



PROSPERITAS VESTRA FINIS NOSTRA!

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ „ПРОФ. ПАРАСКЕВ
СТОЯНОВ”-ВАРНА
ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ**

Д-Р ЙОАНА ДЯНКОВА ДЯНКОВА

ДИСЕРТАЦИЯ

**КОСТНО ЗДРАВЕ ПРИ ЦЕЛИАКИЯ
В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ**

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

Научен ръководител: Проф. д-р Миглена Димитрова Георгиева, д.м.

Варна

2022

СЪДЪРЖАНИЕ

1.	Въведение	5
2.	Литературен обзор	6
2.1.	Определение	6
2.2.	Честота	6
2.3.	Етиология	7
2.3.1.	Генетични фактори	7
2.3.2.	Имунологични фактори	7
2.3.3.	Фактори на околната среда	8
2.4.	Патогенеза	11
2.5.	Форми на целиакия	13
2.6.	Клинична картина	14
2.6.1.	Гастроинтестинални прояви	14
2.6.2.	Екстраинтестинални прояви	15
2.7.	Диагноза	21
2.7.1.	Серология	21
2.7.2.	Генетика	22
2.7.3.	Хистология	22
2.8.	Асоциирани други автоимунни заболявания	23
2.9.	Лечение	26
2.10.	Костен метаболизъм при децата	28
2.11.	Намалена костна минерална плътност	30
2.12.	Костно здраве при деца с целиакия	31
2.13.	Диагностични маркери за костен метаболизъм	34
2.13.1.	Лабораторни изследвания	34
2.13.2.	Инструментални изследвания	42
2.13.2.1.	Костна възраст	42
2.13.2.2.	Двойно енергийна рентгенова абсорбциометрия	43
2.14.	Критическа оценка на литературата по проблемния кръг	45
3.	Цел, задачи и работна хипотеза	47
4.	Материал и методи	48
4.1.	Дизайн на изследването	48
4.2.	Параметри за наблюдение	52
4.3.	Критерий за участие	53
4.4.	Анамнестични данни и физикален преглед	53
4.5.	Статистически методи	55
5.	Собствени резултати	56

5.1.	Антропометрични, клинични и серологични показатели	56
5.2.	Динамика на показателите за КВ при пациенти с вече поставена диагноза и при новодиагностицирани пациенти с Ц	60
5.3.	Динамика на микроелементите при пациенти с вече поставена диагноза и при новодиагностицирани пациенти с Ц	61
5.4.	Динамика на диагностичната стойност на лабораторните и инструментални изследвания за КВ	67
5.5.	Диагностична стойност на показателите за костно здраве в зависимост от пола и възрастта	78
5.5.1.	Диагностична стойност на показателите за костно здраве в зависимост от пола	78
5.5.2.	Диагностична стойност на показателите за костно здраве в зависимост от възрастта	82
5.6.	Диагностична стойност на новите костни маркери ОС и OPG при децата с Ц - първоначални резултати	87
6.	Обсъждане	97
6.1.	Клинични и серологични особености на Ц в детската възраст	97
6.2.	Характеристики на КВ и някои микроелементи при децата с вече поставена диагноза и при новодиагностицираните деца с Ц	102
6.3.	Диагностична стойност на лабораторните и инструментални изследвания за КВ при децата с Ц	102
6.4.	Характеристики на костното здраве в зависимост от пола и възрастта на децата с Ц	107
6.5.	Характеристики на костното здраве	110
7.	Заключение	116
8.	Изводи	118
9.	Литература	119
10.	Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд	135
	Приложение № 1	136

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

вкл. - включително
г. - година(и)
ГЕ - глютенена ентеропаатия
ГИП - гастроинтестинални прояви
ЕИП - екстраинтестинални прояви
ЕМА - антиендомизиални антитела
ИЗЗД - инсулино-зависим захарен диабет
ИТМ - индекс на телесна маса
КВ - костна възраст
КМП - костна минерална плътност
НКП - намалена костна плътност
ПКМ - пикова костна маса
СЗО - Световна здравна организация
Ц - целиакия
AAP - Американска академия по педиатрия
ALP - костна алкална фосфатаза
Anti-tTG - антитъканна трансглутаминаза
BTM - маркери за костен обмен
DEXA - двойно енергийна рентгенова абсорбциометрия
DGP - дезаминирани форми на глиадин пептид
DH - болест на Dühring
ESPGHAN - Европейско дружество по детска гастроентерология, хепатология и хранене
GFD - безглутенова диета
GP - Greulich-Pyle
HLA - главен комплекс на тъканната съвместимост при човека
IOF - Международна фондация за остеопороза
ISCD - Международно дружество по клинична денситометрия
ITP - идиопатична тромбоцитна пурпура
OC - остеокалцин
OPG - остеопротегерин
P1CP - N-терминален пропептид
P1NP - C-терминален пропептид
PTH - паратиреоиден хормон
RANK - рецепторен активатор на ядрения фактор
RANKL - RANK лиганд
SLE - системен лупус еритематозис
SW - синдром на Williams
TNF - тумор-некротичен фактор
TW - Whitehouse

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Целиакията (Ц.) е хронично аутоимунно заболяване, вследствие на което може да се развие малабсорционен синдром. Характеризира се с хронично протичане и повишена заболяемост. Клиничната картина е разнообразна и включва както гастроинтестинални нарушения, така и редица екстраинтестинални прояви.

Едно от сериозните усложнения при болните с Ц. е нарушението на костната структура - намалената костна минерална плътност. Тя е междинен стадий между здравата кост, остеопенията и остеопорозата. Обичайно протича латентно, като крие риск за фрактури и влошаване качеството на живот. По тази причина подходите за превенция и преодоляването на това състояние са от особено голямо значение за децата.

Свидетели сме на особено интензивни проучвания в световен мащаб върху диагностиката на заболяването. В резултат на това непрекъснато се обогатяват и усъвършенстват диагностичните методи, вкл. и тези за ранното откриване на заболяването в детската възраст. Използват се както разнообразни лабораторни показатели, така и образни методи.

За съжаление терапевтичните възможности все още са твърде ограничени. Те включват единствено поддържането на стриктна безглутенова диета през целия живот и приложението на заместваща терапия с vit. D и калциеви препарати. Поради това на преден план излиза въпросът за редовното проследяване на основните показатели на здравословното състояние на болните деца, вкл. и на характеристиките на тяхното костно здраве.

Анализът на достъпната ни литература показва, че публикациите върху костното здраве при децата с Ц. са сравнително оскъдни. Това се отнася в още по-голяма степен за използването на най-новите лабораторни маркери - човешките остеокалцин и остеопротегерин.

Този факт ни стимулира да планираме и осъществим настоящото изследване върху диагностиката на нарушеното костно здраве при пациентите с Ц. в детската възраст, за да се опитаме отговорим на някои от нерешените въпроси в тази област.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. Определение

Глутиновата ентеропатия (ГЕ), известна още като целиаккия (Ц), целиакична болест, глютен сензитивна ентеропатия, глютенена непоносимост или нетропично спру, представлява хронично състояние, засягащо деца и възрастни във всяка една възраст, малко по-често при жените, отколкото при мъжете, с прицелен орган тънкото черво и води до поява на малдигестия и малабсорбция (R. Neppa и съавт., 2014). Това е имунно-медирано системно нарушение на йеюналната лигавица при генетично предразположени индивиди. Ц. е най-честата генетично свързана хранителна непоносимост в световен мащаб. Тя е многофакторно аутоимунно заболяване, което се задейства от добре установения фактор на околната среда - глютен, и свързаните проламини, присъстващи в пшеницата, ръжта, ечемика и овеса (И. Коцев, 2012). Болестта засяга предимно тънкото черво, където постепенно води до атрофия на тънчочревната лигавица (С. Meijer и съавт., 2018; D. Duerksen и съавт., 2019; A. Al-Toma и съавт., 2020).

2.2. Честота

Ц. се описва за първи път през 1887 г. Тя е мултисистемно заболяване за цял живот. Съобщава се, че съотношението между жените и мъжете при диагностицирана Ц. е 3:1. Последните проучвания показват, че разпространението ѝ понастоящем е много по-широко, отколкото в миналото (J. Bai и съавт., 2013; H. Garnier-Lengliné и съавт., 2015).

Няколко педиатрични проучвания показват подобни резултати при деца с честота на разпространение от 1/500 до 1/93. В Европа са засегнати между 1% и 3% от общото население. Понастоящем епидемиологията се характеризира с увеличаване на броя на новите случаи в Северна Европа, САЩ и азиатските страни. Въпреки това някои случаи все още остават неразпознати. Общото разпространение се оценява на 0,3% до 3%. (M. Guennouni и съавт., 2020). Освен в Европа и Северна Америка, епидемиологията на Ц. се изследва и на други континенти, населени предимно с лица от европейски произход. Ц. е често срещано заболяване и в Северна Африка и страните от Близкия изток. Въпреки това честотата на диагностиката ѝ е все още много ниска в тези страни, вероятно поради ниската наличност на диагностични маркери, слабата осведоменост за заболяванията и по-ниската употреба на глютен-свързани храни. В Мароко това разпространение остава неизвестно със значителен ръст на броя на новите случаи годишно. В Сахара сред арабското население, живеещо в

Западна Сахара, честотата на болестта в общото население е изключително висока (5,6%) по причини, които в момента са неясни (С. Catassi и съавт., 2014). Познанията за епидемиологията на Ц. в Азиатско-тихоокеанския регион все още остават ограничени и се отнасят основно за Индия, където заболяването се установява по-често и при деца, и при възрастни. Както обаче е описано от индийска работна група, Ц. в Индия е „потопена в океан от недохранване“. Честотата там е по-висока в северната част на страната, наречена „целиакичен пояс“. Това се обяснява частично с изместването на пшеницата и ориза от „север на юг“. Разпространението в този регион сред 1610 очевидно здрави кръводарители (1 на 179) (0,56%) е констатация, която се припокрива с данни от западните страни.

Може да се обобщи, че според наличните данни честотата на това хронично аутоимунно заболяване наистина се увеличава и в момента то се среща много по-често в някои области, отколкото се е считало преди.

2.3 Етиология

Ц. е заболяване, което зависи от генетични, имунологични и фактори на околната среда.

2.3.1. Генетични фактори

Генетичният фон играе ключова роля в предразположението към Ц. Важен фактор за чревната имунологична реакция е човешкият левкоцитен антиген - главен комплекс на тъканната съвместимост при човека (HLA). HLA клас I и гени от клас II се разполагат в хромозома 6. Тези гени кодират гликопротеини, с които се свързват пептиди и този HLA-пептиден комплекс се разпознава от определени Т-клетъчни рецептори в чревната лигавица (Н. Garnier-Lengliné и съавт., 2015). Хаплотип (HLA) - DQ2 (DQA1 * 0501-DQB1 * 0201) се намира при повечето засегнати пациенти (при 90%), хаплотипът DQ8 (DQA1 * 0301-DQB1 * 0302) - при 5%, а при 5% се пренася при поне един от двата алела на DQ2 (обикновено DQB1 * 0201) (С. Catassi и съавт., 2014; R. Nenna и съавт., 2014).

2.3.2. Имунологични фактори

G. N. Oliveira и съавт. (2018) доказват, че една от мишените на аутоимунния отговор за Ц. е анти-тъканната трансглутаминаза (anti-tTG). Дезаминиращата активност на anti-tTG генерира глиадин пептиди, които се свързват с DQ2, за да бъдат разпознати от специфични за болестта чревни Т-клетки. Глутенът е необходим, за да се отключи болестта, но

взаимодействието между генетичните и екологичните фактори, регулиращи баланса между толерантността и имунния отговор към глутена, са от особено значение. Предполага се, че чревните инфекции, количеството и качеството на погълнатия глутен, съставът на чревния микробим и практиките за хранене на кърмачета са други възможни причини за преминаване от толерантност към имунен отговор към глутена.

При продължително присъствие на глутен, болестта води до типичните чревни увреждания, характеризирани се със загуба на абсорбционни въси и хиперплазия на криптите. Ц. е резултат от имунен отговор, причинен от Т-клетките срещу погълнат глутен. При физиологични обстоятелства чревният епител със своите незасегнати междуклетъчни пространства служи като основна преграда за преминаването на макромолекули, каквато е напр. глутенът. По време на това състояние малки количества, но имунологично значими фракции на антигени преминават през защитната бариера. Тези антигени се абсорбират през лигавицата по функционален път. По-голямата част от абсорбираните протеини (до 90%) преминават през чревната бариера трансцелуларно, последвани от лизозомно разграждане, което превръща протеините в по-малки неимуногенни пептиди. Останалата част от пептидите се транспортират като непокътнати протеини, което води до антиген-специфични имунни отговори. Отключва се сложна регулация на междуклетъчните тесни връзки, които водят до антигенна поносимост. Когато цялостта на имунната система е компрометирана, както при Ц., може да се развие имунен отговор към антигените в околната среда (т.е. към глутена) (G. N. Oliveira и съавт., 2018). Регулирането на зонулин-чревния пептид участва отчасти в повишената проницаемост на червата, характерна за ранните фази на Ц. Тази зонулин-зависима повишена пропускливост може също да е причина за повишената честота на автоимунните нарушения, съобщени при нелекуваната Ц.

2.3.3 Фактори на околната среда

Данни от Швеция показват, че рискът от Ц. е значително по-малък при кърмачета, при които се въвежда малко количество глутен, когато все още са кърмени (K. Stordal и съавт., 2013; D. Gångör и съавт., 2019; J. F. Ludvigsson и J. A. Murray, 2019). Защитната роля на кърменето се подкрепя от други наблюдателни ретроспективни проучвания, обобщени в мета-анализ (F. Cataldo и съавт., 2014). Що се отнася до отбиването, има данни за повишен риск за Ц. при кърмачета, при които се въвежда храна, съдържаща глутен, или преди навършване на 4-месечна възраст, или след 6-месечна възраст, подкрепяща идеята за период на „прозорец“ на улеснена толерантност (4–6 месеца). Тези наблюдения се оспорват от голямо епидемиологично

изследване, проведено в Норвегия (С. Catassi и съавт., 2014). Основните резултати от това проучване, проведено върху голяма популационна извадка (324 случая на Ц. и 81 843 кохортни контроли), са донякъде изненадващи: (а) Кърменето не представлява защита срещу развитието на Ц. Вместо това средната продължителност на кърменето е значително по-дълга при деца с Ц. (10,4 месеца), отколкото при контролите (9,9 месеца). Рискът от заболяване е значително по-висок при кърмачетата, кърмени повече от 12 месеца; (б) Въвеждането на глютен при продължително кърмене не е защитаващо; (в) При корелационния анализ само забавеното (след >6 месеца), но не и ранното (след <4 месеца) въвеждане на глютен се свързва с повишен риск от Ц (С. Catassi и съавт., 2014). Основното ограничение на това проучване се състои в това, че в анализа са включени само деца с клинично диагностицирана Ц (J. F. Ludvigsson и J. A. Murray, 2019).

D. Güngör и съавт. (2019) описват изследвания на съвпадащи случаи с контроли на сибси. Средната възраст на случаите при диагностициране е 15 месеца (в диапазона между 6 месеца и 14 години). Данните за естествено хранените кърмачетата се събират чрез интервю на майката. Ц. се диагностицира с помощта на критериите на Европейското дружество по детска гастроентерология, хепатология и хранене (ESPGHAN). Децата, които се хранят с адаптирано мляко от раждането, се сравняват с 4 категории деца, които се хранят с кърма с различна продължителност (т. е. <30, 30-59, 60-89 и ≥ 90 дни). Авторите съобщават, че за всяко категорично увеличаване на продължителността на храненето с кърма в сравнение с храненето с млека за кърмачета има значително намаляване на броя на Ц (D. Güngör и съавт., 2019). Сравняват се случаите с контроли, които се съпоставят по възраст и географско местоположение. Средната възраст на случаите с Ц. при поставяне на диагнозата е $2,14 \pm 2,6$ години. При проверката за контрол на качеството се установява добро съгласие с данните за експозицията, събрани надлъжно в клиники за кърмачета и за подгрупата на контролите. Процентът на кърмачетата, хранени с кърма при раждането, не се различава значително между случаите с Ц. и контролите.

Голямо мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано диетично интервенционно проучване включва 944 деца, които са положителни за HLA-DQ2 или HLA-DQ8 и имат поне един роднина от първа степен с Ц (S. L. Vriezinga и съавт., 2014). От 16- до 24-седмична възраст 475 участници получават по 100 mg имунологично активен глютен дневно, а 469 - плацебо. Периодично се измерват антителата срещу антиглиадин. Резултатите показват, че кърменето, независимо дали е изключително или продължава по време на въвеждането на глютен, не повлиява значително развитието на Ц. или ефекта от интервенцията.

От тези проучвания не става категорично ясно, дали кърменето забавя появата на симптомите за Ц., или осигурява постоянна защита срещу заболяването. Необходими са по-дългосрочни проспективни кохортни проучвания, за да се уточни допълнително връзката между кърмене и това автоимунно хронично състояние.

Малко изследвания се фокусират върху цялостната диета на малките деца след периода на отбиването. При изследване в Нидерландия се анализира връзката между често срещаните хранителни режими при кърмачета и появата Ц. през детството (M. Barroso и съавт., 2018). Касае се за продължение на Generation R Study, едно мултиетническо, перспективно кохортно изследване, което проследява майките и техните деца от неонаталния период в гр. Ротердам, Нидерландия (M. A. Jansen и съавт., 2014). То обхваща 1997 деца, родени между април 2002 г. и януари 2006 г. Консумацията на храна на възраст около една година се оценява с валидиран въпросник за честотата на използваната храна. По-честото придържане към разумен хранителен режим, произтичащ от апостериори (висок прием на зеленчуци, растителни масла, тестени изделия и зърнени храни и ниска консумация на рафинирани зърнени храни и сладки напитки) на една година, се свързва с по-ниски шансове за автоимунно заболяване през следващите години (отношение на шансовете от 0,67; между 0,53 и 0,84 при доверителен интервал от 95%). Необходими са обаче допълнителни изследвания, за да се установи причинно-следствената връзка на наблюдаваната асоциация и да се изясни ролята на други, потенциално провокиращи, диетични модели (M. Barroso и съавт., 2018).

Друго голямо проучване на италианската детска гастроентерологична група (E. Lionetti и съавт., 2018) не доказва ясна връзка между риска от Ц. и възрастта, на която глютенът се въвежда в диетата на детето.

Много автори твърдят, че нито забавеното въвеждане на глютен, нито кърменето променят риска от Ц. сред новородените в риск, въпреки че по-късното въвеждане на глютен е свързано със забавено начало на заболяването. Високорисковият HLA генотип е важен предиктор за заболяването. Истинското въздействие на кърменето, храненето с глютен и диетичният режим на детето и връзката с Ц. остава противоречиво (S. L. Vriezinga и съавт., 2014; E. Lionetti и съавт., 2018; C. Meijer и съавт., 2018).

Човешкият микробиом е съставен от микробни съобщества, главно от бактерии и вируси, които живеят в храносмилателния тракт. Придобива се при раждането от околната среда и увеличава разнообразието си през първите няколко години от живота. След това съставът му е до голяма степен оформен не само от фактори на околната среда, като диета, но и от генетичните компоненти на гостоприемника. Проучванията подкрепят идеята, че генетиката на гостоприемника влияе върху микробното разнообразие на

червата (I. Garcia-Santisteban и съавт., 2020). В сравнение със здравите индивиди, пациентите с Ц. се характеризират с по-голям брой Грам-отрицателни бактерии и по-малък брой Грам-положителни бактерии (R. Di Cagno и съавт., 2011). *Bacteroides* и групите на *Escherichia coli* са по-разпространени при пациентите с активно заболяване, отколкото при контролите. Съотношението на *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* към *Bacteroides* и *E. coli* е значително намалено при пациентите с активна или неактивна Ц. в сравнение с контролите. Разликите в популациите на *Atopobium* и *Eubacterium rectale* - *Clostridium coccoides*, *Clostridium histolyticum*, *Clostridium lituseburense*, редуциращите сулфат бактерии и *Faecalibacterium prausnitzii* сред трите групи деца са по-малко значими (I. Nadal и съавт., 2007; I. Hoffmannova и съавт., 2018). Теоретично тези микробиотни компоненти могат да се предават вертикално от майките на кърмачетата по време на кърменето, като по този начин влияят на риска от Ц (G. De Palma и съавт., 2010; A. Benítez-Páez и съавт., 2020). Човешкият микробиом е видово специфичен и не случайно се нарича „орган” към човешкото тяло. Той не е напълно охарактеризиран и неговото многообразие не е достатъчно определимо. Със сигурност се знае, че тази екосистема играе основна роля за здравето. Изследват се микробиомът и връзката му с Ц (M. Olivares и съавт., 2018).

2.4. Патогенеза

Сложното взаимодействие между генетични, екологични и имунологичните фактори играе решаваща роля в патогенезата на Ц. През 40-те години на миналия век се идентифицира глутенът като задействащ фактор от околната среда за развитието на Ц. Патологичното описание на специфичните лезии принадлежи на M. Shanell (1957). Това е откритието в началото на 90-те години на високо специфични и чувствителни антитела, което променя диагностичните условия на заболяването (J. F. Ludvigsson и J. A. Murray, 2019).

Глутенът е хетерогенен протеин, чиито токсични фракции са смес от разтворими в алкохол протеини, наречени глиадини, които се намират в някои зърнени култури като пшеница, ечемик, ръж и овес, консумирани в повечето страни. Чревните ензими не са способни да усвояват глиадиновите фракции. Поради това се натрупват големи пептиди на пролин-глутамин в лумена на тънките черва и те могат да доведат до патологични вродени имунни отговори при генетично предразположени организми. Множество гени са отговорни за патогенезата на Ц: 97% от засегнатите индивиди носят поне една от двете хромозоми бр21; повече от 90% от болните имат гена DQ2. Това са гените, отговорни за производството на изразени повърхностни молекули върху чревния антиген, представящ клетки, които свързват глиадинови пептиди.

Така се стига до специфичен за глиадин имунен отговор чрез активиране на CD4+ Т-клетки (А. Aureli и съавт., 2020). Гените HLA-DQ2 и DQ8 са необходими, но недостатъчни за развитието на Ц. Установено е, че тридесет и девет локуса, които не са HLA, допринасят за развитие на болестта, макар и в много по-малка степен (5% срещу 35%). Активирането на CD4+ Т-клетки стимулира освобождаването на възпалителни цитокини и производството на специфични антитела като anti-tTG, ендомизиални антитела (EMA) и антитела, дезаминирани форми на глиадин-пептиди (DGP). В допълнение към приема на глютен са и множество фактори от околната среда, свързани с развитието на Ц. при генетично предразположени деца като напр. инфекции в ранната детска възраст, микробиом на червата при кърмачета, начин на хранене, количество и времетраене на първоначалното въвеждане на глютен в диетата. Асоциациите между чревната дисбиоза и Ц. се доказват с микробиомния дисбаланс, наблюдаван не само при нелекувани с Ц. пациенти, но също така и при пациенти с нецелиакична глютенена непоносимост (Е. И. Пантелеева, 2009; А. Al-Toma и съавт., 2020).

Има сериозни доказателства за това, че интерлевкин-15 (IL-15) играе ключова роля в патогенезата на Ц (N. Kornevchuk и съавт., 2015). Повишеното регулиране на експресията на IL-15 в епитела и в *lamina propria* на пациенти с Ц. нарушава локалната имунорегулация и стимулира цитотоксичното активиране и оцеляването на интраепителните (IEL) CD8+ Т-клетки при активната форма и на клоналните интраепителиални лимфоцити (IEL) - при рефрактерната форма на Ц. (P. E. Bunney и съавт., 2017). IL-15 стимулира разрушаването на епителните клетки (вилозна атрофия) и евентуалната поява на лимфом като рядко, но тежко усложнение. Понастоящем Ц. не е идентифицирана генетична асоциация за генокодирания IL-15 (N. Kornevchuk и съавт., 2015; J. F. Ludvigsson и J. A. Murray, 2019).

Нарушена е регулацията на вродения и придобит имунитет. Активацията на придобитата имунна система става след преминаването на глиадин (токсичната съставка на глютена) през тънкочревния епител. Повишеният интестинален пермеабилитет е ранна патогенетична проява. Антигенният тригер глютен повишава интестиналния пермеабилитет. Друг механизъм на повишен транспорт на глиадин е чрез свръхекспресия на рецептора на трансферина. В резултат на повишеното антигенно дразнене с глиадин и на фона на променената имунна реактивност се получава Т-клетъчен и В-клетъчен (IgA, IgG) патологичен имунен отговор на нивото на *lamina propria*. Задейства се възпалителна реакция от взаимодействието на субмукозните макрофаги с глютена, което води до имунен отговор и с последваща секреция на проинфламаторни цитокини и образуване на автоантитела, насочени срещу тъканната транслутаминаза. Така се стига до

изразено възпаление на интестиналните власинки с последваща вилозна атрофия. Лигавичната атрофия намалява абсорбтивната повърхност на тънкото черво и това се изразява клинично в синдром на малабсорбция с развитие на дефицити (M. F. Kagnoff, 2007; H. Garnier-Lengliné и съавт., 2015).

2.5. Форми на Ц

Ц. е хроничен и чувствителен имуно-медиран ентеропатичен процес, генетично базиран на глютен. Класически разстройството се проявява с диария и загуба на тегло. Напоследък се характеризира със субклинично окултно или латентно протичане, свързано с малко или никакви чревни симптоми. Смята се, че заболяването е ограничено до генетично чувствителни индивиди и е оприличено на „болест на айсберга“ (L. V. Savvateeva и съавт., 2017). Субклиничните презентации, с малко или никакви чревни симптоми, стават все по-лесно разпознаваеми (H. J. Freeman, 2015).

Класическата Ц. обикновено се диагностицира при деца или възрастни с диария, загуба на тегло и клинични промени, свързани с малабсорбция. При тях се създават антитела към anti-tTG антигена. Биопсиите на тънките черва показват типични промени: хиперплазия на криптите и атрофия на чревните власинки (B. Iwanczak и съавт., 2013). Тихата или атипичната Ц. обикновено се проявява с минимални или никакви чревни симптоми, които да оправдаят клинично подозрение за нея. Има наличие на положителни антитела, HLA и находки от биопсия на тънките черва, но без достатъчно симптоми и признаци (C. Catassi и съавт., 2014). Латентната Ц. може да се определи въз основа на наличието на предразполагащ ген (HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8), свързан с архитектурно-нормални чревни биопсии, а понякога с увеличен брой на интраепителните лимфоцити. При тях диетата с високо съдържание на глютен предизвиква възпалителни промени в лигавицата на тънките черва, а безглютената диета (GFD) след това отстранява чревните симптоми и подобрява индуцираните морфологични промени в лигавицата. Пациентът може или не може да има симптоми и може или не може да има положителни специфични антитела (H. J. Freeman, 2015; A. Popр и M. Mäki, 2019). Латентната или потенциална форма на Ц. обикновено се проявява след 50-годишна възраст. При тези болни се касае за повтарящи се симптоми и биопсични промени въпреки стриктното спазване на диетата. От решаващо значение за клиницистите е да отбележат, че ако никога не е бил демонстриран отговор на GFD, Ц. може да не е била динамична (H. Garnier-Lengliné и съавт., 2015; J. F. Ludvigsson и J. A. Murray, 2019). Може да е налична „подобна на спру“ ентеропатия или неклассифицирано спру. Това не е рефрактерна форма на Ц., но представлява все по-признат широк клиничен и

патологичен спектър от евентуално несвързани заболявания, които не реагират на GFD (S. Husby и съавт., 2012).

2.6. Клинична картина

Клиничната картина е много разнообразна: с гастроинтестинални (ГИП) и екстраинтестинални прояви (ЕИП).

2.6.1 Гастроинтестинални прояви

Типичната (класическа) форма на Ц. се характеризира със симптоми от храносмилателния тракт, които се проявяват най-често във възрастта между девет и 24 месеца след въвеждането на храни, съдържащи глутен. Клиничната картина на диагностицираната Ц. се променя с преминаване към по-възрастни индивиди с по-леко заболяване (B. Iwanczak и съавт., 2013). Кърмачетата и малките деца страдат от хронична диария, коремна болка, ненаддаване на тегло и повръщане, водещи до малабсорционен синдром. При по-големите деца се наблюдават гадене, повтарящи се болки в корема, подуване на корема, запек и/или диария. Често е налице изоставане във физическото развитие и забавен пубертет. Анемията е най-честата форма на изява на Ц. при юношите и младите хора. Автоимунният отговор е насочен главно към чревната лигавица, но въпреки това той може да се прояви и с различни ЕИП или да засегне почти всяка една система. Такива ЕИП са загубата на тегло, нарушението в растежа/ниският ръст, забавеният пубертет, аменореята, раздразнителността, хроничната умора, невропатията, артритът, хроничната желязодефицитна анемия, намалената минерализация на костите, дефектите на зъбния емайл, повтарящият се афтозен стоматит, кожните прояви, повтарящите се спонтанни аборти и др. (I. A. Hujoel и съавт., 2019; K. Lindfors и съавт., 2019).

Проучване в Португалия, Ирландия и Англия с предварително установена или новодиагностицирана Ц. през периода между 2014 г. и 2016 г. доказва разнообразната клинична картина при такива пациенти (G. N. Oiviera и съавт., 2018). Данните се събират ретроспективно от електронни медицински досиета и клинични бележки и впоследствие се анализират с SPSS, версия 20.0. Включват се 159 от общо 312 пациенти. Некласическите и субклиничните форми са с по-висока средна възраст, но разликата не е статистически значима ($p=0,24$). При 99% се извършват специфични серологични тестове за Ц. и горна ендоскопия. Хистологичното изследване разкрива модифицирана ентеропатия по Marsh 2 или 3 при 94% от болните. Останалите пациенти имат нормална хистология, но положително типизиране за HLA. Клиничното подобрене при 12-месечна GFD е пълно при 51% и

частично - при 49% от пациентите. IgA анти-tTG се нормализира след 12-30 месечната GFD при 45% умерен до тежък дефицит на 25-хидроксивитамин D - при 62%. Повишената осведоменост на клинициста ще позволи ранна диагностика и лечение с последващо подобряване на симптомите и хранителния статус (G. N. Oiviera и съавт., 2018).

2.6.2. Екстраинтестинални прояви

ЕИП при Ц., наблюдавани най-често при педиатричната популация, включват нисък ръст, забавен пубертет, хипоплазия на зъбния емайл, намалена костна плътност, желязодефицитна анемия, рефрактерна на добавяне на желязо, повтарящи се стоматити, повишени чернодробни трансaminaзи, жлъчни заболявания, артралгия/артрит, главоболие, атаксия, периферна невропатия, епилепсия, поведенчески промени, психични разстройства и алопекция (A. Popp и M. Mäki, 2019). Докато разпространението на ЕИП на Ц. е сходно при педиатричната и възрастната популация (съответно 60% и 62%), специфичните ЕИП и скоростта на подобрене се различават. Напр. ниският ръст е най-честата ЕИП проява на Ц. при децата, а желязодефицитната анемия е най-честа при възрастните. Другите по-често срещани ЕИП както при децата, така и при възрастните, включват умора и главоболие. Изглежда, че децата имат средно много по-добри и по-бързи темпове на подобрене в сравнение с възрастните. (S. Nardecchia и съавт., 2019).

Доказано е, че децата с Ц, при които ЕИП е основен проявяващ се симптом, имат по-тежка степен на вилозна атрофия от тези, които се проявяват със стомашно-чревни прояви или от асимптоматичните пациенти, които са откривани чрез скрининг. Точната етиология на тази находка е несигурна. Поради това не е изненадващо, че 24 месеца след започване на GFD както децата, така и възрастните показват по-добри и по-бързи темпове на подобрене в стомашно-чревния тракт (съответно 90% и 86%) спрямо извънчревните прояви на Ц (съответно 87% и 80%). Като цяло децата показват по-високи нива на елиминиране на извънчревния симптом в сравнение с възрастните. Мъжете показват по-високи нива на подобрене в сравнение с жените. Това са факторите, които предсказват по-добри нива на облекчаване на симптомите след започване на строгата GFD (H. Jericho и S. Guandalini, 2018; S. Nardecchia и съавт., 2019; S. Nurminen и съавт., 2019; A. Popp и M. Mäki, 2019).

Ц. трябва да се подозира при лица със следните клинични и лабораторни находки:

1. Ниският ръст е най-често срещаната ЕИП на Ц. при деца, която се открива при приблизително една трета от всички нови детски целиакични

случаи. Въпреки че може да бъде пряко свързан с малабсорбцията на хранителни вещества, той трябва да се повлияе, след като детето се постави на GFD. Ако обаче детето е диагностицирано след пубертета, шансовете му за наваксване значително намаляват, тъй като то вероятно е пропуснало „прозореца“. Така че при пациенти след пубертета и с нисък ръст определянето на костната възраст е важно, за да се предскаже най-добре способността за допълнителен растеж на тялото. Ако ниският ръст при предпубертален пациент продължава повече от 24 месеца при строга GFD, лекарска намесата е наложителна (S. Nurminen и съавт., 2019).

В своето изследване, проведено през 2017-2018 г., H. Jericho и S. Guandalini (2018) установяват нисък при 28% от децата с Ц. въпреки стриктното спазване на GFD. Децата имат и други пропуснати придружаващи заболявания (възпалително заболяване на червата, анорексия, синдром на Turner или дефицит на растежния хормон), изискващи алтернативно лечение. Следователно никога не трябва да се приписва продължаващият нисък ръст на Ц., след като се окаже, че тя е лекувана адекватно.

2. Забавеният пубертет е друга често срещана проява, засягаща приблизително 10% от новите педиатрични пациенти с Ц. Определя се от липсата на физически или хормонални признаци на пубертета в обичайната възраст. Видимото вторично полово развитие обикновено започва, когато момчетата достигнат костна възраст (КВ) от 11 години, а момчетата - от 12 години. При момчетата липсата на развитие на гърдите до или липсата на менархе в рамките на три години след развитието на гърдата или до 16 години се считат за патология. При момчетата липсата на увеличаване на тестисите до 14-годишна възраст или забавянето в развитието в продължение на пет или повече години след началото на уголемяването на гениталиите не се считат за патология. В случай на Ц. това забавяне в пубертета е пряко свързано с малабсорбция и недохранване и трябва да се преодолее при започването на диетата, за да се предотвратят дългосрочните усложнения и за да се възстанови нормалното съзряване. Ако закъснението в пубертета не успее да се подобри в рамките на 12-24 месеца след започването на GFD, трябва отново да се мисли за друга патология (C. Traggiai и R. Stanhope, 2003).

3. Хипоплазия на зъбния емайл и повтарящ се стоматит

Хипоплазията на зъбния емайл може да се наблюдава при 40-50% от новите педиатрични пациенти с Ц. в сравнение с 6% от здравото население (V. M. P. Macho и съавт., 2020). Заболяването се изразява с появата на бели, жълти или кафяви петна по зъбите с петнисти или полупрозрачни, лесно видими плаки. Хипоплазията на зъбния емайл, възникваща в млечните зъби в рамките на симетричен и хронологичен начин и откриваема във всички квадранти на зъбните редици, най-вероятно предполага основно хронично малабсорбтивно

заболяване, като напр. Ц., за разлика от несиметричните дефекти, които се считат за неспецифични. Когато такава хипоплазия възникне в постоянните зъби на детето, това най-често е постоянно и няма да се подобри след подлагането на строгата GFD (B. Krzywicka и съавт., 2014).

Приблизително 46% от децата с Ц. страдат от афтозен стоматит в сравнение с 20% от здравото население. Все още не е установено, дали афтозните язви са пряка проява на болестта, или се появяват поради косвените ефекти на малабсорбцията. Предполага се, че класическата Ц. води до дисбаланс в устната екосистема, който влошава здравословното състояние на устната кухина и така се стига до хипоплазия на зъбния емайл и до афтозен стоматит (G. Campisi и съавт., 2007) (46)

В своето проучване S. Mina и съавт. (2012) не установяват значителни разлики по отношение на слюнчените фактори между пациентите с Ц. и здравите контроли. Има обаче разлики в броя на левкоцитите, които присъстват при болните с инфекциозни и/или други системни заболявания, засягащи имунната система, в сравнение със здравите контроли. Това проучване показва, че 80% от децата с Ц., които са на GFD, имат намален брой на левкоцитите в перорални цитонамазки в сравнение с пациентите с лошо спазване на диетата. Тези левкоцити в оралните цитонамазки допринасят за образуването на повтарящи се афтозни язви, когато е налице подходящата генетична предразположеност (S. Mina и съавт., 2012).

4. Остеопения/остеопороза - „костна болест”

Намалената костна минерална плътност (НКП) е често усложнение, свързано с костите на тези пациенти. Това може да доведе до костна чупливост и високо разпространение на костни фрактури, ако болестта не се лекува. Приблизително 75% от педиатричните пациенти с Ц. по време на диагнозата имат остеопения, докато само 30% имат остеопороза (A. Popr и M. Mäki, 2019).

Остеобластите, които се получават от мезенхимните стволови клетки, са отговорни за образуването на нови кости, докато остеокластите, които са диференцирани клетки, произхождащи от моноцитите, участват в отстраняването на костния матрикс. Чрез сложни механизми на резорбция и формиране костите се реконструират постоянно. Това става по балансиран начин, за да се ограничи загубата на кост (P. Dimitri и съавт., 2011). Храненето играе много важна роля в тази костна хомеостаза, като основните участници са vit. D, калцият и минералите, които се абсорбират предимно в проксималното тънко черво. Докато тялото се стреми да произвежда здрави кости, крайната цел на организма е да поддържа адекватни серумни нива на калция. Когато нивата на калция са нормални, тялото благоприятства образуването на нормална кост. Намалените серумни нива на калция водят до

стимулиране на парацитовидните жлези, водещо до производство на паратиреоиден хормон (PTH). Следва костна резорбция и освобождаване на съхранявания калций, за да се уравни нива на калция (G. Choudhary и съавт., 2017). Нелекуваната Ц. води до възпаление и вилозна атрофия в проксималното тънко черво. Това се отразява на резорбцията на калция и се стига до ниските му серумни нива. Налице са вторичен хиперпаратиреоидизъм, освобождаване на калций и фосфат от костния матрикс и изтъняване на костите. Хроничното освобождаване на възпалителни цитокини, хормонални компоненти и други фактори на костното ремоделиране може също да предразположат към нарушения на метаболизма на минералите. По-конкретно се касае за цитокините: интерлевкин 1-бета (IL-1 β), интерлевкин 6 (IL-6), тумор-некротичен фактор алфа (TNF- α) и интерферон гама (IFN- γ), които имат отношение към загубата на кост при ГЕ. Участват рецепторните активатори на ядрения фактор капа В/рецептор активатор на ядрения фактор капа В-лиганд (RANK/RANKL)-сигнална система, както и остеопротегерин (OPG). Този протеин може да предпази от прекомерна резорбция на костите. Костната хомеостаза се поддържа чрез баланса на реабсорбиращата активност на RANKL и рецептора за примамка OPG. Доказано е, че съотношението OPG/RANKL е значително по-ниско при пациентите с Ц. при възстановяване на чревната лигавица в сравнение със здравите контроли, което корелира положително с по-ниската плътност на костната маса (H. Tilg и съавт., 2008; N. Oikonomou и съавт., 2019).

