

А.И. Хавкин^{1, 5}, В.П. Новикова², Е.И. Кондратьева^{1, 4}, Е.В. Лошкова^{1, 4}, Г.Н. Янкина⁴

¹ НИКИ детства, Москва, Российская Федерация

² СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

⁴ СибГМУ, Томск, Российская Федерация

⁵ НИУ БелГУ, Белгород, Российская Федерация

Витамин D и костный метаболизм при целиакии. Возможности диетической коррекции

Автор, ответственный за переписку:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии НИКИ Минздрава Московской области, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62, тел.: +7 (499) 237-02-23, e-mail: gastropedclin@gmail.com

В обзоре описаны состояние системы витамина D и костный метаболизм при целиакии, механизмы влияния витамина D на состояние слизистой оболочки кишечника, факторы риска, способствующие патологическим изменениям костей при целиакии. Приведены исследования, посвященные оценке минеральной плотности костей, костного метаболизма и статуса витамина D у больных целиакией. Представлены результаты дискуссии о влиянии добавок кальция и витамина D на течение целиакии и состояние костной ткани при этом заболевании.

Ключевые слова: целиакия, костный метаболизм, витамин D, безглютеновая диета, нутритивная поддержка, козье молоко

Для цитирования: Хавкин А.И., Новикова В.П., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Янкина Г.Н. Витамин D и костный метаболизм при целиакии. Возможности диетической коррекции. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(4): 375–384. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2790>

ВВЕДЕНИЕ

Состояние системы витамина D и костный метаболизм достаточно подробно изучены при целиакии, воспалительных заболеваниях кишечника и синдроме раздраженной кишки [1–6]. Описаны такие механизмы влияния витамина D на состояние слизистой оболочки кишечника, как регуляция секреции слизи слизистой оболочки толстой кишки [7], обеспечение целостности ее структуры [8], влияние на состав и функции кишечной микробиоты [9], повышение экспрессии белков

плотных контактов, подавление высвобождения зонулина [10]. Действие витамина D на систему врожденного иммунитета связывают со стимуляцией продукции нейтрофилами, макрофагами и клетками, выстилающими эпителиальные поверхности, антибактериальных пептидов с широкой антимикробной активностью — кателицидина (CAMP) и бета-дефензина 2 (DEFB4) [11, 12, 13]. В результате имеет место повышение антимикробного действия в отношении некоторых патогенов, индукция внутриклеточного рецептора распознавания патогена

Anatoly I. Khavkin^{1, 5}, Valeriya P. Novikova², Elena I. Kondratyeva^{1, 4}, Elena V. Loshkova^{1, 4}, Galina N. Yankina⁴

¹ Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁴ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁵ National Research Institute of Belgorog State University, Belgorog, Russian Federation

Vitamin D and Bone Metabolism in Celiac Disease. The Possibilities of Dietary Correction

The review describes the state of the vitamin D system and bone metabolism in celiac disease, the mechanisms of the influence of vitamin D on the state of the intestinal mucosa, and risk factors that contribute to pathological changes in bones in celiac disease. Studies are presented that evaluate bone mineral density, bone metabolism, and vitamin D status in patients with celiac disease. The results of a discussion on the effect of calcium and vitamin D supplements on the course of celiac disease and the condition of bone tissue in this disease are presented.

Keywords: Celiac disease, bone metabolism, vitamin D, gluten-free diet, nutritional support, goat's milk

For citation: Khavkin Anatoly I., Novikova Valeriya P., Kondratyeva Elena I., Loshkova Elena V., Yankina Galina N. Vitamin D and Bone Metabolism in Celiac Disease. The Possibilities of Dietary Correction. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(4):375–384. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2790>

NOD2, улучшение транскрипции CAMP и DEFB4, подавление экспрессии гепсидинового антимикробного пептида, снижение ферропортин-опосредованного экспорта внутриклеточного железа [14, 15]. Влияние витамина D на адаптивный иммунитет заключается в контроле дифференцировки и индукции созревания дендритных клеток, экспрессии на моноцитах молекул, участвующих в захвате антигена, снижении провоспалительного ответа Th1, повышении противовоспалительного ответа Th2, увеличении количества Т-регуляторных клеток (Treg), ограничении количества CD4⁺ Т-клеток [16]. За счет этих плейотропных эффектов витамин D косвенно связан со степенью активности ряда иммуноопосредованных заболеваний. Среди них можно особо отметить болезнь Крона, целиакию и аутоиммунный гастрит [2, 6, 17].

Общие патогенетические механизмы взаимосвязи заболеваний желудочно-кишечного тракта с состоянием костной системы одинаковы, однако для каждой нозологии имеются свои особенности.

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ЦЕЛИАКИИ

Целиакия — системное аутоиммунное заболевание, проявляющееся глютен-зависимой симптоматикой, наличием антител к тканевой трансглутаминазе в сыворотке крови и энтеропатией у генетически предрасположенных лиц [18].

Длительное время целиакию рассматривали только как патологию желудочно-кишечного тракта, протекающее с выраженным синдромом мальабсорбции вследствие тяжелой атрофии кишечных ворсинок и хронической диареей [19, 20]. Сегодня доказано, что более половины пациентов с этой нозологией имеют атипичное течение с преобладанием внекишечной симптоматики [21]. Первые сообщения о наличии костных симптомов при целиакии появились еще в 50-е годы прошлого века [22, 23]. В современной литературе при впервые диагностированной целиакии описаны такие внекишечные проявления, как низкорослость, боли в спине, диффузные скелетно-мышечные боли, слабость проксимальных мышц и остеопения, деформации скелета, дефекты зубной эмали и рецидивирующий кариес, низкая минеральная плотность костной ткани (МПК), сниженная костная масса, повышенная хрупкость костей и связанная с этим высокая частота переломов [24–26]. Состояния, способствующие патологическим изменениям костей при целиакии, представлены в табл. 1.

