкое распространение получила гипотеза, согласно которой остеопенический синдром у детей и подростков является одной из причин роста заболеваемости остеопорозом у взрослых [1, 8].

Системные гормональные воздействия направлены на поддержание гомеостаза остеотропных минералов и их резервирование, что является важной функцией костной ткани. Основными регуляторами фосфатно-кальциевого обмена являются паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин и активная форма витамина D (кальцитри-

ол). Они имеют общие органы-мишени – почки, кость, тонкий кишечник (рис. 1) [8].

ПТГ вырабатывается паращитовидными железами, его биологические эффекты направлены на повышение уровня кальция в крови за счет усиления резорбции костной ткани путем активации остеокластов, замедления экскреции кальция с мочой и увеличения его всасывания в тонком кишечнике. Кальцитонин секретируется С-клетками щитовидной железы и является антагонистом ПТГ, усиливая минерализацию костной ткани. Витамин D может поступать в организм человека с пищей или образовываться в коже под действием солнечного излучения. Пищевых источников витамина D мало, в основном это жирная рыба (дикий лосось, макрель, угорь, хамса, сардины, рыба-меч, тунец), в меньшей степени яичный желток и некоторые грибы [10]. Молекулы витамина D, поступающие с пищей, всасываются в двенадцатиперстной кишке, используя те же абсорбционные механизмы, что и другие жирорастворимые вещества (желчь, панкреатическую липазу и мицеллообразование) [11].

Статус витамина D зависит не только от поступления с пищей, но также от интенсивности и продолжительности воздействия ультрафиолетовых лучей. Кожа человека может вырабатывать витамин D, превращая находящийся в ней природный 7-дегидрохолестерин в витамин D<sub>3</sub>. Эндогенный биосинтез холекальциферола зависит от пигментации кожи, использования солнцезащитного крема, типа одежды, сезона года и географической широты [12].

В зависимости от потребности организма гормональная система активных метаболитов витамина D может стимулировать как синтез, так и резорбцию костной ткани. Попадая в кровь, холекальциферол связывается со специфическим витамин-D-связывающим белком, осуществляющим его транспортировку в печень, где происходит гидроксилирование с образованием кальцидиола (25(OH)D). Кальцидиол циркулирует в крови в комплексе с витамин-D-связывающим белком и является лабораторным маркером D-витаминного статуса организма [13, 14].

Витамин-D-связывающий белок переносит кальцидиол в почки, где в зависимости от потребности организма дальнейший метаболизм происходит двумя путями. В условиях дефицита кальция и фосфора кальцидиол гидроксилируется с образованием кальцитриола (1,25(OH)<sub>2</sub>D), основной эффект которого направлен на повышение сывороточной концентрации кальция путем усиления его абсорбции из кишечника, реабсорбции в почках и резорбции кальция из костной ткани. Регуляция синтеза кальцитриола в почках является непосредственной функцией ПТГ, на концентрацию которого в

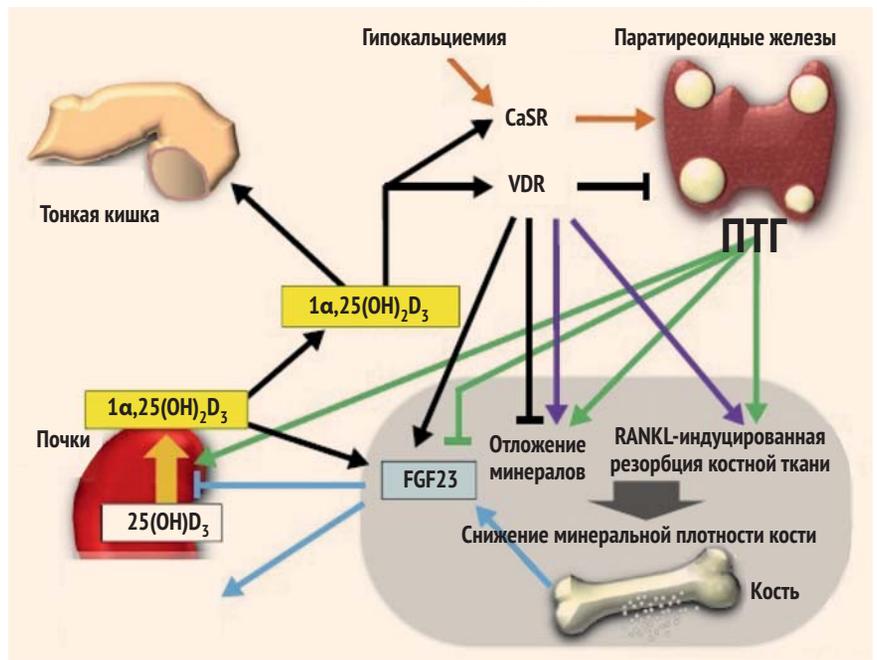
крови по механизму обратной связи оказывают влияние как уровень активного метаболита витамина D так и концентрация кальция и фосфора в плазме крови (рис. 2).