5. Желязодефицитна анемия

Желязодефицитната анемия е една от най-честите извънчревни прояви при диагностицирането на Ц. при възрастни пациенти (при 50% от случаите). Тя се среща само при около 10-15% от новите педиатрични пациенти с Ц. Това несъответствие може да се дължи на забавена диагноза при възрастните, като се има предвид склонността към по-малко типични стомашно-чревни симптоми на Ц. от тази при децата (H. Jericho и S. Guandalini, 2018).

Желязото се абсорбира предимно в дванадесетопръстника. Индуцираното от глутена възпаление на дванадесетопръстника впоследствие води до малабсорбция на желязо и произтичаща от това желязодефицитна анемия. Тази анемия често се подобрява временно с добавянето на желязо и се повторя при прекратяването му поради продължаващата малабсорбция на желязото при нелекувания пациент. Около 84% от децата с Ц., получаващи добавки с желязо и при стриктно спазване на GFD, имат пълното възстановяване на запасите си от желязо за около 12-24 месеца (S. Nurminen и съавт., 2019).

6. Заболяване на черния дроб и жлъчно-панкреатичната система

Чернодробно заболяване се наблюдава при 50% от новите педиатрични пациенти с Ц. Въпреки че е възможно децата да имат по-тежко чернодробно заболяване, като напр. автоимунен хепатит, първична билиарна цироза и склерозиращ холангит, мнозинството от тях развиват доброкачествена хипертрансаминаземия или „целиакичен хепатит“. Не е ясно, защо възниква увреждането на черния дроб. Вероятно е налице вторична увреда на лигавицата на червата, което води до повишената им пропускливост. Това позволява на ендотоксините от чревните бактерии да достигнат до порталната вена. Веднъж попаднали в черния дроб, тези ендотоксини предизвикват възпалителен отговор.

Пациентите с „целиакичен хепатит“ имат отлични нива на отговор към строгия безглутенов режим при степен на пълна нормализация на чернодробните ензими от 75%-95% до 12-24 месеца (V. Deora и съавт., 2017; S. Nardecchia и съавт., 2019).

7. Херпетиформен дерматит - болест на Duhring (DH)

DH е доста рядка диагноза при децата с Ц. Честотата му е около 5%. Той е двустранно, сърбящо, мехурчесто кожно заболяване, което се проявява обикновено като обрив по лактите, коленете и глутеусите. Диагнозата се потвърждава от биопсия на кожата с директна имунофлуоресценция, демонстрираща гранулиран имуноглобулин А (IgA) и отлагания в папиларната дерма. По-голямата част (но не всички) от тези болни също имат ентеропатия, специфична за Ц. Обривът реагира добре на строгата GFD почти при 100% от болните.

В някои случаи е необходима допълнителна медикаментозна терапия с диаминодифенил сулфон (дапсон). Повечето пациенти с Ц. могат да останат добре контролирани само от прилагането на GFD (E. Lauret и L. Rodrigo, 2013; H. Jericho и S. Guandalini, 2018).

8. Артралгия/артрит

Мускулно-скелетни ЕИП прояви, вкл. артралгия и артрит, се наблюдават при приблизително 5-10% от пациенти с Ц. Изяснява се връзката между тях (S. Nardecchia и съавт., 2019).

9. Главоболие, периферна невропатия, атаксия, епилепсия и умора

Докато главоболието може да се наблюдава при 20-30% от децата с новодиагностицирана Ц., периферната невропатия и епилепсията са по-редки. Въпреки че тези заболявания могат да се появят едновременно случайно, има няколко съобщения, показващи неврологично подобрене след въвеждането на строга GFD, подкрепяща причинно-следствената връзка. Точният механизъм, който води до главоболие, е неясен. Предполага се, че то може да е вторично поради липсата на витамини и макроеlementи (магнезий),

ниските нива на серотонина, които са пряк резултат от малабсорбцията (V. Lionetti и съавт., 2010; L. Abenavoli и съавт., 2019).

Най-честите невропатии, отбелязани при Ц., са хроничната симетрична дистална невропатия, хроничната възпалителна демиелинизираща невропатия, и острата демиелинизираща невропатия (синдром на Guillain-Barré). Степента на периферната невропатия при тези педиатрични пациенти варира от 0,1% до 7,4%. Предполага се, че може да има автоимунна причина за невропатията, тъй като много проучвания откриват антиганглиозидни антитела при тези болни. Възможна причина са също и хранителните дефицити, характерни за пациентите с Ц. Докато церебеларната атаксия е добре разпозната ЕИП при възрастните и се среща при около 40%, тя е много по-рядка при децата - само при около 0,068%-1,79% от случаите.

Все още продължава да се изследва връзката между Ц. и епилепсията (E. Lionetti и съавт., 2010; A. M. Johnson и съавт., 2013; S. Isikay и съавт., 2014; R. Nenna и съавт., 2016; E. Sevinç и съавт., 2017).

Има индикации, че нивото на умора е по-високо при целиакичните болни, отколкото в контролните групи и фоновата популация. L.-P. Jelsness-Jørgensen и съавт. (2018) анализират пет публикации, посветени на умората при болните с Ц. и реферирани в базите-данни *MEDLINE*, *CINAHL*, *EMBASE*, *Psychinfo*, *Academic Search Premiere* и *the Cochrane Library*. Тези автори установяват необходимостта от разбиране на факторите, допринасящи за появата на умората, и на влиянието ѝ върху Ц.

10. Промени в поведението и психични разстройства

Широк спектър от психични симптоми и разстройства се свързват с Ц., вкл. тревожни разстройства, депресия, разстройства с хиперактивност, с дефицит на вниманието и разстройства от аутистичния спектър. Честотата на психичните разстройства при болните деца варира между 5% и 10% (A. Butwicka и съавт. 2017; L. B. Smith и съавт., 2017).

11. Алопеция

Алопецията съпътства тази автоимунна болест, като честотата ѝ е ниска и е приблизително 1%. Предполага се, че настъпва чрез автоимунна реакция, включваща дисрегулация на Т-клетките. Така се стига до неравномерна загуба на косата по черепа (*alopecia areata*), пълна загуба на косата по черепа и лицето (*alopecia totalis*) и пълна загуба на косми по цялото тяло (*alopecia universalis*). Спекулира се, че има автоантитела, насочени срещу анагена на космените фоликули и в пряка връзка с HLA -DQB1*0201 алел (E. Lauret и L. Rodrigo, 2013; H. Jericho и S. Guandalini 2018; S. Nardecchia и съавт., 2019).

12. Очни проблеми

Офталмологичните симптоми са редки в рамките на ЕИП, но трябва да се имат предвид като първите системни прояви на заболяването. Това се

отнася особено за ретинопатиите, катарактата, „сухото око” или орбиталния миозит и др. (Т. G. dos Santos Martins и съавт., 2016; А. Butwicka и съавт., 2017; А. S. Karatepe Nashas и съавт., 2017).

Тестването за Ц. трябва да се предлага при следните групи:

Група 1: Деца и юноши със симптоми и признаци на хронична или периодична диария, проблеми в растежа, загуба на тегло, забавен пубертет, аменорея, анемия с дефицит на желязо, гадене или повръщане, хронична коремна болка, коремни спазми, хроничен запек, хронична умора, повтарящи се афтозни стоматити, ДН-подобен обрив, фрактури без данни за височинна травма (остеопения/остеопороза) и деца с раздвижени чернодробни показатели.

Група 2: Безсимптомни деца и юноши с повишен риск от Ц. - инсулинозависим захарен диабет (ИЗЗД), синдром на Down, автоимунно заболяване на щитовидната жлеза, синдром на Turner, синдром на Williams, дефицит на селективния IgA, автоимунно чернодробно заболяване и роднини от първа линия с Ц. (А. Giannotti и съавт., 2001; М. D. C. S. Dias и съавт., 2010; S. L. Vriezinga и съавт., 2014; К. Marild и съавт., 2016; F. Al Ruwaily и съавт., 2017).

2.7. Диагноза

2.7.1. Серология

Към инструментите за диагностика се отнася и положителната имунология - anti-tTG, която се характеризира с висока чувствителност (93%) и специфичност (95%) (К. Kowalski и съавт., 2017; М. R. Khan и съавт., 2020; М. Wessels и съавт., 2020).

В началото на 90-те години чрез имунофлуоресцентен анализ се установява, че анти-ендомизиалните антитела (ЕМА) са високо специфичен и чувствителен маркер на Ц (G. Frulio и съавт., 2015).

Тестът с деаминираните форми на глиадиновите пептиди (anti-DGP) се основава на превръщането на глютеновия пептид в дезаминирани пептиди под действието на anti-tTG. Тези пептиди имат висок афинитет към човешкия антиген DQ2, DQ8 върху клетките, които стимулират възпалителния Т-клетъчен отговор в чревната лигавица на пациентите с Ц (М. Barbato и съавт., 2011; I. Gustafsson и съавт., 2020). Не е достатъчно резултатът да е положителен, като стойността е изключително важна.

Ако експозицията на глютена е късна или е спазвана GFD, резултатът не е надежден (O. I. Saadah и съавт., 2020).

2.7.2. Генетика - носителство на HLA DQ2/DQ8

Хаплотипът на HLA-DQ2 (DQA1*0501-DQB1*0201) се намира в по-голямата част от засегнатите индивиди (при 90%), хаплотипът DQ8 (DQA1*0301 DQB1*0302) - при 5%, а другите 5% са DQ2 (обикновено DQB1*0201). Способността на тези алели да придават индивидуална чувствителност към Ц. е свързана със способността им да свързват отрицателно заредени пептиди (като напр. глиадин-пептид), получени в резултат на деаминирането на глутена от антигъканната anti-TtG. HLA-типизирането води до активиране на Т-лимфоцитите, чиито продукти на секреция играят ключова роля за възпалението и образуването на лигавични лезии (N. Castillo и съавт., 2015; E. Lionetti и C. Catassi, 2015).

2.7.3. Хистология

Типичното хистопатологично представяне на Ц. е ентеропатия, характеризираща се с атрофия на чревните власинки, хипертрофия на криптите и лимфоцитна инфилтрация на интраепителните пространства и *lamina propria*. За оценка на хистологичната тежест на Ц. се използва класификацията на Marsh (Табл. № 1), модифицирана от Oberhuber (L. De Leo и съавт., 2018).

Табл. № 1. Класификация на Marsh

Степен	Характеристика
0	Нормална лигавица без значителна интраепителна лимфоцитна инфилтрация.
I	Нормална лигавична архитектура с подчертана лимфоцитна инфилтрация на вилония епител; произволно дефинирани маркирани повече от 30 лимфоцита на 100 ентероцита.
II	Криптова хиперплазия: интраепителна лимфоцитоза и удължаване и разклоняване на криптите, при които има повишена пролиферация на епителни клетки.
III	Интраепителна лимфоцитоза, хиперплазия на криптите и вилонна атрофия. Има три отделни етапа на атрофия на вилите.
III A	Частична вилонна атрофия.
III B	Субтотална вилонна атрофия, чревните власинки са ясно атрофични, но все още разпознаваеми.
III C	Тотална вилонна атрофия, лигавицата наподобява лигавицата на дебелото черво.

Тази таблица включва четири категории на лезии: тип 1 - инфилтративна, тип 2 - инфилтративно-хиперпластична, тип 3 - плоскоклетъчна и тип 4 - атрофично-хипопластична (В. Cukrowska и съавт., 2017; D. C. Adelman и съавт., 2018; L. De Leo и съавт., 2018; A. Ensari и съавт., 2019).

През 2020 г. Европейското дружество по педиатрична гастроентерология, хепатология и хранене (ESPGHAN) публикува ревизираната версия на своите препоръки за диагностиката на ГЕ (S. Husby и съавт., 2020).

Препоръките предлагат да се изследват най-напред общият серумен IgA и anti-tTG IgA.

А. Ако anti-tTg е отрицателен, а IgA е нормален, Ц. е малко вероятна.

Ако IgA е нисък, се изследват anti-tTG IgG, DGP, антиендомизиалните антитела (EMA), HLA и е възможна биопсия.

Б. Ако anti-tTG е повишен, но с по-малко от 10 пъти над горната граница на нормата, е необходима положителна anti-EMA IgA биопсия на дванадесетопръстника (пациентът трябва да е приемал глутен).

В. Ако anti-tTG е повишен с над 10 пъти над горната граница на нормата се изследва anti-EMA IgA. Ако EMA биопсия е положителна, диагнозата се потвърждава без необходимост от дуоденална биопсия.

Носителството на HLA - DQ2 и/или DQ8 вече не е задължителен критерий за поставяне на диагнозата при пациенти с положителна серология (TTG >10 пъти положителна EMA с/без налична биопсия). Препоръчва се да не се изисква HLA-типизиране при пациентите с положителен TGA-IgA. Ако те отговарят на изискванията за Ц., имат диагностика с биопсии, или имат висока серумна анти-TGA-IgA ($\geq 10 \times \text{ULN}$) и EMA-IgA активност, диагнозата се приема. Ако пациентът е отрицателен за HLA - DQ2 и DQ8, рискът от Ц. е много нисък, докато положителният резултат не потвърждава диагнозата (A. Al-Toma и съавт., 2019; S. Husby и съавт., 2020).

2.8. Асоциирани други автоимунни заболявания

По литературни данни при Ц. има с три до десет пъти по-висок риск от друго автоимунно заболяване, отколкото при общото население. Свързването с други автоимунни заболявания също се дължи на споделените генетични рискови фактори, особено на HLA гените. В допълнение се предполага възможната роля на глутена в задействането на автоимунитета въз основа на неговите провъзпалителни свойства (Ц. Великова, 2018).

Връзката между Ц. и ИЗЗД е една от най-интензивно изследваните. Диагнозата на двете заболявания често е или едновременна, или Ц. се открива след ИЗЗД (D. Gresco и съавт., 2013). Разпространението на Ц. и

ИЗЗД се оценява на около 4% (варира от 2% до 11%). Този риск е най-висок при появата на ИЗЗД в детската възраст (под четири години), но също така и при по-голямата продължителност на ИЗЗД (С. Poulain и съавт., 2007; S. Aggarwal и съавт., 2012; D. G. Simsek и съавт., 2013). Приблизително 90% от болните с ИЗЗД имат или DQ2, или DQ8 в сравнение с 40% от общото население. Хомозиготността за DR3-DQ2 сред популацията с ИЗЗД е свързана с риск от 33% за наличието на anti-tTG автоантитела и обратно, по-малко от 2% от пациентите без DQ2 или DQ8 са с автоантитела, свързани с Ц (S. F. Bakker и съавт., 2013). Пациентите с двете нарушения, подложени на стриктна GFD, имат по-добър метаболитен контрол на ИЗЗД, макар и с леко повишаване на дозата на инсулина, поради корекцията на чревната малабсорбция и по-високия гликемичен индекс на безглутеновите продукти. Освен това диетата оказва защитен ефект върху развитието на съдовите усложнения при болните с ИЗЗД (N. Abid и съавт., 2011; M. E. Camarca и съавт., 2012; S. F. Bakker и съавт., 2013a).

Ц. се установява с честота от 2% до 7% при пациентите с аутоимунно заболяване на щитовидната жлеза (болест на Grave и тиреоидит на Hashimoto) (N. Sattar и съавт., 2011). Същото наблюдение се прави при пациентите с Ц., при които се установяват серологични признаци на аутоимунно заболяване на щитовидната жлеза (до 26%) и поява на дисфункция на щитовидната жлеза (до 10% от случаите). Съвместното наличие на Ц. и аутоимунно заболяване на щитовидната жлеза се обяснява с няколко механизма: обща генетична предразположеност - асоциирането на двете заболявания с гена, кодиращ цитотоксичния антиген-4, свързан с Т-лимфоцитите, който придава чувствителност към аутоимунитета на щитовидната жлеза. Освен това се доказва, че anti-tTG IgA антителата реагират с тъканта на щитовидната жлеза и това свързване може да допринесе за развитието на аутоимунно заболяване при нея (С. L. Ch'ng и съавт., 2007; A. J. Naiyer и съавт., 2008; A. C. Spadaccino и съавт., 2008; N. Khalil и съавт., 2018).

При Ц. се описват различни хепатобилиарни нарушения. Установява се, че при пациентите с необяснимо високи нива на чернодробните ензими подобни аномалии се дължат на Ц. при до 10% от случаите (J. F. Ludvigsson и съавт., 2007; I. Hoffmannová и съавт., 2018; Y. Kayar и R. Dertli, 2019). Леко повишените чернодробни ензими са често срещани и обикновено отзвучават след прилагане на GFD. При други болни се открива клинично значимо чернодробно заболяване и тези случаи не се поддават само на диетично лечение. Няколко проучвания показват постоянни връзки между някои аутоимунни чернодробни заболявания (първична билиарна цироза, аутоимунен хепатит и първичен склерозиращ холангит) и Ц (T. Moinajjed и съавт., 2011). Хистологичните характеристики при тези пациенти с целиако-

асоциирани автоимунни чернодробни заболявания са типични за съответните заболявания (P. Vajro и съавт., 2013).

ДН е възпалително кожно заболяване с типични хистопатологични и имунопатологични находки, което се характеризира клинично с интензивно сърбежни полиморфни лезии с хронично-рецидивиращ ход. Описано е за пръв път от Dühring през 1884 г. Патофизиологията на ДН е сложна и включва генетични фактори - HLA-предразположение (главно HLA-II, като DQ2 и DQ8), въздействие от околната среда (глутен) и нарушена регулация на имунната система при предразположени индивиди при пациентите с Ц (S. Husby и съавт., 2012).

Системният лупус еритематозис (SLE) е мултисистемно разстройство с прояви, вкл. обрив, артрит, цитопения и бъбречно заболяване (S. Metso и съавт., 2012). В някои публикации се предполага връзката между Ц. и SLE. В неотдавнашно проучване се изследва рискът от това заболяване сред кохорта от пациенти с Ц., верифицирана с биопсия, в сравнение с контролите, съответстващи на общата популация (S. Brown, 2003). Заклучава се, че пациентите с Ц. са с трикратно повишен риск за развитие на SLE, но абсолютният риск е нисък. Това е показателно, тъй като и двете нарушения споделят антигените HLA-B8 и HLA-DR3 на човешкия левкоцит за хистосъвместимост и разнообразие от антитела, вкл. откриване на anti-tTG IgA, антинуклеарни и антидвойно усукани ДНК-антитела. Освен това е доказано, че SLE може да се развие по-късно в хода на клиничното протичане на Ц., дори след биопсичен отговор на тънките черва на GFD.

Псориазисът е хронично и рецидивиращо възпалително заболяване на кожата, характеризиращо се с лющене и еритем и по-рядко - с пустули. Знае се, че е свързано със системни съпътстващи заболявания (E. Lauret и L. Rodrigo, 2013). Установено е, че пациентите с псориазис имат значително по-високи нива на целиакични антитела в сравнение с общата популация, като честотата на псориазиса достига до 4,34% при тази група пациенти. Съобщава се, че в някои случаи при спазване на GFD пациентите имат подобрене на кожните лезии без допълнително фармакологично лечение, особено при пациентите с Ц. Тези болни могат да получат обостряния при повторното въвеждане на този протеин в диетата (J. F. Ludvigsson и съавт., 2011). Националното кохортно проучване на J. F. Ludvigsson и съавт. (2012) потвърждава ролята на Ц. като рисков фактор за развитие на псориазис с отношение на риска от 1,72 (между 1,54 и 1,92 при доверителен интервалот 95%). Няколко механизма могат да обяснят положителната връзка между двете заболявания, вкл. повишената и нарушена чревна пропускливост, дефицита на vit. D поради малабсорбция, което предразполага към псориазис

и излагане на глиадин като фактор за задействане на CD4+ Т-клетъчния отговор.

Идиопатичната тромбоцитопенична пурпура (ИТП) е състояние, медирано от автоантитела и характеризиращо се с необичайно малък брой на тромбоцитите в циркулиращата кръв. След първата публикация от 1982 г. за връзката между ИТП и Ц. се появила редица съобщения за случаи, свързващи тези две заболявания и се предполага, че общият механизъм може да бъде генетичен и да се реализира чрез HLA-система (Т. Yamane и съавт., 2000; О. Olén и съавт., 2008; М. Dogan и съавт., 2011).

Някои генетични синдроми са свързани с Ц. Един от тях е синдромът на Down. Първият случай на пациент със синдрома на Down и Ц. се описва през 1975 г. Честотата на случаите, диагностицирани чрез биопсия, варира между 1,6% и 13,0%. Рискът при тези пациенти се повишава до шест пъти. Насоките на Американската академия по педиатрия (AAP) изискват скрининг за Ц. при тях. Насоките на ESPGHAN също го препоръчват при асимптоматични деца и юноши (М. D. C. S. Dias и съавт., 2010; S. Husby и съавт., 2012).

Няколко съобщения показват връзката на Ц. със синдрома на Williams и Turner. Честотата на тези две състояния е по-висока в общата популация и е сравнима с тази при синдрома на Down (А. Giannotti и съавт., 2001; К. Marild и съавт., 2016; С. А. Velasco-Benitez и L. J. Moreno-Giraldo, 2019).

2.9. Лечение

До този момент единственото ефективно лечение на това хронично автоимунно генетично хранително разстройство е строгата, постоянна и за цял живот GFD. Тя елиминира пшеницата, ръжта, ечемика и овеса. Лечението включва периодично и дългосрочно проследяване на пациентите, за да се оцени клиничното протичане и спазването на самата диета. Тази оценка е трудна, тъй като няма надежден и възпроизводим метод за измерване на действителния прием на глутен. Нужни са както периодични прегледи за оценка на клиничното състояние на болния, така и изследване на антителата за Ц (J. M. Remes-Troche и съавт., 2018; К. W. Schilling и съавт., 2018; Л. Грудева, 2019; М. Guennouni и съавт., 2020).

Диетата е относително скъпа, спазването ѝ е трудно, но вече е по-общодостъпна. Очевидна е необходимостта от алтернативна или поне добавена допълнителна терапия, която може да намали зависимостта от GFD. Поради това в процес на проучване са нови алтернативни лечения (А. Friedman, 2012; D. Tapsas и съавт., 2014; Н. J. Freeman, 2015) (Табл. № 2).

Табл. № 2. Потенциални алтернативни форми на терапия
(цит. по Н. J. Freeman, 2015)

Механизъм	Възможна терапия
Намалено излагане на глютен	Генетично модифицирани зърна Съполимерни свързващи вещества на глютен
Предварително разграждане на глютеновия пептид	Пропилендопептидаза (напр. ALV003)
Блокада на плътно свързване (зонулин)	Ларазотид ацетат (напр. AT1001)
Блокери на трансглутаминаза 2 или HLA DQ2/DQ8	Пептиди за развитие
Индукция на имунен толеранс	Пептидна ваксинация (NexVax)

Смята се, че съвременните хексаплоидни форми на пшеницата са по-имуногенни в сравнение с древните диви сортове пшеница, което предполага евентуалното разработване на генетично модифицирани зърна без значителен брой имуногенни компоненти (S. Yoosuf и G. K. Makharia, 2019). Глутенът съдържа много различни имуногенни пептидни последователности. Някои от тях спадат към отговорните гени, но не са напълно познати и се намират на различни места в генома на пшеницата. Модификацията може да доведе до загуба на важните характеристики на печене на пшеницата и представлява опасност за замърсяване на щамовете на дивата пшеница (Н. J. Freeman, 2015).

По-нататъшният терапевтичен подход се фокусира върху предотвратяването на епителиално преминаване на молекули, и по-специално - на имунологично активните глютенови пептиди. Предполага се, че при Ц., вкл. и в най-ранните фази на заболяването, чревната лигавица е с повишена парацелуларна пропускливост. Зонулинът е силно експресиран специфичен протеин с плътно свързване, който функционира заедно с други трансмембранни протеини при регулацията на пропускливостта на епителната бариера. Счита се, че глиадинът се свързва с хемокиновия рецептор CXCR3, освобождавайки зонулин и повишавайки чревната пропускливост. Ларазотид ацетат (AT1001) е пептид, който антагонизира зонулина чрез рецепторна блокада и уврежда парацелуларния транспорт на глиадиновите пептиди и произтичащите от тях имунологични ефекти. Към днешна дата клиничните проучвания установяват, че ларазотидът изглежда безопасен и е с известна симптоматична полза в сравнение с плацебо, но не предизвиква значителна промяна в чревната пропускливост (A. Freeman, 2012).

Друг нов подход е индуцирането на имунна толерантност. Възможно е да се създаде пептидна ваксина, която да стимулира поносимостта на някои имунологично активни мукозни клетки, участващи в патогенезата на Ц.

Проучванията при HLA-DQ2 трансгенни мишки с чувствителни към глютен Т-клетки демонстрират ефикасност, докато пациентите с Ц., лекувани с този агент, показват приемлива безопасност и анти-глютенови Т-клетки. Необходими са по-нататъшни проучвания за оценка на ефикасността и дългосрочната безопасност на всички тези терапевтични възможности (D. Tarsas и съавт., 2014; С. Meijer и съавт., 2018).

2.10. Костен метаболизъм при децата

Развитието на скелета започва още в развиващия се плод с превръщането на мезенхима в хрущял, който в крайна сметка се замества с кост. Процесът на моделиране и ремоделиране на костта е от основно значение за поддържането на нейната цялост и механични свойства (Y. Yao и съавт., 2011). Костното моделиране или образуването на костта, което се случва по време на детството и юношеството, се влияе не само от гените, но и от пола, хормоналните фактори, хранителния статус и състоянието на vit D, физическите упражнения и теглото. Ремоделирането, което се определя от остеокластно-медирана резорбцията на старата костна и остеобластно-медирана формация, се извършва в млада възраст и след това. Това се регулира от взаимодействието на RANK, RANKL и остеопротегерина (OPG) (път, участващ в поддържането на баланса на RANKL и костната-резорбция, опосредствана от остеокласти и OPG, и медирано от остеобластите образуване на кост) (B. F. Boyse и L. Xing, 2008). Моделирането и ремоделирането също са под влиянието на други хормони и цитокини (PTH и TNF- α). Като цяло, повишена костна плътност настъпва тогава, когато образуването превишава резорбцията. Пиковата костна маса (ПКМ) се постига в началото на 20-те години от живота и ако е компрометирана, може да увеличи риска от остеопороза и фрактури в зряла възраст

Много заболявания, засягащи деца и юноши, могат да бъдат свързани с намаляване на натрупването на кост или загуба на костна маса което впоследствие води до повишен риск от фрактури (C. Biagetti и съавт., 2015). През детството и юношеството костният линеен растеж и натрупването на костни минерали протичат по различни начини и скорости в различни скелетни места. Растежът на апендикулярния скелет е преобладаващ преди пубертета, докато този на гръбначния стълб се появява по-късно. През предпубертета съдържанието на костни минерали и минерална плътност на костите (BMD) в лумбалната част на гръбначния стълб и проксималната бедрена кост се увеличават четирикратно до шестократно. В същото време диафизите на дългата кост се увеличават двойно (S. Stagi и съавт., 2014; С. Maggioli и S. Stagi, 2017).

Пубертетът е времето на големи полови различия по отношение на растежа на костите и особено - на размера на костите и съдържанието на костна маса. Скоростта на натрупване на костна маса обикновено следва специфични за пола модели, които са подобни на тези с ръста, но се забавят с около 6-12 месеца. Следователно предпубертетният период се характеризира с относително неоформени кости и по-висок риск от фрактури, докато се постигне ПКМ. Всъщност нарастването на костната маса и плътност продължава няколко години след края на линейния растеж. Точното време, когато натрупването на кости престава, е неизвестно, но се смята, че е през младата възраст. Тя е специфична за различни локализации и варира между 16 до 18 години за гръбначния стълб и шийката на бедрената кост и до 35 години - за черепа (С. Maggioli и S. Stagi, 2017; D. Duerksen и съавт., 2018).

Хроничните заболявания, тяхното лечение и произтичащите от това съпътстващи състояния се свързват с намалено натрупване на костни минерали и възможна костна загуба. Децата, които са засегнати от тези разстройства, са изложени на риск от ниска КМП и възможна фрактура поради малабсорбция, панкреасна недостатъчност, намалена физическа активност, повишено тегло, забавен пубертет, хипогонадизъм и хронично възпаление (А. А. Р. Leão и съавт., 2020). Функционалната костно-мускулна единица също се засяга от заболяването (Н. McDevitt и S. F. Ahmed, 2010). Мускулната маса и сила се увеличават по време на растежа и пубертета, което води до повишено механично натоварване на костта. Това предизвиква положителна промяна както в измерението, така и в здравината на костта. При пациентите, при които чистата мускулна маса се повлиява отрицателно, било поради лоша подвижност, забавяне на пубертета, или лечение със стероиди, растежът на костите се влияе допълнително. Продължителното възпаление влошава загубата на костна маса. Възпалителните маркери TNF- α , IL-1 и IL-6 променят костното моделиране и ремоделиране чрез инхибиране на диференциацията на остеобластите, нарушен синтез на колаген и стимулиране на остеокластогенезата, което води до дисбаланс, благоприятстващ резорбцията. Употребата на глюкокортикоиди също се свързва с намалена КМП и увеличава риска от фрактури при тези деца, които получават повече от четири курса или повече от 90 дни стероидно лечение годишно. Възпалението, което е налице при заболявания, които изискват лечение със стероиди, може да бъде опора при определянето на риска от костно увреждане. Проучванията показват, че употребата на глюкокортикоиди води до повишена костна резорбция чрез увеличаване на ефектите на RANKL, намалена функция на OPG, инхибиране на апоптозата на остеокластите и намален брой и функция на остеобластите (В. F. Воусе и L. Xing, 2008). Глюкокортикоидите могат да повлияят и разграждането на мускулите,

оста между растежния хормон и инсулиноподобния растежен фактор (IGF)-1 и нивата на гонадотропина, оказващи кумулативен ефект върху костната резорбция (D. Duerksen и съавт., 2018).

2.11. Намалена костна минерална плътност

НКП е скелетно разстройство, характеризиращо се с нарушена здравина на костите, предразполагаща към повишен риск от фрактури (F. Mirza и E. Canalis, 2015; W. Osborn и съавт., 2018). Основен определящ фактор за риска от НКП е величината на пикова здравина на костите, постигната в началото на зрялата възраст. Костната здравина се определя от придобитата ПКМ и зависи от размера, геометрията и архитектурата на костите през годините на растеж (М. Боянов, 2008). Наследствените фактори представляват 60-80% от променливостта в здравината на костите (L. M. Ward и съавт., 2016). Първичната остеопороза в детската или юношеската възраст се определя от мутации, променящи синтеза и преобразуването на костите или хрущяла. *Osteogenesis imperfecta* е най-честото от тези наследствени нарушения (С. М. Weaver и съавт., 2016; М. Grover, L. K. Bachrach, 2017).

Далеч по-голям брой млади пациенти развиват вторична остеопороза като последица от хронично заболяване и лекарства, използвани за лечение. Възпалителните заболявания на червата, ревматологичните нарушения, злокачествените болести, трансплантацията, детската церебрална парализа, мускулната дистрофия на Duchenne, муковисцидозата и нервната анорексия са сред честите диагнози, свързани с чупливостта на костите (К. М. Williams, 2016). Растящите деца имат потенциал за възстановяване на здравината на костите чрез моделиране на костите и ремоделиране, ако се премахнат рисковите фактори. Ранното идентифициране и лечение на децата с висок риск са необходими, за да се възползват те от възможността за възстановяване (Н. Калева и съавт., 2010; L. O. Tan и съавт., 2017).

СЗО определя остеопорозата при възрастните въз основа на ниска КМП спрямо нормите за здрави млади възрастни. Това определение не трябва да се прилага за деца и юноши, защото все още не са достигнали ПКМ. Налице е фактът, че резултатите за стандартното отклонение Z на BMD за възрастта варират в зависимост от използваните педиатрични нормативни данни. Освен това могат да възникнат фрактури от крехкост въпреки стойностите на BMD в рамките на нормалните граници за възрастта (J. Vanhelst и съавт., 2020). Насоките на СЗО подчертават различното клинично значение на фрактурите при различни скелетни локализации (Р. Кастелов и Б. Бончев, 2008). Фрактурите на дълги кости, но не и на пръстите на ръката и пръстите на краката са важни при вземането на решение за лечение. А фрактурата на бедрената кост, която е с ниска травматичност, също предполага намеса за

чупливост на костите, особено при обездвижени млади болни, тъй като това е нетипична скелетна локализация за счупена кост в педиатрията (M. Jatra и съавт., 2009; M. L. Bianchi и съавт., 2014; A L. González-Jorge и съавт., 2016). Клиничните признаци на остеопорозата включват не винаги хронична костна болка, фрактури на гръбначни или невертебрални дълги кости, загуба на височина и деформация на скелета. Двойно енергийната рентгенова абсорбциометрия (DEXA) е методът на избор в клинична практика поради нейната достъпност, прецизност, скорост, ниска доза на радиация и стабилни нормативни данни. КМП е мярка за костната маса на повърхността, която изисква корекция на костните размери и зрялост, за да се избегне над- или подценяване на костната плътност при по-големи или по-малки индивиди (M. A. Fouda и съавт., 2017).

2.12. Костно здраве при деца с Ц

НКП на костите се счита за ЕИП при Ц. Тя се свързва с намалена костна маса и риск за фрактури. Ц. е състояние с висок риск за вторична остеопороза. Оценката на костната плътност е много важна при клиничното лечение на тези пациенти. Лошото здраве на костите е свързано с хронична малабсорбция на калций и vit. D. При тези педиатрични пациенти ниската КМП може да бъде преодоляна чрез спазване на GFD и последващо възстановяване на нормалната ПКМ. Поради това се препоръчва ранна рутинна оценка на КМП с използване на DEXA и ранна хранителна интервенция при децата (J. T. Silva и съавт., 2015; D. Duerksen и съавт., 2018; H. Jericho и S. Guandalini, 2018; H. R. Yang, 2020).

Освен малабсорбцията на микроелементи, хроничното възпаление може да предразположи пациентите с Ц., независимо от това, дали са на диета или не, към нарушение на метаболизма на минералите. Липсата на калбиндин и калциево-свързващ протеин, регулиран от vit. D и участващ в усвояването на калция от чревния лумен, се описва в участъците на увредена лигавица (C. Y. Fong и съавт., 2011). Друг участващ фактор е хиперпаратиреоидизмът, поддържан от хроничното възпаление. Високите стойности на PTH са чести при тези пациенти, дори и при наличието на нормални концентрации на vit. D в кръвта (C. M. Trovato и съавт., 2014; E. Neelis и съавт., 2018; N. M. Samra и съавт., 2018).

Ниска КМП се описва при поставяне на диагнозата и може да продължи при до две трети от пациентите до зряла възраст (T. Larussa и съавт., 2017). S. Mora и съавт. (2001) установяват значително по-ниска минерализация в цялото тяло. Налице е и по-ниска КМП при деца с Ц. както на гръбначния стълб, така и на цялото тяло след коригиране на ръста (T. Larussa и съавт., 2012; D. Stefano и съавт., 2013). По-ниската КМП се свързва с по-високи нива

на anti-Ttg (M. A. E. Jansen и съавт., 2015). Има опасения, че персистиращото костно заболяване може да отразява хронично субклинично заболяване в детската възраст и последващ неуспех за постигане на ПКМ. Не е ясно, дали тежестта на заболяването, която се определя от биопсията или установените симптоми, може да се свърже с резултатите от анализа на КМП. Поддържането на GFD е в основата на лечението. С. Hartman и съавт. (2004) не откриват значителна разлика между резултатите от DEXA на децата, които са или не са на съответната диета. Рискът от фрактури при пациентите с Ц. е променлив. Някои проучвания не съобщават за повишена честота на фрактурите. Съотношението на риска при възрастни пациенти варира от 1,3 (при общата фрактура) до 1,9 (при фрактура на бедрената кост). Понастоящем няма единни указания относно това, кога или с каква честота да се оценява КМП чрез DEXA при пациентите с новодиагностицирана Ц., или при тези със субклинично заболяване. M. A. Fouda и съавт. (2017) и ISCD препоръчват да не се оценява КМП, ако децата спазват диетата, тъй като данните показват пълно възстановяване. Указанията на Великобритания препоръчват изследване при всички пациенти по време на поставяне на диагнозата. Някои други автори ограничават оценката до тези пациенти, които не се придържат към диетата, имат по-нисък ИТМ, анамнеза за нередовен менструален цикъл, анемия или други рискови фактори за фрактура (K. M. Williams, 2016).

При използването на DEXA ISCD препоръчва да се направи оценка както на гръбначния стълб, така и на цялото тяло, за да се оцени минерализацията на костта и да се избегнат липсващите засегнати деца по време на скрининга (E. Райкова, 2009; P. Несторова, 2010; Ц. Луканов, 2013; C. Maggioli и S. Stagi, 2017).

C. Tau и съавт. (2006) установяват, че 93% от децата, които са започнали лечение преди навършването на четиригодишна възраст, достигат до нормални стойности на КМП в гръбначния стълб, за разлика от 50% от тези, които са били по-възрастни по време на диагностицирането на Ц. и премахването на глутена. Заключва се, че пациентите с краткотрайно излагане на глутен са по-склонни да нормализират костните си промени в резултат на оптимално възстановяване на увреждането на чревната лигавица. Независимо от това, децата с Ц. на диета за по-малко от 12 месеца показват значително по-ниска КМП от тези на диета за повече от 24 месеца (M. Jatla и съавт., 2009; C. Biagetti и съавт., 2015).

T. Ansal Balci и съавт. (2011) изследват връзката между възрастта и КМП на пациенти с Ц. при поставянето на диагнозата, разпределени в три групи според възрастта: група 1: предучилищна възраст (3-7 години), група 2: ранна училищна възраст (8-11 години) и група 3: училищна възраст (12-16 години). Стойностите на КМП както в лумбалния отдел на гръбначния стълб,

така и в общия тазобедрен и лумбалния отдел са в умерена корелация с възрастта ($r > 0,5$). Има значителна разлика между средната възраст на пациентите с НКМ с хронологичната възраст и стойностите на нормалната костна дензитометрия ($p < 0,05$). Разликата между средните стойности на КМП за тези групи е статистически значима ($p < 0,05$). Средните стойности при лумбалния отдел при трите групи на пациентите са съответно $-1,08 \pm 1,27$, $-1,42 \pm 1$ и $-1,86 \pm 1,14$. КМН на пациентите в детска възраст е по-ниска при големите деца по време на диагностицирането на Ц. Това потвърждава мнението, че диагнозата в по-ранна възраст води до по-добър шанс за лечение преди появата на костна минерална загуба при пациенти с Ц. (Н. McDevitt и S. F. Ahmed, 2010).