Инструментальные и лабораторные данные свидетельствуют о более частом нарушении минерального обмена в виде остеопороза и остеопении как у больных с типичной формой заболевания, так и при субклинических вариантах, у бессимптомных пациентов и у лиц, не соблюдающих строгую безглютеновую диету (БГД) [27–29]. В табл. 2 представлены исследования, посвя-

Таблица 1. Состояния, способствующие патологическим изменениям костей при целиакии [26]

Table 1. Conditions contributing to pathological changes in bones in celiac disease [26]

Фактор	Механизм действия
Гипокальциемия	Мальабсорбция кальция
	Дефицит витамина D
	Повреждение слизистой оболочки кишечника (уменьшение зоны активного всасывания)
	Изменения в механизме транспорта кальция (потеря кальбиндина и кальций-связывающих белков)
	Недостаточное потребление кальция
	Снижение потребления молочных продуктов (непереносимость лактозы)
	Стеаторея
Гиповитаминоз D	Мальабсорбция витамина D
	Изменения метаболизма витамина D
	Снижение уровня витамин-D-связывающих белков
	Снижение потребления витамина D
	Стеаторея
Воспаление кишечника	Хроническое высвобождение провоспалительных цитокинов
Гормоны	ПТГ (вторичный гиперпаратиреоз)
	Эстрогены и андрогены (модуляция системы RANK/RANKL/OPG)
Кортикостероиды	Снижение всасывания кальция в кишечнике
	Увеличение почечной экскреции кальция
	Нарушение функции остеобластов
	Изменение цикла резорбции остеокластов
Дополнительные факторы риска	Аутоиммунные изменения (аутоиммунный тиреоидит, герпетиформный дерматит, СД1)
	Диагностика во взрослой жизни
	Нарушение БГД
	Активное заболевание
	Низкий ИМТ
	Факторы образа жизни (недостаток физической активности, курение)

Примечание. ПТГ — паратиреоидный гормон; БГД — безглютеновая диета; СД1 — сахарный диабет 1-го типа; ИМТ — индекс массы тела.

Note. PTH (ПТГ) — parathyroid hormone; GFD (БГД) — gluten-free diet; DM1 (СД1) — diabetes mellitus type 1; BMI (ИМТ) — Body Mass Index.

Таблица 2. Исследования, посвященные оценке минеральной плотности костной ткани, костного метаболизма и статуса витамина D у больных целиакией
Table 2. Studies assessing bone mineral density, bone metabolism, and vitamin D status in patients with celiac disease

Автор, год	Страна	Исследуемые группы	У детей	
			Состояние МПК и костного метаболизма	Статус витамина D
Sderanian V.L. и соавт., 2003 [30]	Бразилия	30 больных целиакией (17 детей, 13 подростков), 23 — контрольная группа	МПК подростков ниже нормы, но нет различий в МПК детей по сравнению с контролем	
Kavak U. и соавт., 2003 [31]	Турция	34 ребенка с нелеченой целиакией, 28 детей на БГД и 64 — контрольная группа	У нелеченых больных целиакией значительно более высокий уровень ПТГ и более низкий уровень кальция в сыворотке, МПК меньше в сравнении с контролем и на БГД	Средний уровень 25-ОН-D ₃ был ниже у пациентов, не получавших лечения
Bagera G. и соавт., 2004 [32]	Италия	22 ребенка с целиакией в возрасте 10,5 ± 1,0 лет на момент постановки диагноза и 428 здоровых детей	МПК меньше при отсутствии лечения по сравнению с контролем, а уровень маркера резорбции NTx в моче выше	
Tau C. и соавт., 2006 [33]	Аргентина	24 ребенка с целиакией, средний возраст составил 4,9 ± 4,3 года. Лонгитюдное исследование	Низкая МПК и остеопения (17%) при отсутствии лечения; аксиальная МПК вернулась к норме у большинства детей в возрасте до 4 лет, получавших лечение БГД	
Хаустова Г.Г. и соавт., 2008 [34]	Россия	36 детей с целиакией в возрасте от 5 до 13 лет и здоровый контроль	МПК и уровень маркера резорбции кости СКТП детей с целиакией значимо ниже	
Motta M.E.F.A. и соавт., 2009 [35]	Бразилия	31 ребенок с целиакией	Низкая МПК у 9%	
Blazina S. и соавт., 2010 [36]	Словения	74 ребенка с целиакией: 55 на строгой БГД и 19 без диеты	МПК выше при строгой БГД по сравнению с целиакией без диеты	
Margoni D. и соавт., 2012 [37]	Греция	81 ребенок с целиакией: 45 первичных; 36 на БГД	Увеличение МПК через 1 год БГД; < МПК при целиакии в сравнении с нормальной популяцией	

