



*PROSPERITAS VESTRA FINIS NOSTRA!*

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

**д-р Йоана Дянкова Дянкова**

**КОСТНО ЗДРАВЕ ПРИ ЦЕЛИАКИЯ  
В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертация за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина и научна специалност Педиатрия

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

**Официални рецензенти:**

1. Проф. д-р Пенка Илиева Переновска, д.м.
2. Проф. д-р Димитричка Дучева Близнакова, д.м.

**Варна  
2022**

Настоящият дисертационен труд е разработен в Катедрата по педиатрия при Факултета по медицина на Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна.

Дисертационният труд съдържа 178 машинописни страници и е онагледен с 79 таблици, 31 фигури и едно приложение. Списъкът на цитираната литература включва 203 заглавия, от които 11 на кирилица и 192 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по педиатрия при Медицинския университет ”Професор д-р Параскев Стоянов“-Варна във връзка с доклад с вх. № 102-3043 от 21.12.2020 г. от проф. д-р Виолета Митова Йотова, д.м.н., Ръководител на Катедрата по педиатрия при МУ-Варна, съгласно чл. 24, ал. 6 и чл. 30, ал. 3 от ППЗРАСРБ.

Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на 12.01.2023 г. в Blackboard системата на Медицинския университет ”Професор д-р Параскев Стоянов“-Варна въз основа на Заповед № Р-109-476/13.12.2022 г. на проф. д-р Валентин Любомиров Игнатов, д. м., Ректор на МУ-Варна, пред научно жури в състав:

**Председател:**

Проф. д-р Миглена Димитрова Георгиева, д.м

**Външни членове:**

Проф. д-р Пенка Илиева Периновска, д.м.н.

Доц. д-р Йорданка Георгиева Узунова, д.м.

Доц. д-р Иван Венциславов Янков, д.м.

**Вътрешни членове:**

Проф. д-р Димитричка Дучева Близнакова, д.м.

Проф. д-р Миглена Димитрова Георгиева, д.м.

**Резервен външен член:**

Доц. д-р Ивайло Петров Въжаров, д.м.

**Резервен вътрешен член:**

Доц. д-р Красимира Иванова Колева, д.м.

Материалите по защитата са публикувани на интернет-страницата на Медицинския университет ”Професор д-р Параскев Стоянов“-Варна и са на разположение в Научния отдел на МУ-Варна.

## СЪДЪРЖАНИЕ

1.	Въведение	5
2.	Цел, задачи и работна хипотеза	5
3.	Материал и методи	6
3.1.	Дизайн на изследването	6
3.2.	Параметри на наблюдение	8
3.3.	Критерии за участие	8
3.4.	Анамнестични данни и физикален преглед	8
3.5.	Статистически методи	8
4.	Собствени резултати	9
4.1.	Динамика на показателите за КВ при пациенти с вече поставена диагноза и при новодиагностицирани пациенти с Ц	9
4.2.	Динамика на микроелементите при пациенти с вече поставена диагноза и при новодиагностицирани пациенти с Ц	9
4.3.	Динамика на диагностичната стойност на лабораторните и инструментални изследвания за КВ	10
4.4.	Диагностична стойност на показателите за костно здраве в зависимост от пола и възрастта	11
4.5.1.	Диагностична стойност на показателите за костно здраве в зависимост от пола	11
4.5.2.	Диагностична стойност на показателите за костно здраве в зависимост от възрастта	14
4.6.	Диагностична стойност на новите костни маркери ОС и ОРГ при децата с Ц - първоначални резултати	18
5.	Обсъждане	23
5.1.	Клинични и серологични особености на Ц в детската възраст	23
5.2.	Характеристики на КВ и някои микроелементи при децата с вече поставена диагноза и при новодиагностицираните деца с Ц	23
5.3.	Диагностична стойност на лабораторните и инструментални изследвания за КВ при децата с Ц	24
5.4.	Характеристики на костното здраве в зависимост от пола и възрастта на децата с Ц	26
5.5.	Характеристики на костното здраве	28
6.	Заключение	29
7.	Изводи	30
8.	Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд	31
9.	Приноси на дисертационния труд	31

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

вкл. - включително

г. - година(и)

ГИП - гастроинтестинални прояви

ЕИП - екстраинтестинални прояви

ИТМ - индекс на телесна маса

КВ - костна възраст

КМП - костна минерална плътност

съавт. - съавтори

табл. - табл.