S. Vjorск и съавт. (2017) изследват 71 деца с Ц., открита при скрининг и диагностицирана на средна възраст от $10,0 \pm 0,7$ години и 142 контроли, както и 30 деца с „тиха“ Ц., открита при скрининг и диагностицирана на средна възраст от $3,3 \pm 0,4$ години в момента на GFD за $6,9 \pm 1,1$ години и 60 контроли. Всички участници са с КМП на цялото тяло и гръбначния стълб, оценена чрез DEXA и серумните концентрации на 25-хидроксид витамин D [25(OH)D] vit. D3, PTH, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, p70, IL-13, IL-15 и TNF-алфа. При поставяне на диагнозата на Ц., в сравнение с контролите, болните имат средно $-0,03 \text{ g/cm}^2$ статистически достоверно по-малка КМП както на цялото тяло, така и на гръбначния стълб (съответно $p = 0,009$ и $p = 0,0005$), средно $-11,4 \text{ pmol/L}$ по-ниско ниво на 25(OH)D vit. D3 ($p < 0,001$) и средно $+1,0 \text{ pmol/L}$ по-високо ниво на PTH ($p < 0,001$). Серумните нива на цитокините IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, p70, IL-13 и TNF-алфа са статистически значимо по-високи при Ц., открита при скрининг, отколкото при контролите ($p < 0,001$). Не се открива разлика в нивата на КМП, 25(OH)D vit. D3, PTH и цитокините при децата на GFD в сравнение с контролите. Децата с Ц. имат намалена КМП, по-ниски нива на vit. D3, по-високи нива на PTH и признаци на системно възпаление в сравнение с контролите. Тези разлики не се откриват при децата с Ц. на GFD, което показва, че децата с Ц., открита при скрининг, са с по-добри показатели поради ранната диагностика и своевременното лечение.

Децата с хронични заболявания са изложени на особен риск за дефицит на vit. D поради ограниченото излагане на слънце, малабсорбцията и диетичните ограничения (S. Blazina и съавт., 2010). Като цяло оптималният серумен праг на 25(OH)D, свързан с ползи за здравето в целия жизнен цикъл остава противоречив. Минимално ниво на 25(OH)D за практиката е 50 pmol/L (20 ng/mL). Това се препоръчва при населението с висок риск в края на зимата, за да се определи спазването и ефективността на предписаните дози (M. Usta и N. Urganci, 2014; K. Heikkilä и съавт., 2015).

Институтът по медицина в САЩ препоръчва възрастово специфичен диетичен референтен прием и на калций за всички етапи от живота. Препоръчителната хранителна добавка на калций за задоволяване на нуждите на 97,5% от здравото население е 700 mg/ден за деца на възраст от една до три години, 1000 mg/ден - за деца на възраст между четири и осем години и 1300 mg/ден - за деца на възраст от 9 до 18 години (С. М. Weaver и съавт., 2016). Бифосфонатите, синтетични аналози на пирофосфата, са средства за лечение на остеопорозата в детството, въпреки факта, че те не се използват рутинно в повечето страни. По-голямата част от публикациите, описващи ефекта от терапията с бифосфонати при педиатричните пациенти, са наблюдателни, контролираните проучвания при децата са сравнително оскъдни и резултатите от тях се оценяват трудно. Това лечение се прилага по-скоро при първичната остеопороза. Дългосрочното спазване на GFD подобрява КМП при децата и възрастните. Няма единомислие за това, кога да се изследва КМП при пациентите с Ц. Не е определена стойността за прогнозиране на риска от фрактури. Препоръчва се да се започне с GFD и оптимални добавки с калций и vit. D (D. Duerksen и съавт., 2018).

2.13. Диагностични маркери за костен метаболизъм

2.13.1. Лабораторни изследвания

При Ц. се засягат основно тънките черва, където предимно се усвояват калцият и vit. D. Не е изненадващо, че нарушенията на калциевия и костния метаболизъм отдавна са познати при пациентите с Ц (S. Blazina и съавт., 2010).

Vit. D играе централна роля при образуването и ремоделирането на костите. Няколко проучвания документират значението на поддържането на адекватните нива на серумния vit. D за защитата спрямо счупванията на костите. Понастоящем дефицитът му е основен проблем за здравето в световен мащаб. Хроничната недостатъчност на 25(OH)D води до вторичен хиперпаратиреоидизъм с повишен костен обмен, загуба на кост и поради това - с по-висок риск от фрактури (P. Grace-Farfaglia, 2015; A. B. Sopher и съавт., 2015; J. Snyder и съавт., 2016). Това е холекалциферол, който се хидроксилира в черния дроб и се превръща в 25(OH)D₃ (калцифедиол), който след това се хидроксилира в бъбреците до образуването на 1,25(OH)₂D₃ (D. Tapsas и съавт., 2016). Наблюдават се сезонни вариации на 25(OH)D в серума, като през зимните месеци има спад на концентрацията му. По-важното е, че тези колебания в серумните концентрации на 25(OH)D са придружени от чувствителни промени в концентрациите на серумния PTH. По-късно се увеличават маркерите на костна резорбция и костните образувания и

минералната плътност на костите намалява (А. В. Sopher и съавт., 2015; S. Björck и съавт., 2017). Добавянето на vit. D се препоръчва широко и се използва за профилактика и лечение на остеопорозата. Лечението с vit. D при болните с тежък дефицит на vit. D, водещ до остеомаляция, води до увеличаване на абсолютната КМП с цели 50% за 12 месеца (D. Tapsas и съавт., 2016; А. Kharroubi и съавт., 2017).

Систематичният обзор на 195 проучвания в 44 страни и с участието на повече от 168000 участници показва, че средните стойности на vit. D при населението варират значително в рамките на проучванията (P. Ebeling, 2014). При 37,3% от изследванията се отчитат средни стойности под 50 nmol/L. Различия, свързани с възрастта, се наблюдават в регионите на Азия, Тихия океан и Близкия изток/Африка, докато в нито един регион няма разлики, свързани с пола. Значителната хетерогенност в проучванията не позволява да се правят заключения относно общия статус на vit. D на популационно ниво. Новородените и възрастните хора са изложени на по-висок риск от пониски стойности на 25(OH)D. Това проучване показва, че нивата на 25(OH)D в серума под 50 nmol/L вероятно се срещат често в световен мащаб и включват и двете крайни възрастови групи.

Докладът на Института по медицина в САЩ заключава, че дефицитът на vit. D се определя като 25(OH)D <50 nmol/L. Съгласно мета-анализите на добавките с vit. D с цел предотвратяване на фрактурите серумните прагове на 25(OH)D са съответно 60 nmol/L и 75 nmol/L. Австралийските указания посочват серумната концентрация на 25(OH)D \geq 50 nmol/L в края на зимата/началото на пролетта или 60 nmol/L - през лятото за оптимално здраве на костите. За да имат ниво на 25(OH)D \geq 50 nmol/L в края на зимата, повечето индивиди се нуждаят от 800-2000 IU (20-45 μ g) D₃ на ден. Препоръката на Ендокринното дружество на САЩ е в съответствие с това и препоръчва на всички хора на възраст след 50-70 години и >70 години да приемат най-малко 600-800 IU (15-20 μ g) vit. D на ден, за да увеличат максимално здравето на костите и мускулната си функция. Въпреки това, за да се повишат серумните нива от 25(OH)D над 75 nmol/L, както препоръчват както Ендокринното дружество на САЩ и Международната фондация за остеопороза, хората могат да получават допълнително поне 1500-2000 IU (37,5-50 μ g) vit. D на ден (А. В. Sopher и съавт., 2015).

PTH оказва голямо въздействие върху скелетната хомеостаза чрез множество клетъчни и молекулярни механизми. Непрекъснатият хиперпаратиреоидизъм причинява загуба на костна маса въпреки ускоряването на образуване на кост от остеобластите. PTH регулира серумните нива на калция, като действа главно върху костите и

бъбреците. Неговиет две важни функции са стимулирането на бъбречната реабсорбция на калция и костната резорбция при ниски нива на калция. Към момента интермитентното приложение на човешки РТН е единствената от двата пола (R. A. Shellhaas и S. M. Joshi, 2010; T. Suzuki и съавт., 2018).

Предишните опити за определяне на оптималната серумна концентрация на 25(ОН)D за здравето на костите използват косвени съотношения като напр. връзката между серумните концентрации на 25(ОН)D и на РТН в нормални възрастни популации с плато на серумния РТН над 31 ng/mL (78 pmol/L). Основната роля на активните метаболити на vit. D се състои в стимулирането на абсорбцията на калций в червата. При хората има доказателства за чревната резистентност спрямо 1,25(ОН)D₂, свързана с възрастта, която може да е вторична спрямо намалените нива на чревния рецептор на vit. D. Този дефект на червата води до компенсаторно увеличаване на секрецията на РТН и производството на 1,25(ОН)D₃. Това поддържа абсорбцията на калция и серумния калций, но за сметка на увеличената костна загуба. Концентрациите на серумния 25(ОН)D също са слабо свързани с активната абсорбция на калция. P. Ebelin (2014) предполага плато при активна абсорбция на калция в червата при концентрации на серумния 25(ОН)D ≥ 32 ng/mL (80 pmol/L). Ниското ниво на 25(ОН)D води до намалена абсорбция на калция в червата, повишена секреция на РТН и повишена костна резорбция.

Много микроелементи (магнезий, мед, манган, цинк, селен и бор) и витамини (vit. С и vit. К) допринасят за нормалното развитие и функциониране на скелета благодарение на тяхната каталитична активност по време на образуването на костния матрикс (J. Hilger съавт., 2014; H. M. Macdonald и съавт., 2018). Магнезият представлява важен кофактор за ензимите, необходими за нормалния синтез на костната матрица. Хипомагнезиемията може да действа директно върху костните клетки, което причинява появата на патологични кристали на апатит (D. Duerksen и съавт., 2018). Така индиректно чрез промяна на секрецията на парашитовидната жлеза (свързана с резистентността на крайните органи към паратхормона и ниския vit. D) се предизвиква минимално възпаление, което ускорява костната загуба (G. Guevara Pacheco и съавт., 2014; M. N. Wein и H. M. Kronenberg, 2018).

Костта е динамична тъкан, която претърпява постоянно преустройство през целия живот. Костният обмен се балансира със свързване на костното образуване и резорбция с различни скорости, което води до непрекъснато remodelиране на костта (M. Боянов, 2008). Изследването на маркерите за костен обмен дава представа за неговата динамика при много метаболитни костни нарушения. Молекулярните маркери на костния метаболизъм са нови

инструменти, които разкриват динамиката на костното ремоделиране по отношение на костното образуване и резорбция (B. F. Boyce и L. Xing, 2008). Наличните в момента биохимични маркери за оценка на костния обмен включват ензими и неензимни пептиди, получени от клетъчните и неклетъчните участъци на костите (S. Shetty съавт., 2016; O. A. Mederle съавт., 2018).

Маркерите за костния обмен са групирани в две категории въз основа на метаболитната фаза, през която се произвеждат:

1. Маркери за образуване на кост
2. Маркери за костна резорбция.

Международната фондация за остеопорозата и Международната федерация по клинична химия и лабораторна медицина описват маркерите за образуване на кост като продукти на активните остеообласти, експресирани по време на различни фази от тяхното развитие. Счита се, че те отразяват различни аспекти на функцията на остеообластите и образуването на костите. Всички маркери за образуване на кост се измерват в серума или плазмата (D. Costa съавт., 2020).

Маркерите за образуване на кости се категоризират по следния начин:

1. Странични продукти от синтеза на колаген: пропептиди от колаген от тип I - C-терминал: PICP, N-терминал: PINP
2. Остеобластни ензими: алкална фосфатаза (ALP) (обща и специфична за костите)
3. Матрични протеини: остеокалцин (OC).

PINP и PICP са пептиди, получени от посттранслационното разцепване на молекулите от проколаген от тип I чрез протеази съответно в N- и C-терминала. PINP и PICP произхождат предимно от пролифериращи остеообласти и фибробласти от кожата, сухожилията, дентина и хрущялите. PINP се предпочита пред PICP за клинична употреба като маркер за образуването на костта. PINP се предлага като референтен маркер за образуването на кост Международната фондация за остеопорозата с оглед на предсказуемия отговор на лечението и надеждността на анализите на PINP. Доказва се от ниската интраиндивидуална вариабилност, по-малката циркадна вариация, стабилността при стайна температура и добрата прецизност на анализа (M. Lorentzon съавт., 2019).

ALP е повсеместен тетрамерен ензим, свързан с мембраната, присъстващ в плазмената мембрана на остеообластите. Той играе важна роля при образуването и минерализацията на остеоидите чрез ензимно разграждане на пирофосфата, инхибитор на минерализацията, при алкално рН. ALP е първият ВТМ, използван както в клинични, така и в изследователски условия. Няколко изоформи на ALP се идентифицират в черния дроб, червата,

плацентата и костите. За разлика от чернодробния изоензим, който е термостабилен, този с костен произход е термолабилен (M. Lorentzon съавт., 2019).

ОС е протеин, свързващ хидроксиапатита, синтезиран изключително от остеобластите, одонтобластите и хипертрофичните хондроцити (M. S. Fewtrell и съавт., 2008). Той се нарича още костен протеин и представлява 15% от неколагенната костна матрица. Минералното свързване на ОС изисква γ -карбоксилиране на три глутаматни остатъка на ОС. Доказано е, че некарбоксилираният ОС има корелира отрицателно с фрактурата на костите на тазобедрената става при възрастни жени. Той е късен маркер на остеобластната активност и се използва като маркер за костно образуване, но употребата му е ограничена от краткия му полуживот, нестабилната непокътна молекула и влиянието на състоянието на vit. К, бъбречната функция и циркадния ритъм. Установено е, че ОС е полезен биомаркер при остеопорозата, предизвикана от стероидите (S. Shetty съавт., 2016; M. V. Greenblat и съавт., 2017; M. Lorentzon съавт., 2019).

Тези маркери, които се образуват по време на фазата на костна резорбция, включват странични продукти от активността на остеокластите, отделени по време на костната резорбция.

Маркерите за костна резорбция се категоризират, както следва:

1. Продукти от разграждането на колагена:

- Телопептиди от колаген от тип 1 (С-терминал: СТХ-1 и СТХ-матрични металопроотеинази (ММР), N-терминал: NTX-1)
- Хидроксипролин
- Омрежвания на пиридиния - пиридинолин (PYD) и дезоксипиридинолин (DPD)

2. Неколагенови протеини:

- Костен сиалопротеин

3. Остеокластични ензими:

- Киселинна фосфатаза, устойчива на тартарат

4. Маркери за активност на остеоцитите:

- RANKL
- OPG

СТХ са продукти от разграждането на костния колаген от тип 1, генерирани от активността на ензима катепсин К. Нативният СТХ съществува в две форми: α и β изомеризирани форми. Те се подлагат на допълнителна изомеризация, за да образуват D и L форми. Спонтанната β изомеризация на α изоформите се случва със стареенето на протеините. Следователно промененото съотношение на α и β изомеризираните форми се проявява с ново образуване на кости, както във физиологични условия (при растящите

деца), така и при патологични състояния (при злокачествени костни заболявания и костна болест на Paget) и при пациенти, лекувани с РТН (М. Lorentzon съавт., 2019). При изследването на ефекта от приема на храна върху измерването на СТХ се установяват по-ниски нива след хранене при 20%, отколкото при състоянието на гладно (S. Shetty и съавт., 2016). Препоръчва се пробата да се събира сутрин след гладуване през нощта, за да се намали тази преаналитична изменчивост.

Омреженият С-краен телопептид (СТХ-ММР) е вариант на СТХ, който се генерира от разцепването на колагена от тип 1 от ММР при неутрално рН. СТХ-ММР може да се различава от нивата на СТХ-1 при представяне и по време на проследяване на различни метаболитни костни нарушения и не се използва толкова често, колкото СТХ-1 (М. Lorentzon съавт., 2019).

NTX се генерират от аминокрая на колагена от тип 1 чрез разцепване на N-крайния регион от катепсин К по време на фазата на резорбция на костния обмен. NTX се измерва серума и в урината чрез моноклонално антитяло срещу специфичен N-краен епитоп. Стойностите на NTX се променят при чернодробна и бъбречна недостатъчност. NTX в урината показва по-малко циркадна и постпрандиална вариабилност в сравнение с СТХ (S. Shetty и съавт., 2016).

PYD и DPD са ковалентни пиридинови съединения, образувани в хода на извънклетъчното съзряване на фибриларните колагени. По време на костната резорбция тези омрежени колагени се освобождават в кръвообращението, когато зрелият колаген от тип 1 се разгражда протеолитично за механичното стабилизиране на молекулата. Тъй като измерванията им не се влияят от разграждането на новосинтезираните колагени, нивата им отразяват стриктно разграждането на зрелите, т.е. омрежените колагени. Отделянето на пиридиновите мрежи с урината е независимо от хранителните източници, тъй като те не се абсорбират от червата и проявяват висока специфичност за скелетните тъкани. PYD се намира в хрущялите, костите, връзките и съдовете, а DPD - почти изключително в костите и дентина (S. Shetty и съавт., 2016).

Изоформа 5b на киселинната фосфатаза (TRAP5b) е устойчива на разграждане от тартарат и е разцепена от протеаза. Тя се намира най-точно в разрошената граница на остеокласта и разцепва колагена от тип 1 на фрагменти по време на костната резорбция. Използва се главно за изследователски цели и обикновено се увеличава при условията на висок костен обмен (при болест на Paget, костни метастази, множествен миелом и след овариектомия) (S. Shetty и съавт., 2016).

OPG е друг нов биомаркер на костния обмен. Той е маркер на активността на остеоцитите и отразява костната микросреда. Синтезира се от

остеобластите и действа като рецептор-примамка към RANKL. Той предотвратява остеокластогенезата чрез свързване с RANK и по този начин намалява костната резорбция. OPG се използва за изследователски цели и за клиничната му употреба се изисква допълнителна клинична и аналитична проверка (P. L. Riches и съавт., 2009; T. Larussa и съавт., 2012). A. Real и съавт. (2015) проучват разпространението и епитопната специфичност на автоантителата към OPG при пациентите с Ц. и свързват тяхното присъствие с костната минерална плътност. Разработва се директен ензимно-свързан имуносорбентен анализ, който се използва за скрининг на пациентите с Ц. за автоантитела към OPG. Повишени титри на антителата към OPG са открити при 7/71 (при 9,86%) от пациентите с Ц. и само при едно от 72 контролни лица (при 1,39% от случаите) ($p < 0,05$). Резултатите показват, че при тези пациенти се повишава реакцията на поликлоналните антитела към OPG, способни да разпознават различни епитопи на OPG с различен афинитет. Титърът на антителата към OPG се свързва с по-ниска КМП на тазобедрената става при пациентите с Ц. при моновариационния ($p < 0,05$) и мултивариационния анализ, включващ възрастта, ръста и теглото като коварианти ($p < 0,01$). Поликлоналните антитела към OPG са по-чести при тези пациенти и са независимо свързани с по-ниската КМП на бедрото. Необходими са по-нататъшни проучвания за установяване на клиничната полза от тестването на антителата спрямо OPG.

При проучването на J. Ambroszkiewicz и съавт. (2013) се установява, че както маркерите за образуване, така и тези за резорбция на костта са значително по-високи при пациентите с Ц. в сравнение с контролите. Серумните нива на P1NP и CrossLaps са статистически значимо по-високи (съответно при $p = 0,041$ и $p = 0,021$).

Потвърждава се, че медиаторите на възпалителните имуномедирирани отговори (напр. цитокини), PTH, естрогени, андрогени, кортикостероиди и vit. D влияят на КМП чрез модулиране на RANK/RANKL OPG-система (J. Ambroszkiewicz и съавт., 2019). Освен това неотдавна бяха доказани неутрализиращи автоантитела срещу OPG в серумите на пациентите с Ц. Това води до хипотезата, че блокирането на инхибиторния ефект на OPG върху RANKL може да играе роля при развитието на костното разстройство при тези болни. Това откритие все още не се потвърждава от други автори. Ролята на автоантителата срещу OPG, ако има такива, в патогенезата на намалената КМП при пациентите с Ц. остава да бъде установена (G. D. Xiang и съавт., 2007; B. F. Boyce и L. Xing, 2008; T. Larussa и съавт., 2012).

T. Larussa и съавт. (2012) изследват рисковите фактори за ниската КМП при болните с Ц., като се фокусират върху циркулиращите автоантитела срещу OPG. Изследват се седемдесет асимптоматични възрастни пациенти на

GFD с персистираща отрицателна Ц-свързана серология. Проверяват се конвенционалните рискови фактори за остеопорозата (възраст, пол, менопаузален статус, анамнеза за фрактури, тютюнопушене и индекс на телесна маса) и КМП се оценява чрез DEXA. Допълнително се проучват нивата на серумния калций и РТН. На тридесет и осем пациенти се прави повторна дуоденална биопсия. Серумните проби от избрана подгрупа от 30 пациенти, които също са типизирани за HLA-DQ2 и DQ8 хаплотип, се инкубират с хомодимерен рекомбинантен човешки OPG и тестват чрез Western blot-анализ с анти-OPG антители след имунопреципитация. Въпреки постоянната отрицателна свързана с Ц. серология и стриктното спазване на GFD, 49 от 70 пациенти (70% от случаите) показват ниска КМП. При 13 пациенти (при 18,57%) се касае за остеопороза, а при 36 (при 73,47% от случаите) - за остеопения. С изключение на възрастта, конвенционалните рискови фактори за остеопорозата не се различават между пациентите с нормална и тези с ниска КМП. Циркулиращите серумни нива на калция и РТН са нормални при всички пациенти. Здрава лигавицата на дванадесетопръстника се установява при 31 от 38 пациенти (при 81,58%), които са подложени на повторна дуоденална биопсия, като 20 от тях (64,52% от случаите) все още показват ниска КМП. Останалите седем пациенти имат непълна нормализация на лигавицата на дванадесетопръстника, като шест от тях (85,71%) са с ниска КМП. Не се откриват доказателства за циркулиращи антитела срещу OPG в серума на 30 пациенти с Ц., независимо от КМП, дуоденалната хистология и HLA- статус. Авторите считат, че ако има такива данни, циркулиращите автоантитела срещу OPG не играят основна роля в патогенезата на костното разстройство при пациентите с Ц. Това контрастира с констатациите на P. L. Riches и съавт. (2009), които откриват автоантитела срещу OPG при мъж с Ц. на GFD с тежка остеопороза и висок костен обмен. Според посочените автори тези автоантитела имат потенциала да блокират инхибиторния ефект на OPG върху RANKL. Те изразяват хипотезата, че тези автоантитела могат да играят роля в развитието на костното разстройство. Тези циркулиращи автоантитела са открити и при трима от 15 пациенти с Ц. и ниска КМП, докато за тях няма данни в серумните проби от 10 здрави контроли и 14 пациенти с аутоимунен хипотиреоидизъм. Не се посочва, дали пациентите с Ц. са или не са на GFD. Липсват данни за хистологията на лигавицата на дванадесетопръстника. Нужни са допълнителни проучвания в тази посока за определяне костното здраве при децата с Ц. и „новите“ костни маркери.

2.13.2. Инструментални изследвания

2.13.2.1. Костна възраст (КВ)

КВ продължава да бъде ценен инструмент за оценка на костното здраве на децата. Тя се определя чрез компютърно автоматизирани показания и оценки, получени от алтернативни методи за образна диагностика. КВ е интерпретация на скелетната зрялост, обикновено базирана на рентгенови снимки на лявата ръка и китката или коляното, която предоставя полезна информация в различни клинични условия. КВ на детето може или не може да се доближи до неговата хронологична възраст (действителната възраст на детето в години според рождената му дата). Много фактори влияят върху развитието на скелета - генетиката, храненето, хормоните и болестните състояния. Тестът може да предостави полезна информация за много клинични проблеми (A. L. Greo и W. F. Schwenk 2nd, 2017). Основата за оценката на скелетното съзряване се състои в предвидимите промени на центровете за осификация с течение на времето. Дългите кости, вкл. лакътната кост, радиусът и фалангите растат, докато епифизите се слаят с метафизите в растежните плочки. Това сливане на плочката за растеж не е едновременно в тялото на детето. Рентгенографията на ръката разкрива много центрове за осификация с прогресия във времето и е стандарт за оценката на КВ при децата на възраст над 3 години. Кърмачета и децата под тази възраст имат промени в ядрата на осификацията, които могат да бъдат по-лесно оценени и сравнени с промените в ръката (H. R. Yang, 2020).

Стандартизирани методи за оценка на скелетната зрялост съществуват от почти 100 години. Най-често се използват методите на Tanner-Whitehouse (TW) и Greulich-Pyle (GP). Методът TW се разработва първоначално през 30-те години на миналия век с деца от европейската раса. Второто му издание (TW2), базирано на данни от 50-те и 60-те години, се публикува през 1983 г. и се актуализира през 2001 г. като трето издание (TW3). Методът TW3 изчислява възрастта, която е малко по-ниска от оценките с метода TW2. Методът TW изчислява резултата за радиуса, лакътната кост и късите кости, като всяка основна кост на ръката допринася за общия резултат. Мета-анализът счита TW3 за по-точна оценка на възрастта от TW2 или GP при бялото население. Двете TW3 и TW2 са по-точни от GP при белите деца.

Методът TW, за който се очаква да отнеме 7,9 минути, се предпочита от европейските ендокринолози (S. Serinelli и съавт., 2011; V. de Sanctis и съавт., 2014; H. Noyer-Kuhn и съавт., 2016).

2.13.2.2. Двойно енергийна рентгенова абсорбциометрия

Въпреки че при диагностициране на Ц. често се открива ниска КМП, нейната корелация с повишения риск от фрактури на костите не е напълно ясна. С. Hartman и съавт. (2004) съобщават, че рискът от фрактури е минимално увеличен при пациенти с Ц., докато F. Dias Costa и съавт. (2017) заключават, че децата с Ц. имат с 1,92 пъти по-голяма вероятност за някаква фрактура в даден момент от живота си. През 2003 г. Американската гастроентерологична асоциация стигна до заключението, че остеопороза се установява при 28% от новодиагностицираните пациенти с Ц. при измерване на лумбалната част на гръбначния стълб и при 15% от случаите - при измерване на бедрото. Възрастните и децата имат подобно разпространение на ниската КМП при диагностицирането на Ц., но децата нормализират своята КМП след започването на диетата. Възрастните имат най-голямо увеличение на КМП (приблизително с 5%) през първата си година на GFD, но след това остава под средното ниво (L. P. Rios и съавт., 2013).

Препоръките на Международното дружество по клинична денситометрия, подготвени от Международна група от костни експерти през 2013 г., се основават на доказателства. Други автори отразяват само експертно мнение, тъй като по много проблеми данните са оскъдни. Изявленията от тази и други експертни групи предоставят общи насоки за педиатъра, но решенията за тълкуване на костната денситометрия все още изискват клинична преценка. Интерпретацията на резултатите от костната денситометрия при децата се различава от тази при възрастните. Термините „остеопения“ и „остеопороза“, основани само на констатациите на костната денситометрия, не трябва да се използват при по-млади пациенти (A. Estrada и съавт., 2014). Вместо това съдържанието или плътността на костните минерали, които са с над две стандартни отклонения под очакваното, се обозначават като „ниски за възрастта (J. T. Schousboe и съавт., 2013; J. T. Silva и съавт., 2015).

„Детската остеопороза“ се определя съгласно един от следните критерии:

1) ≥ 1 вертебрални фрактури, възникващи при липса на локално заболяване или травма с висока сила (без или с дензитометрични измервания) и/или ниска костна плътност за възрастта и значима анамнеза за фрактури (дефинирана като ≥ 2 фрактури на дълги кости преди 10-годишна възраст или ≥ 3 фрактури на дълги кости преди 19-годишна възраст) (J. H. Simmons и съавт., 2020). Педиатричното ендокринно дружество потвърждава информационната стойност на тази публикация.

2) ≥ 1 фрактури на прешлени, възникващи при липса на локално заболяване или високоенергийна травма (без или с дензитометрични

измервания) или НКП за възрастта и значителна анамнеза за фрактури (дефинирани като ≥ 2 фрактури на дълги кости преди 10-годишна възраст или ≥ 3 дълги костни фрактури преди 19-годишна възраст) (J. T. Schousboe и съавт., 2013; L. K. Bachrach и С. М. Gordon, 2016).

Предпочитаните скелетни места за измерване на DEXA при децата са лумбалните прешлени (L1-L4) и цялото тяло без главата. Черепът трябва да бъде изключен от анализа на общото сканиране на тялото, тъй като главата представлява голяма част от общата телесна костна маса. Тя се променя малко с растежа и активността на детето или със заболяването. Включването на черепа потенциално маскира натрупвания или загуби на други скелетни места. За деца под петгодишна възраст може да се измери минералното съдържание на костите на гръбначния стълб. Измерванията на цялото тяло се осъществяват само за децата на възраст от три или повече години. Измерванията на тазобедрената област (общата тазобедрена става или бедрената шийка) с помощта на DEXA не са толкова надеждни при по-малки пациенти (на възраст <13 години) поради трудности при идентифицирането на костните ориентирни за този регион. В отделни случаи се препоръчват сканирания на алтернативни участъци. Оценките на DEXA на страничната дистална бедрена кост могат да бъдат от полза при децата с нарушения от имобилизация или с контрактури, които не могат да бъдат разположени правилно за изследвания на гръбначния стълб или цялото тяло (L. P. Rios и съавт., 2013). Фрактурата на гръбначния стълб, която настъпва без голяма травма, е важен показател за ненормалната чупливост на костите. Образното изследване е необходимо, тъй като тези фрактури може да са безсимптомни. Така се изключват фрактурите на гръбначните прешлени при пациенти с висок риск. Латералната тораколумбална рентгенография се използваше в миналото за оценка на загубата на височина на гръбначния стълб. Костната маса, измерена чрез DEXA, се отчита като костна минерализация (g) или площ на КМП (g/cm^2). Тези стойности се сравняват с референтни стойности от здрави деца на сходна възраст, пол и раса/етническа принадлежност, за да се изчисли очакваната средна стойност. Вече са налице много от педиатричните референтни данни за децата и юношите, но не и за кърмачетата. От съществено значение е да се изберат норми, събрани чрез използване на оборудване от същия производител като това, използвано за пациента поради систематични разлики в софтуера. ПКМ се постига през второто или третото десетилетие в зависимост от мястото на скелета. Следователно, Т-резултатите (които сравняват КМП на пациента с този на здрав млад възрастен) не трябва да се използват преди 20-годишна възраст. Подходящата интерпретация на резултатите от DEXA може да изисква повече от изчисляването на средните резултати. Децата с хронични заболявания често имат забавен

растеж и пубертетно развитие, а тези фактори допринасят за ниската костна маса за конкретната възраст или пол. BMD, измерена чрез DEXA, коригира костния минерал за площта (височина и широчина), но не и за обема (височина, широчина и дебелина) на костта. Поради тази причина, ако се сравнят два индивида с идентична „истинска“ обемна костна плътност, по-ниският човек ще има по-ниска КМП от по-високия. По същия начин детето със забавен пубертет няма да има добро развитие на костите, геометрията и плътността, които се наблюдават при експозиция на половите стероиди.

Продължават споровете относно оптималния метод за коригиране на вариациите в размера на костите, състава на тялото и зрелостта, както и за критериите, по които се определя „най-добрият метод“. В идеалния случай методът на регулиране би се оказал по-силен предсказващ фактор за фрактурата (J. T. Schousboe и съавт., 2013; J. T. Silva и съавт., 2015).

Критериите за остеопорозата при деца са следните:

1) Една или повече вертебрални фрактури, възникващи при липса на локално заболяване или високоенергийна травма (измерването на КМП може да допринесе за оценката на тези пациенти, но не се изисква като диагностичен критерий) или

2) Ниска костна плътност (BMC или ареален BMD със среден резултат $\leq 2,0$) и значителна анамнеза за фрактури (две или повече дълги костни фрактури преди 10-годишна възраст или три или повече дълги костни фрактури преди 19-годишна възраст).

2.14. Критическа оценка на литературата по проблемния кръг

През последните няколко години се появиха редица публикации от чужди автори, посветени на диагностиката и лечението на децата с Ц. В настоящия обзор ние се спряхме върху статиите от чуждите и български автори по тази актуална и социално-значима проблематика.

Заслужава да се отбележи непрекъснатото усъвършенстване на методите за диагностика на това сериозно заболяване в детската възраст. Внедряването на новите технологии позволява все по-отчетливото подобряване на дейността на интердисциплинарните медицински екипи и оптимизиране на получените резултати в условията на усъвършенстваща се организация на работа.

Децата с Ц. са изложени на риск от намалена КМП. Строгата GFD значително подобрява минерализацията на костите. Ранното диагностициране и лечение на Ц. през детството може да предпази пациентите от намалена костна плътност.

За съжаление в достъпната ни литература остават редица нерешени въпроси, свързани непосредствено с костното здраве при децата с Ц. Бихме посочили само някои от тях:

Кои маркери са достатъчни за проследяване на костното здраве при децата с Ц? Какво е състоянието на костното здраве при проследяването на децата с тази диагноза? Какво е костното здраве на децата без малнутриция и малабсорбционен синдром при новопоставена диагноза на Ц? Кои са причините за нарушеното костно здраве при пациентите с Ц? Нужна ли е субституираща терапия за възстановяване на костното здраве или е достатъчно само стриктното непрекъснато спазване на диетичен режим? Необходимо ли е проследяването на пациентите с Ц. по отношение на костното развитие и съзряването до завършване на пубертета или през целия живот?

Може да се направи обобщението, че намалената КМП и до сега остава недостатъчно диагностицирана и лекувана, което представлява съществен здравен проблем. Има единични публикации върху костното здраве при децата с Ц. Липсват системни изследвания върху модерните лабораторни маркери - човешки ОС и OPG при децата с това заболяване.

Това обстоятелство ни даде основание да проведем настоящото изследване на базата на болните, хоспитализирани през последните години в Катедрата по педиатрия и да се опитаме да дадем отговор на някои от нерешените въпроси в тази област.

3. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И РАБОТНА ХИПОТЕЗА

Целта на настоящия десертационен труд е оценка и проследяване на костното здраве при деца с новодиагностицирана или поставена вече диагноза на Ц.

Задачите за изпълнението на поставената цел са:

1. Да се анализират характеристиките на засягането на костното здраве при децата с Ц.
2. Да се изследва констелация от адекватни лабораторни показатели за костното здраве при децата с Ц.
3. Да се оцени костното здраве при децата с Ц. чрез образни изследвания - КВ и DEXA.
4. Да се анализират взаимовръзките между съвременните лабораторни и инструментални показатели на костното здраве при децата с Ц.
5. Да се проследи ефектът от лечението на децата с Ц. и костни промени (спазване на GFD и добавки на vit. D и калциеви препарати).
6. Да се разработи алгоритъм за поведение при проследяването на децата с Ц. и костни нарушения.

Работна хипотеза

Ранните показатели за засягането на костите при децата с Ц. могат да се използват успешно при проследяването на пациентите в хода на лечението и да се предложат за „златен стандарт”.

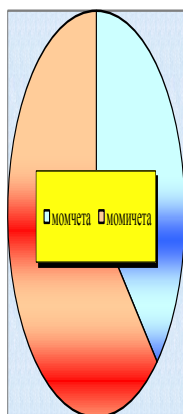
4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

4.1. Дизайн на изследването

Изследването е от типа „случай-контрола“ с продължителност от три години (между 2018 г. и 2021 г.). То е проведено в Катедрата по педиатрия на УМБАЛ „Св. Марина“-Варна.

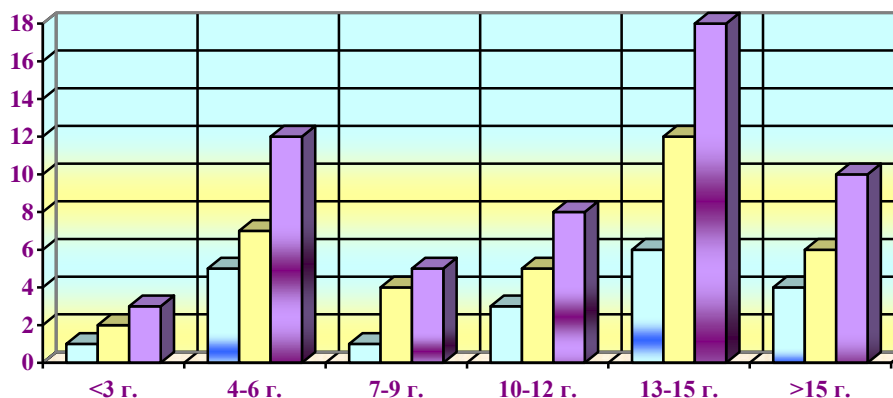
Изследваните деца са разпределени в две групи.

В първата група са включени общо 79 деца с новодиагностицирана или с вече поставена диагноза Ц. според критериите на ESPGHAN въз основа на клиничната картина, серологичните, генетичните и/или биопсичните изследвания). Касае се за 49 момичета (62,03%) и 30 момчета (37,97% от случаите) (фиг. № 4.1.1).

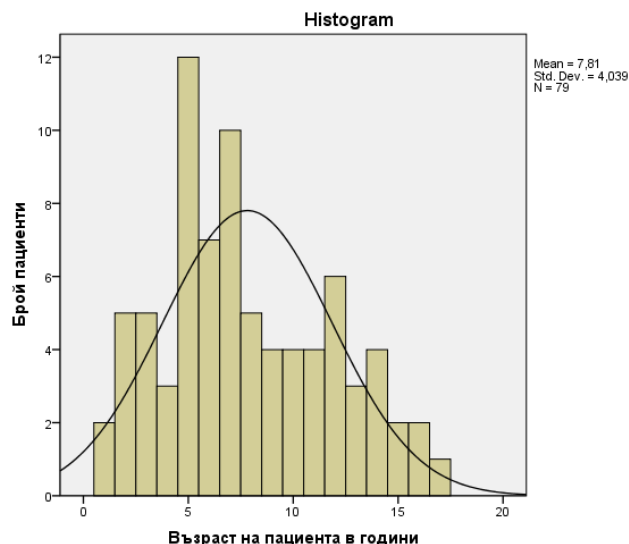


Фиг. № 4.1.1. Разпределение на децата с Ц. по пол

Те са на средна възраст от $7,81 \pm 4,039$ г. (между шест месеца и 17 години) (фиг. № 4.1.2 и фиг. № 4.1.3).



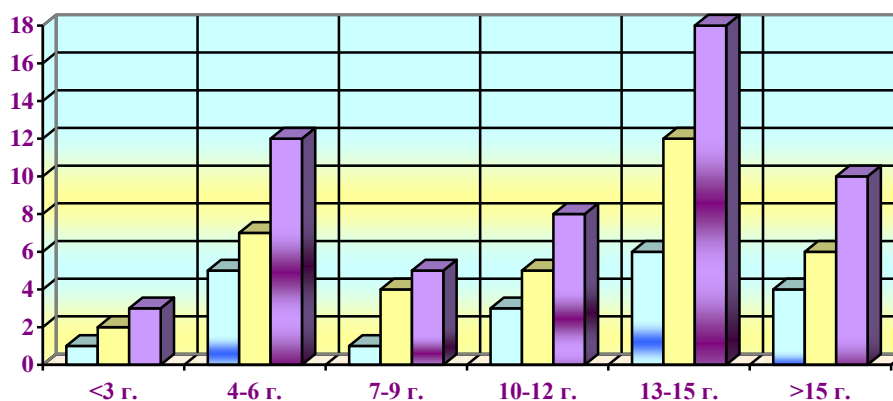
Фиг. № 4.1.2. Разпределение на децата с Ц. по възрастови групи



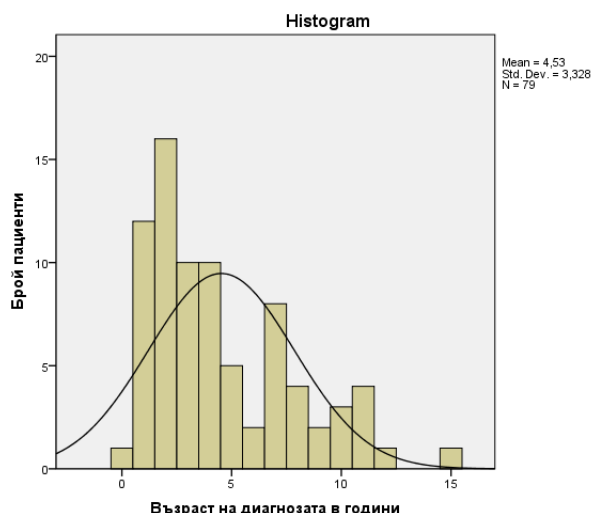
Фиг. № 4.1.3. Хистограма на възрастовото разпределение на децата с Ц.