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

Автор, год	Страна	Исследуемые группы	Состояние МПК и костного метаболизма	Статус витамина D
Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., 2010 [38]; Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И., 2012 [39]	Россия	99 детей с целиакией (средний возраст 8,59 ± 0,59 года), 93 — контрольная группа. Определены показатели ремоделирования костной ткани в сыворотке крови (остеокальцин, телопептиды, общая щелочная фосфатаза, костная щелочная фосфатаза, общая кислая фосфатаза, тартрат-резистентная кислая фосфатаза, кальций, фосфор, креатинин) и моче (кальций, фосфор)	Выявлены высокие показатели концентрации продуктов дегградации коллагена (С-концевые телопептиды) у больных с целиакией со сниженной МПК (1.62 ± 0,22 нг/мл) по сравнению с показателями детей контрольной группы (0,88 ± 0,20 нг/мл), ($p < 0,05$). Повышенная концентрация указывает на активность процессов остеорезорбции	Не определялся
Климов Л.Я. и соавт., 2017 [40]	Россия	77 детей с целиакией в возрасте от 2 до 17 лет. Пациенты были разделены на 3 группы. Группа 1 — 22 ребенка в остром периоде болезни; группа 2 — 37 детей на строгой БГД; группа 3 — 18 пациентов, не придерживающихся БГД. Контрольную группу составили 14 здоровых детей		У пациентов в остром периоде целиакии медиана 25(OH)D в сыворотке крови в 2,1 раза ниже, чем у здоровых детей. В группе детей, соблюдающих БГД, уровень кальцидиола в 2,0 раза ниже, а у некомплаентных пациентов содержание 25(OH)D в 2,4 раза ниже, чем в контрольной группе
Volkap B. и соавт., 2018 [41]		72 ребенка с целиакией (средний возраст 11,69 ± 3 года) и 30 — контроль (средний возраст 12,27 ± 2,12 года)	Средний показатель z-score МПК при целиакии был значительно ниже, чем в контрольной группе (−1,23 ± 1,07 против −0,35 ± 1,04, $p = 0,001$). Значения витамина D и K_2 существенно не различались между двумя группами ($p > 0,05$). МПК положительно коррелировала с витамином D ($r = 0,198$, $p = 0,001$) и отрицательно — с ПТГ ($r = -0,397$, $p = 0,002$)	Впервые выявленная целиакия — уровень 25(OH)D 17,88 ± 9,19 нг/мл, дети на БГД — 19,76 ± 10,67 нг/мл, дети с низким комплаенсом к БГД — 19,86 ± 8,8 нг/мл
Силин А.В. и соавт., 2019 [42]	Россия	38 детей с целиакией в возрасте 8–16 лет и 27 — здоровый контроль	Маркер формирования костного матрикса PINP, N-остеокальцин и ионизированный кальций при целиакии выше	Концентрация 25-гидроксикальциферола при целиакии ниже
Sun Y. и соавт., 2024 [43]	Метаанализ	1495 детей с целиакией и 1607 — контроль		Средний уровень 25(OH)D ₃ составил 57,39 нмоль/л у детей с целиакией и 64,08 нмоль/л у здоровых. Средний уровень 25(OH)D ₃ у больных целиакией был на 6,7 нмоль/л ниже, чем в контрольной группе, разница была значимой (BPS = −5,77, 95% ДИ −10,86; −0,69 нмоль/л)

Таблица 2. Окончание
Table 2. Ending

Автор, год	Страна	Исследуемые группы	Состояние МПК и костного метаболизма	Статус витамина D
Sun Y. и соавт., 2024 [43]	Метаанализ	624 пациента с БК и 532 здоровых человека из контрольной группы		Незначимое увеличение уровня витамина D после лечения БГД (BPC = -6,74, 95% ДИ -9,78; -3,70 нмоль/л)
Marino M. и соавт., 2024 [44]		393 ребенка: 131 — контрольная группа, 131 — с целиакией, 109 — с СД1 и 22 — с СД1 и целиакией		Значимо более низкие уровни витамина D были обнаружены у детей с целиакией, СД1 или обоими заболеваниями. Тяжелый дефицит витамина D не выявлен ни у одного ребенка с целиакией, однако обнаружен у 1,5% детей контрольной группы, у 24,4% при СД1 и у 31,8% при сочетании СД1 и целиакии ($p < 0,001$). Уровень витамина D у здоровых детей находился под значительным влиянием сезона года. При целиакии, СД1 и сочетании СД1 и целиакии сезонных различий не наблюдалось. У детей с СД1, СД1 и целиакией 25(OH)D был ниже — 9,9 нг/мл (95% ДИ 5,4; 14,5) и 14,4 нг/мл (95% ДИ 6,2; 22,7) по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,001$)
У взрослых				
Lewis N.R., Scott B.B., 2005 [45]	Англия	43 пациента с впервые выявленной целиакией	Низкая МПК у 5%, остеопороз у 14%, остеопения у 40%	
Pazianas M. и соавт., 2005 [46]	США	25 женщин с целиакией на БГД и 20 — здоровый контроль	МПК значительно снижена у пациенток с целиакией по сравнению с контролем	Концентрация 25-гидроксикальциферола при целиакии не отличается от контроля
Deressa E. и соавт., 2006 [47]	Норвегия	118 больных с целиакией	МПК достоверно снижена на всех участках у 30%, вторичный гиперпаратиреоз, ПТГ отрицательно коррелировал с МПК	Дефицит витамина D выявлен у 20% пациентов. Не было выявлено связи между статусом витамина D и МПК
Vilppula A. и соавт., 2011 [48]	Финляндия	35 пациентов в возрасте старше 50 лет с целиакией	Низкая МПК у 62%	
Larussa T. и соавт., 2012 [49]	Италия	70 больных с целиакией	Низкая МПК у 74% (среди них: 24% остеопороз; 76% остеопения)	

Примечание. МПК — низкая минеральная плотность костной ткани; БГД — безглютеновая диета; ПТГ — паратиреоидный гормон; СД1 — сахарный диабет 1-го типа; NTx — сывороточный (S-) коллагеновый N-телопептид I типа; СКТП — C-концевой телопептид коллагена I типа; BPC — взвешенная разность средних; ДИ — доверительный интервал.
Note. BMD (МПК) — lower bone mineral density; GFD (БГД) — gluten-free diet; PTH (ПТГ) — parathyroid hormone; DM1 (СД1) — diabetes mellitus type 1; NT_x — serum cross-linked N-telopeptide of type I collagen; CTX (СКТП) — c-terminal telopeptide of type-I; WMD (BPC) - weighted mean difference; CI (ДИ) — confidence interval.

ценные оценке МПК, костного метаболизма и статуса витамина D у больных целиакией.