фиг. - фигура

Ц - целиакия

ALP - костна алкална фосфатаза

DEXA - двойно енергийна рентгенова абсорбциометрия

ESPGHAN - Европейско дружество по детска гастроентерология, хепатология и хранене

GFD - безглутенова диета

GP - Greulich-Pyle

HLA - главен комплекс на тъканната съвместимост при човека

OC - остеокалцин

OPG - остеопротегерин

PTH - паратиреоиден хормон

RANKL - RANK лиганд

vit. D - витамин D

## **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. 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.

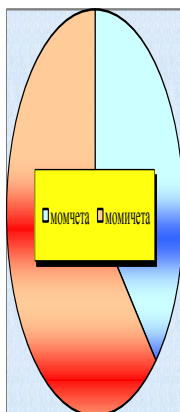
### Работна хипотеза

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“.

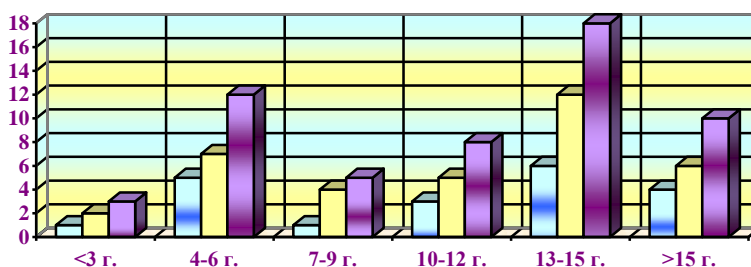
## 3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### 3.1. 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, 49 момичета и 30 момчета, с новодиагностицирана или с вече поставена диагноза на Ц. според критериите на ESPGHAN въз основа на клиничната картина, серологичните, генетичните и/или биопсичните изследвания) (фиг. 1).

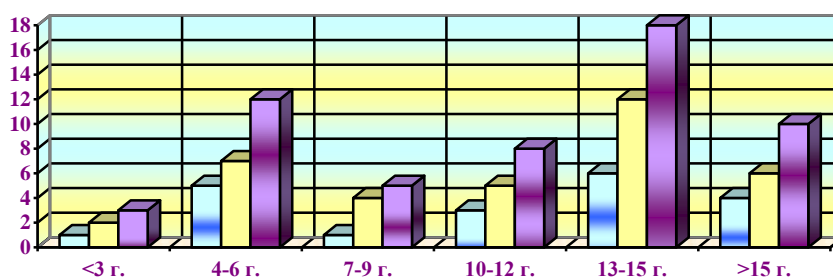


Фиг. 1. Разпределение на децата с Ц. по пол



Фиг. 2. Разпределение на децата с Ц. по възрастови групи

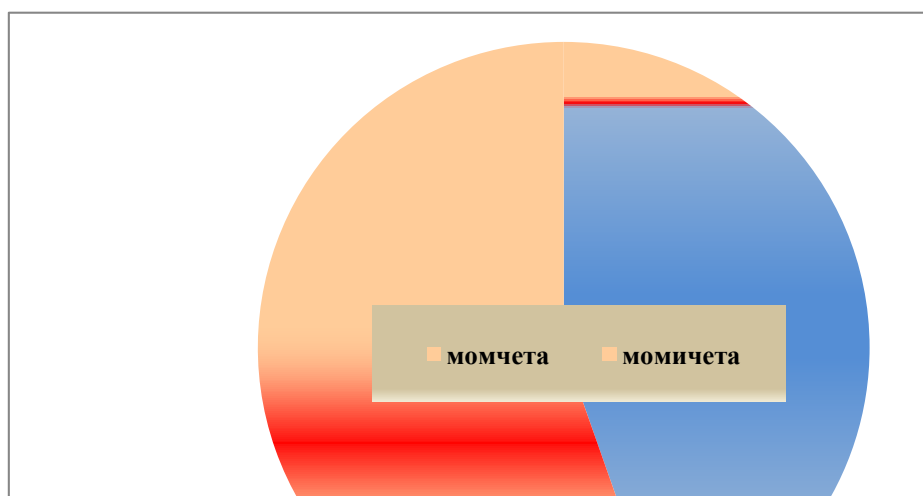
Те са на средна възраст от  $7,81 \pm 4,039$  г. (между шест месеца и 17 години (фиг. 2). При поставянето на диагнозата на Ц. децата са на средна възраст от  $4,53 \pm 3,328$  г. (между нула и 15 години) (фиг. 3).