Според коефициента на асиметрия може да се говори за умерена асиметрия.

При поставянето на диагнозата на Ц. децата са на средна възраст от $4,53 \pm 3,328$ г. (между нула и 15 години) (фиг. № 4.1.4 и фиг. № 4.1.5).



Фиг. № 4.1.4. Разпределение на децата по възрастови групи при поставянето на диагнозата на Ц.



Фиг. № 4.1.5. Хистограма на възрастовото разпределение на децата при поставянето на диагнозата Ц.

Според коефициента на асиметрия може да се говори за умерена асиметрия с изтеглена крива на разпределение вляво.

При всяко дете са проведени по две визити през шест месеца след поставяне на GFD, с/без субституираща терапия с vit. D и калциеви препарати. Дозите се определят в зависимост от възрастта и нуждите на болното дете (табл. № 4.1.1 и табл. № 4.1.2). Втората група включва 65 контроли, 36 момичета и 29 момчета, без доказана диагноза на Ц. с максималко възможните съответстващи възраст и пол. При тях в хода на изследването е проведена по една визита.

Табл. № 4.1.1. Препоръчителен/адекватен хранителен прием на минерални вещества (Наредба на МЗ, 2018)

Възраст/пол	Калций (mg)
0 - <6 месеца	210*
6 - <12 месеца	270*
1 - <3 г.	500
3 - <7 г.	800
7 - <10 г.	800
МЪЖКИ ПОЛ	
10 - <14 г.	1150
14 - <19 г.	1150
ЖЕНСКИ ПОЛ	
10 - <14 г.	1150
14 - <19 г.	1150

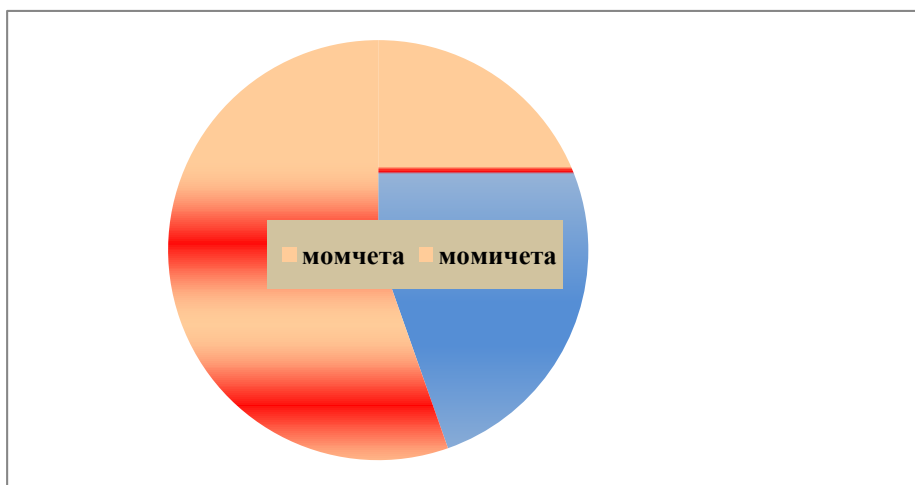
*Адекватен хранителен прием

Табл. № 4.1.2. Препоръчителен/адекватен хранителен прием на вит. D
(Наредба на МЗ, 2018)

Възраст/пол	Витамин D (µg)
0 - <6 месеца	10*
6 - <12 месеца	10*
1 - <3 г.	15
3 - <7 г.	15
7 - <10 г.	15
МЪЖКИ ПОЛ	
10 - <14 г.	15
14 - <19 г.	15
ЖЕНСКИ ПОЛ	
10 - <14 г.	15
14 - <19 г.	15

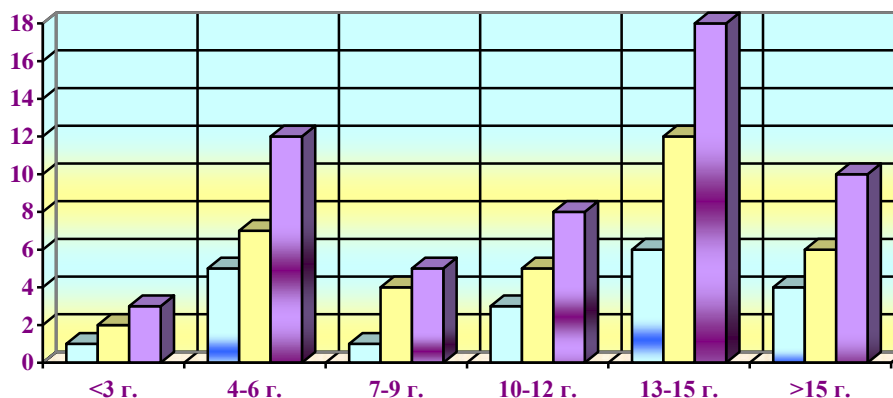
*Адекватен хранителен прием

Втората група включва 65 контроли, 36 момичета (55,38%) и 29 момчета (44,62% от случаите) (фиг. № 4.1.6). Те са без доказана диагноза на Ц. с максималко възможните съответстващи възраст и пол.

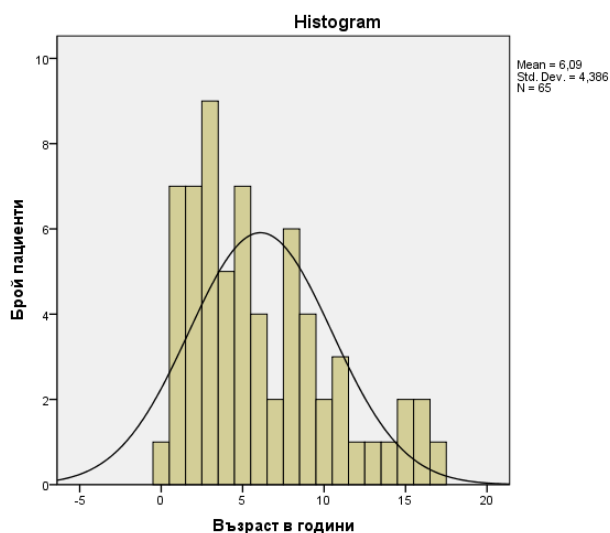


Фиг. № 4.1.6. Разпределение на контролните деца с Ц. по пол

Те са на средна възраст от $6,09 \pm 4,386$ г. (между 0 и 15 години) (фиг. № 4.1.7 и фиг. № 4.1.8).



Фиг. № 4.1.5. Разпределение на контролните деца по възрастови групи



Фиг. № 4.1.6. Хистограма на възрастовото разпределение на контролните деца

Възрастта на контролите според средната аритметична величина говори за умерена асиметрия с ляво изтеглена крива на разпределение (фиг. № 4.1.6).

При тях в хода на изследването е проведена по една визита.

Всяко едно дете участва в проучването след подписано информирано съгласие на родителя. Участието на родителите, както и това на тяхното дете, е напълно доброволно. Има възможност за оттегляне от проучването по всяко време, без да се налага обяснение за това и без никакви последствия за участниците (Прил. № 1).

4.2. Параметри за наблюдението

А. Епидемиологични - възраст и пол на децата в първата група при първата и втората визита и на децата в контролна група при едната визита.

Б. Антропометрични - ръст (в cm), тегло (в kg) и индекс на телесна маса (ИТМ) (в kg/m²) на децата в първата група при първата и втората визита и на децата в контролна група при едната визита.

В. Симптоматични - наличие на прояви на ГИТ или ЕИП и наличие на фрактури при децата в първата група при първата и втората визита и на децата в контролна група при едната визита.

Г. Лабораторни - изследване серология за Ц., както и лабораторно изследване на калций (Ca), магнезий (Mg), фосфор (P), алкална фосфатаза (ALP), желязо (Fe), хемоглобин, vit. D, паратиреоиден хормон (PTH), остеокалцин (OC) (в ng/mL) (маркер за образуване на кост) и остеопротегерин (OPG) (в pmol/L) (маркер за костна резорбция) при децата в първата група при първата и втората визита.

Като аналитичен обхват за лабораторните изследвания се приемат следните референтни стойности на лабораторията на УМБАЛ „Св. Марина”- Варна:

Ca - 2,18-2,60 mmol/L (чрез колориметричен метод)

Mg - 0,66-1,07 mmol/L (чрез колориметричен метод)

P - <18 години: 0,85-1,60 mmol/L (чрез колориметричен метод)

ALP - 7,7-33 mmol/L (чрез колориметричен метод)

хемоглобин - 107-139 g/L

Vit. D - 25(OH)D (чрез хемилуминесцентен имуноанализ)

достатъчен - >50 nmol/L

недостатъчен - 30-50 nmol/L

дефицит - <30 nmol/L

PTH - 15,0-68,3 pg/mL (чрез хемилуминесцентен имуноанализ)

Във втората група са проведени изследвания на Ca, Mg, P, ALP, OC и OPG. При някои деца не е изследван vit. D поради липсата на достатъчно финансови средства.

Д. Инструментални изследвания - KB и DEXA

Настоящото проучване започна след получаване на разрешението на Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) при Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна № 76/09.08.2018 г.

4.3. Критерий за участие

Критерият за участие в проучването е поставяне на диагнозата Ц. (новодиагностицирана или вече поставена) според критериите на ESPGHAN.

- Възраст - 6 месеца - 18 години.
- Доказана Ц.
- Положителна клинична симптоматика

- Положителна имунология - десетократно увеличена
- С/без HLA-типизиране с висок риск
- и/или доказана с ендоскопия
- подписано информирано съгласие от родител (Прил. № 1).

Критерият за участие в проучването на контролната група са здрави деца, постъпили във Втора детска клиника на УМБАЛ “Св. Марина“-Варна по повод на симптоматични оплаквания, но без доказване на Ц. или друго заболяване.

Критериите за изключване са:

- Липса на клиника на заболяване
- Отрицателни или гранични стойности на имунологията
- Нисък или умерен риск от HLA-типизиране
- Неподписване на информирано съгласие.

4.4. Анамнестични данни, физикален преглед и изследвания

- Определяне на критерия за включване
- Определяне на симптомите
- Придружаващи заболявания
- Фамилна анамнеза
- Физикален преглед и антропометрия
- Лабораторни изследвания и рентгенография за определяне на КВ и DEXA.

Благодарение на малкия проект „Костно здраве при деца с целиакия“, одобрен и финансиран от Фонд “Наука” на Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна (№ 19023/XII.2019 г.) се закупиха лабораторни китове за определяне стойностите на човешкия ОС и OPG в кръвен серум по специален протокол на производителя и изисквания по метода на ELISA. Материалът за изследване е получен чрез венепункция със затворена система при стриктно спазване на изискванията за антисептика. По този начин е взет и материалът за останалите лабораторни маркери (серология, Са, Mg, P, Fe, ALP, хемоглобин, vit. D и PTH). Резултатите за човешкия OPG се представиха чрез количествен анализ поради липса на референтни стойности за децата в достъпната ни литература.

Рентгеновото изследване на КВ се осъществи при всички деца от първа група двукратно (веднъж годишно за всяко дете) по време на първата и втората визита, а при контролните деца - еднократно. Технологиията за определяне на КВ включва компютърно автоматизирани показания и оценки, получени от алтернативни методи за образна диагностика. КВ е

интерпретация на скелетната зрялост, обикновено базирана на рентгенови снимки на лявата ръка и китката, която предоставя полезна информация в различни клинични условия. Рентгенографията на ръката разкрива много центрове за осификация с прогресия във времето и е стандарт за оценка на КВ при деца на възраст над 3 години. Кърмачетата и децата на възраст под 3 години имат промени в ядрата на осификацията, които могат да бъдат по-лесно оценени и сравнени с промените в ръката. Резултатите са на база скалата на GP.

DEXA на цялото тяло е приложен на деца на възраст над 10 г. (само при едно дете на шестгодишна възраст) при 25 деца с Ц. при първата и втората визита. Този метод не е приложен при всички пациенти поради липса на достатъчно финанси и отказ на няколко родителя. Костната маса, измерена чрез DEXA, се отчита като костна минерализация (g) или площ на КМП (g/cm^2). Тези стойности се сравняват с референтни стойности от здрави деца на сходна възраст, пол и раса/етническа принадлежност, за да се изчислят средната стойност и стандартното отклонение очакваната средна стойност.

Цялата информация се съхранява на електронен и хартиен носител в архива на Катедрата по педиатрия на Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна за срок от 5 години.

4.5. Статистически методи

При обработка на данните се използваха следните статистически методи на анализ:

1. Статистическа групировка на данните
2. Описателни (дескриптивни) методи
3. Проверка на статистически хипотези
4. Корелационен анализ
5. Непараметричен анализ

Обработката на резултатите се извърши с програмния продукт SPSS for Windows, version 22.0. Всички стойности са представени като средна стойност и стандартно отклонение. Статистическа достоверност според *t*-критерия на Student-Fisher е отчетена при уронен на значимост $p < 0,05$.

5. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

5.1. Антропометрични, клинични и серологични показатели

Ние анализирахме двукратно (първоначално и след шестмесечна GFD) някои съществени антропометрични, клинични и серологични показатели на всички деца с Ц.

Антропометричните показатели ръст, тегло и ИТМ са изследвани при всички деца с Ц. при първата и втората визита.

Стойностите на показателите тегло и ръст на децата с Ц. при първата и втората визита са съпоставени на табл. № 5.1.1.

Табл. № 5.1.1. Сравняване на показателите тегло и ръст при първата и втората визита на децата с Ц.

Показател	Визита	Средна стойност	Стандартно квадратно отклонение	Средно аритметично отклонение	p
тегло (в кг)	първа	29,16	15,746	1,772	0,0001
	втора	31,01	15,829	1,781	
ръст (в см)	първа	126,62	26,284	2,957	0,0001
	втора	130,50	26,011	2,926	

Стандартното квадратно отклонение показва разлика между първата и втората визита на пациентите по отношение на теглото от почти 16 кг., а на ръста - от над 26 см. Тъй като за двата показателя се установява $p=0,0001$, нулевата хипотеза се отхвърля и се възприема алтернативната хипотеза, че съществува статистически достоверна разлика по отношение на тези показатели между двете визити за всички пациенти с Ц. Подобрените антропометрични показатели свидетелстват за благоприятното влияние на GFD върху малабсорбционния синдром.

Средната стойност на ръста на децата в контролната група е $114,83 \pm 26,292$ см при средно квадратно отклонение от 15 см. Средната стойност на теглото на тези деца е $23,83 \pm 14,976$ кг (между 7 кг и 62 кг).

Разпределението на децата с Ц. с различен ИТМ при първата и втората визита е представено на табл. № 5.1.2.

Броят и относителният дял на децата с нормален ИТМ нарастват, а на тези с по-малък ИТМ намаляват при втората визита. Три деца остават със затлъстяване при втората визита.

Табл. № 5.1.2. Разпределение на децата с Ц. според ИТМ при първата и втората визита

ИТМ	първа визита		втора визита	
	n	%	n	%
нормален	46	58,22	54	68,35
над нормата	8	10,13	6	7,59
под нормата	22	27,85	16	20,26
затлъстяване	3	3,80	3	3,80
общо	79	100,00	79	100,00

Разпределението на децата в контролната група според ИТМ е посочено на табл. № 5.1.3.

Табл. № 5.1.3. Разпределение на децата в контролната група според ИТМ

ИТМ	първа визита	
	n	%
нормален	39	60,00
над нормата	19	29,23
затлъстяване	5	7,69
под нормата	2	3,08
общо	65	100,00

Честотата на основните клинични симптоми - ГИП и ЕИП - сред децата с Ц. при първата и втората визита е сравнена на табл. № 5.1.4.

Табл. № 5.1.4. Честота на ГИП и ЕИП сред децата с Ц. при първата и втората визита

оплаквания/прояви	първа визита		втора визита	
	n	%	n	%
ГИП	76	96,20	71	89,87
ЕИП	17	21,52	13	16,46

Броят и относителният дял на децата с ГИП и ЕИП леко намаляват при втората визита (след шест месеца) - съответно с 6,33% и с 5,06%.

Тези две променливи са номинално статистически скалирани и при анализа на връзките между тях е изчислен непараметричният корелационен коефициент на контингенция.

На табл. № 5.1.5 са сравнени корелационните зависимости между наличието и липсата на ГИП и ЕИП при първата и втората визита на децата с Ц.

Табл. № 5.1.5. Корелационен анализ на ГИП и ЕИП при първата и втората визита

оплаквания		първа визита			втора визита		
		ЕИП					
		да	не	общо	да	не	Общо
ГИП	да	15	61	76	11	60	71
	не	2	1	3	2	6	8
общо		17	62	79	13	66	69

При едното дете без ГИП и ЕИП при първата и втората визита диагнозата на Ц. е поставена случайно. При първата визита се установява слаба положителна статистически значима връзка между ГИП и ЕИП (коефициент на конвергенция от 0,213; $p=0,042$), докато при втората визита такава връзка не се наблюдава (коефициент на конвергенция от 0,077; $p=0,492$).

При седем деца в контролната група (при 10,77%) се диагностицират различни ГИП, докато при останалите 58 деца (при 89,23% от случаите) се касае за клинично здрави деца.

При шест деца с Ц. (три момчета и три момичета) (при 7,59% от случаите) преди първата визита са диагностицирани счупвания на костите. Те не се дължат на високоенергийни травми, а на леки удари по горните и долни крайници. Касае се за три момчета (10%) и три момичета (6,12% от случаите). Не съществува статистически достоверна връзка между фрактурите на костите и пола на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,071; $p=0,528$).

Изследваната КВ при четири деца със стари фрактури на костите отговаря на календарната, а при останалите две деца се касае за изоставяща КВ. Липсва статистически значима връзка между фрактурите на костите и КВ на болните с Ц (коефициент на конвергенция от 0,071; $p=0,528$).

Зависимостта между нивата на vit. D, от една страна, и честотата на фрактурите на костите, от друга страна, при децата с Ц. е представена на табл. № 5.1.6.

Табл. № 5.1.6. Корелационен анализ между нивата на vit. D и честотата на фрактурите

ниво на vit. D	фрактури					
	да		не		общо	
	п	%	п	%	п	%
недостатъчно	1	4,17	23	95,83	24	30,38
ниско	5	9,26	49	90,74	54	68,35
достатъчно	0	0	1	1,37	1	1,27
общо	6	7,59	73	92,41	79	100,00

Резултатите от корелационния анализ не показват статистически достоверна връзка между нивата на vit. D и честотата на фрактурите на костите при пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,094; $p=0,706$).

Зависимостта между данните от изследването с DEXA, от една страна, и честотата на фрактурите на костите, от друга страна, при 25 от децата с Ц. е показана на табл. № 5.1.7.

Табл. № 5.1.7. Корелационен анализ между DEXA и честотата на фрактурите

DEXA	Фрактури					
	да		не		общо	
	n	%	n	%	n	%
нормална находка	3	15,79	16	84,21	19	76,00
остеопения	2	33,33	4	66,67	6	24,00
общо	5	20,00	20	80,00	25	100,00

Налице е умерена статистически значима зависимост между данните за остеопения, установена посредством DEXA, и честотата на фрактурите на костите на болните с Ц (коефициент на конвергенция от 0,335; $p=0,007$).

Изследването на честотата на положителните и отрицателните резултати от изследването на серологичните показатели подпомага разграничаването между пациентите с вече диагностицирано и тези с новодиагностицирано заболяване при първата и втората визита (табл. № 5.1.8).

Табл. № 5.1.8. Честота на серологичните показатели сред децата с Ц. при първата и втората визита

Серологични резултати	първа визита		втора визита	
	n	%	n	%
положителни	25	31,65	10	12,66
отрицателни	54	68,35	69	87,34
общо	79	100,00	79	100,00

Новодиагностицираните деца с Ц. при първата визита са 25, а тези с вече поставена диагноза - 54. При втората визита след шест месеца серологичните маркери за Ц. остават положителни при десет от 25 деца, което показва, че този период за приложение на GFD не е достатъчен за нормализирането на тези антитела.

5.2. Динамика на показателите за КВ при пациенти с вече поставена диагноза и при новодиагностицирани пациенти с Ц

При изследването на КВ при 54 деца с вече поставена диагноза на Ц. по метода GP при първата визита се установява, че тя отговаря на календарната при 42 (при 77,78%), докато изоставане се наблюдава при останалите 12 деца (при 22,22% от случаите).

При втората визита в резултат на проведеното лечение с vit. D и калциеви препарати и спазването на GFD от страна на децата настъпва подобрене на относителния дял на децата с КВ, отговаряща на календарната. Касае се за 49 деца (90,74%) с такава КВ и за само пет деца с изоставане на КВ (9,26% от случаите).

Изследване с помощта на DEXA цялото тяло е реализирано само при 18 деца с Ц. при първата и при 15 деца с Ц. - при втората визита.

На табл. № 5.2.1 са представени резултатите от това изследване при децата с вече поставена диагноза на Ц. при първата и втората визита.

Табл. № 5.2.1. Резултати от изследването с DEXA при децата с вече поставена диагноза на Ц. при първата и втората визита

Изследване с DEXA	първа визита		втора визита	
	n	%	N	%
нормална находка	15	83,33	14	93,33
остеопения	3	16,67	1	6,67
общо	18	100,00	15	100,00

Няма нито едно дете с данни за намалена КМП. Не се наблюдава ясна корелационна зависимост между ниската КМП, диагностицирана посредством DEXA, от една страна, и повишения риск от фрактури на костите при децата с Ц, от друга страна.

Зависимостта между данните от изследването с DEXA, от една страна, и КВ, от друга страна, при 25 от децата с Ц. при първата и при 22 от децата с Ц. при втората визита е показана на табл. № 5.2.2 и табл. № 5.2.3.

Табл. № 5.2.2. Корелационен анализ между КВ и DEXA при децата с Ц. при първата визита

КВ	DEXA					
	нормална находка		остеопения		общо	
	n	%	n	%	n	%
отговаря на календарната	16	80,00	4	20,00	20	80,00
изостава от календарната	3	60,00	2	40,00	5	20,00
общо	19	76,00	6	24,00	25	100,00

Табл. № 5.2.3. Корелационен анализ между КВ и DEXA при децата с Ц. при втората визита

КВ	DEXA					
	нормална находка		остеопения		общо	
	n	%	n	%	n	%
отговаря на календарната	21	95,45	1	4,55	22	100,00

КВ отговаря на календарната при всички 22 деца с Ц, изследвани с помощта на DEXA при втората визита.

Резултатите от корелационния анализ не показват статистически достоверна връзка между КВ и DEXA при пациентите с Ц. при първата и при втората визита (съответно при коефициент на конвергенция от 0,163; $p=0,341$ и 0,217; $p=0,141$).

При изследването на КВ при 25 новодиагностицирани деца с Ц. по метода GP при първата визита се установява, че тя отговаря на календарната при 14 деца (при 56,00%), а при останалите 11 деца (при 44,00% от случаите) се наблюдава изоставане на КВ.

При втората визита в резултат на проведеното лечение с vit. D и калциеви препарати и спазването на GFD от страна на децата се установява подобрене на относителния дял на децата с КВ, отговаряща на календарната. Касае се за 21 деца (84,00%) с такава КВ и за само четири деца с изоставане на КВ (16,00% от случаите). При тези четири пациенти с Ц. е необходимо по-дълго време за нормализиране на този показател.

Изследване посредством DEXA на цялото тяло е осъществено само при по седем новодиагностицирани деца с Ц. при първата и при втората визита.

Резултатите от това изследване при новодиагностицираните деца с Ц. при първата и втората визита са съпоставени на табл. № 5.2.4.

Табл. № 5.2.4. Резултати от изследването с DEXA при новодиагностицираните деца с Ц. при първата и втората визита

Изследване с DEXA	първа визита		втора визита	
	n	%	N	%
нормална находка	4	57,14	7	100,00
остеопения	3	42,86	0	0
общо	7	100,00	7	100,00

5.3. Динамика на микроелементите при пациенти с вече поставена диагноза и при новодиагностицирани пациенти с Ц

Ние проследихме динамиката на редица микроелементи, свързани непосредствено с метаболизма на костите, при децата с вече поставена

диагноза и при новодиагностицираните деца с Ц. Касае се за изследванията на Ca, P, Mg, ALP, vit. D, PTH, Fe и хемоглобина при първата и втората визита на пациентите.

Разпределението на децата с вече поставена диагноза на Ц. според серумното ниво на Ca при първата и втората визита се вижда на табл. № 5.3.1.

Табл. № 5.3.1. Разпределение на децата с Ц. според нивото на Ca при първата и втората визита

ниво на Ca	първа визита		втора визита	
	n	%	n	%
нормално	32	59,26	47	87,04
ниско	1	1,85	0	0
високо	21	38,89	7	12,96
общо	54	100,00	54	100,00

Честотата на повишеното серумно ниво на Ca е с три пъти по-малка при втората, отколкото при първата визита.

Разпределението на новодиагностицираните деца с Ц. според серумното ниво на Ca при първата и втората визита е показано на табл. № 5.3.2.

Табл. № 5.3.2. Разпределение на децата с Ц. според нивото на Ca при първата и втората визита

ниво на Ca	първа визита		втора визита	
	n	%	n	%
нормално	19	76,00	24	96,00
ниско	1	4,00	0	0
високо	5	20,00	1	4,00
общо	25	100,00	25	100,00

Налице е значително намаляване (с пет пъти) на честотата на повишеното серумно ниво на Ca при втората, отколкото при първата визита.

Разпределението на децата с вече поставена диагноза на Ц. според серумното ниво на P при първата и втората визита е посочено на табл. № 5.3.3.

Табл. № 5.3.3. Разпределение на децата с Ц. според нивото на P при първата и втората визита

ниво на P	първа визита		втора визита	
	n	%	n	%
нормално	51	94,44	52	96,30
ниско	3	5,56	2	3,70
общо	54	100,00	54	100,00

Наблюдава се много висок относителен дял на децата с нормално серумно ниво на Р при първата и особено - при втората визита.

При всички новодиагностицирани деца с Ц. се установяват нормални нива на Р както при първата, така и при втората визита.

Разпределението на децата с вече поставена диагноза на Ц. според серумното ниво на Mg при първата и втората визита е показано на табл. № 5.3.4.

Табл. № 5.3.4. Разпределение на децата с Ц. според нивото на Mg при първата и втората визита

ниво на Mg	първа визита		втора визита	
	n	%	n	%
нормално	53	98,15	54	100,00
ниско	1	1,85	0	0
общо	54	100,00	54	100,00

Относителният дял на децата с нормално серумно ниво на Mg е много висок при първата и е дори 100,00% - при втората визита.

Разпределението на новодиагностицираните деца с Ц. според серумното ниво на Mg при първата и втората визита е показано на табл. № 5.3.5.

Табл. № 5.3.5. Разпределение на децата с Ц. според нивото на Mg при първата и втората визита

ниво на Mg	първа визита		втора визита	
	n	%	n	%
нормално	23	92,00	25	100,00
високо	2	8,00	0	0
общо	25	100,00	25	100,00

Броят и относителният дял на децата с нормално серумно ниво на Mg са много високи при първата визита, като при втората всички деца са с нормални стойности на Mg.

Разпределението на децата в контролната група според нивата на Ca, P и Mg при първата визита е сравнено на табл. № 5.3.6.

Табл. № 5.3.6. Разпределение на контролите според нивата на Ca, P и Mg при първата визита

Елемент	нормално		Високо		Ниско		Общо	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ca	54	83,08	11	16,92	0	0	65	100,00
Mg	61	93,85	4	6,15	0	0	65	100,00
P	63	96,92	1	1,54	1	1,54	65	100,00

Разпределението на децата с вече поставена диагноза на Ц. според стойността на ALP при първата и втората визита е посочено на табл. № 5.3.7.

Табл. № 5.3.7. Разпределение на децата с Ц. според стойността на ALP при първата и втората визита

стойност на ALP	първа визита		втора визита	
	n	%	n	%
нормална	49	90,74	52	96,30
ниска	3	5,56	1	1,85
висока	2	3,70	1	1,85
общо	54	100,00	54	100,00

Установява се много висок относителен дял на децата с нормална стойност на ALP при първата и още по-висок - при втората визита.

Разпределението на новодиагностицираните деца с Ц. според стойността на ALP при първата и втората визита е демонстрирано на табл. № 5.3.8.

Табл. № 5.3.8. Разпределение на децата с Ц. според стойността на ALP при първата и втората визита

стойност на ALP	първа визита		втора визита	
	n	%	n	%
нормална	23	92,00	25	100,00
ниска	2	8,00	0	1,85
общо	25	100,00	25	100,00

Броят и относителният дял на децата с нормална стойност на ALP са много високи при първата визита, като при втората всички деца са с нормална стойност на ALP.

При всички деца в контролната група се установява нормална стойност на ALP.

Разпределението на децата с вече поставена диагноза на Ц. според нивата на vit. D при първата и втората визита може да се види на табл. № 5.3.9.

Табл. № 5.3.9. Разпределение на децата с Ц. според нивата на vit. D при първата и втората визита

ниво на vit. D	първа визита		втора визита	
	n	%	n	%
недостатъчно	20	37,04	30	55,56
ниско	33	61,11	22	40,74
достатъчно	1	1,85	2	3,70
общо	54	100,00	54	100,00

Ние установяваме категоричен дефицит на vit. D при нашите пациенти при първата и втората визита. Недостатъчността на vit. D дори е с 18,52% по-честа при втората, отколкото при първата визита въпреки приложеното лечение с vit. D и калциеви препарати и спазването на GFD от страна на децата в продължение на шест месеца.

Разпределението на новодиагностицираните деца с Ц. според нивата на vit. D при първата и втората визита е показано на табл. № 5.3.10.

Табл. № 5.3.10. Разпределение на децата с Ц. според нивата на vit. D при първата и втората визита

ниво на vit. D	първа визита		втора визита	
	n	%	n	%
недостатъчно	4	16,00	12	48,00
ниско	21	84,00	12	48,00
достатъчно	0	0	1	4,00
общо	25	100,00	25	100,00

Броят и относителният дял на децата с недостатъчно ниво на vit. D нарастват с три пъти при втората визита за сметка на значителното намаляване на броя и относителния дял на децата с ниско ниво на vit. D. Само едно дете е с достатъчно ниво на vit. D, и то при втората визита.

Разпределението на децата с вече поставена диагноза на Ц. според серумното ниво на РТН при първата и втората визита е представено на табл. № 5.3.11.

Табл. № 5.3.11. Разпределение на децата с Ц. според нивото на РТН при първата и втората визита

ниво на РТН	първа визита		втора визита	
	n	%	n	%
нормално	41	75,93	44	81,48
ниско	11	20,37	8	14,82
високо	2	3,70	2	3,70
общо	54	100,00	54	100,00

При втората визита се наблюдава леко увеличение на броя и относителния дял на децата с нормално серумно ниво на РТН за сметка на ниското му ниво.

Може да се направи обобщението, че при тези деца с Ц. липсват съществени динамични промени на показателите на калциево-форфорния метаболизъм.

Разпределението на новодиагностицираните деца с Ц. според серумното ниво на РТН при първата и втората визита може да се види на табл. № 5.3.12.

Заслужава да се отбележи нормализирането на серумното ниво на РТН при втората визита при всички деца както с ниски, така и с високи стойности на този показател.

Табл. № 5.3.12. Разпределение на децата с Ц. според нивото на РТН при първата и втората визита

ниво на РТН	първа визита		втора визита	
	n	%	n	%
нормално	17	68,00	25	100,00
ниско	4	16,00	0	0
високо	4	16,00	0	0
общо	25	100,00	25	100,00

Разпределението на децата с вече поставена диагноза на Ц. според серумното ниво на Fe при първата и втората визита е показано на табл. № 5.3.13.

Табл. № 5.3.13. Разпределение на децата с Ц. според нивото на Fe при първата и втората визита

ниво на Fe	първа визита		втора визита	
	n	%	n	%
нормално	51	94,44	46	85,18
ниско	3	5,56	8	14,82
общо	54	100,00	54	100,00

При втората визита се наблюдава леко увеличение на броя и относителния дял на децата с ниско серумно ниво на Fe за сметка на нормалното му ниво.

По този повод се изследваха и концентрациите на хемоглобина за оценка на евентуалния анемичен синдром при децата с Ц.

Разпределението на новодиагностицираните деца с Ц. според серумното ниво на Fe при първата и втората визита е посочено на табл. № 5.3.14.

Табл. № 5.3.14. Разпределение на децата с Ц. според нивото на Fe при първата и втората визита

ниво на Fe	първа визита		втора визита	
	n	%	n	%
нормално	16	64,00	22	88,00
ниско	9	36,00	3	12,00
общо	25	100,00	25	100,00

При втората визита се наблюдава намаление с три пъти на броя и относителния дял на децата с ниско серумно ниво на Fe.

Разпределението на децата с вече поставена диагноза на Ц. според концентрацията на хемоглобина при първата и втората визита е сравнено на табл. № 5.3.15.

Табл. № 5.3.15. Разпределение на децата с Ц. според концентрацията на хемоглобина при първата и втората визита

ниво на хемоглобина	първа визита		втора визита	
	n	%	n	%
нормално	35	64,81	49	90,74
ниско	19	35,19	5	9,26
общо	54	100,00	54	100,00

При втората визита се наблюдава значително увеличение на броя и относителния дял на децата с нормална концентрация на хемоглобина за сметка на ниската му концентрация. Нито едно дете не е подложено на хемотрансфузия или лечение с железен препарат. Спазването на GFD от страна на децата в продължение на шест месеца повлиява благоприятно малабсорбционния синдром и подобрява тези показатели.

Разпределението на новодиагностицираните деца с Ц. според концентрацията на хемоглобина при първата и втората визита е съпоставено на табл. № 5.3.16.

Табл. № 5.3.16. Разпределение на децата с Ц. според концентрацията на хемоглобина при първата и втората визита

ниво на хемоглобина	първа визита		втора визита	
	n	%	N	%
нормално	18	72,00	21	84,00
ниско	7	28,00	4	16,00
общо	25	100,00	25	100,00

При втората визита се наблюдава леко увеличение на броя и относителния дял на децата с нормална концентрацията на хемоглобина за сметка на ниската му концентрация.

5.4. Динамика на диагностичната стойност на лабораторните и инструментални изследвания за КВ

Ние анализирахме динамиката на редица корелационни зависимости между резултатите от изследванията на конкретните показатели, от една страна, и КВ на децата с Ц., от друга страна.

На табл. № 5.4.1 и на табл. № 5.4.2 се виждат резултатите от непараметричния корелационен анализ между КВ и нивата на Са при децата с Ц. при първата и втората визита.

Табл. № 5.4.1. Корелационен анализ между КВ и нивото на Са при първата визита

КВ	ниво на Са						Общо	
	нормално		ниско		високо			
	п	%	п	%	п	%	п	%
отговаря на календарната	35	62,50	2	3,57	19	33,93	56	70,89
изостава от календарната	16	69,57	0	0	7	30,43	23	29,11
общо	51	64,56	2	2,53	26	32,91	79	100,00

Липсва статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,112; $p=0,604$).

Табл. № 5.4.2. Корелационен анализ между КВ и нивото на Са при втората визита

КВ	ниво на Са				Общо	
	нормално		Високо			
	п	%	п	%	п	%
отговаря на календарната	64	91,43	6	8,57	70	88,61
изостава от календарната	7	77,78	2	22,22	9	11,39
общо	71	89,87	8	10,13	79	100,00

Не се установява статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,142; $p=0,201$).

На табл. № 5.4.3 и на табл. № 5.4.4 са показани резултатите от непараметричния корелационен анализ между КВ и нивата на Mg при децата с Ц. при първата и втората визита.

Табл. № 5.4.3. Корелационен анализ между КВ и нивото на Mg при първата визита

КВ	ниво на Mg						Общо	
	нормално		ниско		високо			
	п	%	п	%	п	%	п	%
отговаря на календарната	55	98,21	1	1,79	0	0	56	70,89
изостава от календарната	21	91,30	0	0	2	8,70	23	29,11
общо	76	96,20	1	1,27	2	2,53	79	100,00

Липсва статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,252; $p=0,069$).

Табл. № 5.4.4. Корелационен анализ между КВ и нивото на Mg при втората визита

КВ	нормално ниво на Mg	
	n	%
отговаря на календарната	70	88,61
изостава от календарната	9	11,39
общо	79	100,00

Нормално ниво на Mg се установява при всички деца с Ц. при втората визита.

Резултатите от непараметричния корелационен анализ между КВ и нивата на P при децата с Ц. при първата и втората визита са представени на табл. № 5.4.5 и на табл. № 5.4.6.

Табл. № 5.4.5. Корелационен анализ между КВ и нивото на P при първата визита

КВ	ниво на P				Общо	
	нормално		Ниско			
	n	%	n	%	n	%
отговаря на календарната	53	94,64	3	5,36	56	70,89
изостава от календарната	23	100,00	0	0	23	29,11
общо	76	96,20	3	3,80	79	100,00

Между двата показателя не се установява статистически достоверна връзка (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,126; $p=0,258$).

Табл. № 5.4.6. Корелационен анализ между КВ и нивото на P при втората визита

КВ	ниво на P				Общо	
	Нормално		Ниско			
	n	%	n	%	n	%
отговаря на календарната	68	97,14	2	2,86	70	88,61
изостава от календарната	9	100,00	0	0	9	11,39
общо	77	97,47	2	2,53	79	100,00

Не се установява статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,058; $p=0,608$).

Резултатите от непараметричния корелационен анализ между КВ и стойността на ALP при децата с Ц. при първата и втората визита са посочени на табл. № 5.4.7 и на табл. № 5.4.8.

Табл. № 5.4.7. Корелационен анализ между КВ и стойността на ALP при първата визита

КВ	стойност на ALP						Общо	
	нормална		ниска		висока		n	%
	n	%	n	%	n	%		
отговаря на календарната	50	89,29	4	7,14	2	3,57	56	70,89
изостава от календарната	22	95,65	1	4,35	0	0	23	29,11
общо	72	91,14	5	6,33	2	2,53	79	100,00

Липсва статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,117; $p=0,578$).

Табл. № 5.4.8. Корелационен анализ между КВ и стойността на ALP при втората визита

КВ	стойност на ALP						Общо	
	нормална		ниска		висока		n	%
	n	%	n	%	N	%		
отговаря на календарната	68	97,14	1	1,43	1	1,43	70	88,61
изостава от календарната	9	100,00	0	0	0	0	9	11,39
общо	77	97,46	1	1,27	1	1,27	79	100,00

Резултатите от непараметричния корелационен анализ между КВ и нивата на vit. D при децата с Ц. при първата и втората визита са посочени на табл. № 5.4.9 и на табл. № 5.4.10.