Кроме того, синтез 1,25(OH)<sub>2</sub>D активируют половые гормоны (эстрогены и андрогены), кальцитонин, пролактин, гормон роста и другие, а ингибиторами этого процесса являются кальцидиол, глюкокортикоидные гормоны и др. [15]. При нормальной или повышенной концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови в почках образуется альтернативный метаболит кальцидиола – 24,25(OH)<sub>2</sub>D [10, 13, 16].

Рецепторы к витамину D (VDR) определены более чем в 40 тканях-мишенях. За счет рецепторного влияния витамин D оказывает воздействие на биологические реакции организма через транскрипцию генов (геномный механизм) и быстрые реакции внегеномного уровня. После взаимодействия кальцитриола с VDR последний изменяет свою конфигурацию, проходит через цитоплазматическую мембрану, избирательно связывается с регуляторными областями соответствующих генов, результатом чего является их экспрессия с последующим синтезом специфических белков (кальций-связывающий белок, остеокальцин и др.). Внегеномное действие опосредуется синтезом вторичных мессенджеров (цАМФ, инозитолтрифосфат, арахидоновая кислота) [15].

Наибольшее количество VDR в кишечнике расположено в двенадцатиперстной кишке, здесь же определяется самый активный транспорт кальция. Кальцитриол содействует дифференциации незрелых энтероцитов в криптах и в основании ворсинок. В процессе миграции к вершине ворсинок эти клетки становятся зрелыми эпителиоцитами, способными к выполнению витамин-D-регулируемой функции – поглощению кальция. Показа-

**Рисунок 1.** Роль активного метаболита витамина D кальцитриола и паратгормона в регуляции кальциевого гомеостаза [9]



зано, что активность кишечной абсорбции кальция коррелирует с сывороточным уровнем кальцитриола и содержанием кальций-связывающего белка кальбиндина D9K, концентрация которого максимальна в двенадцатиперстной кишке по сравнению с другими отделами тонкой кишки [17].

Кальцитриол – единственный гормон, под влиянием которого кальций всасывается против концентрационного градиента, существующего на мембранах клеток в верхних отделах тонкой кишки (рис. 3). Трансэпителиальный транспорт кальция является сложным, многостадийным процессом. Проникновение кальция в энтероцит происходит через кальций-селективные ионные каналы TRPV5 и TRPV6 [8, 16]. Поступление кальция в клетку происходит посредством кальций-связывающих белков кальбиндина D9K и кальбиндина D28K, которые обеспечивают стабильный уровень кальция внутри клетки [18, 19]. Синтез энтероцитами этих важнейших для поддержания кальциевого гомеостаза протеинов индуцирует кальцитриол. Обратный процесс – выделение кальция из клетки, происходит против сильного электрохимического градиента при помощи белков NCXs и PMCAs [13].

Кальцитриол влияет на важнейшие звенья трансэпителиального транспорта кальция: PMCAs, кальбиндины D9K и D28K, TRPV5, TRPV6. Уровень экспрессии этих протеинов снижается при дефиците витамина D [11]. При этом даже минимальная доза  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  является мощным активатором кальбиндина D9K и TRPV5 в кишечнике [7, 20]. При отсутствии витамина D способно абсорбироваться лишь 10–15% кальция, поступающего с пищей, в то время как нормальная обеспеченность витамином D усиливает всасывание кальция до 30–40% [11, 14].