Витамин D при целиакии также влияет на экспрессию белков плотных контактов, которые являются основными соединениями, ответственными за регуляцию проницаемости барьера слизистой оболочки кишечника [50]. Исследования показали, что сывороточные концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3 < 30$ нмоль/л и > 75 нмоль/л в младшем возрасте были связаны с повышенным риском развития целиакии у детей из группы генетического риска [51]. Однако выводы о влиянии приема витамина D на риск реализации целиакии до сих пор противоречивы. A. Verma и соавт. назначали 60 000 ME витамина D в неделю в течение первых 3 мес детям с дефицитом витамина D (< 30 нмоль/л) на фоне целиакии, после чего прием витамина D был прекращен и пациентам рекомендовано дальнейшее соблюдение БГД, через 6 мес наблюдалось значимое повышение уровня витамина D в сыворотке ($23,63 \pm 1,13$ до $33,83 \pm 3,8$ нмоль/л), но ни в одном случае нормальные значения витамина D не были достигнуты [52]. На статус витамина D может повлиять соблюдение БГД, плохое всасывание и снижение потребления холекальциферола [53]. Однако, независимо от уровня витамина D в начале или во время БГД, большинство экспертов рекомендуют контролировать уровень витамина D в сыворотке у всех пациентов, особенно когда дефицит витамина D рекомендуется компенсировать лекарственными препаратами или добавками витамина D [6]. К тому же необходимо принимать во внимание, что, помимо собственно БГД, на эффективность саплементации и метаболизм кальцидиола влияет экспрессия гена *VDR*. В частности, T-аллель *FokI* полиморфизма гена *VDR* ассоциирован с дефицитом $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови у пациентов с целиакией [54]. Наличие аутоиммунной синтропии в виде сочетания целиакии с сахарным диабетом 1-го типа, хроническим аутоиммунным тиреоидитом утяжеляет проявления низкой обеспеченности витамином D [44, 55]. Необходимы дополнительные исследования для оценки влияния строгого соблюдения БГД на содержание витамина D.

ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ЦЕЛИАКИИ

Исключительное значение снижения МПК, нарушение костного метаболизма, низкий уровень кальция в сыворотке крови при целиакии играют значимую роль у детей, особенно до начала соблюдения БГД [26]. Даже строгая БГД в течение 1–2 лет не восстанавливает у детей МПК в полном объеме, хотя в литературе есть данные и об эффективности применения БГД на протяжении первых 12 мес [37]. Неадекватный набор пиковой костной массы и увеличение плотности костной ткани в детстве приводят как к снижению темпов роста, так и к будущей предрасположенности человека к переломам [45]. Относительный риск развития переломов у лиц с целиакией, в том числе диагностированной в детстве, составляет от 0,9 до 7 [46, 47], а для переломов шейки бедра — от 0,66 до 1,9 [48, 49]. В обзоре K. Skoracka и соавт. (2024) показано, что почти 75% больных целиакией имеют остеопению или остеопороз [56]. Однако, несмотря на сильную взаимосвязь между низкими значениями МПК и целиакией, в настоящее время не существует рекомендаций об обязательной денситометрии при этой патологии [50].

Ведущую роль в потере костной массы при целиакии играет местное и системное воспаление, характеризующееся повышением уровня провоспалительных

цитокинов (фактора некроза опухоли альфа ($\text{TNF-}\alpha$), интерлейкина (IL) 1 и IL-6 в слизистой оболочке кишечника и сыворотке крови [51, 52], что связано с их более высокой экспрессией характерными для целиакии интраэпителиальными лимфоцитами с гамма-дельта-T-клеточными рецепторами [53]. Более высокие уровни цитокинов $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 , IL-6 , стимулирующих остеокластогенез, и низкие уровни IL-18 и IL-12 могут напрямую влиять на плотность костной ткани при целиакии независимо от уровня витамина D и уровня ПТГ [56, 54].

Цитокины ($\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\alpha$, IL-18 , $\text{TNF-}\beta$), костные морфогенетические белки (BMP), 17β -эстрадиол, глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты, ПТГ, простагландин E_2 или фактор роста фибробластов (FGF) влияют на уровень экспрессии гена остеопротегерина *OPG*, реализующего свои эффекты в основной сигнальной системе метаболизма костной ткани (рецепторный активатор $\text{NF-}\kappa\text{B}$ -лиганда (RANKL) / активатор рецептора $\text{NF-}\kappa\text{B}$ (RANK) / остеопротегерин (OPG) [RANKL/RANK/OPG]) [57]. Предполагается также, что снижение костной массы в периферическом скелете взрослых пациентов с целиакией [58] связано с аллельным вариантом гена *IL1B* [26].

Воспаление слизистой оболочки кишечника от двенадцатиперстной кишки до дистального отдела подвздошной кишки и выраженная атрофия кишечных ворсинок приводят к мальабсорбции витамина D и кальция, коррелирующей с повышением уровня ПТГ [59], а кроме того, к нарушению всасывания железа, магния, B_{12} , цинка и меди [60], также необходимых для правильного метаболизма костей [61]. Типичная форма целиакии сопровождается снижением всасывания кальция в кишечнике за счет его связывания с неабсорбированными жирными кислотами, увеличением потерь кальция с калом и снижением экскреции кальция с мочой [56, 62]. Дефицит цинка сопровождается низким уровнем инсулиноподобных факторов роста, которые ответственны за изменения в метаболизме костей [63, 64]. Ионы магния в костной ткани улучшают растворимость фосфора и гидроксиапатита кальция; магний индуцирует пролиферацию остеобластов, а также необходим для активации витамина D, поскольку большинство ферментов, участвующих в метаболизме витамина D, требуют магния [65].

Мальабсорбция витамина D не только является важной причиной снижения МПК [31, 38], но и сам дефицит витамина D сопровождается повышенным риском развития целиакии, что подтверждается большей распространенностью заболевания среди людей, живущих в северных географических районах, где воздействие солнечного света или UVB-излучения на кожу достаточно низкое [66]. Кроме того, у детей, рожденных в летние месяцы, которые впервые получают глютен зимой, в период большего риска дефицита витамина D, чаще развивается целиакия, чем у тех, кто родился в холодные месяцы [67].

ИММУНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА D ПРИ ЦЕЛИАКИИ

Витамин D может препятствовать развитию и течению целиакии благодаря своим иммунотропным свойствам. При целиакии пептиды глинадина, оказывая действие на актин и ZO-1, приводят к повышению проницаемости кишечника и поступают в собственную пластинку его слизистой оболочки [68, 69], где дезаминируются тканевой трансглутаминазой и связываются с лейкоцитарными антигенами человека (HLA-DQ2 и HLA-DQ8) на антигенпрезентирующих клетках. Там CD4^+ T-клетки

активируются, и возникает воспалительная реакция за счет секреции цитокинов Th1, что приводит к классическим поражениям слизистой оболочки [70–75]. Витамин D может существенно влиять на эти иммунные изменения, снижая стимулирующую способность Т-клеток и возвращая ответ Th1 к более толерантному варианту [50, 76–79].