Табл. № 5.1.9. Корелационен анализ между КВ и нивата на vit. D при първата визита

КВ	ниво на vit. D						Общо	
	недостатъчно		ниско		достатъчно		n	%
	n	%	N	%	n	%		
отговаря на календарната	20	35,71	35	62,50	1	1,79	56	70,89
изостава от календарната	4	17,39	19	82,61	0	0	23	29,11
общо	24	30,38	54	68,35	1	1,27	79	100,00

Между двата показателя липсва статистически значима връзка (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,197; $p=0,204$).

Табл. № 5.1.10. Корелационен анализ между КВ и нивата на vit. D при втората визита

КВ	ниво на vit. D						Общо	
	недостатъчно		ниско		достатъчно			
	n	%	N	%	n	%	n	%
отговаря на календарната	37	52,86	30	42,86	3	4,28	70	88,61
изостава от календарната	5	55,56	4	44,44	0	0	9	11,39
общо	42	53,16	34	43,04	3	3,80	79	100,00

Ние не установяваме статистическа достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,071; $p=0,818$).

На табл. № 5.4.11 и на табл. № 5.4.12 са показани резултатите от непараметричния корелационен анализ между КВ и нивата на РТН при децата с Ц. при първата и втората визита.

Табл. № 5.4.11. Корелационен анализ между КВ и нивото на РТН при първата визита

КВ	ниво на РТН						Общо	
	нормално		ниско		високо			
	n	%	n	%	n	%	n	%
отговаря на календарната	42	75,00	12	21,43	2	3,57	56	70,89
изостава от календарната	16	69,57	3	13,04	4	17,39	23	29,11
общо	58	73,42	15	18,99	6	7,59	79	100,00

Липсва статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,239; $p=0,092$).

Табл. № 5.4.12. Корелационен анализ между КВ и нивото на РТН при втората визита

КВ	ниво на РТН						Общо	
	нормално		ниско		високо			
	n	%	n	%	n	%	n	%
отговаря на календарната	61	87,14	8	11,43	1	1,43	70	88,61
изостава от календарната	8	88,89	0	0	1	11,11	9	11,39
общо	69	87,34	8	10,13	2	2,53	79	100,00

Ние не установяваме статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,219; $p=0,136$).

Ние проучихме динамиката на редица корелационни зависимости между резултатите от изследванията на тези шест конкретни показателя, от една страна, и DEXA на децата с Ц., от друга страна.

На табл. № 5.4.13 и на табл. № 5.4.14 са сравнени резултатите от непараметричния корелационен анализ между DEXA и нивата на Са при децата с Ц. при първата и втората визита.

Табл. № 5.1.13. Корелационен анализ между DEXA и нивата на Са при първата визита

DEXA	ниво на Са				общо	
	нормално		високо			
	п	%	п	%	п	%
нормална находка	12	63,16	7	36,84	19	76,00
остеопения	5	83,33	1	16,67	6	24,00
общо	17	68,00	8	32,00	25	100,00

При първата визита липсва статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,151; $p=0,763$).

При втората визита също не се открива статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,115; $p=0,586$).

Табл. № 5.1.14. Корелационен анализ между DEXA и нивата на Са при втората визита

DEXA	ниво на Са				общо	
	Нормално		високо			
	п	%	п	%	п	%
нормална находка	20	95,24	1	4,76	21	95,45
остеопения	1	100,00	0	0	1	4,55
общо	21	95,45	1	4,55	22	100,00

Резултатите от непараметричния корелационен анализ между DEXA и нивата на Mg при децата с Ц. при първата визита са съпоставени на табл. № 5.4.15.

Липсва статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,134; $p=0,837$).

Табл. № 5.4.15. Корелационен анализ между DEXA и нивото на Mg при първата визита

DEXA	нормално ниво на Mg	
	n	%
нормална находка	19	76,00
остеопения	6	24,00
общо	25	100,00

При всички деца, вкл. и при тези с остеопения, се касае за нормално ниво на Mg.

На табл. № 5.4.16 и на табл. № 5.4.17 се виждат резултатите от непараметричния корелационен анализ между DEXA и нивата на P при децата с Ц. при първата и втората визита.

Табл. № 5.4.16. Корелационен анализ между DEXA и нивото на P при първата визита

DEXA	ниво на P				Общо	
	Нормално		Ниско			
	n	%	n	%	n	%
нормална находка	18	94,74	1	5,26	19	76,00
остеопения	4	66,67	2	33,33	6	24,00
общо	22	88,00	3	12,00	25	100,00

Между двата показателя се доказва умерена положителна статистически значима корелационна зависимост (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,416; $p < 0,0001$).

Табл. № 5.4.17. Корелационен анализ между DEXA и нивото на P при втората визита

DEXA	ниво на P				Общо	
	Нормално		Ниско			
	n	%	n	%	n	%
нормална находка	19	90,48	2	9,52	21	95,45
остеопения	1	100,00	0	0	1	4,55
общо	20	90,91	2	9,09	22	100,00

Не се установява статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,259; $p = 0,059$).

Резултатите от непараметричния корелационен анализ между DEXA и стойността на ALP при децата с Ц. при първата и втората визита са посочени на табл. № 5.4.18 и на табл. № 5.4.19.

Липсва статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,155; $p=0,748$).

Табл. № 5.4.18. Корелационен анализ между DEXA и стойността на ALP при първата визита

DEXA	стойност на ALP						Общо	
	нормална		ниска		висока			
	n	%	N	%	N	%	n	%
нормална находка	16	84,21	2	10,53	1	5,26	19	76,00
остеопения	6	100,00	0	0	0	0	6	24,00
общо	22	88,00	2	8,00	1	4,00	25	100,00

Табл. № 5.4.19. Корелационен анализ между DEXA и стойността на ALP при втората визита

DEXA	стойност на ALP				Общо	
	Нормална		Ниска			
	n	%	n	%	n	%
нормална находка	20	95,24	1	4,76	21	95,45
остеопения	1	100,00	0	0	1	4,55
общо	21	95,45	1	4,55	22	100,00

Не се доказва статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,196; $p=0,531$).

Резултатите от непараметричния корелационен анализ между DEXA и нивата на vit. D при децата с Ц. при първата и втората визита може да се видят на табл. № 5.4.20 и на табл. № 5.4.21.

Табл. № 5.1.20. Корелационен анализ между DEXA и нивата на vit. D при първата визита

DEXA	ниво на vit. D				общо	
	Недостатъчно		ниско			
	n	%	n	%	n	%
нормална находка	6	31,58	13	68,42	19	76,00
остеопения	1	16,67	5	83,33	6	24,00
общо	7	28,00	18	72,00	25	100,00

Не се наблюдава статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,116; $p=0,897$).

Табл. № 5.1.21. Корелационен анализ между DEXA и нивата на vit. D при втората визита

DEXA	ниво на vit. D				общо	
	Недостатъчно		ниско			
	n	%	n	%	n	%
нормална находка	12	57,14	9	42,86	21	95,45
остеопения	1	100,00	0	0	1	4,55
общо	13	59,09	9	40,91	22	100,00

Ние не откриване статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,162; $p=0,712$).

На табл. № 5.4.22 и на табл. № 5.4.23 са показани резултатите от непараметричния корелационен анализ между DEXA и нивата на PTH при децата с Ц. при първата и втората визита.

Табл. № 5.4.22. Корелационен анализ между DEXA и нивото на PTH при първата визита

DEXA	ниво на PTH						Общо	
	нормално		ниско		високо			
	n	%	n	%	n	%	n	%
нормална находка	13	68,42	4	21,05	2	10,53	19	76,00
остеопения	5	83,33	0	0	1	16,67	6	24,00
общо	18	72,00	4	16,00	3	12,00	25	100,00

Не се доказва статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,177; $p=0,637$).

Табл. № 5.4.23. Корелационен анализ между DEXA и нивото на PTH при втората визита

DEXA	ниво на PTH				общо	
	Нормално		ниско			
	n	%	n	%	n	%
нормална находка	20	95,24	1	4,76	21	95,45
остеопения	1	100,00	0	0	1	4,55
общо	21	95,45	1	4,55	22	100,00

Ние не установяваме статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,156; $p=0,742$).

Зависимостта между нивата на vit. D, от една страна, и тези на Са, от друга страна, при децата с Ц. при първата и втората визита е представена на табл. № 5.4.24 и табл. № 5.4.25.

Табл. № 5.4.24. Корелационен анализ между нивата на vit. D и на Са при децата с Ц. при първата визита

ниво на vit. D	ниво на Са						Общо	
	нормално		Ниско		Високо			
	п	%	п	%	п	%	п	%
недостатъчно	16	66,67	1	4,16	7	29,17	24	30,38
ниско	35	64,82	1	1,85	18	33,33	54	68,35
достатъчно	0	0	0	0	1	100,00	1	1,27
общо	51	64,56	2	2,53	26	32,91	79	100,00

Не се установява статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,176; $p=0,642$).

Табл. № 5.4.25. Корелационен анализ между нивата на vit. D и на Са при децата с Ц. при втората визита

ниво на vit. D	ниво на Са				общо	
	нормално		високо			
	п	%	N	%	п	%
недостатъчно	38	90,48	4	9,52	42	53,16
ниско	30	88,24	4	11,76	34	43,04
достатъчно	3	100,00	0	0	3	3,80
общо	71	89,87	8	10,13	79	100,00

Липсва статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,076; $p=0,797$).

Зависимостта между нивата на vit. D, от една страна, и тези на Р, от друга страна, при децата с Ц. при първата и втората визита е представена на табл. № 5.4.26 и табл. № 5.4.27.

Ние не откриване статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,134; $p=0,486$).

Табл. № 5.4.26. Корелационен анализ между нивата на vit. D и на P при децата с Ц. при първата визита

ниво на vit. D	ниво на P				общо	
	нормално		ниско			
	п	%	N	%	п	%
недостатъчно	24	100,00	0	0	24	30,38
ниско	51	94,44	3	5,56	54	68,35
достатъчно	1	100,00	0	0	1	1,27
общо	76	96,20	3	3,80	79	100,00

Табл. № 5.4.27. Корелационен анализ между нивата на vit. D и на P при децата с Ц. при втората визита

ниво на vit. D	ниво на P				общо	
	нормално		ниско			
	п	%	N	%	п	%
недостатъчно	41	97,62	1	2,38	42	53,16
ниско	33	97,06	1	2,94	34	43,04
достатъчно	3	100,00	0	0	3	3,80
общо	77	97,47	2	2,53	79	100,00

Ние не доказваме статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,036; $p=0,949$).

Зависимостта между нивата на vit. D, от една страна, и стойността на ALP, от друга страна, при децата с Ц. при първата и втората визита е демонстрирана на табл. № 5.4.28 и табл. № 5.4.29.

Табл. № 5.4.28. Корелационен анализ между нивата на vit. D и стойността на ALP при първата визита

ниво на vit. D	стойност на ALP						Общо	
	нормална		ниска		висока			
	п	%	N	%	п	%	п	%
недостатъчно	22	91,66	1	4,17	1	4,17	24	30,38
ниско	50	92,59	3	5,56	1	1,85	54	68,35
достатъчно	0	0	1	100,00	0	0	1	1,27
общо	72	91,14	5	6,33	2	2,53	79	100,00

Между двата показателя се установява умерена положителна статистически достоверна корелационна зависимост (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,404; $p=0,004$).

При втората визита липсва статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,165; $p=0,698$).

Табл. № 5.4.29. Корелационен анализ между нивата на vit. D и стойността на ALP при втората визита

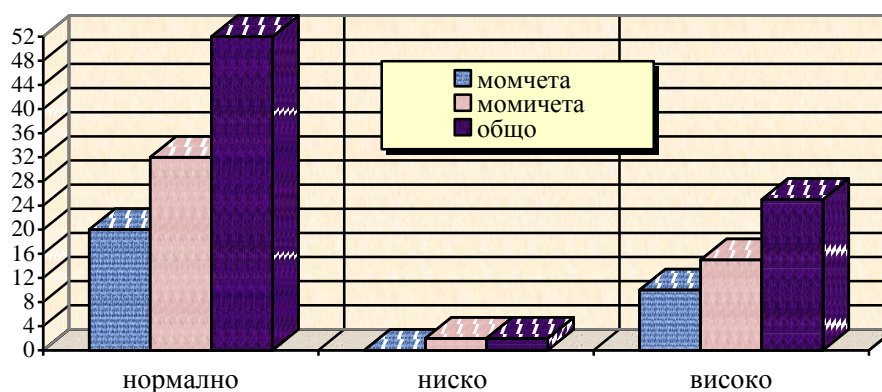
ниво на vit. D	стойност на ALP						Общо	
	нормална		ниска		висока			
	n	%	N	%	n	%	n	%
недостатъчно	41	97,62	1	2,38	0	0	42	53,16
ниско	33	97,06	0	0	1	2,94	34	43,04
достатъчно	3	100,00	0	0	0	0	3	3,80
общо	77	97,47	1	1,27	1	1,27	79	100,00

5.5. Диагностична стойност на показателите за костно здраве в зависимост от пола и възрастта

5.5.1. Диагностична стойност на показателите за костно здраве в зависимост от пола

Ние съпоставихме резултатите от изследванията на показателите за костно здраве при момчетата и момчетата с вече поставена диагноза на Ц.

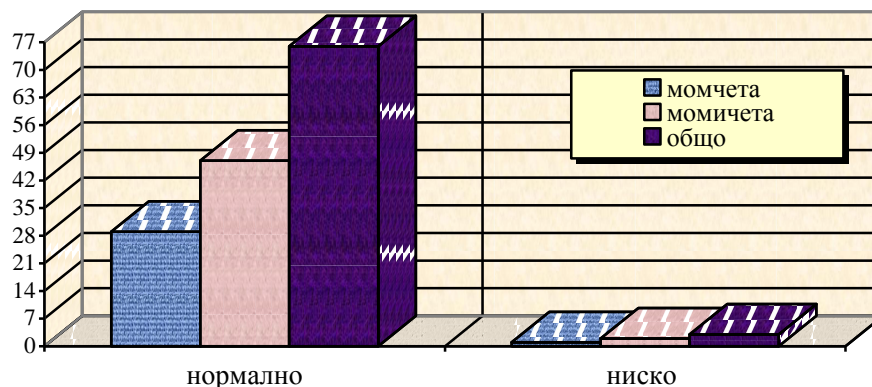
На фиг. № 5.5.1.1 се вижда разпределението на броя на момчетата и момчетата с нормално, ниско и високо ниво на Са.



Фиг. № 5.5.1.1. Разпределение на децата с Ц. според нивото на Са

Резултатите от корелационния анализ не показват статистически достоверна връзка между нивата на Са и пола на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,134; $p=0,486$).

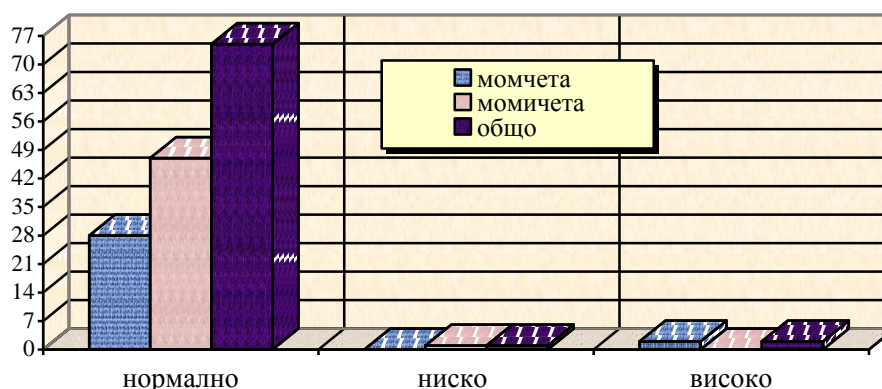
На фиг. № 5.5.1.2 е демонстрирано разпределението на броя на момчетата и момчетата с нормално и ниско ниво на Р.



Фиг. № 5.5.1.2. Разпределение на децата с Ц. според нивото на P

Корелационният анализ не открива статистически значима връзка между нивата на P и пола на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,019; $p=0,866$).

На фиг. № 5.5.1.3 е илюстрирано разпределението на броя на момчетата и момичетата с нормално, ниско и високо ниво на Mg.

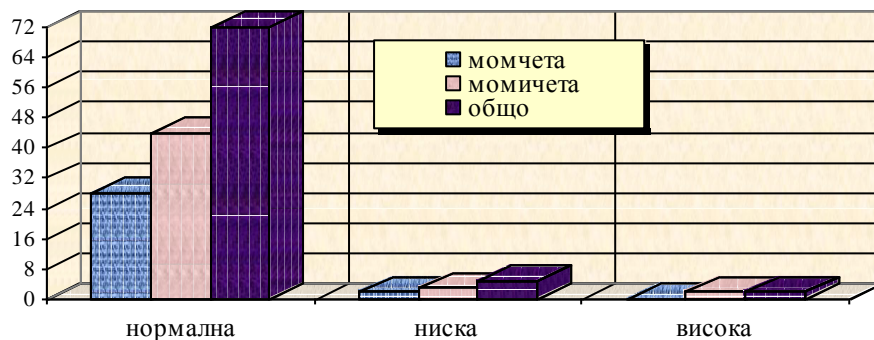


Фиг. № 5.5.1.3. Разпределение на децата с Ц. според нивото на Mg

Резултатите от корелационния анализ не доказват статистически значима връзка между нивата на Mg и пола на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,217; $p=0,141$).

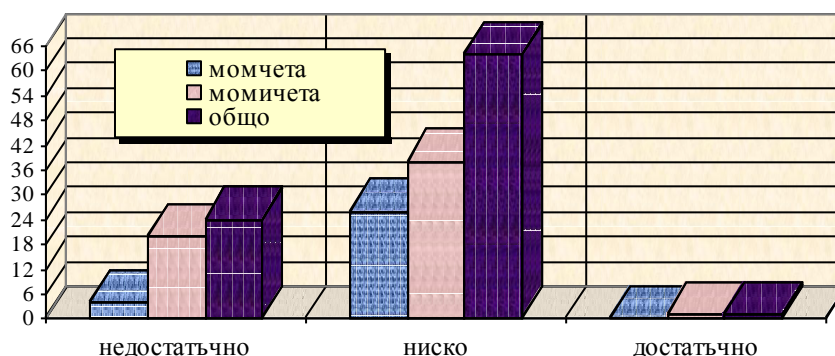
На фиг. № 5.5.1.4 е представено разпределението на броя на момчетата и момичетата с нормална, ниска и висока стойност на ALP.

Корелационният анализ не открива статистически значима връзка между стойността на ALP и пола на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,125; $p=0,533$).



Фиг. № 5.5.1.4. Разпределение на децата с Ц. според стойността на ALP

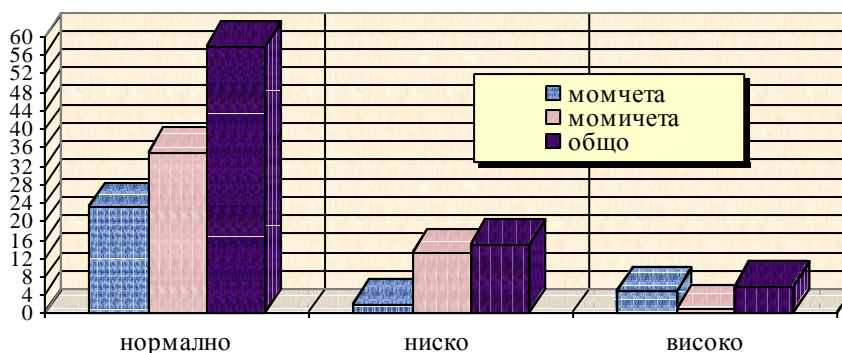
На фиг. № 5.5.1.5 е показано разпределението на броя на момчетата и момичетата с недостатъчно, ниско и достатъчно ниво на vit. D.



Фиг. № 5.5.1.5. Разпределение на децата с Ц. според нивото на vit. D

Между двата показателя е налице слаба положителна статистически значима корелационна зависимост (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,296; $p=0,022$).

На фиг. № 5.5.1.6 може да се види разпределението на броя на момчетата и момичетата с нормално, ниско и високо ниво на PTH.

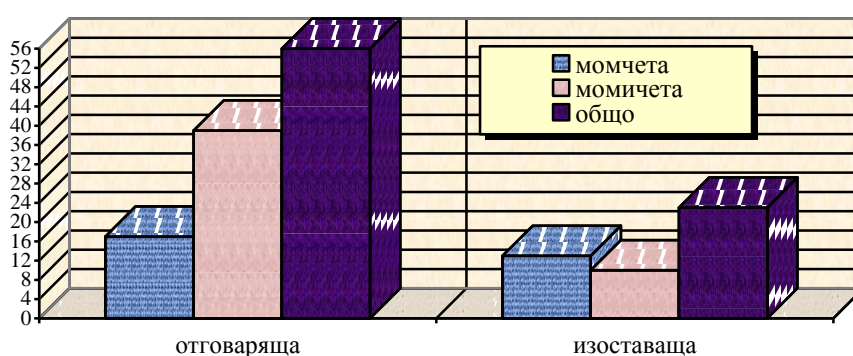


Фиг. № 5.5.1.6. Разпределение на децата с Ц. според нивото на PTH

Резултатите от корелационния анализ свидетелстват за умерена положителна статистически значима връзка между нивата на РТН и пола на болните с Ц (коефициент на конвергенция от 0,323; $p=0,010$).

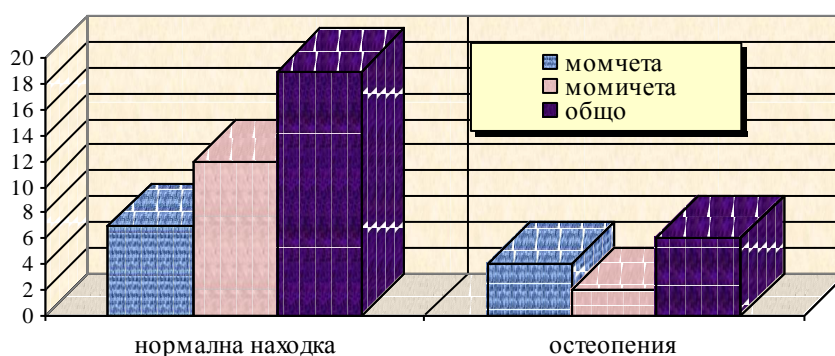
На фиг. № 5.5.1.7 е посочено разпределението на броя на момчетата и момичетата според това, дали КВ е отговаряща или изоставаща спрямо календарната.

Вижда се, че между пола на пациентите с Ц. и тяхната КВ съществува слаба положителна статистически значима корелационна зависимост (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,238; $p=0,029$).



Фиг. № 5.5.1.7. Разпределение на децата с Ц. според КВ

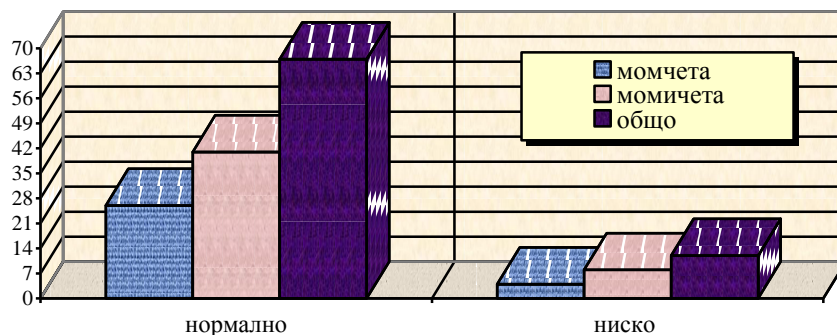
На фиг. № 5.5.1.8 е демонстрирано разпределението на броя на момчетата и момичетата според наличието на остеопенията, диагностицирана посредством DEXA.



Фиг. № 5.5.1.8. Разпределение на децата с Ц. според находката от DEXA

Резултатите от корелационния анализ не показват статистически значима връзка между наличието на остеопения и пола на болните с Ц (коефициент на конвергенция от 0,168; $p=0,319$).

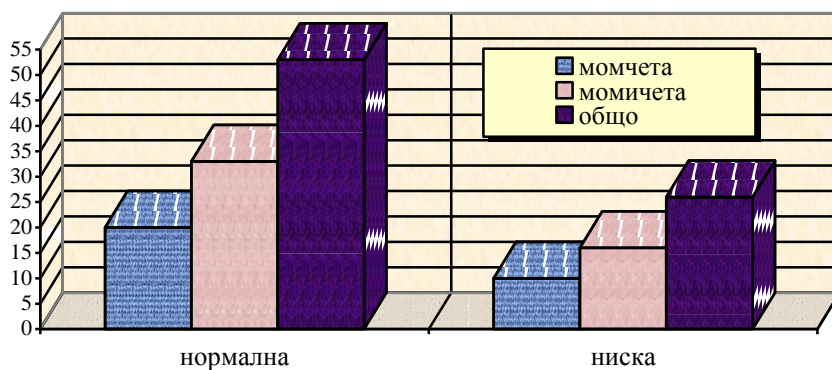
На фиг. № 5.5.1.9 е показано разпределението на броя на момчетата и момичетата с нормално и ниско ниво на Fe.



Фиг. № 5.5.1.9. Разпределение на децата с Ц. според нивото на Fe

Корелационният анализ не открива статистически значима връзка между нивата на Fe и пола на болните с Ц (коефициент на конвергенция от 0,040; $p=0,719$).

На фиг. № 5.5.1.10 е посочено разпределението на броя на момчетата и момичетата с нормална и ниска концентрация на хемоглобина.



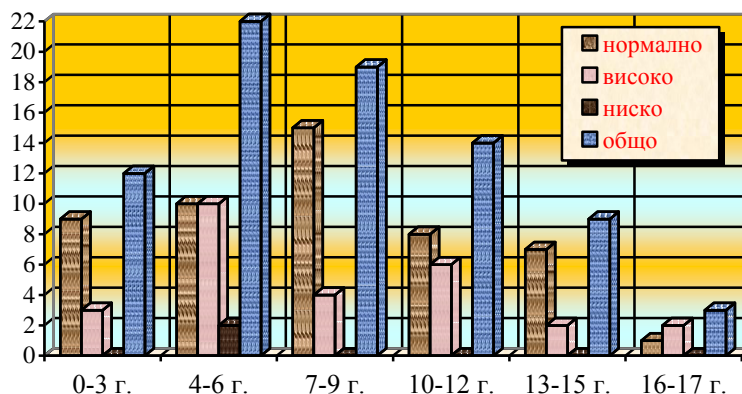
Фиг. № 5.5.1.10. Разпределение на децата с Ц. според концентрацията на хемоглобина

Корелационният анализ не показва статистически значима връзка между концентрацията на хемоглобина и пола на болните с Ц (коефициент на конвергенция от 0,007; $p=0,950$).

5.5.2. Диагностична стойност на показателите за костно здраве в зависимост от възрастта

Ние сравнихме резултатите от изследванията на показателите за костно здраве при децата с вече поставена диагноза на Ц според възрастта им.

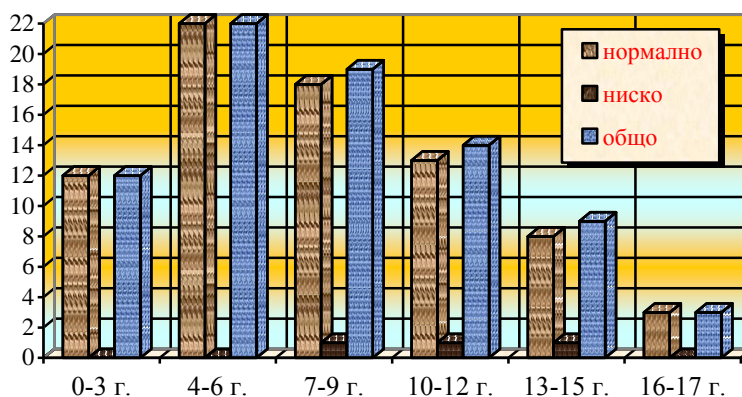
Разпределението на децата с нормално, ниско и високо ниво на Са според тяхната възрастова група може да се види на фиг. № 5.5.2.1.



Фиг. № 5.5.2.1. Разпределение на децата според нивото на Са по възрастови групи

Резултатите от корелационния анализ не показват статистически достоверна връзка между нивата на Са и възрастта на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,340; $p=0,243$).

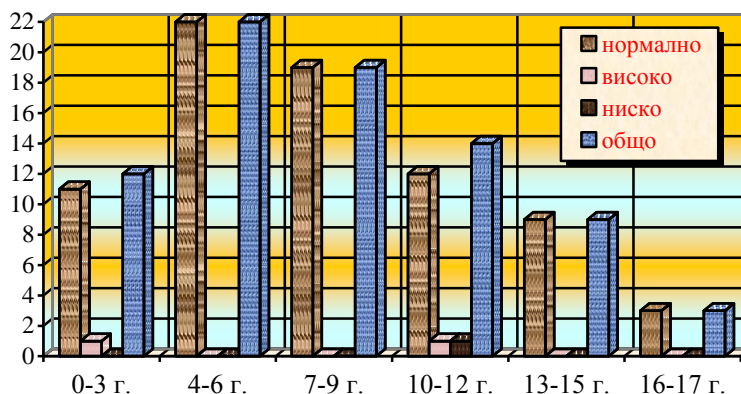
Разпределението на децата с нормално и ниско ниво на Р според тяхната възрастова група може да се види на фиг. № 5.5.2.2.



Фиг. № 5.5.2.2. Разпределение на децата според нивото на Р по възрастови групи

Резултатите от корелационния анализ не доказват статистически значима връзка между нивата на Р и възрастта на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,196; $p=0,534$).

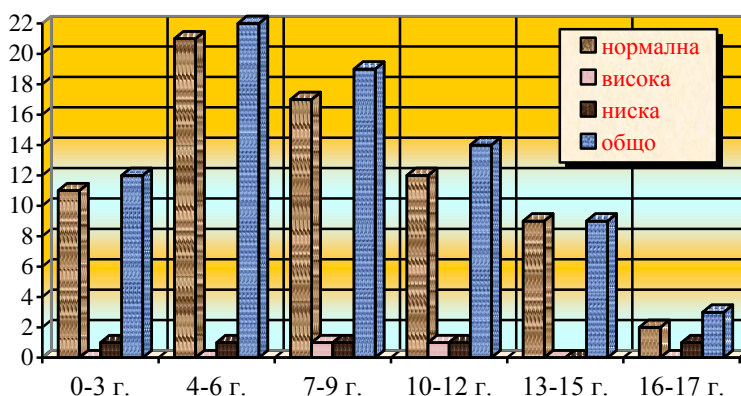
Разпределението на децата с нормално, ниско и високо ниво на Mg според тяхната възрастова група се вижда на фиг. № 5.5.2.3.



Фиг. № 5.5.2.3. Разпределение на децата според нивото на Mg по възрастови групи

Резултатите от корелационния анализ не показват статистически достоверна връзка между нивата на Mg и възрастта на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,216; $p=0,869$).

На фиг. № 5.5.2.4 е представено разпределението на децата с нормална, ниска и висока стойност на ALP според тяхната възрастова група.

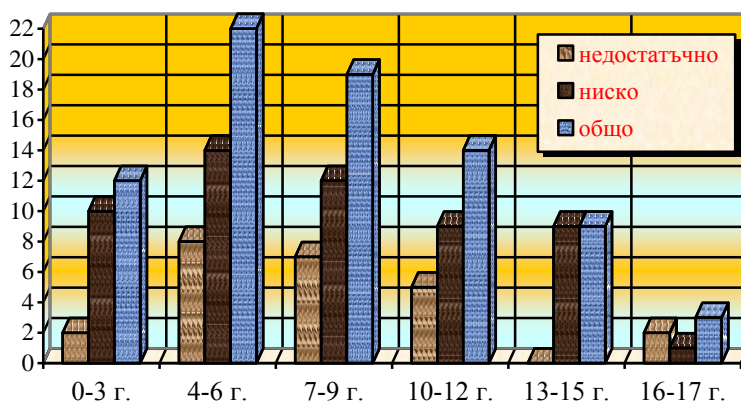


Фиг. № 5.5.2.4. Разпределение на децата според стойността на ALP по възрастови групи

Корелационният анализ не показва статистически достоверна връзка между стойността на ALP и възрастта на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,335; $p=0,267$).

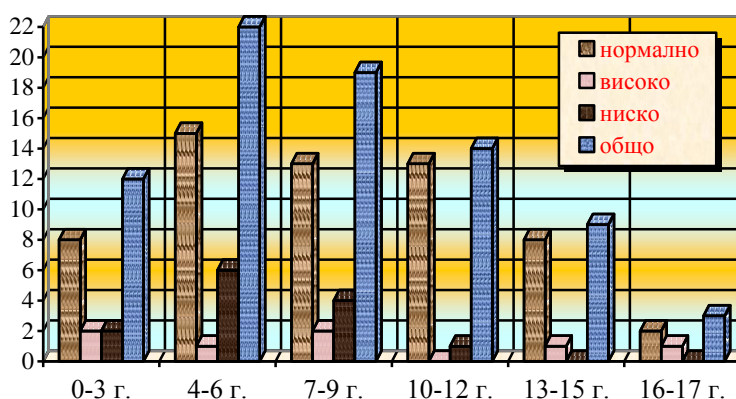
На фиг. № 5.5.2.5 е демонстрирано разпределението на децата с недостатъчно и ниско ниво на vit. D.

Корелационният анализ не свидетелства за статистически значима връзка между нивата на vit. D и възрастта на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,329; $p=0,296$).



Фиг. № 5.5.2.5. Разпределение на децата според нивото на vit. D по възрастови групи

Разпределението на децата с нормално, ниско и високо ниво на РТН според тяхната възрастова група може да се види на фиг. № 5.5.2.6.

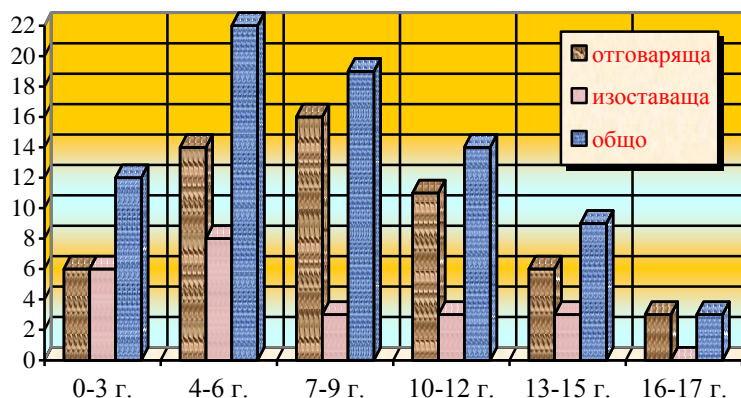


Фиг. № 5.5.2.6. Разпределение на децата според нивото на РТН по възрастови групи

Корелационният анализ не доказва статистически достоверна връзка между нивата на РТН и възрастта на болните с Ц (коефициент на конвергенция от 0,324; $p=0,318$).

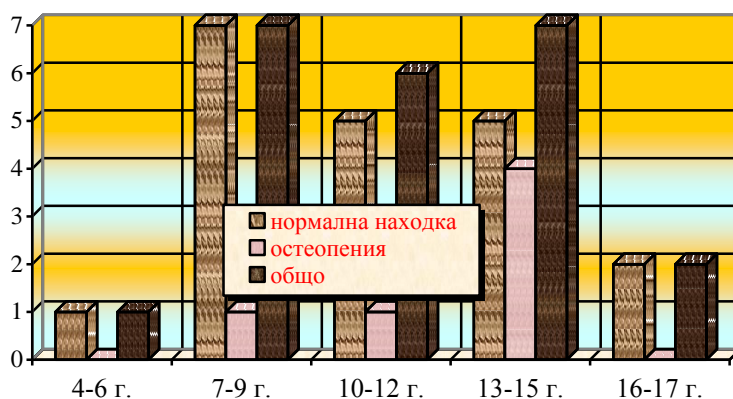
Разпределението на децата според това, дали КВ е отговаряща или изоставаща спрямо календарната и според тяхната възрастова група е илюстрирано на фиг. № 5.5.2.7.

Според резултатите от корелационния анализ не съществува статистически значима връзка между съответствието между КВ и календарната възраст, от една страна, и настоящата възраст на болните с Ц., от друга страна (коефициент на конвергенция от 0,269; $p=0,187$).



Фиг. № 5.5.2.7. Разпределение на децата според KB и по възрастови групи

На фиг. № 5.5.2.8 е представено разпределението на децата според наличието на остеопенията, диагностицирана посредством DEXA, и според тяхната възрастова група.

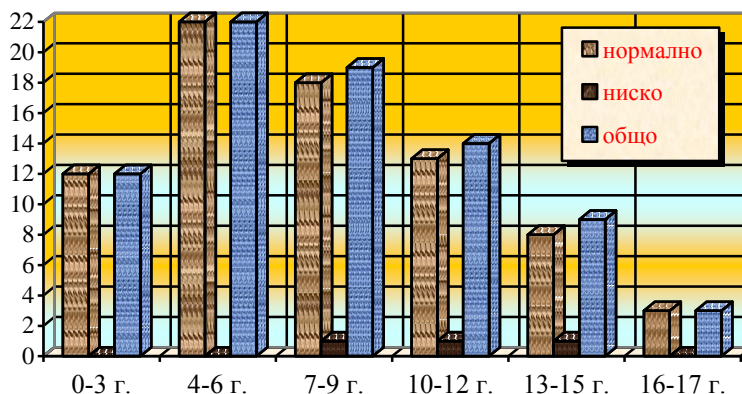


Фиг. № 5.5.2.8. Разпределение на децата според находката от DEXA и по възрастови групи

Между двата показателя се наблюдава силна положителна статистически значима корелационна зависимост (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,609; $p < 0,0001$).

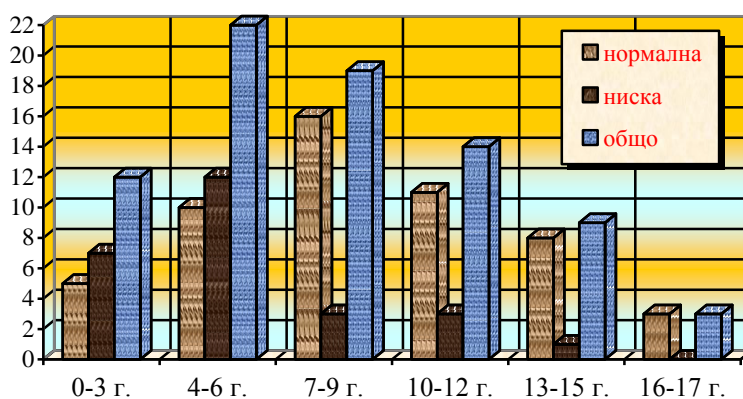
Разпределението на децата с нормално и ниско ниво на Fe според тяхната възрастова група се вижда на фиг. № 5.5.2.9.

Резултатите от корелационния анализ не показват статистически значима връзка между нивата на Fe и възрастта на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,241; $p = 0,300$).



Фиг. № 5.5.2.9. Разпределение на децата според нивото на Fe по възрастови групи

На фиг. № 5.5.2.10 е посочено разпределението на децата с нормална и ниска концентрация на хемоглобина според тяхната възрастова група.



Фиг. № 5.5.2.10. Разпределение на децата според концентрацията на хемоглобина по възрастови групи

Ние установяваме умерена положителна статистически значима корелационна зависимост между тези два показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,396; $p=0,005$).