На клеточные системы, обеспечивающие костное ремоделирование, помимо кальций-регулирующих, оказывают влияние и другие гормоны эндокринной системы. Гуморальный сигналинг процессов костно-хрящевого роста, репарации и минерализации реализуется через основные – гормон роста, половые и так называемые перmissive гормоны – тиреоидные, кортикостероиды, инсулин [4, 16].

Основным гормоном, влияющим на длину тела человека, считается соматотропный гормон (СТГ) [4]. Эффект СТГ на увеличение скорости роста ребенка опосредован инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1) – важнейшим метаболитом, который образуется преимущественно в печени, а также в других тканях, включая скелетные мышцы. ИФР-1 осуществляет индукцию пролиферации и дифференциации хондроцитов и остеобластов, а также увеличивает синтез коллагена I типа и остеокальцина [1, 4]. Соматотропная недостаточность у детей сопровождается изменениями в фосфорном гомеостазе в виде гипофосфатемии и дисбалансом процессов костного ремоделирования с преобладанием подавления остеосинтеза и активизации костной резорбции [4].

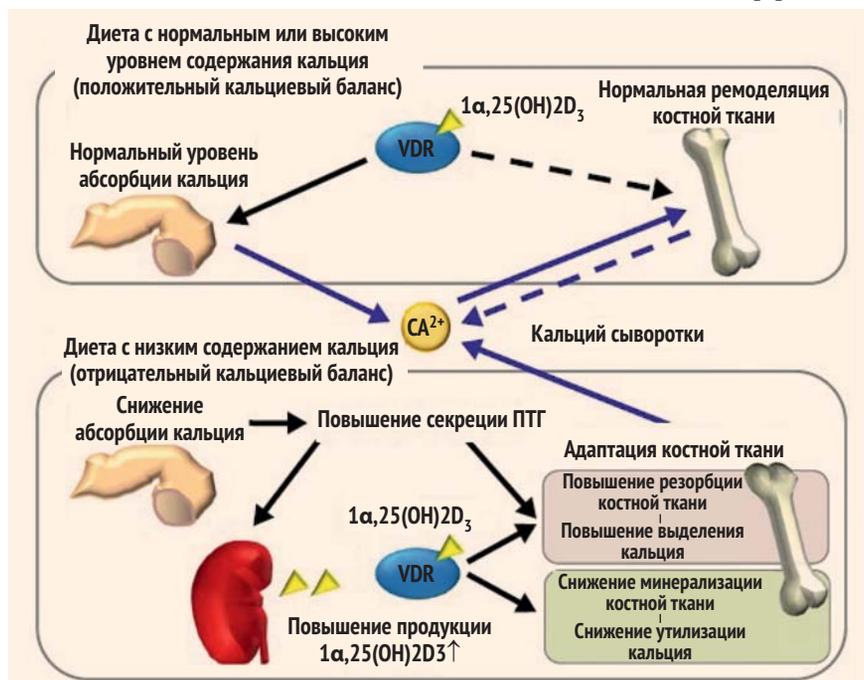
Объем костной ткани генетически детерминирован, но различные внешние факторы, например недостаточное поступление белка, остеотропных микроэлементов и витамина D, несомненно, оказывают негативное влияние на ее качество [4].

Синдром нарушенного кишечного всасывания, в патогенезе которого неизбежно присутствуют нарушения кальциевого гомеостаза и метаболизма костной ткани, является предметом пристального изучения не только гастроэнтерологов, но и эндокринологов.

В этиологической структуре синдрома мальабсорбции первое место занимает целиакия, частота которой в Европе составляет 1:184 – 1:250 детей, при соотношении явных и скрытых форм 1:6 [21, 22, 23]. В России, несмотря на отсутствие популяционных исследований, эта патология также не является редкой.