СИНЕРГИЗМ ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА D И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ЦЕЛИАКИИ

Учитывая роль мальабсорбции кальция и витамина D в патогенезе целиакии, в настоящее время проводятся широкие дискуссии о влиянии их добавок на течение заболевания и состояние костной ткани. Несмотря на многочисленные наблюдения, консенсус в этом вопросе пока не достигнут [49, 80–82]. Однако необходимость мониторинга и назначения витамина D пациентам с целиакией подтверждена несколькими научными обществами и учреждениями разных западных стран, такими как Американская коллегия гастроэнтерологии [83], Британское общество гастроэнтерологии [84], Североамериканское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания [85], группа итальянских педиатрических научных обществ [86]. В то же время большинство авторов полагают, что введение БГД оказывает положительное влияние на течение целиакии и на МПК при этом заболевании [28, 84–89], хотя и не всем из них удается восстановить МПК, адекватную здоровым людям.

Последние публикации свидетельствуют о важной роли микробиоты кишечника в костно-минеральном обмене и развитии остеопороза [90–92]. Предполагается, что реализация этого влияния также происходит через иммунную систему [93]. Связь между аутоиммунными заболеваниями, в том числе целиакией, микробиотой кишечника и МПК частично подтверждается активностью Т-лимфоцитов-хелперов (Th17) и Treg [94]. Доказано также, что витамин D играет амбивалентную роль в связи между микробиомом кишечника и метаболизмом костей [95, 96]: он регулирует микробиом и иммуновоспалительную ось (Treg), но в то же время измененный микробиом при целиакии приводит к снижению всасывания витамина D. Считается, что микробиом кишечника играет решающую роль в нормализации МПК после начала БГД [95], поэтому микробиота кишечника представляется возможной будущей мишенью лечения остеопороза [95, 96].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Восстановление МПК при целиакии невозможно без адекватного нутритивного обеспечения, которое может быть проблемой на фоне элиминационной БГД. Источником остеогенных минералов, как правило, являются молочные продукты, употребление которых бывает

снижено при целиакии за счет вторичной лактазной недостаточности, поскольку установлена связь между низкой МПК и высоким риском переломов у детей с целиакией при ограничении в рационе или отказе от молочных продуктов. В этом контексте помочь пациенту с выявленной непереносимостью глютена не должно ограничиваться простым назначением БГД. Такие дети нуждаются в тщательном обследовании, выявлении дефицитных состояний и разработке лечебной стратегии в каждом конкретном случае.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — идеологическое руководство, методический контроль.

В.П. Новикова — идеологическое руководство, методический контроль.

Е.И. Кондратьева — концепция и редактирование статьи.

Е.В. Лошкова — сбор материала, черновое написание.

Г.Н. Янкина — предварительное редактирование статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — ideological guidance, methodological control.

Valeriya P. Novikova — ideological guidance, methodological control.

Elena I. Kondratieva — concept, manuscript editing.

Elena V. Loshkova — data collection, manuscript draft writing.

Galina N. Yankina — manuscript pre-editing.

ORCID

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

В.П. Новикова

<https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

Е.И. Кондратьева

<https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

Е.В. Лошкова

<https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>

Г.Н. Янкина

<https://orcid.org/0000-0001-5792-2012>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Vernia F, Valvano M, Longo S, et al. Vitamin D in Inflammatory Bowel Diseases. Mechanisms of Action and Therapeutic Implications. *Nutrients*. 2022;14(2):269. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14020269>
2. Шуматова Т.А., Коваленко Д.В., Приходченко Н.Г. Витамин D и заболевания кишечника // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2023. — № 8. — С. 24–28. [Shumatova TA, Kovalenko DV, Prikhodchenko NG. Vitamin D and intestinal diseases. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2023;(8):24–28. (In Russ).]
3. Габрусская Т.В., Костик М.М., Насыхова Ю.А. и др. Влияние TAQI-генетического полиморфизма гена рецептора витамина D на состояние костного метаболизма у детей с воспали-

- тельными заболеваниями кишечника // *Педиатр*. — 2017. — Т. 8. — № 3. — С. 111–119. — doi: <https://doi.org/10.17816/PED83111-115> [Gabrusskaia TV, Kostik MM, Nasyhova YuA, et al. Role of TAQI-Genetic Polymorphism of Vitamin D Receptor Gene in Bone Metabolism in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(3):111–119. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/PED83111-115>]
4. Tazzyman S, Richards N, Trueman AR, et al. Vitamin D associates with improved quality of life in participants with irritable bowel syndrome: outcomes from a pilot trial. *BMJ Open Gastroenterol*. 2015;2(1):e000052. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2015-000052>