5.6. Диагностична стойност на новите костни маркери ОС и ОРГ при децата с Ц - първоначални резултати

Ние изследвахме серумните нива на два нови костни маркера - ОС и ОРГ - при пациентите с Ц. при първата и втората визита и при контролните деца.

Разпределението на децата с вече поставена диагноза на Ц. според серумното ниво на ОС при първата и втората визита е посочено на табл. № 5.6.1.

Табл. № 5.6.1. Разпределение на децата с Ц. според нивото на ОС при първата и втората визита

ниво на ОС	първа визита		втора визита	
	n	%	n	%
нормално	44	81,48	47	87,04
ниско	10	18,52	7	12,96
общо	54	100,00	54	100,00

Разпределението на новодиагностицираните деца с Ц. според серумното ниво на ОС при първата и втората визита е посочено на табл. № 5.6.2.

Табл. № 5.6.2. Разпределение на децата с Ц. според нивото на ОС при първата и втората визита

ниво на ОС	първа визита		втора визита	
	n	%	n	%
нормално	18	72,008	21	84,00
ниско	7	28,00	4	16,00
общо	25	100,00	25	100,00

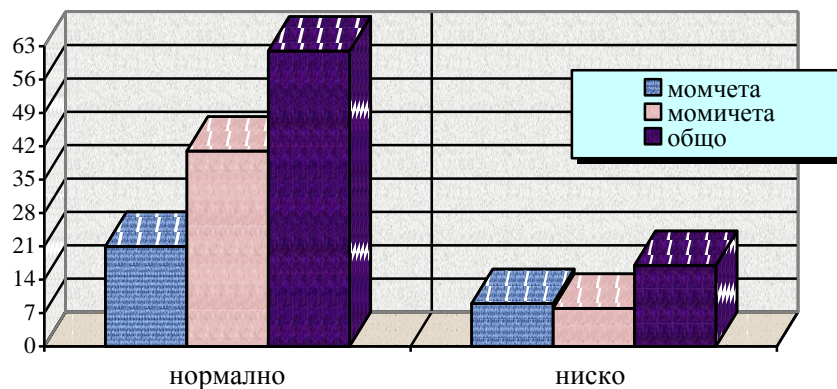
Разпределението на децата в контролната група според нивата на ОС се вижда на табл. № 5.6.3.

Табл. № 5.6.3. Разпределение на контролите според нивата на ОС

ниво на ОС	n	%
нормално	49	75,38
високо	16	24,62
общо	65	100,00

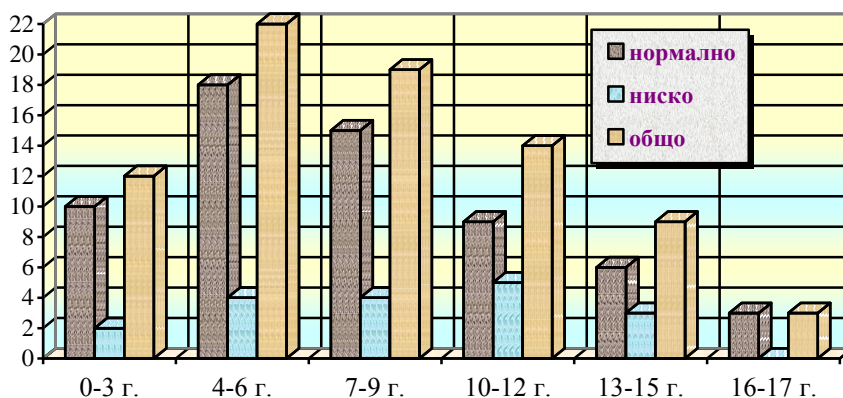
На фиг. № 5.6.1. е демонстрирано разпределението на броя на момчетата и момичетата с нормално и ниско ниво на ОС.

Корелационният анализ не открива статистически значима връзка между нивото на ОС и пола на пациентите с Ц (коэффициент на конвергенция от 0,159; $p=0,151$).



Фиг. № 5.6.1. Разпределение на децата с Ц. според нивото на ОС

Разпределението на децата с нормално и ниско ниво на ОС според тяхната възрастова група може да се види на фиг. № 5.6.2.



Фиг. № 5.6.2. Разпределение на децата според нивото на ОС по възрастови групи

Резултатите от корелационния анализ не показват статистически достоверна връзка между нивата на ОС и възрастта на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,184; $p=0,598$).

Ние анализирахме зависимостите между резултатите от изследването на ОС, от една страна, и това на КВ, DEXA и vit. D, от друга страна, сред пациентите с Ц. при първата и при втората визита.

Зависимостта между данните от изследването на ОС, от една страна, и КВ, от друга страна, при първата и при втората визита е показана на табл. № 5.6.3 и табл. № 5.6.4.

Табл. № 5.6.3. Корелационен анализ между КВ и ОС при децата с Ц.
при първата визита

КВ	ниво на ОС					
	нормално		ниско		общо	
	п	%	п	%	п	%
отговаря на календарната	46	82,14	10	17,86	56	70,89
изостава от календарната	16	69,57	7	30,43	23	29,11
общо	62	78,48	17	21,52	79	100,00

Липсва статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,138; $p=0,217$).

Табл. № 5.6.4. Корелационен анализ между КВ и ОС при децата с Ц.
при втората визита

КВ	ниво на ОС					
	нормално		ниско		общо	
	п	%	п	%	п	%
отговаря на календарната	61	89,71	9	81,82	70	88,61
изостава от календарната	7	10,29	2	18,18	9	11,39
общо	68	86,08	11	13,92	79	100,00

Не се установява статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,086; $p=0,445$).

Зависимостта между данните от изследването на ОС, от една страна, и това с DEXA, от друга страна, при първата и при втората визита е посочена на табл. № 5.6.5 и табл. № 5.6.6.

Табл. № 5.6.5. Корелационен анализ между DEXA и ОС при децата с Ц.
при първата визита

Изследване с DEXA	ниво на ОС					
	нормално		ниско		общо	
	п	%	п	%	п	%
нормална находка	14	73,68	5	26,32	19	76,00
остеопения	3	50,00	3	50,00	6	24,00
общо	17	68,00	8	32,00	25	100,00

Липсва статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,138; $p=0,217$).

Табл. № 5.6.6. Корелационен анализ между DEXA и ОС при децата с Ц. при втората визита

Изследване с DEXA	ниво на ОС					
	нормално		ниско		общо	
	n	%	n	%	n	%
нормална находка	18	85,71	3	14,29	21	95,45
остеопения	1	100,00	0	0	1	4,55
общо	19	86,36	3	13,64	22	100,00

Липсва статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,046; $p=0,921$).

Зависимостта между данните от изследването на ОС, от една страна, и на vit. D, от друга страна, при първата и при втората визита е демонстрирана на табл. № 5.6.7 и табл. № 5.6.8.

Табл. № 5.6.7. Корелационен анализ между нивата на vit. D и ОС при децата с Ц. при първата визита

Ниво на vit. D	ниво на ОС					
	нормално		ниско		общо	
	n	%	n	%	n	%
недостатъчно	18	75,00	6	25,00	24	30,38
ниско	43	79,63	11	20,37	54	68,35
достатъчно	1	100,00	0	0	1	1,27
общо	62	78,48	17	21,52	79	100,00

Не се установява статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,078; $p=0,783$).

Табл. № 5.6.8. Корелационен анализ между нивата на vit. D и ОС при децата с Ц. при втората визита

Ниво на vit. D	ниво на ОС					
	нормално		ниско		общо	
	n	%	n	%	n	%
недостатъчно	35	83,33	7	16,67	42	53,16
ниско	31	91,18	3	8,82	34	43,04
достатъчно	2	66,67	1	33,33	3	3,80
общо	68	86,08	11	13,92	79	100,00

Не се установява статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,155; $p=0,378$).

Ние проследихме различията на вариацията и средните стойности при момичета и момчетата с Ц. по отношение на ОС и OPG при първата и втората визита, за да проверим хипотезите за същественост на тези различия.

На табл. № 5.6.9 и табл. № 5.6.10 са представени различията на вариацията и средните стойности при момичета и момчетата с Ц. по отношение на ОС при първата и втората визита.

Табл. № 5.6.9. Различие на вариацията и средните стойности при момичета и момчетата с Ц. по отношение на ОС при първата визита

Пол	n	средна стойност	вариация	p - разлика между вариациите	p - разлика между средните стойности
момичета	49	38,28	27,46	0,073	0,074
момчета	30	28,13	17,39		

При статистическата проверка на хипотези за същественост на различието на вариацията и средните стойности на тези две съвкупности от пациенти с Ц. между ОС и пола при първата визита не се откриват статистически значими връзки ($p=0,073 \pm SD=0,074$).

Табл. № 5.6.10. Различие на вариацията и средните стойности при момичета и момчетата с Ц. по отношение на ОС при втората визита

Пол	n	средна стойност	вариация	p - разлика между вариациите	p - разлика между средните стойности
момичета	49	38,05	23,97	0,753	0,890
момчета	30	37,27	24,48		

При статистическата проверка на хипотези за същественост на различието на вариацията и средните стойности на тези две съвкупности от пациенти с Ц. между ОС и пола при втората визита не се доказват статистически достоверни връзки ($p=0,753 \pm SD=0,890$).

Различията на вариацията и средните стойности при момичета и момчетата с Ц. по отношение на OPG при първата и втората визита се виждат на табл. № 5.6.11 и табл. № 5.6.12.

Табл. № 5.6.11. Различие на вариацията и средните стойности при момичета и момчетата с Ц. по отношение на OPG при първата визита

Пол	n	средна стойност	вариация	p - разлика между вариациите	p - разлика между средните стойности
момичета	49	5,73	2,144	0,256	0,011
момчета	30	4,606	1,257		

При статистическата проверка на хипотези за същественост на различието на вариацията и средните стойности на тези две съвкупности от пациенти с Ц. между OPG и пола при първата визита липсват статистически достоверни връзки ($p=0,256 \pm SD=0,011$).

Табл. № 5.6.12. Различие на вариацията и средните стойности при момичета и момчетата с Ц. по отношение на OPG при втората визита

Пол	n	средна стойност	вариация	p - разлика между вариациите	p - разлика между средните стойности
момичета	49	5,16	1,580	0,146	0,275
момчета	30	4,80	1,088		

При статистическата проверка на хипотези за същественост на различието на вариацията и средните стойности на тези две съвкупности от пациенти с Ц. между OPG и пола при втората визита не се установяват статистически значими връзки ($p=0,146 \pm SD=0,275$).

Установените от нас стойности на костния маркер OPG при децата в контролната са показани на табл. № 5.6.13.

Табл. № 5.6.13. Стойности на OPG (в pmol/L) при децата в контролната група (n=65)

средна стойност	средно отклонение	минимална стойност	максимална стойност
5,370	1,479	2,791	9,527

Ние съпоставихме различията на вариацията и средните стойности при пациентите с Ц. и контролите по отношение на костните маркери OC и OPG при първата и втората визита на табл. № 5.6.14 и табл. № 5.6.15.

Табл. № 5.6.14. Различие на вариацията и средните стойности при пациентите с Ц. и контролите по отношение на костните маркери OC и OPG при първата визита

Изследвани лица	n	средна стойност	вариация	p - разлика между вариациите	p - разлика между средните стойности
OC					
пациенти	79	34,43	24,52	0,071	0,248
контроли	65	30,38	17,16		
OPG					
пациенти	79	5,31	1,93	0,544	0,820
контроли	65	5,37	1,48		

При статистическата проверка на хипотези за същественост на различието на вариацията и средните стойности на тези две съвкупности от пациенти с Ц. и контроли между OC и OPG при първата визита не се

наблюдават статистически значими връзки (съответно $p=0,071\pm SD=0,248$ и $p=0,544\pm SD=0,820$).

Табл. № 5.6.15. Различие на вариацията и средните стойности при пациентите с Ц. и контролите по отношение на костните маркери ОС и OPG при втората визита

Изследвани лица	n	средна стойност	вариация	p - разлика между вариациите	p - разлика между средните стойности
ОС					
пациенти	79	37,75	24,02	0,084	0,034
контроли	65	30,38	17,16		
OPG					
пациенти	79	5,02	1,42	0,565	0,154
контроли	65	5,37	1,48		

При статистическата проверка на хипотези за същественост на различието на вариацията и средните стойности на тези две съвкупности от пациенти с Ц. и контроли между ОС и OPG при втората визита също не се установяват статистически достоверни връзки (съответно $p=0,084\pm SD=0,034$ и $p=0,565\pm SD=0,154$).

Ние сравнихме различията на вариацията и средните стойности при 54 пациенти с вече поставена диагноза на Ц. и 25 новодиагностицирани пациенти, свързани съответно с отрицателна или положителна имунологична характеристика, по отношение на костните маркери ОС и OPG при първата и втората визита на табл. № 5.6.16 и табл. № 5.6.17.

Табл. № 5.6.16. Различие на вариацията и средните стойности при пациенти с вече поставена диагноза на Ц. и новодиагностицирани пациенти по отношение на ОС и OPG при първата визита

Имунология	n	средна стойност	вариация	p - разлика между вариациите	p - разлика между средните стойности
ОС					
положителна	25	29,85	25,34	0,928	0,273
отрицателна	54	36,55	24,07		
OPG					
положителна	25	5,79	2,91	0,005	0,127
отрицателна	54	5,08	1,21		

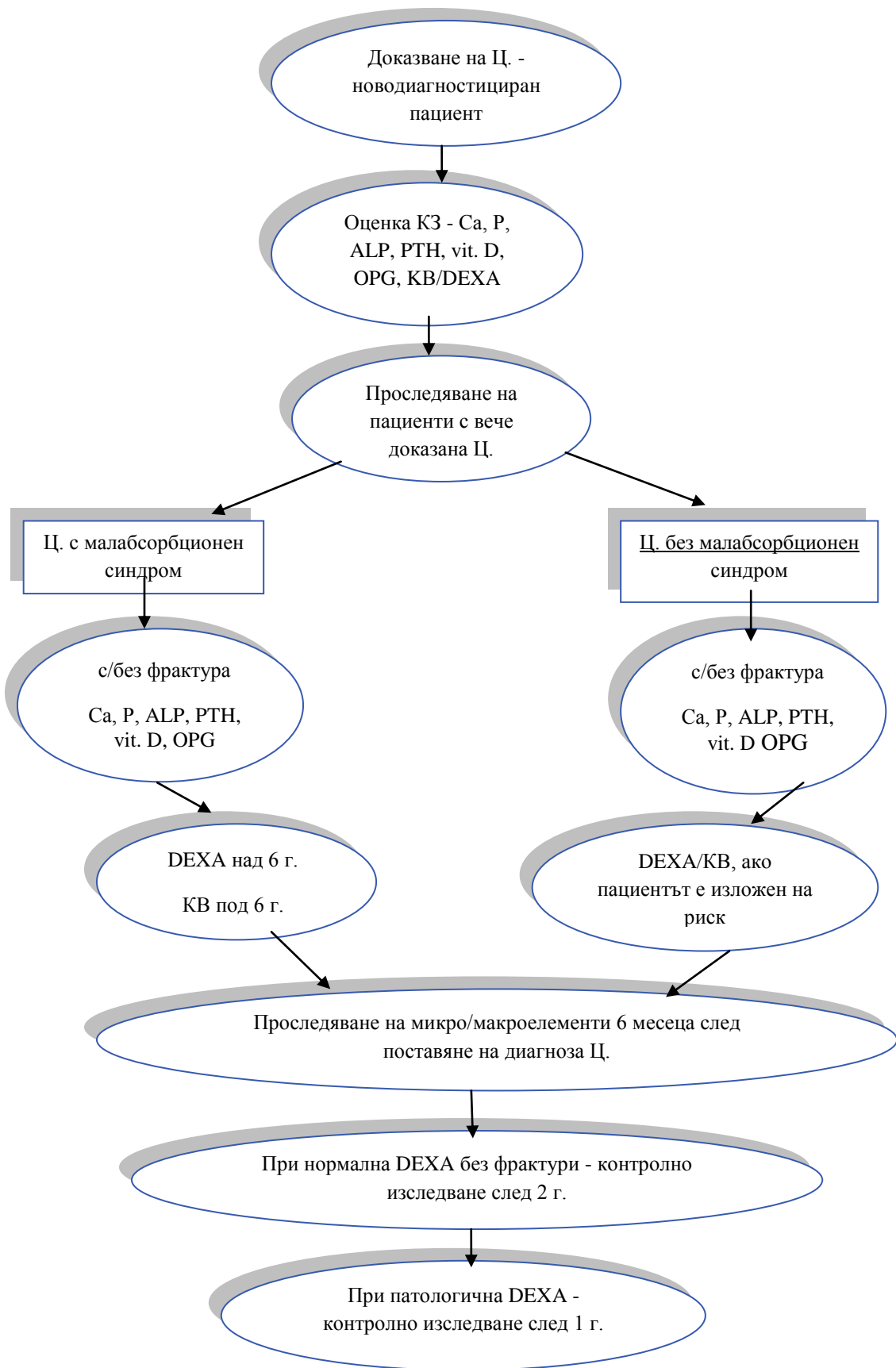
При статистическата проверка на хипотези за същественост на различието на вариацията и средните стойности на двете съвкупности от пациенти с вече поставена диагноза на Ц. и новодиагностицирани пациенти при първата визита е налице умерена статистически значима връзка за маркера OPG ($p=0,005\pm SD=0,127$).

Табл. № 5.6.17. Различие на вариацията и средните стойности при пациенти с вече поставена диагноза на Ц. и новодиагностицирани пациенти по отношение на ОС и OPG при втората визита

Имунология	n	средна стойност	вариация	p - разлика между вариациите	p - разлика между средните стойности
ОС					
положителна	25	38,84	27,61	0,105	0,802
отрицателна	54	37,25	22,43		
OPG					
положителна	25	5,00	1,36	0,751	0,935
отрицателна	54	5,03	1,46		

При статистическата проверка на хипотези за същественост на различието на вариацията и средните стойности на двете съвкупности от пациенти с вече поставена диагноза на Ц. и новодиагностицирани пациенти между ОС и OPG при втората визита липсват статистически достоверни връзки (съответно $p=0,105 \pm SD=0,802$ и $p=0,751 \pm SD=0,935$).

На базата на получените от нас резултати и съпоставянето им с данните в достъпната ни литература ние разработихме оригинален алгоритъм за диагностично поведение в хода на проследяването на децата с Ц. и костни нарушения (фиг. № 5.6.3).



Фиг. № 5.6.3. Алгоритъм за поведение при проследяването на децата с Ц. и костни нарушения

6. ОБСЪЖДАНЕ

6.1. Клинични и серологични особености на Ц в детската възраст

Ние установяваме динамични изменения на някои клинични и серологични особености на децата с Ц. след лечението на заболяването в продължение шест месеца, които са подобни на описаните в литературата.

Наблюдава се нарастване на броя и относителния дял на децата с нормален ИТМ и намаляване на тези с по-малък ИТМ. Налице е леко намаляване на броя и относителния дял на пациентите с ГИП и ЕИП. Само при първата визита се установява слаба положителна статистически значима корелационна зависимост между ГИП и ЕИП (коефициент на конвергенция от 0,213; $p=0,042$).

Фрактури на костите сред пациентите с Ц. се установяват само при пет деца с ниско, при едно дете - с недостатъчно и при нито едно дете - с достатъчно ниво на vit. D, като между нивата на vit. D и честотата на фрактурите на костите липсва статистически достоверна връзка (коефициент на конвергенция от 0,094; $p=0,706$).

Нормална находка при изследването с DEXA се наблюдава при три от 19 деца, а остеопения - при две от шест деца с фрактури на костите. Касае се за статистически значима корелационна зависимост между данните за остеопенията и честотата на фрактурите на костите на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,335; $p=0,007$).

Съпоставянето на честотата на серологичните маркери за Ц. при 25 новодиагностицирани деца и при 54 деца вече поставена диагноза показва намаляване на броя на пациентите с положителни резултати (до десет от общо 25) и увеличаване на броя на тези с отрицателни резултати (от 54 до 69). Това е доказателство за заключението, че шестмесечното приложение GFD не е достатъчно за нормализирането на тези антитела.

В проучването на G. N. Oliveira и съавт. (2018) при 159 пациенти с Ц. на средна възраст от $8,5\pm 4,5$ г. (между една и 17 г.) заболяването според клиничната му картина е класическо (при 60%), некласическо (при 25%), субклинично (при 10%) и потенциално (при 5% от случаите). Най-честите ГИП са коремната болка (при 58%), диарията (при 43%) и подуването на корема (при 27% от случаите). Фамилна анамнеза е налице при 35 деца (при 24% от случаите). Анемия се диагностицира при 23%, нисък феритин - при 63%, а умерен до тежък дефицит на 25(OH)D - при 62% от случаите. Разнообразните клинични прояви на детската Ц. трябва да се имат предвид независимо от възрастта на болните.

Класическата Ц. обикновено се диагностицира при деца или възрастни с диария, загуба на тегло и клинични промени, свързани с малабсорбция (В. Iwanczak и съавт., 2013).

Желязодефицитната анемия се среща само при около 10-15% от новите педиатрични пациенти с Ц (Н. Jericho и S. Guandalini, 2018).

Според С. Hartman и съавт. (2004) рискът от фрактури на костите е минимално увеличен при пациентите с Ц., докато според F. Dias Costa и съавт. (2017) децата с Ц. са с 1,92 пъти по-голяма вероятност да имат някаква фрактура в даден момент от живота си.

При изследването на 2859 деца на възраст под 18 години с Ц., но без придружаващи заболявания или лечение на нарушения костен метаболизъм Т. Winzenberg и съавт. (2006) установяват, че добавянето на Са значително подобрява общото костно минерално съдържание на тялото.

Основните фактори, които поддържат Са в кръвта на постоянни нива, са $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и РТН. Инактивирането на калциево-чувствителния рецептор в паращитовидните жлези, причинено от намаленото серумно ниво на Са, стимулира освобождаването на РТН. Така той се свързва със своя рецептор в бъбреците, където повишава реабсорбцията на Са и производството на $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Циркулиращият РТН и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ свързват съответните им рецептори върху остеобластите и подобряват експресията на RANKL. Той от своя страна стимулира остеокластичната костна резорбция и освобождаването на Са и Р в кръвообращението. Това възстановява нивата на Са и задейства механизмите за отрицателна обратна връзка, вкл. освобождаването на калцитонин от щитовидната жлеза. Така се намалява бъбречната реабсорбция и чревната абсорбция на Са, инхибира се остеокластичната костна резорбция и се поддържат нивата на Са в оптималния диапазон.

6.2. Характеристики на КВ и някои микроелементи при децата с вече поставена диагноза и при новодиагностицираните деца с Ц

Ние наблюдаваме динамични изменения на някои съществени характеристики на КВ и на редица важни микроелементи, свързани с метаболизма на костите, при децата с Ц. в резултат на шестмесечното лечение с vit. D и калциеви препарати и спазването на GFD.

Първоначално КВ отговаря на календарната при 77,78%, а след шест месеца - при 90,74% от случаите. Изоставане на КВ от календарната е налице отначало при 22,22%, а след шест месеца - при 9,26% от случаите.

Относителният дял на децата с вече поставена диагноза на Ц, при които с помощта на DEXA се диагностицира остеопения, намалява през този период

от 16,67% до 6,67%, но все пак броят на изследваните пациенти е доста по-малък.

Относителният дял на децата с КВ, отговаряща на календарната, е с четири пъти по-голям при пациентите с остеопения, отколкото при тези с нормална находка от изследването посредством DEXA. При първата визита КВ отговаря на календарната при 80,00%, а при втората - при 100,00% от децата. През този шестмесечен период относителният дял на децата с остеопения намалява от 24,00% до 4,55%.

При първата визита КВ отговаря на календарната при 56,00% от новодиагностицираните деца с Ц, а при втората - при 84,00% от случаите. При четири пациенти с Ц, при които КВ все още изостава от календарната, е необходимо по-продължително лечение за нормализиране на този показател.

Изследването с DEXA при седем новодиагностицираните деца с Ц, показва, че остеопенията, налична при три от тях при първата визита, вече липсва при втората визита.

Серумното ниво на Са при децата с вече поставена диагноза на Ц. и при новодиагностицираните деца най-често е нормално както при първата, така и при втората визита. Честотата на повишената серумна концентрация на Са при пациентите с вече поставена диагноза на Ц е с три пъти, а при новодиагностицираните пациенти - с пет пъти по-малка при втората, отколкото при първата визита. Понижено серумно ниво на Са се установява само при по едно дете в двете групи.

Относителният дял на децата с вече поставена диагноза на Ц. с нормално серумно ниво на Р е много висок при първата и особено - при втората визита, а всички новодиагностицирани деца са с нормални нива на Р при двете визити. Ниско серумно ниво на Р е налице само при три деца с вече поставена диагноза на Ц. при първата и при две деца - при втората визита.

Относителният дял на децата с вече поставена диагноза на Ц. с нормално серумно ниво на Mg също е много висок при първата и достига до 100,00% при втората визита. Относителният дял на новодиагностицираните деца с нормално серумно ниво на Mg е много висок при първата визита, а при втората визита също е 100,00%. Ниско серумно ниво на Mg се открива при първата визита само при едно дете с вече поставена диагноза на Ц., а високо серумно ниво на Mg - само при две новодиагностицирани деца.

Относителният дял на децата с вече поставена диагноза на Ц. с нормална стойност на ALP също е много висок при първата и особено - при втората визита. Относителният дял на новодиагностицираните деца с нормална стойност на ALP също е много висок при първата визита и достига до 100,00% при втората визита. Ниска стойност на ALP се установява при първата визита при три деца с вече поставена диагноза на Ц. и при две

новодиагностицирани деца, както и при втората визита - при едно дете с вече поставена диагноза на Ц. Висока стойност на ALP при първата визита се открива при две деца, а при втората визита - при едно дете с вече поставена диагноза на Ц.

Налице са неблагоприятни резултати от изследването на vit. D както при децата с вече поставена диагноза на Ц, така и при новодиагностицираните деца при двете визити. Недостатъчност на vit. D при децата в първата група се наблюдава с 18,52% по-често при втората, отколкото при първата визита, докато ниското ниво на vit. D е с 20,37% по-често при втората, отколкото при първата визита. С достатъчно ниво на vit. D са само две деца при втората и при едно дете при първата визита. Относителният дял на новодиагностицираните деца с недостатъчно ниво на vit. D нараства с три пъти при втората визита за сметка на значителното намаляване на относителния дял на тези с ниско ниво на vit. D. Само при втората визита има едно дете с достатъчно ниво на vit. D.

При втората визита на децата с вече поставена диагноза на Ц. се касае за леко увеличение на относителния дял на пациентите с нормално серумно ниво на РТН за сметка на ниското му ниво. С високо серумно ниво на РТН са само по две деца при двете визити. При всички новодиагностицирани деца с Ц. при втората визита настъпва нормализиране на серумното ниво на РТН за сметка на ниските и с високите стойности на този показател.

При втората визита на пациентите с вече поставена диагноза на Ц. се установява увеличение на относителния дял на децата с ниско серумно ниво на Fe и намаление на относителния дял на децата с нормално ниво на Fe с по 9,26%. При новодиагностицираните деца с Ц. при втората визита се открива както намаление с три пъти на относителния дял на децата с ниско серумно ниво на Fe, така и увеличение само с 24,00% на относителния дял на децата с нормално серумно ниво на Fe.

При втората визита на децата с вече поставена диагноза на Ц. се установяват увеличение на относителния дял на децата с нормална концентрация на хемоглобина и намаление на относителния дял на децата с ниска концентрация на хемоглобина с по 25,93%, въпреки че не са приложени хемотрансфузия или терапия с железен препарат. Това доказва благоприятния ефект на спазването на шестмесечната GFD върху малабсорбционния синдром. При втората визита на новодиагностицираните деца с Ц. се откриват увеличение на относителния дял на децата с нормална концентрация на хемоглобина и намаление на относителния дял на децата с ниска концентрация на хемоглобина с по 12,00%.

Са е необходим за правилното функциониране на човешкото тяло. Той влияе върху много извънклетъчни и вътрешклетъчни процеси и е от съществено

значение за развитието, растежа и поддържането на костите и за стабилността на клетъчния скелет. Приемът му определя задържането на Са в скелета по време на растежа на костите и допринася за ПКМ, постигната в ранната зряла възраст.

Р е вторият основен компонент на костната тъкан след Са. Хомеостазата му се регулира както от РТН, така и от $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, който се секретира от остеоцитите. Адекватните нива на неорганичния Р са от решаващо значение за активността на остеобластите и остеоцитите в процеса на минерализация на костната матрица. Дефицитът на Р води до дефекти на минералното отлагане и до появата на неминерализиран остеоид, характеризиращ костни нарушения, рахит и забавен растеж при децата.

Mg също е от съществено значение за развитието и минерализацията на костите. Той стимулира активността на остеобластите и ензимите от групата на фосфатазата, които участват в процеса на образуване на костта. Хипомагнезиемията предотвратява освобождаването на РТН и вероятно също намалява чувствителността към циркулиращия РТН в целевите органи. По този начин тя създава биохимичен модел, идентичен с първичния хипопаратиреоидизъм.

Понастоящем недоимъкът на vit. D е основен здравословен проблем в световен мащаб. Хроничната недостатъчност на $25(\text{OH})\text{D}$ води до вторичен хиперпаратиреоидизъм с повишен костен обмен, загуба на кост и по-висок риск от фрактури на костите. По-късно настъпва увеличаване на маркерите на костната резорбция и костните образувания и намаляване на КМП. Високите стойности на РТН са чести при тези пациенти, дори при наличието на нормални нива на vit. D в кръвта. Непрекъснатият хиперпаратиреоидизъм причинява загуба на костна маса въпреки ускоряването на костното образуване от остеобластите. РТН регулира серумните нива на Са, като действа главно върху костите и бъбреците. Други две важни функции на РТН са стимулирането на бъбречната реабсорбция на Са и костната резорбция при ниски нива на Са.

Според проучването на А. Szaflarska-Popławska и съавт. (2022) серумният vit. D е най-честия витаминен дефицит при 43 от 62 деца с Ц. (при 69,45% от случаите) със средна стойност от $55,5 \pm 13,6 \text{ nmol/L}$ ($p < 0,05$).

М. Fekih и съавт. (2013) изследват няколко костни маркера при 42 пациенти с Ц. на средна възраст от 33,6 години. При 52,8% от случаите се касае за ниски нива на vit. D и за високо серумно ниво на РТН.

V. Deoga и съавт. (2017) изследват серумните витамини, минерали и анти-TtG IgA антитела при 140 новодиагностицирани деца с Ц. на средна възраст при поставяне на диагнозата от $7,8 \pm 4,01$ години. Серумният vit. D със средна стойност от $55,5 \pm 13,6 \text{ nmol/L}$ е най-честия дефицит (при 43 от 62 деца

или при 69,35% от случаите) ($p < 0,05$). Ниско ниво на Fe се открива при 11 от 96 деца (при 11,46% от случаите) ($p < 0,05$) с доказана желязо-дефицитна анемия.

Средното серумно ниво на 25(OH)D при 6717 деца и юноши с Ц. е 18,5 ng/mL, а при 6717 в контролната група - 30,7 ng/mL (Z. Akelman и съавт. (2022)). Тази разлика е статистически значима ($p < 0,001$). Нивата на vit. D при 1102 GFD-съвместими деца и при 5615 GFD-несъвместими деца са съответно 19,36 ng/mL и 18,30 ng/mL. Честотата на дефицита на vit. D е 56% при пациентите с Ц. и 12% в контролната група ($p < 0,001$). Необходим е редовен контрол на статуса на vit. D при болните с Ц.

E. Lionetti и съавт. (2017) също установяват по-ниски нива на vit. D при децата и юношите с Ц. по време на диагностицирането на заболяването в сравнение с контролите. Честотата на дефицита на vit. D при пациенти с Ц. възлиза на 31%, а в контролната група - на 12%. Наблюдава се спад в стойностите на vit. D не само при болните с Ц., но и сред децата като цяло.

Все още няма ясен консенсус относно рутинната оценка на нивото на 25(OH)D и на необходимостта от добавянето му при пациентите с Ц. През 2016 г. Северноамериканското педиатрично дружество препоръчва измерването на 25(OH)D по време на диагностицирането на заболяването и ежегодното му проследяване след нормализирането на серологията при Ц.

6.3. Диагностична стойност на лабораторните и инструментални изследвания за КВ при децата с Ц

Ние регистрираме динамични изменения на диагностичната стойност на шест конкретни лабораторни показателя и на изследванията с DEXA за КВ при децата с Ц. и систематизираме непараметричните корелационни зависимости между резултатите от лабораторните изследвания по отношение на КВ и DEXA.

Съгласно данните от корелационния анализ КВ изостава от календарната при общо 29,11% от децата с Ц., като при 69,57% от тях се касае за нормално, а при останалите 30,43% от случаите - за високо серумно ниво на Са при първата визита. При втората визита се касае за изоставане на КВ от календарната при общо 11,39% от децата с Ц., като при 77,78% от тях се касае за нормално, а при останалите 22,22% от случаите - за високо серумно ниво на Са. При двете визити не се установява статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция съответно от 0,112; $p = 0,604$ и от 0,142; $p = 0,201$).

Корелационният анализ показва, че КВ изостава от календарната при общо 29,11% от децата с Ц., като при 91,30% от тях се касае за нормално, а при останалите 8,70% от случаите - за високо серумно ниво на Mg при

първата визита. При втората визита се касае за изоставане на КВ от календарната при общо 11,39% от децата с Ц., като при всички деца се касае за нормално серумно ниво на Mg. При първата визита липсва статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,252; $p=0,069$).

Резултатите от корелационния анализ посочват, че КВ изостава от календарната при 29,11% от децата с Ц. при първата визита и при 11,39% от децата с Ц. при втората визита, като всички деца са с нормално серумно ниво на P. При двете визити също не се доказва установява статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция съответно от 0,126; $p=0,258$ и от 0,058; $p=0,608$).

Корелационният анализ показва, че КВ изостава от календарната при общо 29,11% от децата с Ц., като при 95,65% от тях се касае за нормална, а при останалите 4,35% от случаите - за ниска стойност на ALP при първата визита. При втората визита се касае за изоставане на КВ от календарната при общо 11,39% от децата с Ц., като при всички деца е налице нормална стойност на ALP. При първата визита не се доказва статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,117; $p=0,578$).

Според данните от корелационния анализ КВ изостава от календарната при общо 29,11% от децата с Ц., като при 82,61% от тях се касае за ниско, а при останалите 17,39% от случаите - за недостатъчно ниво на vit. D при първата визита. При втората визита се наблюдава изоставане на КВ от календарната при общо 11,39% от децата с Ц., като при 55,56% от тях се касае за недостатъчно, а при останалите 44,44% от случаите - за ниско ниво на vit. D. И при двете визити липсва статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция съответно от 0,197; $p=0,204$ и от 0,071; $p=0,818$).

Съгласно резултатите от корелационния анализ КВ изостава от календарната при общо 29,11% от децата с Ц., като при 69,57% от тях се касае за нормално, при 17,39% - за високо и при 13,04% от случаите - за ниско серумно ниво на PTH при първата визита. При втората визита се касае за изоставане на КВ от календарната при 11,39% от децата с Ц., като при всички деца се наблюдава нормално серумно ниво на PTH. При двете визити не се открива статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция съответно от 0,239; $p=0,092$ и от 0,219; $p=0,136$).

Съгласно данните от корелационния анализ остеопения се диагностицира с помощта на DEXA при общо 24,00 от децата с Ц., като при 83,33% от тях се касае за нормално, а при останалите 16,67% от случаите - за

високо серумно ниво на Са при първата визита. Остеопения се открива при втората визита само при едно дете с нормално серумно ниво на Са (при 4,55% от случаите). При двете визити не се доказва статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция съответно от 0,151; $p=0,763$ и от 0,115; $p=0,586$).

Корелационният анализ показва, че остеопения се диагностицира посредством DEXA при общо 24,00% от децата с Ц. с нормално серумно ниво на Mg при първата визита. Нормално серумно ниво на Mg се установява при всички изследвани деца с Ц. Между тези два показателя също липсва статистически значима връзка (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,134; $p=0,837$).

Според резултатите от корелационния анализ остеопения се установява чрез DEXA също при общо 24,00 от децата с Ц., като при 66,67% от тях се касае за нормално, а при останалите 33,33% от случаите - за ниско серумно ниво на P при първата визита. Остеопения е налице при втората визита само при едно дете с нормално серумно ниво на P (при 4,55% от случаите). При първата визита се установява умерена положителна статистически значима корелационна зависимост между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,416; $p<0,0001$), а при втората визита липсва статистически достоверна връзка между тези два показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,259; $p=0,059$).

Корелационният анализ показва, че остеопения се установява посредством DEXA при общо 24,00% от децата с Ц., като при всички тях е налице нормална стойност на ALP при първата визита. Остеопения се диагностицира само при едно дете с нормална стойност на ALP (при 4,55% от случаите) при втората визита. При двете визити не се наблюдава статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция съответно от 0,155; $p=0,748$ и от 0,196; $p=0,531$).

Резултатите от корелационния анализ посочват, че остеопения се открива посредством DEXA при общо 24,00% от децата с Ц., като при 83,33% от тях се касае за ниско, а при останалите 16,67% от случаите - за недостатъчно ниво на vit. D при първата визита. Остеопения се диагностицира само при едно дете с недостатъчно ниво на vit. D (при 4,55% от случаите) при втората визита. Ние не установяваме статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция съответно от 0,116; $p=0,897$ и от 0,162; $p=0,712$) при двете визити.

При корелационния анализ остеопения се установява чрез DEXA също при общо 24,00 от децата с Ц., като при 83,33% от тях се касае за нормално, а

при останалите 16,67% от случаите - за високо серумно ниво на РТН при първата визита. Остеопения е налице при втората визита само при едно дете с нормално серумно ниво на РТН (при 4,55% от случаите). При двете визити липсва статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция съответно от 0,177; $p=0,637$ и от 0,156; $p=0,742$).

Ние анализирахме и взаимната зависимост между нивата на vit. D, от една страна, и серумните нива на Ca, P и ALP при децата с Ц. при първата и втората визита.

Резултатите от корелационния анализ показват преобладаване както на недостатъчното, така и на ниското ниво на vit. D при нормалното серумно ниво на Ca (съответно при 66,67% и при 64,82% от случаите) сред децата при първата визита. Ниското ниво на vit. D е най-често при всички деца като цяло (при 68,35%), следвано от недостатъчното ниво на vit. D (при 30,38% от случаите). Достатъчно ниво на vit. D е налице само при едно дете с високо серумно ниво на Ca (само при 1,27% от случаите). Недостатъчното и ниското ниво на vit. D преобладават значително при нормалното серумно ниво на Ca (съответно при 90,48% и при 88,24% от случаите) за сметка на високото серумно ниво на Ca сред децата при втората визита. Достатъчно ниво на vit. D се открива при три деца с нормално серумно ниво на Ca (при 3,80% от случаите). При двете визити не се доказва статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция съответно от 0,176; $p=0,642$ и от 0,076; $p=0,797$).