Целиакия – иммуноопосредованное, генетически детерминированное системное заболевание, обусловленное употреблением глютена и/или соответствующих проламинов, с развитием атрофии слизистой оболочки тонкого кишечника и связанного с ней синдрома мальабсорбции [24]. В ряде случаев участок поражения занимает площадь до 70% слизистой оболочки тонкой кишки. Более чем у 2/3 больных наблюдается полная атрофия ворсинок, у остальных отмечается разная степень субатрофии. В результате обширного поражения тонкого кишечника при целиакии развиваются патологические

**Рисунок 2.** Влияние кальцитриола на всасывание и экскрецию кальция в условиях положительного и отрицательного кальциевого баланса [9]



процессы во многих органах и системах, происходит нарушение практически всех видов обмена веществ, что приводит к глубоким гормонально-метаболическим сдвигам в организме, формированию острой и хронической белково-энергетической недостаточности и задержке физического развития [21, 25–29].

Многочисленными исследованиями показана взаимосвязь между задержкой роста и нарушением минерализации скелета при различных заболеваниях. Ведущей причиной, объясняющей генез низкорослости у больных с целиакией, считается снижение чувствительности рецепторов к СТГ [30]. Однозначного мнения о частоте соматотропной недостаточности (СТН) у детей в остром периоде целиакии до настоящего времени нет. По данным некоторых авторов, дефицит СТГ выявлен у 20% больных с целиакией, наблюдавшихся по поводу задержки роста в периоде клинической ремиссии [31]. В то же время крупное исследование детей с низкорослостью позволило подтвердить ассоциацию целиакии с СТН лишь в 0,23% случаев [32].

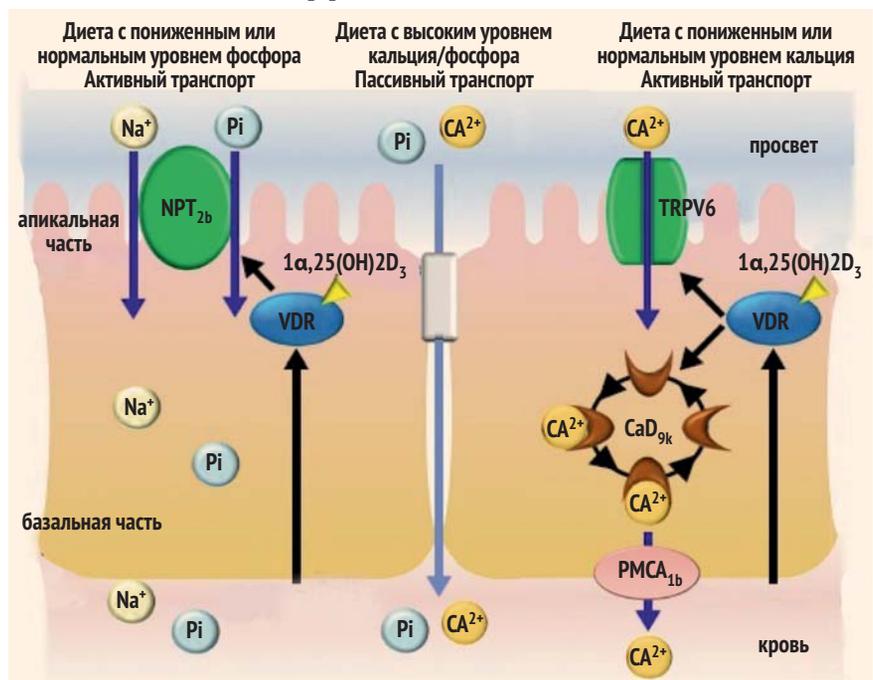
В ряде исследований показано, что у пациентов с целиакией (детей и взрослых) снижена продукция ИФР-1, реализующего ростостимулирующий эффект СТГ [22, 33, 34]. Параллельно ИФР-1 может активировать устойчивое увеличение массы и функции кишечного эпителия у пациентов с синдромом мальабсорбции или стимулировать заживление слизистой оболочки при ее повреждениях у больных с воспалительными заболеваниями кишечника [35, 36]. В нескольких исследованиях с моделью кишечного повреждения было достоверно доказано, что непосредственной точкой приложения ИФР-1 являются энтероциты [35, 37]. Он же запускает каскад биохимических процессов регенерации слизистой оболочки и восстанавливает функциональную активность кишечника, поэтому ряд авторов считает, что уровень циркулирующего ИФР-1 прямо пропорционален регенеративному резерву организма [35, 36]. Однако к настоящему времени нет общепризнанных данных о том, при каком уровне ИФР-1 в сыворотке крови обеспечивается нормальный рост и регенерация кишечного эпителия [34, 38].