5. Battistini C, Ballan R, Herkenhoff ME, et al. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):362. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22010362>
6. Infantino C, Francavilla R, Vella A, et al. Role of Vitamin D in Celiac Disease and Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2022;14(23):5154. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14235154>
7. Zhu W, Yan J, Zhi C, et al. 1,25(OH)₂D₃ deficiency-induced gut microbial dysbiosis degrades the colonic mucus barrier in Cyp27b1 knockout mouse model. *Gut Pathog*. 2019;11:8. doi: <https://doi.org/10.1186/s13099-019-0291-z>
8. Kühne H, Hause G, Grundmann SM, et al. Vitamin D receptor knockout mice exhibit elongated intestinal microvilli and increased ezrin expression. *Nutr Res*. 2016;36(2):184–192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.10.005>
9. Schäffler H, Herlemann DP, Klinitzke P, et al. Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls. *J Dig Dis*. 2018;19(4):225–234. doi: <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12591>
10. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1258(1):25–33. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x>
11. Weber G, Heilborn JD, Jimenez CJC, et al. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J Invest Dermatol*. 2005;124(5):1080–1082. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23687.x>
12. Bals R, Wang X, Zasloff M, Wilson JM. The peptide antibiotic LL37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(16):9541–9546. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.16.9541>
13. Gallo RL, Kim KJ, Bernfield M, et al. Identification of CRAMP, a cathelin-related antimicrobial peptide expressed in the embryonic and adult mouse. *J Biol Chem*. 1997;272(20):13088–13093. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.272.20.13088>
14. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, et al. Impact of vitamin D on immune function: Lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol*. 2014;5:151. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00151>
15. Bacchetta J, Zaritsky JJ, Sea JL, et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(3):564–572. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2013040355>
16. Bikle DD. Vitamin D Regulation of Immune Function. *Curr Osteoporos Rep*. 2022;20(3):186–193. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-022-00732-z>
17. Massironi S, Cavalcoti F, Zilli A, et al. Relevance of vitamin D deficiency in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a prospective study. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):172. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0901-0>
18. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136–160. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>
19. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(7):838–843. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.03.019>
20. Andersen DH. Celiac syndrome: The relationship of celiac disease, starch intolerance, and steatorrhea. *J Pediatr*. 1947;30(5):564–582. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(47\)80050-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(47)80050-2)
21. Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, Troncone R. Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in Children: Clinical Features and Mechanisms. *Front Pediatr*. 2019;7:56. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00056>
22. Salvensen HA, Bøe J. Osteomalacia in sprue. *Acta Med Scand*. 1953;146(4):290–299. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1953.tb10243.x>
23. Melvin KEW, Hepner GW, Bordier P, et al. Calcium metabolism and bone pathology in adult coeliac disease. *Q J Med*. 1970;39(153):83–113.
24. Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, et al. Risk of fractures in coeliac disease patients: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(1):183–189. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.01682.x>
25. Bianchi ML, Bardella MT. Bone in celiac disease. *Osteoporos Int*. 2008;19(12):1705–1716. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0624-0>
26. Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: Etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition*. 2014;30(1):16–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.05.027>
27. Walters JRF, Banks LM, Butcher GP, Fowler CR. Detection of low bone mineral density by dual energy x ray absorptiometry in unsuspected suboptimally treated coeliac disease. *Gut*. 1995;37(2):220–224. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.37.2.220>
28. Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, et al. Influence of pattern of clinical presentation and of gluten-free diet on bone mass and metabolism in adult coeliac disease. *Bone*. 1996;18(6):525–530. doi: [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(96\)00071-3](https://doi.org/10.1016/8756-3282(96)00071-3)
29. Mazure R, Vazquez H, Gonzalez D, et al. Bone mineral affection in asymptomatic adult patients with coeliac disease. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(12):2130–2134.
30. Sdepanian VL, de Miranda Carvalho CN, de Moraes MB, et al. Bone mineral density of the lumbar spine in children and adolescent with celiac disease on a gluten free diet in São Paulo, Brazil. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(5):571–576. doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-200311000-00013>
31. Kavak U, Yuce A, Kocak N, et al. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(4):434–436. doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-200310000-00007>
32. Barera G, Beccio S, Proverbio MC, Mora S. Longitudinal changes in bone metabolism and bone mineral content in children with celiac disease during consumption of a gluten-free diet. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(1):148–154. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.1.148>
33. Tau C, Mautalen C, De Rosa S, et al. Bone mineral density in children with celiac disease: effect of a gluten-free diet. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(3):358–363. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602323>
34. Хаустова Г.Г., Банина Т.В., Мухина Ю.Г., Щеплягина Л.С. Дефицит кальция и витамина Д при хронических заболеваниях желудка и тонкой кишки // *Доктор.Ру*. — 2008. — № 1. — С. 14–18. [Khaustova GG, Banina TV, Mukhina YuG, Shcheplyagina LS. Defitsit kal'tsiya i vitamina D pri khronicheskikh zabolevaniyakh zheludka i tonkoi kishki. *Doctor.Ru*. 2008;(1): 14–18. (In Russ).]
35. Motta MEFA, De Faria MEN, Da Silva GAP. Prevalence of low bone mineral density in children and adolescents with celiac disease under treatment. *Sao Paulo Med J*. 2009;127(5):278–282. doi: <https://doi.org/10.1590/s1516-31802009000500006>
36. Blazina S, Bratanic N, Campa AS, et al. Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Bone*. 2010;47(3):598–603. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.06.008>
37. Margoni D, Chouliaras G, Ducas G, et al. Bone health in children with celiac disease assessed by dual x-ray absorptiometry: effect of gluten-free diet and predictive value of serum biochemical indices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(5):680–684. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31823f5fc5>
38. Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н. Целиакия у детей. Спорные вопросы диагностики и лечения // *Вопросы детской диетологии*. — 2010. — Т. 8. — № 2. — С. 37–42. [Kondrat'eva EI, Yankina GN. Celiac disease in children. Controversial issues of diagnosis and treatment. *Pediatric Nutrition*. 2010;8(2):37–42. (In Russ).]
39. Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И. Алгоритм реабилитации больных с целиакией // *Вопросы детской диетологии*. — 2012. — Т. 10. — № 2. — С. 15–19. [Yankina GN, Kondrat'eva EI. Algorithm of rehabilitation of patients with celiac disease. *Pediatric Nutrition*. 2012;10(2):15–19. (In Russ).]
40. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Абрамская Л.М. и др. Витамин D и хронические заболевания кишечника: роль в патогенезе и место в терапии // *Практическая медицина*. — 2017. — № 5. — С. 59–64. [Klimov LYa, Zakharova IN, Abramskaya LM, et al. Vitamin D and chronic intestinal diseases: role in pathogenesis and place in therapy. *Practical Medicine*. 2017;(5):59–64. (In Russ).]
41. Volkan B, Fettah A, İşlek A, et al. Bone mineral density and vitamin K status in children with celiac disease: Is there a relation? *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(2):215–220. doi: <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17451>