Според резултатите от корелационния анализ нормално серумно ниво на P се установява при всички деца с недостатъчно и при 94,44% от децата с ниско ниво на vit. D при първата визита. Ниски нива на P и на vit. D се откриват само при три деца (при 5,56% от случаите). Децата с ниско ниво на vit. D преобладават значително (при 68,35%), следвани от тези с недостатъчно ниво на vit. D (при 30,38% от случаите). Достатъчно ниво на vit. D се установява само при едно дете с нормално серумно ниво на P (при 1,27% от случаите). При втората визита преобладават децата с недостатъчно ниво на vit. D (при 53,16%), следвани от тези с ниско ниво на vit. D (при 43,04% от случаите). Нормално серумно ниво на P се открива както при трите деца с достатъчно ниво на vit. D (при 3,80% от всички деца), така и при 97,62% от децата с недостатъчно и при 97,06% от децата с ниско ниво на vit. D. При двете визити не се наблюдава статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция съответно от 0,134; $p=0,486$ и от 0,036; $p=0,949$).

Съгласно данните от корелационния анализ нормална стойност на ALP се наблюдава при 92,59% от децата с ниско и при 91,66% от децата с

недостатъчно ниво на vit. D при първата визита. Децата с ниско ниво на vit. D преобладават значително (при 68,35%), следвани от тези с недостатъчно ниво на vit. D (при 30,38% от случаите). Достатъчно ниво на vit. D е налице само при едно дете с ниска стойност на ALP (при 1,27% от случаите). При втората визита преобладават децата с недостатъчно ниво на vit. D (при 53,16%), следвани от тези с ниско ниво на vit. D (при 43,04% от случаите). Нормално серумно ниво на P се открива както три трите деца с достатъчно ниво на vit. D (при 3,80% от всички деца), така и при 97,62% от децата с недостатъчно и при 97,06% от децата с ниско ниво на vit. D. При двете визити не се наблюдава статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция съответно от 0,404; $p=0,004$ и от 0,165; $p=0,698$).

C. Zanchi и съавт. (2008) изследват серумните концентрации на Ca, Mg, 25(OH)D₃, ALP и PTH при 54 нелекувани пациенти с Ц. на средна възраст от 7 години и при 60 здрави контроли. Децата с Ц., които са с два нарушени лабораторни маркера, се подлагат на изследване с DEXA и се проследяват след шестмесечно спазване на GFD. Нивата на Ca и 25(OH)D₃ са статистически достоверно по-ниски, а нивото на PTH е статистически значимо по-високо при децата с Ц., отколкото при контролните деца ($p<0,001$). Хиперпаратиреоидизъм е открит при 29 от децата, десет от които са с остеопения, доказана с помощта на DEXA. След шест месеца настъпва подобрене на нивата на лабораторните показатели и на КМП.

H. Karkoszka и съавт. (2000) установяват чести нарушения на костния метаболизъм и минерализацията при децата с Ц. Влиянието на GFD върху КМП се анализира с помощта на DEXA при 73 деца с Ц. на средна възраст от $12,4\pm 0,4$ години и със среден ИТМ от $17,9\pm 0,4$ kg/m². Само 33 от децата спазват стриктно GFD. Те показват статистически достоверно по-високи ИТМ ($19\pm 0,52$ kg/m² спрямо $17,3\pm 0,4$ kg/m²; $p<0,01$) и КМП на гръбначния стълб ($0,951\pm 0,04$ g/cm² спрямо $0,767\pm 0,03$ g/cm²; $p<0,005$) и на цялото тяло ($1,013\pm 0,02$ g/cm² спрямо $0,933\pm 0,01$ g/cm²; $p<0,05$) в сравнение с децата, които не спазват стриктно GFD. Липсват значими разлики между двете групи деца по отношение на плазмените нива на лабораторните показатели.

T. Erdem и съавт. (2015) изследват 52 деца с Ц. на средна възраст при поставянето на диагнозата от $8,5\pm 3,9$ г. Установяват се дефицити на vit. D, vit. A, vit. E, цинк и Fe съответно при 27 (при 51,92%), четири (при 7,69%), седем (при 13,46%), 35 (при 67,31%) и 18 пациента (при 34,62% от случаите). Дефицитът на vit. D се наблюдава статистически достоверно по-често при децата със забавяне на растежа ($p=0,02$).

Според P. Riznic и съавт. (2021) честотата на дефицита на Fe и анемичния синдром варира между 4,3% и 24,9% при децата с

новодиагностицирана Ц. в пет страни в Централна Европа. Тези резултати са близки до нашите. Нормализация на концентрацията на хемоглобина се постига след около 6-12 месеца от началото на самостоятелното приложени на GFD след възстановяването на целостта на лигавицата на тънките черва.

6.4. Характеристики на костното здраве в зависимост от пола и възрастта на децата с Ц

Ние наблюдаваме различна диагностична стойност на споменатите вече показатели на костното здраве при Ц. в детската възраст, свързани с пола и възрастта, и конкретизираме непараметричните корелационни зависимости между получените резултати.

Нормалното серумно ниво на Са преобладава както при момчетата и момичетата, така и при всички деца с Ц. като цяло (при 65,82% от случаите). Следват децата с високо серумно ниво на Са (при 31,65% от случаите). Данните от корелационния анализ не показват статистически достоверна връзка между нивата на Са и пола на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,134; $p=0,486$).

Нормалното серумно ниво на Р преобладава значително както при момчетата и момичетата, така и при всички деца с Ц. като цяло (при 96,20% от случаите). Резултатите от корелационния анализ не разкриват статистически значима връзка между нивата на Р и пола на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,019; $p=0,866$).

Нормалното серумно ниво на Mg също преобладава значително както при момчетата и момичетата, така и при всички деца с Ц. като цяло (при 94,94% от случаите). Според резултатите от корелационния анализ липсва статистически достоверна връзка между нивата на Mg и пола на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,217; $p=0,141$).

Ние установяваме значително преобладаване и на нормалната стойност на ALP както при момчетата и момичетата, така и при всички деца с Ц. като цяло (при 91,14% от случаите). Според данните от корелационния анализ липсва статистически достоверна връзка между стойността на ALP и пола на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,125; $p=0,533$).

Налице е значително преобладаване на ниското ниво на vit. D както при момчетата и момичетата, така и при всички деца с Ц. като цяло (при 81,01% от случаите). Следват пациентите с недостатъчно ниво на vit. D (при 30,38% от случаите). Между двата показателя се установява слаба положителна статистически значима корелационна зависимост (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,296; $p=0,022$).

Ние регистрираме значително преобладаване и на нормалното серумно ниво на РТН както при момчетата и момичетата, така и при всички деца с Ц.

като цяло (при 73,42% от случаите). Следват пациентите с ниско серумно ниво на РТН (при 18,99% от случаите). Резултатите от корелационния анализ показват умерена положителна статистически значима връзка между нивата на РТН и пола на болните с Ц (коефициент на конвергенция от 0,323; $p=0,010$).

КВ отговаря по-често на календарната както при момчетата и момичетата, така и при всички деца с Ц. като цяло (при 70,89% от случаите). При останалите 29,11% от пациентите се касае за КВ, която изостава от календарната. Между пола на децата с Ц., от една страна, и тяхната КВ, от друга страна, съществува слаба положителна статистически значима корелационна зависимост (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,238; $p=0,029$).

Нормалната находка при изследването с ДЕХА преобладава спрямо наличието на остеопения при всички деца с Ц. като цяло (при 76,00% от случаите). Остеопенията е с два пъти по-честа при момчетата, отколкото при момичетата (при 16,00% спрямо 8,00%). Резултатите от корелационния анализ не свидетелстват за статистически значима връзка между наличието на остеопения и пола на болните с Ц (коефициент на конвергенция от 0,168; $p=0,319$).

Нормалното ниво на Fe преобладава значително както при момчетата и момичетата, така и при всички деца с Ц. като цяло (при 84,81% от случаите). Следват децата с ниско ниво на Fe (при 15,19% от случаите). Корелационният анализ не доказва статистически значима връзка между нивата на Fe и пола на болните с Ц (коефициент на конвергенция от 0,040; $p=0,719$).

Нормалната концентрация на хемоглобина също преобладава значително както при момчетата и момичетата, така и при всички деца с Ц. като цяло (при 79,75% от случаите). Следват децата с ниска концентрация на хемоглобина (при 20,25% от случаите). Съгласно данните от корелационния анализ не се установява статистически достоверна връзка между концентрацията на хемоглобина и пола на болните с Ц (коефициент на конвергенция от 0,007; $p=0,950$).

Нормалното серумно ниво на Са преобладава при децата с Ц. на възраст между 7 г. и 9 г. (при 18,99% от случаите). Следват децата с нормално и с високо серумно ниво на Са на възраст между 4 г. и 6 г. (при по 12,66% от случаите). Резултатите от корелационния анализ не откриват статистически значима връзка между нивата на Са и възрастта на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,340; $p=0,243$).

Нормалното серумно ниво на Р преобладава при децата с Ц. на възраст между 4 г. и 6 г. (при 27,85% от случаите). Следват децата с нормално серумно ниво на Р на възраст между 7 г. и 9 г. (при 22,78% от случаите).

Според данните от корелационния анализ липсва статистически достоверна връзка между нивата на Р и възрастта на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,196; $p=0,534$).

Подобни са резултатите и по отношение на серумното ниво на Mg. Налице е преобладаване на нормалното серумно ниво на Mg сред децата на тези две възрасти - съответно при 27,85% и при 24,05% от случаите. Резултатите от корелационния анализ не доказват статистически достоверна връзка между нивата на Mg и възрастта на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,216; $p=0,869$).

Нормалната стойност на ALP също преобладава значително при децата с Ц. на възраст между 4 г. и 6 г. (при 26,58% от случаите). Следват децата с нормална стойност на ALP на възраст между 7 г. и 9 г. (при 21,52% от случаите). Съгласно резултатите от корелационния анализ между стойността на ALP и възрастта на пациентите с Ц. не се открива статистически достоверна връзка (коефициент на конвергенция от 0,335; $p=0,267$).

Ниското ниво на vit. D е най-често при децата с Ц. на възраст между 4 г. и 6 г. (при 17,72%) и при тези на възраст между 7 г. и 9 г. (при 15,19% от случаите). Корелационният анализ не показва статистически значима връзка между нивата на vit. D и възрастта на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,329; $p=0,296$).

Нормално серумно ниво на РТН се установява най-често при децата с Ц. на възраст между 4 г. и 6 г. (при 18,99%) и при тези на възраст между 7 г. и 9 г. и между 10 г. и 12 г. (при по 16,46% от случаите). При корелационния анализ не се доказва статистически достоверна връзка между нивата на РТН и възрастта на болните с Ц (коефициент на конвергенция от 0,324; $p=0,318$).

КВ отговаря най-често на календарната при децата с Ц. на възраст между 7 г. и 9 г. (при 20,25%) и при тези на възраст между 4 г. и 6 г. (при 17,72% от случаите). При 10,13% от пациентите на възраст между 4 г. и 6 г. КВ изостава от календарната. Според резултатите от корелационния анализ не съществува статистически значима връзка между съответствието между КВ и календарната възраст, от една страна, и настоящата възраст на болните с Ц., от друга страна (коефициент на конвергенция от 0,269; $p=0,187$).

Нормална находка при изследването с ДЕХА се среща най-често сред децата с Ц. на възраст между 7 г. и 9 г. (при 26,92% от случаите). Остеопенията е най-честа при децата с Ц. на възраст между 13 г. и 15 г. (при 15,38% от случаите). Между двата показателя се открива силна положителна статистически значима корелационна зависимост (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,609; $p<0,0001$).

Нормалното ниво на Fe преобладава значително при децата с Ц. на възраст между 4 г. и 6 г. (при 24,05%) и при тези на възраст между 7 г. и 9 г.

(при 21,52% от случаите). Данните от корелационния анализ не показват статистически достоверна връзка между нивата на Fe и възрастта на пациентите с Ц (коефициент на конвергенция от 0,241; $p=0,300$).

Нормалната концентрация на хемоглобина преобладава при децата с Ц, на възраст между 7 г. и 9 г. (при 20,25%) и при тези на възраст между 10 г. и 12 г. (при 13,92% от случаите). Ниската концентрация на хемоглобина се среща най-често при децата на възраст между 4 г. и 6 г. (при 15,19% от случаите). Ние установяваме умерена положителна статистически значима корелационна зависимост между тези два показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,396; $p=0,005$).

При изследването на КМП в лумбална област посредством DEXA и на лабораторните показатели на калциевия метаболизъм при 30 пациенти с Ц. (17 деца, 13 юноши), подложени на GFD, и 23 здрави контроли, С. Carvalho и съавт. (2003) получават сходни резултати. Средното тегло и средният ръст на юношите с Ц. са статистически достоверно по-ниски от тези на контролите ($p<0,05$). КМП при юношите с Ц. е статистически значимо по-ниска в сравнение с контролите ($p=0,015$). Серумните нива на йонизирания калций, общия калций и РТН са нормални.

При изследването на 2859 деца на възраст под 18 години с Ц., но без придружаващи заболявания или лечение на нарушения костен метаболизъм Т. Winzenberg и съавт. (2006) установяват, че добавянето на Са значително подобрява общото костно минерално съдържание на тялото.

Основните фактори, които поддържат Са в кръвта на постоянни нива, са $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и РТН. Инактивирането на калциево-чувствителния рецептор в паращитовидните жлези, причинено от намаленото серумно ниво на Са, стимулира освобождаването на РТН. Така той се свързва със своя рецептор в бъбреците, където повишава реабсорбцията на Са и производството на $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Циркулиращият РТН и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ свързват съответните им рецептори върху остеобластите и подобряват експресията на RANKL. Той от своя страна стимулира остеокластичната костна резорбция и освобождаването на Са и Р в кръвообращението. Това възстановява нивата на Са и задейства механизмите за отрицателна обратна връзка, вкл. освобождаването на калцитонин от щитовидната жлеза. Така се намалява бъбречната реабсорбция и чревната абсорбция на Са, инхибира се остеокластичната костна резорбция и се поддържат нивата на Са в оптималния диапазон.

6.5. Характеристики на костното здраве

Ние проследяваме динамичните изменения на диагностичната стойност на два нови костни маркера - ОС и OPG - при децата с Ц. и представяме някои корелационни зависимости между конкретните резултати.

В резултат на проведеното лечение с vit. D и калциеви препарати и спазването на GFD в продължение на шест месеца се постига леко повишение на броя и относителния дял на децата с вече поставена диагноза на Ц. и на новодиагностицираните деца с Ц. по отношение на нормалното серумно ниво на ОС за сметка на лекото намаление по отношение на ниското серумно ниво на ОС.

Нормалното серумно ниво на ОС се среща по-често от ниското с 5,125 пъти при момчетата, с 2,333 пъти - при момчетата и с 3,647 пъти - при всички деца с Ц. като цяло. Корелационният анализ не открива статистически значима връзка между нивото на ОС и пола на пациентите с Ц (коэффициент на конвергенция от 0,159; $p=0,151$).

Ние установяваме, че нормалното серумно ниво на ОС се среща по-често от ниското с пет пъти при децата на възраст с Ц. между 0 и 3 г., с 4,50 пъти - при децата на възраст между 4 г. и 6 г. и с 3,75 пъти - при децата на възраст между 7 г. и 9 г. Резултатите от корелационния анализ не показват статистически достоверна връзка между нивата на ОС и възрастта на пациентите с Ц (коэффициент на конвергенция от 0,184; $p=0,598$).

При децата с Ц., при които КВ отговаря на календарната, при първата и при втората визита се наблюдава съответно с 4,60 пъти и с 6,78 пъти по-голяма честота на нормалното серумно ниво на ОС, отколкото на ниското му ниво. При децата с Ц., при които КВ изостава от календарната, при първата и при втората визита се наблюдава съответно с 2,29 пъти и с 3,50 пъти по-голяма честота на нормалното серумно ниво на ОС, отколкото на ниското му ниво. Тези резултати свидетелстват за благоприятния ефект на проведеното лечение и спазването на GFD през този шестмесечен период. При двете визити не се наблюдава статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коэффициент на контингенция съответно от 0,138; $p=0,217$ и от 0,086; $p=0,445$).

Нормалната находка при изследването с DEXA при нормално серумно ниво на ОС сред децата с Ц. при първата и при втората визита е съответно с 2,80 пъти и с шест пъти по-честа, отколкото при ниското серумно ниво на ОС. Остеопения се установява с 3,167 пъти по-рядко от нормалната находка при първата визита и е епизодична (само при едно дете с нормално серумно ниво на ОС или при 4,55% от случаите) - при втората визита. Това доказва благоприятния ефект на проведеното лечение и спазването на GFD през тези шест месеца. При двете визити липсва статистически достоверна връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коэффициент на контингенция съответно от 0,138; $p=0,217$ и от 0,046; $p=0,921$).

Нашите резултати показват, че нормалното серумно ниво на ОС се среща с 3,909 пъти по-често от ниското при децата с Ц., които са с ниско ниво

на vit. D и с три пъти - при тези, които са с недостатъчно ниво на vit. D при първата визита. При втората визита се касае за нормално серумно ниво на ОС, което е с 10,333 пъти по-често от ниското при децата с ниско ниво на vit. D и с пет пъти - при тези, които са с недостатъчно ниво на vit. D. При двете визити не се установява статистически значима връзка между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,078; $p=0,783$ и от 0,155; $p=0,378$).

Ние проверяваме хипотезите за същественост на различията на вариацията и средните стойности на някои показатели на пациентите с Ц. по отношение на ОС и OPG при двете визити.

Вариацията при момичетата и момчетата с Ц. по отношение на ОС при първата визита възлиза на 27,46 и на 17,39 при p - разлика между вариациите от 0,073 и p - разлика между средните стойности от 0,074. Между ОС и пола липсва статистически достоверна връзка ($p=0,073\pm SD=0,074$).

Вариацията при момичетата и момчетата с Ц. по отношение на ОС при втората визита възлиза на 23,97 и на 24,48 при p - разлика между вариациите от 0,753 и p - разлика между средните стойности от 0,890. Между ОС и пола не се откриват статистически значими връзки ($p=0,753\pm SD=0,890$).

Вариацията при момичетата и момчетата с Ц. по отношение на OPG при първата визита възлиза на 2,144 и на 1,257 при p - разлика между вариациите от 0,256 и p - разлика между средните стойности от 0,011. Между OPG и пола липсва статистически достоверна връзка ($p=0,256\pm SD=0,011$).

Вариацията при момичетата и момчетата с Ц. по отношение на OPG при втората визита възлиза на 1,580 и на 1,088 при p - разлика между вариациите от 0,146 и p - разлика между средните стойности от 0,275. Между OPG и пола не се наблюдава статистически значима връзка ($p=0,146\pm SD=0,275$).

При съпоставянето на пациентите с Ц. и контролните деца се установява, че при първата визита вариацията при двете групи по отношение на ОС възлиза на 24,52 и на 17,16 при p - разлика между вариациите от 0,071 и p - разлика между средните стойности от 0,248. Между ОС, от една страна, и пациентите с Ц. и контролните деца, от друга страна, не се доказва статистически достоверна връзка ($p=0,071\pm SD=0,248$).

При сравняването на пациентите с Ц. и контролните деца ние установяваме, че при втората визита вариацията при двете групи по отношение на ОС възлиза на 24,02 и на 17,16 при p - разлика между вариациите от 0,084 и p - разлика между средните стойности от 0,034. Между ОС, от една страна, и пациентите с Ц. и контролните деца, от друга страна, не се доказва статистически значима връзка ($p=0,084\pm SD=0,034$).

При съпоставянето на пациентите с Ц. и контролните деца се установява, че при първата визита вариацията при двете групи по отношение на OPG възлиза на 1,93 и на 1,48 при p - разлика между вариациите от 0,544 и p - разлика между средните стойности от 0,820. Между OPG, от една страна, и пациентите с Ц. и контролните деца, от друга страна, не се доказва статистически достоверна връзка ($p=0,544\pm SD=0,820$).

При сравняването на пациентите с Ц. и контролните деца ние установяваме, че при втората визита вариацията при двете групи по отношение на OPG възлиза на 1,42 и на 1,48 при p - разлика между вариациите от 0,565 и p - разлика между средните стойности от 0,154. Между OPG, от една страна, и пациентите с Ц. и контролните деца, от друга страна, липсва статистически достоверна връзка ($p=0,565\pm SD=0,154$).

При съпоставянето на 54 пациенти с вече поставена диагноза на Ц. и 25 новодиагностицирани пациенти, свързани съответно с отрицателна или положителна имунологична характеристика, се установява, че при първата визита вариацията при двете групи по отношение на ОС възлиза на 25,34 и на 24,07 при p - разлика между вариациите от 0,928 и p - разлика между средните стойности от 0,273. Между ОС, от една страна, и пациентите с вече поставена диагноза на Ц. и новодиагностицираните пациенти, от друга страна, не се доказва статистически значима връзка ($p=0,928\pm SD=0,273$).

При сравняването на 54 пациенти с вече поставена диагноза на Ц. и 25 новодиагностицирани пациенти, свързани съответно с отрицателна или положителна имунологична характеристика, ние установяваме, че при втората визита вариацията при двете групи по отношение на ОС възлиза на 27,61 и на 22,42 при p - разлика между вариациите от 0,105 и p - разлика между средните стойности от 0,802. Между ОС, от една страна, и пациентите с вече поставена диагноза на Ц. и новодиагностицираните пациенти, от друга страна, не се открива статистически достоверна връзка ($p=0,105\pm SD=0,802$).

При съпоставянето на 54 пациенти с вече поставена диагноза на Ц. и 25 новодиагностицирани пациенти, свързани съответно с отрицателна или положителна имунологична характеристика, се установява, че при първата визита вариацията при двете групи по отношение на OPG възлиза на 2,91 и на 1,21 при p - разлика между вариациите от 0,005 и p - разлика между средните стойности от 0,127. Между OPG, от една страна, и пациентите с вече поставена диагноза на Ц. и новодиагностицираните пациенти, от друга страна, съществува умерена статистически значима корелационна зависимост ($p=0,005\pm SD=0,127$).

При сравняването на 54 пациенти с вече поставена диагноза на Ц. и 25 новодиагностицирани пациенти, свързани съответно с отрицателна или положителна имунологична характеристика, ние установяваме, че при втората

визита вариацията при двете групи по отношение на OPG възлиза на 1,36 и на 1,46 при p - разлика между вариациите от 0,751 и p - разлика между средните стойности от 0,935. Между OPG, от една страна, и пациентите с вече поставена диагноза на Ц. и новодиагностицираните пациенти, от друга страна, не се доказва статистически достоверна връзка ($p=0,751\pm SD=0,935$).

До момента единственото лечение на Ц. е спазване на стриктна GFD за цял живот. Въпреки това нарушението на микро- и макроелементите остава недостатъчно добре оценено. Освен малабсорбцията на микроелементи и хроничното възпаление може да предразположи пациентите с Ц., независимо от това, дали са на GFD или не, към нарушение на метаболизма на минералите. Костите са метаболитно активни органи. Тяхната реконструкция е от решаващо значение за правилното функциониране на скелетната система по време на техния растеж и ремоделиране, заздравяването на фрактурите и поддържането на калциево-фосфорната хомеостаза. Костният метаболизъм и свойствата на тъканите се влияят от микроелементи, които могат да действат или индиректно чрез регулиране на макроминералния метаболизъм, или директно чрез засягане на пролиферацията или активността на остеобластите и остеокластите, или като станат част от костната минерална матрица.

Поради тези причини несъмнен интерес представлява въпросът, колко от “старите болни с Ц.” имат промени в Ca, P, Mg, Fe, ALP, vit. D, PTH, OC, KB и ДЕХА по време на първата и втората визита след започването на GFD, с/без добавяне на vit. D и калциеви препарати. Поради липса на информация в достъпната литература за референтните стойности на OPG при децата, ние не успяхме да направим описателна характеристика за този нов костен маркер.

В хода на проучването на 42 болни с Ц. на средна възраст от 33,6 години се установяват статистически достоверно по-високи средни концентрации на OC и IL6 при пациентите с данни за костно нарушение (остеопороза или остеопения) ($p=0,017$) (M. Fekih и съавт., 2013). Остеопороза се диагностицира при 21,5% от случаите. Рисковите фактори, свързани със загубата на кост (остеопороза или остеопения) са възрастта над 30 години, теглото над 50 kg и стойността на ALP >90 UI/mL.

J. Gajewska и съавт. (2005) изследват процесите на резорбция и образуване на кост с помощта на биохимични маркери при 20 деца с Ц. на възраст между 1,5 г. и 16 години, 11 момичета и девет момчета, подложени на GFD в продължение на средно $7,8\pm 5,1$ години. При някои от болните се установяват ниски средни нива на OC. От друга страна, вариациите на стойностите на биохимичните костни маркери при повечето от децата с Ц. са подобни на тези при контролната група. При всички изследвани деца се регистрират нормални серумни концентрации на vit. D, Ca и P.

G. Pratico и съавт. (1997) проучват чрез радиоимунологичен анализ нивата на ОС при 18 нелекувани деца с Ц. на средна възраст от $22,9 \pm 15,6$ месеца и при 15 контролни лица на средна възраст от $28,5 \pm 21$ месеца. Всички деца са изследвани повторно след един месец, както и три месеца след назначаването на GFD. При диагностицирането на Ц. се установяват статистически достоверно по-ниски серумни нива на ОС при болните в сравнение с контролните деца ($p=0,018$). Наблюдава се значително повишаване на тези нива при децата с Ц. по време на тримесечното спазване на GFD. Тези резултати доказват нормализирането на процесите на костния растеж благодарение на приложението на GFD при пациентите с Ц.

При проучването на K. Ohlund и съавт. (2010) при 30 деца на възраст между 4 г. и 17 г. с потвърдена Ц., които спазват GFD, се доказва, че тези деца са с ниски серумни нива на Mg, независимо от значителната корекция на GFD.

S. J. Shephard и P. R. Gibson (2013) изследват проспективно 55 пациенти с Ц., които са подложени на GFD в продължение на повече от две години, и 50 новодиагностицирани пациенти с еднаква възраст и пол (между 18 години и 71 години). Мъжете са само 24% от случаите. Недостиг на, Ca, Mg, тиамин, фолат и цинк се установява при 10% от мъжете и жените.

Докато нивата на Ca, P, Mg не се различават значимо при нашите пациенти с Ц., недостигът на vit. D се среща най-често въпреки приложената суплементация при всички деца с Ц. Задължително е необходимо да се проследява нивото на vit. D и при нужда да се включва добавка към лечението.

Може да се направи изводът, че освен това е от особена важност да се провежда редовна оценка на статуса на микро- и макроелементите при тези децата с Ц. в по-дългосрочен план с цел евентуална суплементация.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В резултат на нашето изследване от типа „случай-контрола“ през периода между 2018 г. и 2021 г. се установиха редица интересни факти и закономерности, открояващи практическото значение на някои конкретни показатели от лабораторни и образни изследвания за по-нататъшното усъвършенстване на диагностичното поведение при децата с Ц.

Ние изследвахме общо 79 болни с Ц. на възраст до 17 г., от които 49 момичета и 30 момчета и 65 контролни деца, 36 момичета и 29 момчета. Ние анализирахме в съпоставителен план както някои епидемиологични, антропологични и клинични особености на пациентите, така и констелациите от резултатите от анализа на редица биохимични показатели, биологически маркери и две образни изследвания (на КВ и с DEXA).

Ние потвърдихме диагностичната стойност на измененията на серумните нива на някои от показателите на КВ и костното здраве при децата с вече поставена диагноза на Ц. и при новодиагностицираните пациенти. Несъмнен практически интерес представляват находките, доказващи недоимъка на *vit. D* в хода на проследяването на децата, лекувани с този витамин и калциеви препарати при спазването на GFD в продължение на шест месеца.

Спазването на GFD от страна на децата в продължение на шест месеца повлиява благоприятно малабсорбционния синдром и подобрява показателите на костния метаболизъм.

Ние изследвахме за първи път у нас нивата на новите костни маркери ОС и OPG при пациентите с Ц. в детската възраст.

Ние установихме статистически достоверни корелационни зависимости между някои от динамично проследените конкретните показатели, с което потвърдихме тяхната диагностична стойност. Бихме посочили някои корелационни зависимости.

През този шестмесечен период относителният дял на децата с Ц. и наличие на остеопения намалява значително. Налице е статистически значима корелационна зависимост между честотата на остеопенията, диагностицирана посредством DEXA, и честотата на фрактурите на костите на пациентите с Ц ($p=0,007$). Между честотата на тази остеопения, от една страна, и възрастта на децата с Ц. или серумното ниво на P, от друга страна, се установяват или силна, или умерена положителна статистически значима корелационна зависимост ($p<0,0001$). Наблюдава се умерена положителна статистически значима корелационна зависимост между нивата на РТН и пола на болните с Ц ($p=0,010$). Между концентрация на хемоглобина и възрастта на децата с Ц. ние установяваме също умерена положителна статистически значима

корелационна зависимост ($p=0,005$). Между OPG, от една страна, и пациентите с вече поставена диагноза на Ц. и новодиагностицираните пациенти, свързани съответно с отрицателна или положителна имунологична характеристика, от друга страна, също съществува умерена статистически значима корелационна зависимост ($p=0,005$). Между ниското ниво на vit. D и пола на децата с Ц. е налице слаба положителна статистически значима корелационна зависимост ($p=0,022$). Между пола на децата с Ц. и тяхната КВ също съществува слаба положителна статистически значима корелационна зависимост ($p=0,029$).

Ние разработихме оригинален алгоритъм за диагностично поведение в хода на проследяването на децата с Ц. и костни нарушения, който може да се прилага в българската педиатрична гастроентерологична практика.

С настоящото проучване ние успяхме да докажем валидността на работната ни хипотеза, съгласно която ранните показатели за засягането на костите при децата с Ц. могат да се използват успешно при проследяването на пациентите в хода на лечението и да се предложат за „златен стандарт”.

8. ИЗВОДИ

Въз основа на проведеното от нас проучване може да се направят следните основни **изводи**:

1. Заболяването Ц. засяга децата още в най-ранната възраст, по-често е сред момичетата и се характеризира с разнообразни, вкл. и с костни нарушения.

2. Съвременната диагностика на Ц. се основава на своевременното приложение на констелация от лабораторни и инструментални методи.

3. Динамичното проследяване на показателите на костното здраве при деца с Ц. е от съществено значение за поддържане на здравето на пациентите.

4. Стриктното спазване на GFD и на заместващото лечение с vit. D в продължение на поне шест месеца допринася за нормализирането на малабсорбционния синдром и костното здраве на тези болни.

5. Разработеният от нас оригинален алгоритъм за диагностично поведение в хода на проследяването на децата с Ц. и костни нарушения е приложим в българската педиатрична гастроентерологична практика.

9. ЛИТЕРАТУРА

1. Боянов М. Новостите в света на костната дензитометрия. Наука ендокринол. 2008;2(4):151-153.
2. Великова Ц. Глутенова ентеропатия и асоциирани с нея автоимунни и други заболявания. MEDINFO. 2018;18(9):6-11.
3. Грудева Л. Глутенова ентеропатия. Научни факти и реални доказателства. Варна, Гей-Принт, 2019. 175 с.
4. Калева Н, Мишева З, Шабанова Т, Иванова И, Соткова И. Остеопорозата в детска възраст - ново предизвикателство. Обзор с принос на два случая. MEDINFO. 2010;10(3):76-80.
5. Кастелов Р, Бончев Б. Остеопороза. Ефективност и приложение на диагностичните методи в клиничната практика. MEDINFO. 2008;8(4):50-53.
6. Коцев И. Глутенова ентеропатия. MEDINFO. 2012;12(11):5-12.
7. Луканов Ц. Остеопороза - подценяваният риск. MEDINFO. 2013;13(4):67-68.
8. Наредба № 1 на МЗ. Физиологични норми за хранене на населението. Държ. в-к, бр. 11 от 02.II.2018 г.
9. Несторова Р. Остеопороза и остеопения. Въпросите, на които най-често търсим отговор. MEDINFO. 2010;10(4):5-9.
10. Пантелеева ЕИ. Диагностична стойност на имунологичните маркери за целиакия в детска възраст. Дисертационен труд за присъждане на научна и образователна степен "Доктор". София, 2009. 114 с.
11. Райкова Е. Остеопороза. MEDINFO. 2009;9(4):20-23.
12. Abenavoli L, Dastoli S, Bennardo L, Boccuto L, Passante M, Silvestri M, Proietti I, Potenza C, Luzza F, Nisticò SP. The skin in celiac disease patients: the other side of the coin. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):578. doi: 10.3390/medicina55090578.
13. Abid N, Mcglone O, Cardwell C, McCallion W, Clinical CD, Carson D. Clinical and metabolic effects of gluten free diet in children with type 1 diabetes and coeliac disease. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(4 Pt 1):322-325.
14. Adelman DC, Murray J, Wu TT, Mäki M, Green PH, Kelly CP. Measuring change in small intestinal histology in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(3):339-347.
15. Aggarwal S, Lebwohl B, Green PHR. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5(1):37-47.
16. Akelman Z, Keskin M, Erdeve S, Bursa N, Celik O, Imrat E, Uglu M, Caglayan M, Ata N, Birinci S. Decreased vitamin D levels in children and adolescents with celiac disease: a nationwide cross-sectional study. *Gulhane Med J*. 2022;64:268-273.

17. Al Ruwaily F, Kattan HA, Al Mehadib AM, Al Dekhail W. Prevalence of celiac disease in Saudi children with Down syndrome: a retrospective study. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2017;4(2):51-53.
18. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(5):583-613.
19. Ambroszkiewicz J, Sands D, Gajewska J, Chelchowska M, Laskowska-Klita T. Bone turnover markers, osteoprotegerin and RANKL cytokines in children with cystic fibrosis. *Adv Med Sci.* 2013;58(2):338-343.
20. Ambroszkiewicz J, Chelchowska M, Szamotulska K, Rowicka G, Klemarczyk W, Strucińska M, Gajewska J. Bone status and adipokine levels in children on vegetarian and omnivorous diets. *Clin Nutr.* 2019;38(2):730-737.
21. Ansal Balcı T, Koç ZP, Mitil HA. Bone mineral densitometry findings of children with newly diagnosed celiac disease. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2011;20(2):59-62.
22. Aureli A, Aboulaghras S, Oumhani K, Del Beato T, Sebastiani P, Colanardi A, El Aouad R, Ben El Barhdadi I, Piancatelli D. CD1 gene polymorphism and susceptibility to celiac disease: Association of CD1E*02/02 in Moroccans. *Hum Immunol.* 2020;81(7):361-365.
23. Bachrach LK, Gordon CM; Section on Endocrinology. Bone densitometry in children and adolescents. *Pediatrics.* 2016;138(4)e20162398. doi: 10.1542/peds.
24. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, Greco L, Cohen H, Ciacci C, Eliakim R, Fasano A, González A, et al.; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol J Clin Gastroenterol.* 2013;47(2):121-126.
25. Bakker SF, Tushuizen ME, Stokvis-Brantsma WH, Aanstoot HJ, Winterdijk P, van Setten PA, von Blomberg BM, Mulder CJ, Simsek S. Frequent delay of coeliac disease diagnosis in symptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: clinical and genetic characteristics. *Eur J Intern Med.* 2013;24(5):456-460.
26. Bakker SF, Tushuizen ME, von Blomberg ME, Mulder CJ, Simsek S. Type 1 diabetes and celiac disease in adults: glycemic control and diabetic complications. *Acta Diabetol.* 2013a;50(3):319-324.
27. Barbato M, Maiella G, Di Camillo C, Guida S, Valitutti F, Lastrucci G, Mainiero F, Cucchiara S. The anti-deamidated gliadin peptide antibodies unmask celiac disease in small children with chronic diarrhoea. *Dig Liver Dis.* 2011;43(6):465-469.
28. Barroso M, Beth SA, Voortman T, Jaddoe VWV, van Zelm MC, Moll HA, Kiefte-de Jong JC. Dietary patterns after the weaning and lactation period are

associated with celiac disease autoimmunity in children. *Gastroenterology*. 2018;154(8):2087-2096.

29. Benítez-Páez A, Olivares M, Szajewska H, Pieścik-Lech M, Polanco I, Castillejo G, Nuñez M, Ribes-Koninckx C, Korponay-Szabó IR, Koletzko S, Meijer CR, Mearin ML, et al. Breast-milk microbiota linked to celiac disease development in children: a pilot study from the PreventCD cohort. *Front Microbiol*. 2020;11:1335. doi: 10.3389/fmicb.2020.01335.

30. Biagetti C, Gesuita R, Gatti S, Catassi C. Quality of life in children with celiac disease: A paediatric cross-sectional study. *Dig Liver Dis*. 2015;47(11):927-932.

31. Bianchi ML, Leonard MB, Bechtold S, Högler W, Mughal MZ, Schönau E, Sylvester FA, Vogiatzi M, van den Heuvel-Eibrink MM, Ward L; International Society for Clinical Densitometry. Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may affect the skeleton: The 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2014;17(2):281-294.

32. Björck S, Brundin C, Karlsson M, Agardh D. Reduced bone mineral density in children with screening-detected celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(5):526-532.

33. Blazina Š, Bratanič N, Šampa AŠ, Blagus R, Orel R. Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Bone*. 2010;47(3):598-603.

34. Botero-Lopez JE, Araya M, Parada A, Mendez M, Pizarro F, Espinosa N, Canales P, Alarcon T. Micronutrient deficiencies in patients with typical and atypical celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(3):265-270.

35. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*. 2008;473(2):139-146.

36. Brown SJ. Systemic lupus erythematosus. *Nurs Times*. 2003;99(40):30-32.

37. Bunney PE, Zink AN, Holm AA, Billington CJ, Kotz CM. Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet. *Physiol Behav*. 2017;176(1):139-148.

38. Butwicka A, Lichtenstein P, Frisén L, Almqvist C, Larsson H, Ludvigsson JF. Celiac disease is associated with childhood psychiatric disorders: a population-based study. *J Pediatr*. 2017;184:87-93.

39. Carvalho C, Sdepanian V, Morais M, Neto U. Celiac disease under treatment: evaluation of bone mineral density. *J. Pediatr (Rio J)*. 2003;79(4):303-308.

40. Camarca ME, Mozzillo E, Nugnes R, Zito E, Falco M, Fattorusso V, Mobilia S, Buono P, Valerio G, Troncone R, Franzese A. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Ital J Pediatr*. 2012;38:10. doi: 10.1186/1824-7288-38-10.

41. Campisi G, Di Liberto C, Iacono G, Compilato D, Di Prima L, Calvino F, Di

Marco V, Lo Muzio L, Sferrazza C, Scalici C, Craxì A, Carroccio A. Oral pathology in untreated coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(11-12):1529-1536.

42. Castillo NE, Theethira TG, Leffler DA. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterol Rep.* 2015;3(1):3-11.

43. Cataldo F, Pitarresi N, Accomando S, Greco L; SIGENP; GLNBI Working Group on Coeliac Disease. Epidemiological and clinical features in immigrant children with coeliac disease: An Italian multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2004;36(11):722-729.

44. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(Suppl. 1):7-9.

45. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res.* 2007;5(3):184-92.

46. Choudhary G, Gupta RK, Beniwal J. Bone mineral density in celiac disease. *Indian J Pediatr.* 2017;84(5):344-348.

47. Costa D, Mello JB, Lemos LF, Aires I, Sena E, Gaya AR, Mota J, Martins C. Bone mark changes after an eight-month intervention in an osteogenic sport and in physical education in low-income children. *Sci Sport.* 2020;35(3):174. doi.org/10.1016/j.scispo.2019.07.007.