В генезе расстройств фосфорно-кальциевого метаболизма и остеопороза установлена важная роль нарушенного всасывания кальция в кишечнике вследствие атрофии слизистой оболочки, поврежденной глютеном. Отмечено, что всасывание кальция у пациентов с целиакией, не получающих лечение, на 45% меньше, чем у здоровых [11]. Анализ биоптатов тонкой кишки показал, что при целиакии рецепторы витамина D в изобилии обнаружены в криптах сли-

зистой оболочки двенадцатиперстной кишки, а уровень кальций-связывающего белка кальбиндина D9к у пациентов с целиакией даже при нормальной морфологии ворсинок уменьшен приблизительно на 75% [11, 17]. Таким образом, мальабсорбция кальция у таких больных является результатом потери витамин-D-зависимых белков, участвующих в активном поглощении этого макроэлемента. Учитывая развитие при целиакии тотальной или субтотальной атрофии ворсинок и потерю наиболее дифференцированных энтероцитов, установлена тесная взаимосвязь между тяжестью гистологических изменений слизистой оболочки тонкого кишечника и степенью нарушения всасывания кальция, а также содержанием минерала в кости у больных детей (табл.) [39, 40].

Мальабсорбция кальция в кишечнике и повышенная потеря этого макроэлемента с калом различной степени выраженности, возникающая у больных целиакией, приводит к гипокальциемии и, следовательно, развитию вторичного гиперпаратиреоза. В исследовании Zanchi и соавт. [41] концентрация в сыворотке ПТГ у детей с целиакией была выше, чем в контрольной группе. В этом случае речь не всегда идет об истинном гиперпаратиреозе, так как уровень ПТГ у пациентов с целиакией может быть в среднем выше, чем у здоровых, но при этом не выходить за пределы нормы. Истинный гиперпаратиреоз определялся у 54% больных детей, и только у 10% обследуемых в контрольной группе [41]. Таким образом, снижение костной минерализации у больных с целиакией обусловлено, с одной стороны, уменьшенным всасыванием кальция и витамина D в атрофированном тонком кишечнике, а с другой – усилением резорбции костной ткани вследствие повышенной концентрации ПТГ.

**Рисунок 3. Роль витамина D в активном и пассивном транспорте фосфатов и кальция в тонкой кишке [9]**



**Таблица. Риск переломов у пациентов с целиакией [45–50]**

№ п/п	Авторы, год публикации	Страна	Сравниваемые группы	Отношение шансов
1	Olmos M. et al., 2008	Латинская Америка	20 955 пациентов с целиакией, 96 777 – группа контроля	OR = 1,43 (1,15–1,78)
2	Moreno M.L. et al., 2004	Аргентина	148 пациентов с целиакией, 296 – группа контроля	общая группа OR = 3,6 (1,7–7,5), типичная целиакия OR = 5,2 (2,8–9,8), атипичная целиакия OR = 1,7 (0,7–4,4)
3	West J. et al., 2003	Великобритания	4 732 – больные целиакией, 23 620 – контрольная группа	любой перелом OR = 1,3 (1,16–1,46), переломы бедра OR = 1,9 (1,2–3,02), переломы костей предплечья OR = 1,77 (1,35–2,34)
4	Ludvigsson J.F. et al., 2007	Швеция	14 187 пациентов с целиакией, 68 952 – группа контроля	любой перелом OR = 1,4 (1,3–1,5), у детей OR = 1,1 (1,0–1,2), переломы бедра OR = 2,1 (1,8–2,4), у детей OR = 2,6 (1,1–6,2)
5	Vestergaard P., Mosekilde L., 2002	Дания	1 021 пациент с целиакией, 3 063 – контрольная группа	OR = 0,94 (0,71–1,24)
6	Jafri M.R., 2008	США	83 пациента с целиакией, 166 – группа контроля	до верификации целиакии OR = 2,0 (1,0–3,9), после установления диагноза OR = 2,5 (1,1–5,6)