42. Силин А.В., Сатыго Е.А., Мельникова И.Ю. Состояние костного метаболизма и его влияние на развитие кариеса полости рта у детей, страдающих целиакией // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2019. — № 1. — С. 103–105. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-103-105> [Silin AV, Satygo EA, Melnikova IYu. Bone metabolism condition impact on the development of oral cavity caries in children with celiac disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(1): 103–105. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-103-105>]
43. Sun Y, Zhou Q, Tian D, et al. Relationship between vitamin D levels and pediatric celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):185. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04688-0>
44. Marino M, Galeazzi T, Gesuita R, et al. Differences in Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels at Diagnosis of Celiac Disease and Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2024;16(5):743. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16050743>
45. Lewis NR, Scott BB. Should patients with celiac disease have their bone mineral density measured? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(10):1065–1070. doi: <https://doi.org/10.1097/00042737-200510000-00009>
46. Pazianas M, Butcher GP, Subhani JM, et al. Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake. *Osteoporos Int*. 2006;16(1):56–63. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1641-2>
47. Deressa E, Wammer AC, Falch JA, Jahnson J. Bone metabolism in patients with newly diagnosed celiac disease. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2006;126(9):1201–1204.
48. Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, et al. Clinical benefit of gluten-free diet in screen-detected older celiac disease patients. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:136–143. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-136>
49. Larussa T, Suraci E, Nazionale I, et al. No evidence of circulating autoantibodies against osteoprotegerin in patients with celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(14):1622–1627. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i14.1622>
50. Dong S, Singh TP, Wei X, et al. Protective effect of 1,25-Dihydroxy vitamin D3 on pepsin-trypsin-resistant Gliadin-Induced tight Junction injuries. *Dig Dis Sci*. 2018;63(1):92–104. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4738-0>
51. Andrén Aronsson C, Liu X, Norris JM, et al. 25(OH)D levels in infancy is Associated with Celiac Disease Autoimmunity in At-Risk children: a case-control study. *Front Nutr*. 2021;8:720041. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.720041>
52. Verma A, Lata K, Khanna A, et al. Study of effect of gluten-free diet on vitamin D levels and bone mineral density in celiac disease patients. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(2):603–607. doi: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1190_21
53. O'Malley T, Heuberger R. Vitamin D status and supplementation in pediatric gastrointestinal disease. *J Spec Pediatr Nurs*. 2011;16(2):140–150. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1744-6155.2011.00280.x>
54. Shree T, Banerjee P, Senapati S. A meta-analysis suggests the association of reduced serum level of vitamin D and T-allele of Fok1 (rs2228570) polymorphism in the vitamin D receptor gene with celiac disease. *Front Nutr*. 2022;9:996450. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.996450>
55. Gorini F, Tonacci A. Vitamin D: An Essential Nutrient in the Dual Relationship between Autoimmune Thyroid Diseases and Celiac Disease—A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2024;16(11):1762. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16111762>
56. Skoracka K, Hryhorowicz S, Tovoli F, et al. Genetic, Immunological, Dietary, Gut Microbiota, and Environmental Determinants of Osteoporosis in the Course of Celiac Disease: Which Factor Plays the First Violin in This Orchestra? *Calcif Tissue Int*. 2024;114(2): 98–109. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-023-01155-3>
57. Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, et al. Bone health in children and adolescents: a symposium at the annual meeting of the Pediatric Academic Societies/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, May 2003. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2004;34(6):226–242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpped.2004.03.001>
58. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients with celiac disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16,416 patients in Denmark. *Am J Epidemiol*. 2002;156(1):1–10. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwf007>
59. Fickling WE, McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DAF. The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease. *Postgrad Med J*. 2001;77(903):33–36. doi: <https://doi.org/10.1136/pmj.77.903.33>
60. Thomason K, West J, Logan RF, et al. Fracture experience of patients with coeliac disease: a population based survey. *Gut*. 2003;52(4):518–522. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.52.4.518>
61. West J, Logan RF, Card TR, et al. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterol*. 2003;125(2):429–436. doi: [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)00891-6](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00891-6)
62. Bomm VJL, Mirza L. Osteoporosis can be the sole presentation in celiac disease. *Cureus*. 2021;13(12):e20602. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.20602>
63. Di Stefano M, Mengoli C, Bergonzi M, Corazza GR. Bone mass and mineral metabolism alterations in adult celiac disease: pathophysiology and clinical approach. *Nutrients*. 2013;5(11): 4786–4799. doi: <https://doi.org/10.3390/nu5114786>
64. Mosca C, Thorsteinsdottir F, Abrahamsen B, et al. Newly diagnosed celiac disease and bone health in young adults: a systematic literature review. *Calcif Tissue Int*. 2022;110(6):641–648. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00938-w>
65. Fornari MC, Pedreira S, Niveloni S, et al. Pre- and post-treatment serum levels of cytokines IL-1beta, IL-6, and IL-1 receptor antagonist in celiac disease. Are they related to the associated osteopenia? *Am J Gastroenterol*. 1998;93(3):413–418. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00413.x>
66. Taranta A, Fortunati D, Longo M, et al. Imbalance of osteoclastogenesis-regulating factors in patients with celiac disease. *J Bone Miner Res*. 2004;19(7):1112–1121. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.040319>
67. Epsley S, Tadros S, Farid A, et al. The effect of inflammation on bone. *Front Physiol*. 2021;11:511799. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.511799>
68. Moreno ML, Crusius JBA, Čerňavský A, et al. The IL-1 gene family and bone involvement in celiac disease. *Immunogenetics*. 2005;57(8):618–620. doi: <https://doi.org/10.1007/s00251-005-0033-x>
69. Fernández A, González L, de la Fuente J. Coeliac disease: clinical features in adult populations. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102(8):466–471. doi: <https://doi.org/10.4321/s1130-01082010000800002>
70. Alkalay MJ. Nutrition in patients with lactose malabsorption, celiac disease, and related disorders. *Nutrients*. 2021;14(1):2. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14010002>
71. Micic D, Rao VL, Semrad CE. Celiac disease and its role in the development of metabolic bone disease. *J Clin Densitom*. 2020;23(2): 190–199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.06.005>
72. Harrison JE, Hitchman AJW, Finlay JM, McNeill KG. Calcium kinetic studies in patients with malabsorption syndrome. *Gastroenterology*. 1969;56(4):751–757. doi: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(69\)80037-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(69)80037-5)
73. Jameson S. Coeliac disease, insulin-like growth factor, bone mineral density, and zinc. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(8):894–896.
74. Cardo A, Churrua I, Lasa A, et al. Nutritional imbalances in adult celiac patients following a gluten-free diet. *Nutrients*. 2021;13(8):2877. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13082877>
75. Muñoz-Garach A, García-Fontana B, Muñoz-Torres M. Nutrients and dietary patterns related to osteoporosis. *Nutrients*. 2020;12(7):1986. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12071986>
76. Unalp-Arida A, Ruhl CE, Choung RS, et al. Lower Prevalence of Celiac Disease and Gluten-Related Disorders in Persons Living in Southern vs Northern Latitudes of the United States. *Gastroenterol*. 2017;152(8):1922–1932.e2. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.012>
77. Ivarsson A, Hernell O, Nyström L, Persson LA. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(1):36–39. doi: <https://doi.org/10.1136/jech.57.1.36>
78. Sander GR, Cummins AG, Henshall T, Powell BC. Rapid disruption of intestinal barrier function by gliadin involves altered expression of apical junctional proteins. *FEBS Lett*. 2005;579(21): 4851–4855. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.07.066>

79. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol*. 2011;30(4):219–231. doi: <https://doi.org/10.3109/08830185.2011.602443>
80. Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. The pathogenesis of coeliac disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36(1):17–24. doi: [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(03\)00239-5](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(03)00239-5)
81. Lu C, Zhou W, He X, et al. Vitamin D status and vitamin D receptor genotypes in celiac disease: A meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(12):2098–2106. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1772716>
82. Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, Saturni L. Celiac disease, inflammation and oxidative damage: A nutrigenetic approach. *Nutrients*. 2012;4(4):243–257. doi: <https://doi.org/10.3390/nu4040243>
83. Rubio-Tapias A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656–676; quiz 677. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.79>
84. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: Guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210–1228. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306578>
85. Hill ID, Fasano A, Guandalini S, et al. NASPGHAN clinical report on the diagnosis and treatment of gluten-related disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(1):156–165. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001216>
86. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, et al. Vitamin D in pediatric age: Consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):51. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0488-7>
87. Kotze LMS, Skare T, Vinholi A, et al. Impact of a gluten-free diet on bone mineral density in celiac patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108(2):84–88. doi: <https://doi.org/10.17235/reed.2015.3953/2015>
88. Pantaleoni S, Luchino M, Adriani A, et al. Bone mineral density at diagnosis of celiac disease and after 1 year of gluten-free diet. *Sci World J*. 2014;2014:173082. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/173082>
89. Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, et al. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 1995;109(1):122–128. doi: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90276-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90276-7)
90. Duerksen DR, Leslie WD. Positive celiac disease serology and reduced bone mineral density in adult women. *Can J Gastroenterol*. 2010;24(2):103–107. doi: <https://doi.org/10.1155/2010/285036>
91. Valdimarsson T, Löfman O, Toss G, Ström M. Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease. *Gut*. 1996;38(3):322–327. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.38.3.322>
92. Хавкин А.И., Быстрова В.И., Шрайнер Е.В. и др. Целиакия и витаминно-минеральная недостаточность // *Вопросы диетологии*. — 2024. — Т. 14. — № 1. — С. 54–60. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2024-1-54-60> [Khavkin AI, Bystrova VI, Schreiner EV, et al. Celiac disease and vitamin-mineral deficiencies. *Voprosy dietologii = Nutrition*. 2024;14(1):54–60. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2024-1-54-60>]
93. Хавкин А.И., Новикова В.П., Вашура А.Ю., Ковтун Т.А. Ось микробиота-кость: современные представления о механизмах взаимодействия // *Вопросы практической педиатрии*. — 2022. — Т. 17. — № 5. — С. 66–74. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-5-66-74> [Khavkin AI, Novikova VP, Vashura AY, Kovtun TA. Gut-bone axis: current concepts of interactions. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(5):66–74. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-5-66-74>]
94. Wang J, Wang Y, Gao W, et al. Diversity analysis of gut microbiota in osteoporosis and osteopenia patients. *PeerJ*. 2017;5:e3450. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.3450>
95. Хавкин А.И., Яблокова Е.А., Шаповалова Н.С., Ерохина М.И. Микробиота кишечника и перспективы применения пробиотиков при целиакии у детей // *Архив педиатрии и детской хирургии*. — 2024. — Т. 2. — № 1. — С. 121–132. — doi: <https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-2-1-121-132> [Khavkin AI, Yablokova EA, Shapovalova NS, Erokhina MI. Gut microbiota and prospects for probiotics in paediatric celiac disease. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024;2(1):121–132. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-2-1-121-132>]
96. Al-Toma A, Herman A, Lems WF, Mulder CJJ. The Dietary and Non-Dietary Management of Osteoporosis in Adult-Onset Celiac Disease: Current Status and Practical Guidance. *Nutrients*. 2022;14(21):4554. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14214554>

Статья поступила: 07.06.2024, принята к печати: 20.08.2024

The article was submitted 07.06.2024, accepted for publication 20.08.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор [Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62 [address: 62, Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 115093, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 237-02-23; **e-mail:** gastropedclin@gmail.com; **e-Library SPIN:** 6070-9473

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор [Valeriya P. Novikova, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** novikova-vp@mail.ru; **e-Library SPIN:** 1875-8137

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор [Elena I. Kondratyeva, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** elenafpk@mail.ru; **e-Library SPIN:** 9535-9331

Лошкова Елена Владимировна, к.м.н. [Elena V. Loshkova, MD, PhD]; **e-mail:** loshkova@rambler.ru; **e-Library SPIN:** 9242-5976

Янкина Галина Николаевна, д.м.н. [Galina N. Yankina, MD, PhD]; **e-mail:** gal.happy@mail.ru; **e-Library SPIN:** 1332-1262