48. Creo AL, Schwenk WF 2nd. Bone age: a handy tool for pediatric providers. *Pediatrics.* 2017;140(6):e20171486. doi: 10.1542/peds.2017-1486.

49. Cukrowska B, Sowińska A, Bierła JB, Czarnowska E, Rybak A, Grzybowska-Chlebowczyk U. Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota - key players in the pathogenesis of celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(42):7505-7518.

50. De Leo L, Villanacci V, Ziberna F, Vatta S, Martellosi S, Di Leo G, Zanchi C, Bramuzzo M, Giudici F, Ventura A, Not T. Immunohistologic analysis of the duodenal bulb: a new method for celiac disease diagnosis in children. *Gastrointest Endosc.* 2018;88(3):521-526.

51. De Palma G, Nadal I, Medina M, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children. *BMC Microbiol.* 2010;10:63. doi: 10.1186/1471-2180-10-63.

52. De Sanctis V, Di Maio S, Soliman A, Raiola G, Elalaily R, Millimaggi G. Hand X-ray in pediatric endocrinology: skeletal age assessment and beyond. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18:S63-S71.

53. Deora V, Aylward N, Sokoro A, El-Matary W. Serum vitamins and minerals at diagnosis and follow-up in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(2):185-189.

54. Di Cagno R, De Angelis M, De Pasquale I, Ndagijimana M, Vernocchi P,

- Ricciuti P, Gagliardi F, Laghi L, Crecchio C, Guerzoni ME, Gobetti M, Francavilla R. Duodenal and faecal microbiota of celiac children: molecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC Microbiol.* 2011 Oct 4;11:219. doi:10.1186/1471-2180-11-219.
55. Di Stefano M, Mengoli C, Bergonzi M, Corazza G. Bone mass and mineral metabolism alterations in adult celiac disease: pathophysiology and clinical approach. *Nutrients.* 2013;5(11):4786-4799.
56. Dias Costa F, Maia C, Almeida S, Ferreira R. Child with multiple fractures: a rare presentation of a common disease. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2016218477. doi/10.1136/bcr-2016-218477.
57. Dias MDCS, De Castro LCG, Gandolfi L, De Almeida RC, Córdoba MS, Pratesi R. Screening for celiac disease among patients with Turner syndrome in Brasília, DF, midwest region of Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(3):246-249.
58. Dimitri P, Wales JK, Bishop N. Adipokines, bone-derived factors and bone turnover in obese children; evidence for altered fat-bone signalling resulting in reduced bone mass. *Bone.* 2011;48(2):189-196.
59. Dogan M, Sal E, Akbayram S, Peker E, Cesur Y, Oner AF. Concurrent celiac disease, idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune thyroiditis: A case report. *Clin Appl Thromb.* 2011;17(6):13-16.
60. dos Santos Martins TG, de Azevedo Costa ALF, Oyamada MK, Schor P, Sipahi AM. Ophthalmologic manifestations of celiac disease. *Int J Ophthalmol.* 2016;9(1):159-162.
61. Duerksen D, Pinto-Sanchez MI, Anca A, Schnetzler J, Case S, Zelin J, Smallwood A, Turner J, Verdú E, Butzner JD, Rashid M. Management of bone health in patients with celiac disease: practical guide for clinicians. *Can Fam Physician.* 2018;64(6):433-438.
62. Duerksen DR, Lix LM, Leslie WD. Development of an administrative definition for celiac disease. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):1-5.
63. Ebeling PR. Vitamin D and bone health: epidemiologic studies. *Bonekey Rep.* 2014;3:511. doi: 10.1038/bonekey.2014.6.
64. Ensari A, Marsh MN. Diagnosing celiac disease: a critical overview. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30(5):389-397.
65. Erdem T, Ferat Ç, Nurdan YA, Halime E, Muhammed Selçuk S, Hamza K, Mukadder Ayşe S. Vitamin and mineral deficiency in children newly diagnosed with celiac disease. *Turk J Med Sci.* 2015;45(4):833-836.
66. Estrada A, Ramnitz MS, Gafni RI. Bone densitometry in children and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(5):339-346.
67. Fekih M, Sahli H, Ben Mustapha N, Mestiri I, Fekih M, Boubaker J, Kaabachi N, Sellami M, Kallel L, Filali A. Bone metabolism, biochemical markers

of bone resorption and formation processes and interleukine 6 cytokin level during coeliac disease. *Tunis Med.* 2013;91(1):59-65.

68. Fewtrell MS, Benden C, Williams JE, Chomtho S, Ginty F, Nigdikar S V, Jaffe A. Undercarboxylated osteocalcin and bone mass in 8-12 year old children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2008;7(4):307-312.

69. Fong CY, Mallick AA, Burren CP, Patel JS. Evaluation and management of bone health in children with epilepsy on long-term antiepileptic drugs: United Kingdom survey of paediatric neurologists. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15(5):417-423.

70. Fouda MA, Khan AA, Sultan M, Rios LP, McAssey K, Armstrong D. Corrigendum to “Evaluation and management of skeletal health in celiac disease: position statement.” *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2017;2017(11):1323607. doi: 10.1155/2017/1323607.

71. Freeman HJ. Celiac disease: a disorder emerging from antiquity, its evolving classification and risk, and potential new treatment paradigms. *Gut Liver.* 2015;9(1):28-37.

72. Friedman A. Micronutrient deficiencies in pediatric celiac disease. *ICAN Infant Child Adolesc Nutr.* 2012;4(3):156-167.

73. Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Hozyasz KK. Biochemiczne markery obrotu kostnego u dzieci z celakia na diecie bezglutenowej. *Med Wieku Rozwoj.* 2005;9(4):675-683.

74. García-Santisteban I, Cilleros-Portet A, Moyua-Ormazabal E, Kurilshikov A, Zhernakova A, Garcia-Etxebarria K, Fernandez-Jimenez N, Bilbao JR. A two-sample Mendelian randomization analysis investigates associations between gut microbiota and celiac disease. *Nutrients.* 2020;12(5):1420. doi: 10.3390/nu12051420.

75. Garnier-Lengliné H, Cerf-Bensussan N, Ruemmele FM. Celiac disease in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015;39(5):54-51.

76. Giannotti A, Tiberio G, Castro M, Virgili F, Colistro F, Ferretti F, Digilio MC, Gambarara M, Dallapiccola B. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet.* 2001;38(11):767-768.

77. González-Jorge AL, Enciso S, Reyes A, Hernández AM, Ortiz L, Aldana R, Velásquez-Forero F, Ambrosi R, Clark P, Méndez L, Rivas-Ruiz R, Medeiros M. Post-renal transplantation bone health in children evaluated by means of quantitative ultrasound and densitometry. *Transplant Proc.* 2016;48(2):635-638.

78. Grace-Farfaglia P. Bones of contention: bone mineral density recovery in celiac disease - a systematic review. *Nutrients.* 2015;7(5):3347-3369.

79. Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Celiac disease in subjects with type 1 diabetes mellitus : a prevalence study in western Sicily (Italy). *Endocrine.* 2013;43(1):108-111.

80. Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease. *Clin Chem.* 2017;63(2):464-474.
81. Grover M, Bachrach LK. Osteoporosis in children with chronic illnesses: diagnosis, monitoring, and treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(4):271-282.
82. Guennouni M, Elkhoudri N, Bourrhouat A, Hilali A. Assessment of quality of life in children, adolescents, and adults with celiac disease through specific questionnaires: Review. *Nutr Clin Metab.* 2020;34(2):194-200.
83. Guevara Pacheco G, Chávez Cortés E, Castillo-Durán C. Deficiencia de micronutrientes y enfermedad celíaca en pediatría. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112(5):457-463.
84. Güngör D, Nadaud P, Dreibelbis C, LaPergola CC, Wong YP, Terry N, Abrams SA, Beker L, Jacobovits T, Järvinen KM, Nommsen-Rivers LA, O'Brien KO, et al. Infant milk-feeding practices and diagnosed celiac disease and inflammatory bowel disease in offspring: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(Suppl. 7):838S-851S.
85. Gustafsson I, Repo M, Popp A, Kaukinen K, Hiltunen P, Arvola T, Taavela J, Vornanen M, Kivelä L, Kurppa K. Prevalence and diagnostic outcomes of children with duodenal lesions and negative celiac serology. *Dig Liver Dis.* 2020;52(3):289-295.
86. Hartman C, Hino B, Lerner A, Eshach-Adiv O, Berkowitz D, Shaoul R, Pacht A, Rozenthal E, Tamir A, Shamaly H, Shamir R. Bone quantitative ultrasound and bone mineral density in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(5):504-510.
87. Heikkilä K, Pearce J, Mäki M, Kaukinen K. Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):25-34.
88. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, Pierroz DD, Weber P, Hoffmann K. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111(1):23-45.
89. Hoffmanová I, Sánchez D, Tučková L, Tlaskalová-Hogenová H. Celiac disease and liver disorders: From putative pathogenesis to clinical implications. *Nutrients.* 2018;10(7):1-17.
90. Hoyer-Kuhn H, Knoop K, Semler O, Kuhr K, Hellmich M, Schoenau E, Koerber F. Comparison of DXA scans and conventional X-rays for spine morphometry and bone age determination in children. *J Clin Densitom.* 2016;19(2):208-215.
91. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac disease: clinical features and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48(1):19-37.
92. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, et al.;

ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136-160.

93. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J; European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141-156.

94. Işikay S, Kocamaz H. Prevalence of celiac disease in children with idiopathic epilepsy in Southeast Turkey. *Pediatr Neurol.* 2014;50(5):479-481.

95. Iwańczak B, Matusiewicz K, Iwańczak F. Clinical picture of classical, atypical and silent celiac disease in children and adolescents. *Adv Clin Exp Med.* 2013;22(5):667-673.

96. Jansen MA, Tromp II, Kiefte-de Jong JC, Jaddoe VW, Hofman A, Escher JC, Hooijkaas H, Moll HA. Infant feeding and anti-tissue transglutaminase antibody concentrations in the Generation R Study. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(4):1095-1101.

97. Jansen MAE, Kiefte-de Jong JC, Gaillard R, Escher JC, Hofman A, Jaddoe VWV, Hooijkaas H, Moll HA. Growth trajectories and bone mineral density in anti-tissue transglutaminase antibody-positive children: The Generation R Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(5):913-920.

98. Jatla M, Zemel BS, Bierly P, Verma R. 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.

99. Jelsness-Jørgensen L-P, Bernklev T, Lundin K. Fatigue as an extra-intestinal manifestation of celiac disease: a systematic review. *Nutrients.* 2018;10(11):1652. doi: 10.3390/nu10111652.

100. Jericho H, Guandalini S. Extra-intestinal manifestation of celiac disease in children. *Nutrients.* 2018;10(6):755. doi: 10.3390/nu10060755.

101. Johnson AM, Dale RC, Wienholt L, Hadjivassiliou M, Aeschlimann D, Lawson JA. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications: Association with TG6 autoantibodies. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(1):90-93.

102. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest.* 2007;117(1):41-49.

103. Karatepe Hashas AS, Altunel O, Sevinc E, Duru N, Alabay B, Torun YA. The eyes of children with celiac disease. *J AAPOS.* 2017;21(1):48-51.

104. Karkoszka H, Kalita B, Wiecek A, Slimok M, Sikora A, Kokot F, Szczepanski Z. Influence of gluten free diet on bone mineral density (BMD) in children with celiac disease. *Przegl Lek.* 2000;57(6):330-333.

105. Kayar Y, Dertli R. Association of autoimmune diseases with celiac disease and its risk factors. *Pak J Med Sci.* 2019;35(6):1548-1553.
106. Khalil N, Ebert JR, Honda M, Lee M, Nahhas RW, Koskela A, Hangartner T, Kannan K. Perfluoroalkyl substances, bone density, and cardio-metabolic risk factors in obese 8-12 year old children: A pilot study. *Environ Res.* 2018;160:314-321.
107. Khan MR, Silvester JA, Sparks B, Hintze Z, Ediger T, Larson JJ, Hill I, Absah I. The utility of IgA-based serologic markers in diagnosing celiac disease in children 24 months of age or younger. *J Pediatr.* 2020;224:158-161.
108. Kharroubi A, Saba E, Smoom R, Bader K, Darwish H. Serum 25-hydroxyvitamin D and bone turnover markers in Palestinian postmenopausal osteoporosis and normal women. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):13. doi: 10.1007/s11657-017-0306-7.
109. Korneychuk N, Meresse B, Cerf-Bensussan N. Lessons from rodent models in celiac disease. *Mucosal Immunol.* 2015;8(1):18-28.
110. Kowalski K, Mulak A, Jasińska M, Paradowski L. Diagnostic challenges in celiac disease. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(4):729-737.
111. Krzywicka B, Herman K, Kowalczyk-Zajac M, Pytrus T. Celiac disease and its impact on the oral health status - review of the literature. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23(5):675-681.
112. Larussa T, Suraci E, Nazionale I, Leone I, Montalcini T, Abenavoli L, Imeneo M, Pujia A, Luzza F. No evidence of circulating autoantibodies against osteoprotegerin in patients with celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18(14):1622-1627.
113. Larussa T, Suraci E, Imeneo M, Marasco R, Luzza F. Normal bone mineral density associates with duodenal mucosa healing in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Nutrients.* 2017;9(2):98. doi: 10.3390/nu9020098.
114. Lauret E, Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune-associated conditions. *Biomed Res Int.* 2013;2013:127589. doi: 10.1155/2013/127589.
115. Leão AAP, Fritz CK, Dias MRMG, Carvalho JAR, Mascarenhas LPG, Cat MNL, Radominski R, Nesi-França S. Bone mass and dietary intake in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2020;34(6):107573. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107573.
116. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, Murray JA, Verdu EF, Kaukinen K. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):3. doi: 10.1038/s41572-018-0054-z.
117. Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, Pavone L, Francavilla T, Pulvirenti A, Giugno R, Ruggieri M. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(8):700-707.

118. Lionetti E, Catassi C. The role of environmental factors in the development of celiac disease: What is new? *Diseases*. 2015;3(4):282-293.
119. Lionetti E, Gatti S, Galeazzi T, Caporelli N, Francavilla R, Cucchiara S, Roggero P, Malamisura B, Iacono G, Tomarchio S, Kleon W, Restani P, et al. Safety of oats in children with celiac disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2018;194:116-122.
120. Lionetti E, Galeazzi T, Dominijanni V, Acquaviva I, Catassi G, Iasevoli M, Malamisura, Catassi C. Lower level of plasma 25-hydroxyvitamin D in children at diagnosis of celiac disease compared with healthy subjects: a case control study. *J Pediatr*. 2021;228:132-137.
121. Lorentzon M, Branco J, Brandi ML, Bruyère O, Chapurlat R, Cooper C, Cortet B, Diez-Perez A, Ferrari S, Gasparik A, Herrmann M, Jorgensen NR, et al. Algorithm for the use of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis, assessment and follow-up of treatment for osteoporosis. *Adv Ther*. 2019;36(10):2811-2824.
122. Ludvigsson JF, Elfström P, Broomé U, Ekblom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):63-69.
123. Ludvigsson JF, Lindelöf B, Zingone F, Ciacci C. Psoriasis in a nationwide cohort study of patients with celiac disease. *J Invest Dermatol*. 2011;131(10):2010-2016.
124. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, Chowdhary V, Murray JA, Simard JF. Increased risk of systemic lupus erythematosus in 29,000 patients with biopsy-verified celiac disease. *J Rheumatol*. 2012;39(10):1964-1970.
125. Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):1-18.
126. Macdonald HM, Reid IR, Gamble GD, Fraser WD, Tang JC, Wood AD. 25-Hydroxyvitamin D threshold for the effects of vitamin D supplements on bone density: secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2018;33(8):1464-1469.
127. Macho VMP, de Barros Menéres Manso MCA, E Silva DMV, de Andrade DJC. The difference in symmetry of the enamel defects in celiac disease versus non-celiac pediatric population? *J Dent Sci*. 2020;15(3):345-350.
128. Maggioli C, Stagi S. Bone modeling, remodeling, and skeletal health in children and adolescents: mineral accrual, assessment and treatment. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22(1):1-5.
129. Marild K, Størdal K, Hagman A, Ludvigsson JF. Turner syndrome and celiac disease: a case-control study. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20152232. doi: 10.1542/peds.2015-2232.
130. McDevitt H, Ahmed SF. Establishing good bone health in children. *Paediatr*

Child Health. 2010;20(2):83-87.

131. Mederle OA, Balas M, Ioanoviciu SD, Gurban CV, Tudor A, Borza C. Correlations between bone turnover markers, serum magnesium and bone mass density in postmenopausal osteoporosis. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1383-1389.

132. Meijer C, Shamir R, Szajewska H, Mearin L. Celiac disease prevention. *Front Pediatr*. 2018;6:368. doi: 10.3389/fped.2018.00368.

133. Metso S, Hyytiä-Ilmonen H, Kaukinen K, Huhtala H, Jaatinen P, Salmi J, Taurio J, Collin P. Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(1):43-48.

134. Mina S, Riga C, Azcurra AI, Brunotto M. Oral ecosystem alterations in celiac children: A follow-up study. *Arch Oral Biol*. 2012;57(2):154-160.

135. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):R131-R151.

136. Mora S, Barera G, Beccio S, Menni L, Proverbio MC, Bianchi C, Chiumello G. A prospective, longitudinal study of the long-term effect of treatment on bone density in children with celiac disease. *J Pediatr*. 2001;139(4):516-521.

137. Mounajjed T, Oxentenko A, Shmidt E, Smyrk T. The liver in celiac disease clinical manifestations, histologic features, and response to gluten-free diet in 30 patients. *Am J Clin Pathol*. 2011;136(1):128-137.

138. Nadal I, Donant E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J Med Microbiol*. 2007;56(12):1669-1674.

139. Naiyer AJ, Shah J, Hernandez L, Kim SY, Ciaccio EJ, Cheng J, Manavalan S, Bhagat G, Green PH. Tissue transglutaminase antibodies in individuals with celiac disease bind to thyroid follicles and extracellular matrix and may contribute to thyroid dysfunction. *Thyroid*. 2008;18(11):1171-1178.

140. Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, Troncone R. Extra-intestinal manifestations of coeliac disease in children: clinical features and mechanisms. *Front Pediatr*. 2019;7:1-9.

141. Neelis E, Rijnen N, Sluimer J, Olieman J, Rizopoulos D, Wijnen R, Rings E, de Koning B, Hulst J. Bone health of children with intestinal failure measured by dual energy X-ray absorptiometry and digital X-ray radiogrammetry. *Clin Nutr*. 2018;37(2):687-694.

142. Nenna R, Guandalini S, Popp A, Kurppa K. Coeliac Disease. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:1-2.

143. Nenna R, Petrarca L, Verdecchia P, Florio M, Pietropaoli N, Mastrogiorgio G, Bavastrelli M, Bonamico M, Cucchiara S. Celiac disease in a large cohort of children and adolescents with recurrent headache: a retrospective study. *Dig Liver*

Dis. 2016;48(5):495-498.

144. Nurminen S, Kivelä L, Huhtala H, Kaukinen K, Kurppa K. Extraintestinal manifestations were common in children with coeliac disease and were more prevalent in patients with more severe clinical and histological presentation. *Acta Paediatr.* 2019;108(4):681-687.
145. Ohlund K, Olsson C, Hernell O, Ohlund I. Dietary shortcomings in children on a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet.* 2010;23(3):294-300.
146. Oikonomou N, Papadopoulou C, Fouzas S, Kritikou D, Chrysis D, Sinopidis X, Dimitriou G, Karatza AA. Osteoprotegerin and RANKL serum concentrations in neonates of mothers with early-onset pre-eclampsia: comparison with neonates of normotensive mothers. *Early Hum Dev.* 2019;135:1-5.
147. Olén O, Montgomery SM, Elinder G, Ekbohm A, Ludvigsson JF. Increased risk of immune thrombocytopenic purpura among inpatients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(4):416-422.
148. Olivares M, Walker AW, Capilla A, Benítez-Páez A, Palau F, Parkhill J, Castillejo G, Sanz Y. Gut microbiota trajectory in early life may predict development of celiac disease. *Microbiome.* 2018;6(1):36. doi: 10.1186/s40168-018-0415-6.
149. Oliveira GN, Mohan R, Fagbemi A. Review of celiac disease presentation in a pediatric tertiary centre. *Arq Gastroenterol.* 2018;55(1):86-93.
150. Osborn W, Simm P, Olds T, Lycett K, Mensah FK, Muller J, Fraysse F, Ismail N, Vlok J, Burgner D, Carlin JB, Edwards B, et al. Bone health, activity and sedentariness at age 11-12 years: cross-sectional Australian population-derived study. *Bone.* 2018;112:153-160.
151. Popp A, Mäki M. Gluten-induced extra-intestinal manifestations in potential celiac disease-celiac trait. *Nutrients.* 2019;11(2):320. doi: 10.3390/nu11020320.
152. Poulain C, Johanet C, Delcroix C, Lévy-Marchal C, Tubiana-Rufi N. Prevalence and clinical features of celiac disease in 950 children with type 1 diabetes in France. *Diabetes Metab.* 2007;33(6):453-458.
153. Pratico G, Caltabiano L, Bottaro G, Palano GM, Rotolo N, Spina M. Serum levels of osteocalcin and type I procollagen in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24(2):170-173.
154. Real A, Gilbert N, Hauser B, Kennedy N, Shand A, Gillett H, Gillett P, Goddard C, Cebolla Á, Sousa C, Fraser WD, Satsangi J, et al. Characterisation of osteoprotegerin autoantibodies in coeliac disease. *Calcif Tissue Int.* 2015;97(2):125-133.
155. Remes-Troche JM, Uscanga-Domínguez LF, Aceves-Tavares RG, Calderón de la Barca AM, Carmona-Sánchez RI, Cerda-Contreras E, Coss-Adame E, Icaza-Chávez ME, López-Colombo A, Milke-García MP, Morales-Arámbula M, Peláez-

- Luna M, et al. Clinical guidelines on the diagnosis and treatment of celiac disease in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex. (Engl Ed)*. 2018;83(4):434-450.
156. Riches PL, McRorie E, Fraser WD, Determann C, Hof R van't, Ralston SH. Osteoporosis associated with neutralizing autoantibodies against osteoprotegerin. *N Engl J Med*. 2009;361(15):1459-1465.
157. Rios LP, Khan A, Sultan M, McAssey K, Fouda MA, Armstrong D. Approach to diagnosing celiac disease in patients with low bone mineral density or fragility fractures: multidisciplinary task force report. *Can Fam Physician*. 2013;59(10):1055-1061.
158. Riznic P, De Leo L, Dolinsek J, Gyimesi J, Klemenak M, Koletzko S, Koletzko BS, Korponay-Szabó I, Krencnik T, Not T, Palcevski G, Sblattero D, et al. Clinical presentation in children with coeliac disease in Central Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(4):546-551.
159. Saadah OI, Alamri AM, Al-Mughales JA. Deamidated gliadin peptide and tissue transglutaminase antibodies in children with coeliac disease: a correlation study. *Arab J Gastroenterol*. 2020;21(3):174-178.
160. Samra NM, Emad El Abrak S, El Dash HH, El Said El Raziky M, El Sheikh MA. Evaluation of vitamin D status bone mineral density and dental health in children with cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(4):368-377.
161. Sattar N, Lazare F, Kacer M, Aguayo-Figueroa L, Desikan V, Garcia M, Lane A, Chawla A, Wilson T. Celiac disease in children, adolescents, and young adults with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr*. 2011;158(2):272-275.
162. Savvateeva LV, Erdes SI, Antishin AS, Zamyatnin AA Jr. Overview of celiac disease in Russia: regional data and estimated prevalence. *J Immunol Res*. 2017;2017:2314813. doi: 10.1155/2017/2314813.
163. Schilling KW, Yohannessen K, Araya M. Perception of following gluten-free diet and adherence to treatment in pediatric patients with celiac disease. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89(2):216-223.
164. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom*. 2013;16(4):455-466.
165. Serinelli S, Panetta V, Pasqualetti P, Marchetti D. Accuracy of three age determination X-ray methods on the left hand-wrist: a systematic review and meta-analysis. *Leg Med*. 2011;13(3):120-133.
166. Sevinç E, Çetin FH, Coşkun BD. Psicopatologia, qualidade de vida e fatores relacionados em crianças com doença celíaca. *J Pediatr. (Rio J)*. 2017;93(3):267-273.
167. Shellhaas RA, Joshi SM. Vitamin D and bone health among children with epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2010;42(6):385-393.

168. Shephard SJ, Gibson PR. Nutritional deficiencies of the gluten-free diet in both newly diagnosed and long-term celiac disease patients. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26(4):349-358.
169. Shetty S, Kapoor N, Bondu J, Thomas N, Paul T. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(6):846-852.
170. Silva JT, Nisihara RM, Kotze LR, Olandoski M, Kotze LM. Low bone mineral density in Brazilian patients at diagnosis of celiac disease. *Arq Gastroenterol*. 2015;52(3):176-179.
171. Simmons JH, Rush ET, Petryk A, Zhou S, Martos-Moreno G. Dual X-ray absorptiometry has limited utility in detecting bone pathology in children with hypophosphatasia: A pooled post hoc analysis of asfotase alfa clinical trial data. *Bone*. 2020;137:115413. doi: 10.1016/j.bone.2020.115413.
172. Simsek DG, Aycan Z, Özen S, Cetinkaya S, Kara C, Abalı S, Demir K, Tunç O, Uçaktürk A, Asar G, Baş F, Cetinkaya E, et al. Diabetes care, glycemic control, complications, and concomitant autoimmune diseases in children with type 1 diabetes in Turkey: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(1):20-26.
173. Smith LB, Lynch KF, Kurppa K, Koletzko S, Krischer J, Liu E, Johnson SB, Agardh D; TEDDY study group. Psychological manifestations of celiac disease autoimmunity in young children. *Pediatrics*. 2017;139(3):e20162848. doi: 10.1542/peds.
174. Sopher AB, Fennoy I, Oberfield SE. An update on childhood bone health: mineral accrual, assessment and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(1):35-40.
175. Spadaccino AC, Basso D, Chiarelli S, Albergoni MP, D'Odorico A, Plebani M, Pedini B, Lazzarotto F, Betterle C. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity*. 2008;41(1):116-121.
176. Stagi S, Cavalli L, Seminara S, De Martino M, Brandi ML. The ever-expanding conundrum of primary osteoporosis: aetiopathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ital J Pediatr*. 2014;40(1):1-18.
177. Størdal K, White RA, Eggesb M. Early feeding and risk of celiac disease in a prospective birth cohort. *Pediatrics*. 2013;132(5):1202-1209.
178. Suzuki T, Nakamura Y, Kato H. Vitamin D and calcium addition during denosumab therapy over a period of four years significantly improves lumbar bone mineral density in Japanese osteoporosis patients. *Nutrients*. 2018;10(3):272. doi: 10.3390/nu10030272.
179. Szaflarska-Popławska A, Dolinska A, Kusmierk M. Nutritional imbalances in Polish children with coeliac disease on a strict gluten-free diet. *Nutrients* 2022;14(19):3969. doi: 10.3390/nu14193969.

180. Tan LO, Lim SY, Vasanwala RF. Primary osteoporosis in children. *BMJ Case Rep.* 2017 Sep 1;2017:bcr2017220700. doi: 10.1136/bcr-2017-220700.
181. Tapsas D, Fälth-Magnusson K, Högberg L, Hammersjö JÅ, Hollén E. Swedish children with celiac disease comply well with a gluten-free diet, and most include oats without reporting any adverse effects: a long-term follow-up study. *Nutr Res.* 2014;34(5):436-441.
182. Tapsas D, Hollén E, Stenhammar L, Fälth-Magnusson K. The clinical presentation of coeliac disease in 1030 Swedish children: Changing features over the past four decades. *Dig Liver Dis.* 2016;48(1):16-22.
183. Tau C, Mautalen C, De Rosa S, Roca A, Valenzuela X. Bone mineral density in children with celiac disease. Effect of a gluten-free diet. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(3):358-363.
184. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut.* 2008;57(5):684-694.
185. Traggiai C, Stanhope R. Disorders of pubertal development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(1):41-56.
186. Trovato CM, Albanese CV, Leoni S, Celletti I, Valitutti F, Cavallini C, Montuori M, Barbato M, Catalano C, Cucchiara S. Lack of clinical predictors for low mineral density in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(6):799-802.
187. Usta M, Urganci N. Does gluten-free diet protect children with celiac disease from low bone density? *Iran J Pediatr.* 2014;24(4):429-434.
188. Vajro P, Paoletta G, Maggiore G, Giordano G. Pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):663-670.
189. Vanhelst J, Vidal F, Turck D, Drumez E, Djeddi D, Devouge E, Spyckerelle C, Zandzou SG, Legrand C, Michaud L, Béghin L, Gottrand F, et al. Physical activity is associated with improved bone health in children with inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2020;39(6):1793-1798.
190. Velasco-Benítez CA, Moreno-Giraldo LJ. Celiac disease in children with Down syndrome. *Rev Chil Pediatr.* 2019;90(6):589-597.
191. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, Kolaček S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mummert E, Polanco I, Putter H, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1304-1315.
192. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int.* 2016;27(7):2147-2179.
193. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, O'Karma M, Wallace TC, Zemel BS. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a

systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int.* 2016;27(4):1281-1386.

194. Wein MN, Kronenberg HM. Regulation of bone remodeling by parathyroid hormone. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(8):1-20.

195. Wessels M, Velthuis A, van Lochem E, Duijndam E, Hoorweg-Nijman G, de Kruijff I, Wolters V, Berghout E, Meijer J, Bokma JA, Mul D, van der Velden J, et al. Raising the cut-off level of anti-tissue transglutaminase antibodies to detect celiac disease reduces the number of small bowel biopsies in children with type 1 diabetes: a retrospective study. *J Pediatr.* 2020;223:87-92.

196. Williams KM. Update on bone health in pediatric chronic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45(2):433-441.

197. Winzenberg T, Shaw K, Fryer J, Jones G. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2006;333(7572):775. doi: 10.1136/bmj.38950.561400.55.

198. Xiang GD, Sun HL, Zhao LS. Changes of osteoprotegerin before and after insulin therapy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76(2):199-206.

199. Yamane T, Kunisada T, Yamazaki H, Nakano T, Orkin SH, Hayashi SI. Sequential requirements for SCL/tal-1, GATA-2, macrophage colony-stimulating factor, and osteoclast differentiation factor/osteoprotegerin ligand in osteoclast development. *Exp Hematol.* 2000;28(7):833-840.

200. Yang HR. Updates on bone health in children with gastrointestinal diseases. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;25(1):10-14.

201. Yao Y, Wang G, Wang Z, Wang C, Zhang H, Liu C. Synergistic enhancement of new bone formation by recombinant human bone morphogenetic protein-2 and osteoprotegerin in trans-sutural distraction osteogenesis: A pilot study in dogs. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(11):e446-e455.

202. Yoosuf S, Makharia GK. Evolving therapy for celiac disease. *Front Pediatr.* 2019;7:193. doi: 10.3389/fped.2019.00193.

203. Zanchi C, Leo G, Ronfani L, Martelossi S, Not T, Ventura A. Bone metabolism in celiac disease. *J Pediatr.* 2008;153(2):262-265.

10. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Дянкова Й**, Бояджиев В, Рашева Н, Колева К, Георгиева М. Костни промени при деца с целиакия. Педиатрия. 2018;58(3):14-17.
2. **Дянкова Й**, Георгиева М, Рашева Н, Колева К, Близнакова Д, Халилова М, Ганева К, Бояджиев М, Шивачев П. Особенности в клиничното протичане на целиакията в детска възраст. Педиатрия. 2019;59(3):31-33.
3. **Дянкова Й**, Георгиева М, Рашева Н, Колева К. Новости в диагностиката на целиакията в детска възраст. Изв. Съюз на учените-Варна. Серия Медицина и екология. 2019;24(1):23-26.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

Информирано съгласие

ИНФОРМАЦИЯ ЗА РОДИТЕЛ/НАСТОЙНИК НА НЕПЪЛНОЛЕТЕН УЧАСТНИК

Уважаеми родители,

Това е покана за участие на вашето дете в проект на тема „**КОСТНО ЗДРАВЕ ПРИ ЦЕЛИАКИЯ**“, което ще се проведе на територията на Втора детска клиника в УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна. Организира се от Катедрата по педиатрия към Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна. Ще се изследва костният статус на детето и проследяване на хроничното заболяване целиакия. При установяване на отклонения ще бъде изписано лечение, чиито ефект ще се проследява в рамките на една година. Изследването е с продължителност – 3 години.

Преди да вземете решение за участието на детето ви в това изследване е важно да разберете това, което проектът включва, защо се прави и какво ще се иска от вас. Моля, прочетете следната информация и задайте всякакви въпроси, които Ви възбудят преди да попълните приложения формуляр за информирано съгласие.

Участието Ви е напълно доброволно. Можете да се оттеглите от изследването по всяко време без да посочвате причина, както и оттеглянето няма да повлияе на медицинската помощ на детето ви или законните ви права.

Ако сте съгласни да разрешите вашето дете да участва в проучването, моля, направете всичко възможно да следвате инструкциите, които ще Ви бъдат дадени.

Обща информация

Целиакията е хронично автоимунно заболяване, вследствие от което може да се развие малабсорционен синдром. Клиниката започва след 6м.в, след въвеждането на глютенени храни. Малките деца и кърмачетата страдат от хронична диария, коремна болка, слабо наддаване на тегло/или загуба на тегло, повръщане. При по-големите деца – коремна болка, подуване на корема, диария и/или запек, болки в крайниците. Едно от сериозните усложнения за хроничното заболяване е нарушение на костната структура- остеопения/остеопороза. Остеопенията е състояние на понижена костна минерална плътност. Тя е междинен стадий между здрава кост и остеопороза. Обичайно протича латентно, като крие риск за фрактури. По тази причина подходите за превенция и преодоляването на това състояние са от особено голямо значение за децата с това заболяване.

Основна информация

По време на проучването, ще се вземе трикратно вземане на кръв на детето – на шест месеца. Двукратно ще се прави рентгенологично изследване – Костна възраст при деца до 10г.в. и при деца над 10г.в. ще се осъществи Остеоденситометричен метод – DEXA.

Костна възраст (определяне на възрастта чрез осификация). Важен метод за определяне на възрастта е радиографията, с помощта на която е възможно да се определи дали изследваното лице е достигнало пубертета или не. За това се правят рентгенови лъчи от точките на осификация на епифизните симфизи. Облъчването е минимално, ненатоварващо организма.

DEXA – Осъществява се при деца над 10г.в. Тя определя костната плътност на периферен и централен скелет, включително скениране на цяло тяло. Методът има висока чувствителност и информативност. Сравнително малко е лъчевото натоварване., апаратурата е достъпна, лесна за използване.

При намалена костна плътност, на пациентите ще се изпише калциев препарат и вит. Д3.

Вигантол е витаминен препарат и се използва за: Профилактика на рахит и остеомалация при деца и възрастни; Профилактика на недостиг на витамин D при деца и възрастни с идентифициран риск;Профилактика на недостиг на витамин D при деца и възрастни с малабсорбция, напр. дължаща се на хронични чревни заболявания, цироза на черния дроб, обширна резекция на гастроинтестиналния тракт;Лечение на рахит и остеомалация, индуцирани от дефицит на витамин D при деца и възрастни.

Клинично проучване

Ще бъдат поканени да вземат участие деца с доказана Целиакия на възраст от 6м до 18 години. Целта на проекта е да се оцени костния статус на пациенти с потвърдена диагноза. Наблюдението ще продължи 18 месеца. През този период ние Ви молим да посетите клиниката 3 пъти. Тогава ще се направят трикратно вземане на венозна кръв и двукратно рентгенологично изследване.

По време на проучването

При първото посещение ще бъдете помолени да прочетете този информационен лист и след това да зададете въпроси, които може да възникнат. След това ще бъдете помолени да подпишете формуляр за съгласие, ако сте съгласни да бъдете част от проучването. Преди началото на изследването ще се установи дали детето ви отговаря напълно на условията за участие. Ние ще направим това, като го прегледаме и зададем някои въпроси.

Ползи

Ползата за вас и вашето дете от този проект от една страна е, че много внимателно ще се проследи статуса да детето, неговото развитие, подобрение след започната диета в разстояние на 18 месеца и ще бъдат обучени както децата Ви, така и семействата ви за подходящия подход при хранене.

Рискове и неудобства – предвиждат се минимални рискове и неудобства. Най-вече от психоогична гледна точка, поради факта за две или три хоспитализации за скор 1-2 години. Поради това, при желание от ваша страна ние ще осигурим среща с нашия психолог в клиниката – г-жа Андонова. Венозната кръв (биохимичен вакунтеийнер - нужно кол. кръв 3 мл.) и всички манипулации (включително и рентгенологичните изследвания) ще се извършват от квалифицирани лекари и сестри от УМБАЛ “Св. Марина”, където съществуват възможности за реанимация в случай

на неочаквани реакции. При инцидент или усложнение във връзка с проучването ще бъдат полагани незабавни грижи към пациента до пълното му възстановяване.

Използване на резултатите

Цялата информация и резултатите от проекта ще се пазят в тайна. Когато вие се съгласите, детето ви да участва в проучването, трябва да разберете, че информацията, която давате ще се вземе поверително и че детето ви няма да бъде идентифицирано при които и да са следващи доклади или публикации.

Само изследователите от проучването в сектор по Детска гастроентерология във Втора детска клиника при УМБАЛ „Света Марина” ще имат достъп до личните данни на детето и те ще се пазят в тайна.

Личната информация, която ще бъде регистрирана, са ЕГН, име и адрес. Изследователите ще запазят тази информация по време на периода на проучването.

Закон за компютърната база данни

Всички данни на детето Ви ще се съхраняват в рамките на 5 години. Ще са на хартиен носител (в заключен шкаф) и съхранени в личния компютър на главния изследовател. Ако сте съгласни да участвате в проучването, Вие също сте съгласни с това личните данни на детето Ви да се пазят в компютър. Целта е да има възможност коректни данни да се свържат с точния човек.

Данни на главния изследовател : Д-р Йоана Дянкова, гр Варна, тел: 0886519334

Адрес, гр. Варна, бул Христо Смирненски 1, УМБАЛ „Св.Марина“ ет. 5, каб. 501

Данни за алтернативен контакт: Д-р Ния Рашева, гр Варна, тел: 0889570055
Адрес, гр. Варна, бул Христо Смирненски 1, УМБАЛ „Св.Марина“ ет. 5, каб. 501

Формуляр за информирано съгласие на пациента за участие в

научно изследване на тема:

„КОСТНО ЗДРАВЕ ПРИ ЦЕЛИАКИЯ“

Ние сме информирани за това проучване и имахме време да прочетем внимателно информацията и възможност да зададем въпроси. Съгласни сме нашето дете да участва и разбираме, че участието е доброволно и можем да се оттеглим от изследването по всяко време без да посочваме причина, както и че оттеглянето няма да повлияе на медицинските грижи за детето ни или на законните ни права.

Ние разбираме, че информацията ще се проведе поверително и че нашето дете няма да бъде разпознато при които и да са следващи доклади или публикации.

Майка

Баща

Аз (изследовател име) _____
Обясних проучването на родителите на

Дете име, подпис ако е над 12 години