ПТГ стимулирует образование кальцитриола в почках, при этом уровень кальцидиола в сыворотке может снижаться, в результате чего у больных с целиакией развивается повышенная потребность в витамине D, что, наряду с мальабсорбцией, приводит к его недостаточности и дефициту [42]. В остром периоде заболевания дефицит витамина D (менее 20 нг/мл) выявлен у 21% детей, из них тяжелый дефицит (менее 10 нг/мл) – у 3%, недостаточность (20–29 нг/мл) обнаружена у 24% пациентов [43].

Основной эффект кальцитриола направлен на повышение сывороточной концентрации кальция, в том числе путем стимуляции остеокластов и мобилизации его из депо, следовательно, в остром периоде целиакии процесс резорбции костной ткани преобладает над остеосинтезом [44]. Закономерным итогом развивающихся в патогенезе целиакии нутритивных нарушений и гормональных дисбалансов является снижение минерализации и прочности костей, что может привести к спонтанным переломам [3, 22, 40].

Анализ взаимосвязи между антропометрическими показателями и костным возрастом детей с целиакией подчеркивает существующую прямую корреляцию между нарушением скорости роста и задержкой созревания костного скелета [51, 52]. Замедление темпов линейного роста закономерно приводит к снижению МПКТ [52]. По данным R. Neuman и соавт., задержка костного возраста и снижение минерализации костной ткани формируются у 59% пациентов [51].

Дети с целиакией относятся к группе риска по снижению минеральной плотности костной ткани, это характерно также для атипичных, бессимптомных форм заболевания и при отсутствии адекватной терапии. Более того, пациенты с бессимптомными и атипичными формами могут иметь значительно более низкую МПКТ, чем больные с манифестной клинической картиной [53].

Единственным на сегодняшний день методом терапии целиакии с доказанной эффективностью является пожизненное соблюдение строгой безглютеновой диеты (БГД) [21, 22, 33, 53]. До настоящего времени существуют противоречивые взгляды на то, являются ли костные изменения при целиакии обратимыми только на фоне соблюдения БГД. С одной стороны, у пациентов с выраженной атрофией ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки, несмотря на соблюдение БГД и при отсутствии симптомов, имеется высокий риск остеопороза [53]. В ряде других исследований показано, что у детей с целиакией на фоне длительной БГД сохраняются физиологические закономерности накопления минерала и процессов ремоделирования в костях скелета [40, 44], но у пациентов, соблюдающих диету менее 12 месяцев, минеральная плотность костной ткани (МПКТ) значительно ниже, чем у тех, кто находится на БГД более 24 месяцев [2]. Исследование уровня 25(ОН) D в сыворотке крови указывает на улучшение параметров у пациентов, находящихся на строгой БГД, по сравнению с детьми, обследованными в остром периоде [25]. В работе S. Zanichi и соавт. сывороточная концентрация ПТГ нормализуется после шести месяцев соблюдения БГД [41].

Дети, строго соблюдающие БГД, как правило, не имеют нарушений МПКТ, в то время как поздняя постановка диагноза и погрешности диеты приводят к ее снижению [40, 53–55]. Показано, что 93% больных, которые начали лечение в возрасте до 4 лет, достигают нормальных значений BMD в позвоночнике по сравнению с 50% тех, кто на момент постановки диагноза и начала соблюдения БГД были старше 4 лет. Таким образом, при относительно кратковременном воздействии глютена у пациентов с типичной формой целиакии костные изменения, скорее всего, нормализуются в результате оптимального восстановления поврежденной слизистой оболочки кишечника, и существует возможность достижения оптимальной МПКТ [2, 53].

Таким образом, целиакия – заболевание с несколькими тесно взаимосвязанными патогенетическими механизмами нарушения костной минерализации, возникающими как за счет мальабсорбции кальция и витамина D, так и вследствие гормональной стимуляции функции остеокластов и прогрессирующей остеопороза [54, 56]. Если у здоровых детей организм адаптируется к дефициту кальция и вита-

мина D путем увеличения их кишечного всасывания, то у больных с целиакией эта компенсаторная возможность существенно ограничена. Снижение МПКТ у детей с целиакией – одно из тех осложнений, которые потенциально влияют на качество и продолжительность жизни пациентов, и только пожизненный комплаенс БГД способен снизить риски остеопороза и патологических переломов.



**ЛИТЕРАТУРА**

1. Пинелис В.Г., Тихомиров Е.Е., Щеплягина Л.А. и др. Молекулярные и генетические механизмы формирования остеопороза у детей. *Росс. педиатр. журн.*, 2005, 3: 37-51.
2. Larussa T, Suraci E, Nazonale I et al. Bone mineralization in celiac disease. *Gastroenterol Res Pract*, 2012, 2012: 198025.
3. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
4. Храмова С.Н., Щеплягина Л.А. Гормональная регуляция костной минерализации. *Росс. педиатр. журн.*, 2006, 1: 37-39.
5. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В. Возрастные особенности минерализации костной ткани у детей. *Росс. педиатр. журн.*, 2002, 6: 37-39.
6. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors, and prevention. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001, 14(7): 833-859.
7. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet*, 1997, 16(4): 391-396.
8. Мальцев С.В., Архипова Н.Н., Шакирова Э.М. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии. Казань, 2012.
9. Suda T, Masuyama R, Bouillon R et al. Physiological functions of vitamin D: what we have learned from global and conditional VDR knockout mouse studies. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 22: 87-99.
10. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007, 357(3): 266-281.
11. Malterre T. Digestive and nutritional considerations in celiac disease: could supplementation help? *Altern Med Rev*, 2009, 14(3): 247-257.
12. Braegger C, Campoy C, Colomb V et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56(6): 692-701.
13. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Боровик Т.Э. и др. Рахит и гиповитаминоз D – новый взгляд на давно существующую проблему. М.: ПМАПО, 2010.
14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911-1930.
15. Семин С.Г., Волкова Л.В., Моисеев А.Б. и др. Перспективы изучения биологической роли витамина D. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2012, 91(2): 122-131.
16. Николаев А.С., Мазурина Е.М., Кузнецова Г.В. и др. Физиологическое и патофизиологическое значение метаболита кальция в детском возрасте. *Вопр. практ. педиатр.*, 2006, 1(2): 57-65.
17. Colston KW, Mackay AG, Finlayson C et al. Localisation of vitamin D receptor in normal human duodenum and in patients with coeliac disease. *Gut*, 1994, 35 (9): 1219-1225.
18. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev*, 2005, 85(1): 373-422.
19. Rachez C, Freedman LP. Mechanisms of gene regulation by vitamin D (3) receptor: a network of coactivator interactions. *Gene*, 2000, 24(1-2): 9-21.
20. Dardenne O, Prud'homme J, Arabian A et al. Targeted inactivation of the 25-hydroxyvitamin D(3)-1(alpha)-hydroxylase gene (CYP27B1) creates an animal model of pseudovitamin D-deficiency rickets. *Endocrinology*, 2001, 142(7): 3135-3141.
21. Ревнова М.О. Целиакия у детей: клинические проявления, диагностика, эффективность безглютеновой диеты: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб., 2005.
22. Целиакия у детей. Под ред. С.В. Бельмера, М.О. Ревновой. М.: ИД «Медпрактика-М», 2015.
23. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59: 7-9.
24. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*, 2016, 1: 6-19.
25. Климов Л.Я., Стоян М.В., Курьянинова В.А. и др. Антропометрические показатели детей в периоде клинической манифестации целиакии. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.*, 2013, 1: 55-59.
26. Стоян М.В. Клинико-анамнестическая и антропометрическая характеристика детей в активном периоде целиакии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2015.
27. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 54(1): 136-160.
28. Jankowiak C, Ludwig D. Frequent causes of diarrhea: celiac disease and lactose intolerance. *Med Klin (Munich)*, 2008, 103(6): 413-422.
29. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol*, 2011, 30(4): 219-231.
30. Jansson UH, Kristiansson B, Albertsson-Wikland K et al. Short-term gluten challenge in children with coeliac disease does not impair spontaneous growth hormone secretion. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2003, 16(5): 771-778.
31. Bozzola M, Giovenale D, Bozzola E et al. Growth hormone deficiency and coeliac disease: an unusual association? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 62(3): 372-375.
32. Giovenale D, Meazza C, Cardinale GM et al. The prevalence of growth hormone deficiency and celiac disease in short children. *Clin Med Res*, 2006, 4(3): 180-183.
33. Курьянинова В.А. Клинические особенности и физическое развитие детей с целиакией, находящихся на безглютеновой диете: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2014.
34. Stratikopoulos E, Szabolcs M, Dragatsis I et al. The hormonal action of IGF-1 in postnatal mouse growth. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(49): 19378-19383.
35. Goldstein N, Dulai M. Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn disease. *Am J Clin Pathol*, 2006, 126(3): 365-376.
36. Theiss AL, Fruchtman S, Lund PK. Growth factors in inflammatory bowel disease: the actions and interactions of growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Inflamm Bowel Dis*, 2004, 10(6): 871-880.
37. Elis S, Courtland HW, Wu Y et al. Elevated serum levels of IGF-1 are sufficient to establish normal body size and skeletal properties even in the absence of tissue IGF-1. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(6): 1257-1266.
38. Frasca F, Pandini G, Sciacca L et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem*, 2008, 114(1): 23-37.
39. Банина Т.В., Хаустова Г.Г., Щеплягина Л.А. и др. Костная минеральная плотность у больных целиакией. *Росс. педиатр. журн.*, 2007, 2: 54-55.
40. Щеплягина Л.А., Банина Т.В., Мухина Ю.Г. и др. Костная минеральная плотность у детей с целиакией. *Вопр. практ. Педиатрии*, 2008, 3(2): 22-26.
41. Zanchi C, Di Leo G, Ronfani L et al. Bone metabolism in celiac disease. *J Pediatr*, 2008, 153(2): 262-265.
42. Selby PL, Davies M, Adams JE et al. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*, 1999, 14(4): 652-657.
43. Климов Л.Я., Абрамская Л.М., Стоян М.В. и др. Показатели обеспеченности витамином D детей и подростков с целиакией. *Вопр. дет. диетол.*, 2016, 14(3): 42-43.
44. Mora S. Celiac disease: a bone perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 37(4): 409-411.
45. Olmos M, Antelo M, Vazquez H et al. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis*, 2008, 40(1): 46-53.
46. Moreno ML, Vazquez H, Mazure R et al. Stratification of bone fracture risk in patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2(2): 127-134.
47. West J, Logan RF, Card TR et al. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 2003, 125(2): 429-436.
48. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekbom A et al. Coeliac disease and the risk of fractures – a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(3): 273-285.
49. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients with celiac disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16416 patients in Denmark. *Am J Epidemiol*, 2002, 156(1): 1-10.
50. Jafri MR, Nordstrom CW, Murray JA et al. Long-term fracture risk in patients with celiac disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(4): 964-971.
51. Heyman R, Guggenbuhl P, Corbel A et al. Effect of a gluten-free diet on bone mineral density in children with celiac disease. *Gastroenterol Clin Biol*, 2009, 33(2): 109-114.
52. Jatla M, Zemel BS, Bierly P et al. Bone mineral content deficits of the spine and whole body in children at time of diagnosis with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009, 48(2): 175-180.
53. Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition*, 2014, 30(1): 16-24.
54. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Почивалов А.В. и др. Состояние минеральной плотности костной ткани у здоровых детей и больных на безглютеновой диете. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2015, 94(4): 141-145.
55. Бавыкина И.А. Нутритивный статус и оптимизация диетотерапии у детей с непереносимостью глютена: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2016.
56. Mora S., Barera G. Bone mass and bone metabolism in pediatric gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 39(2): 129-140.