Фиг. 3. Разпределение на децата по възрастови групи при поставянето на диагнозата на Ц

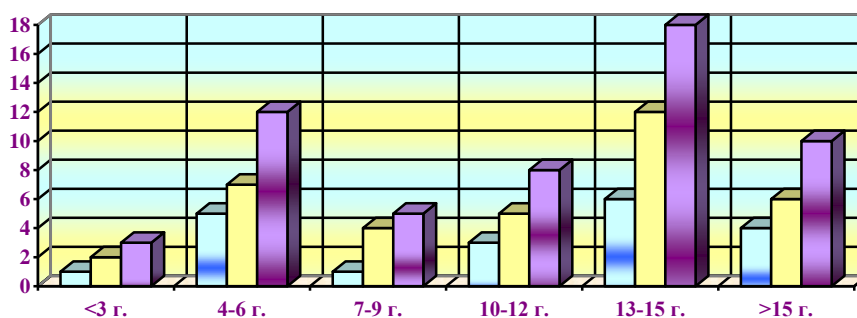
При всяко дете са проведени по две визити през шест месеца след поставяне на GFD, с/без субституираща терапия с vit. D и калциеви препарати. Дозите се определят в зависимост от възрастта и нуждите на болното дете.

Втората група включва 65 контроли, 36 момичета и 29 момчета, без доказана диагноза на Ц. с максималко възможните съответстващи възраст и пол (фиг. 4). При тях в хода на изследването е проведена по една визита.



Фиг. 4. 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. 5).



Фиг. 5. Разпределение на контролните деца по възрастови групи

Всяко едно дете участва в проучването след подписано информирано съгласие на родителя.

### **3.2. 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  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) 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  $\text{ng}/\text{mL}$ ) (маркер за образуване на кост) и остеопротегерин (OPG) (в  $\text{pmol}/\text{L}$ ) (маркер за костна резорбция) при децата в първата група при първата и втората визита.

Във втората група са проведени изследвания на Ca, Mg, P, ALP, OC и OPG.

Д. Инструментални изследвания - костна възраст (КВ) и DEXA.

### **3.3. Критерии за участие**

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

### **3.4. 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.

### **3.5. Статистически методи**

При обработката 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 уровень на значимост  $p < 0,05$ .

## **4. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ**

### **4.1. 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.

Средната стойност на ръста на децата с Ц. при първата визита е  $126,62 \pm 26,284$  см, а при втората визита -  $130,50 \pm 26,011$  см.

Средната стойност на теглото на децата с Ц. при първата визита е  $29,16 \pm 15,746$  кг, а при втората визита -  $31,01 \pm 15,829$  кг.

Средната стойност на ръста на децата в контролната група е  $114,83 \pm 26,292$  см, а на теглото -  $23,83 \pm 14,976$  кг.

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

Броят и относителният дял на болните деца с ГИП и ЕИП леко намаляват при втората визита съответно с 6,33% и с 5,06%.

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;  $p = 0,007$ ).

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.

### **4.2. 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%) и изостава 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 относителният дял на децата с КВ, отговаряща на календарната, нараства до 90,74%.

В хода на изследването с помощта на DEXA на цялото тяло при 18 деца при първата и при 15 деца при втората визита се установяват данни за остеопения съответно само при три деца и едно дете. Няма нито едно дете с намалена КМП.

КВ отговаря на календарната при 80,00% от децата с нормална находка от DEXA и при 20,00% - от тези с остеоопения при първата и при всички 22 деца (съответно - при 95,45% и при 4,55% от случаите) - при втората визита.

При втората визита настъпва повишение на относителния дял на децата с КВ, отговаряща на календарната, до 84,00%. При останалите четирите деца с изоставане на КВ е необходимо по-дълго време за нормализиране на този показател.

#### **4.3. Динамика на микроелементите при пациенти с вече поставена диагноза и при новодиагностицирани пациенти с Ц**

Ние проследихме динамиката на няколко микроелемента на Са, Р, Mg, ALP, vit. D, PTH свързани непосредствено с метаболизма на костите, както и Fe и Hb при децата с вече поставена диагноза и при новодиагностицираните деца с Ц при първата и втората визита.

Честотата на повишеното серумно ниво на Са при децата с вече поставена диагноза на Ц. е с три пъти по-малка, а на новодиагностицираните деца с Ц. - с пет пъти по-малка при втората, отколкото при първата визита.

Относителният дял на децата с вече поставена диагноза на Ц. с нормално серумно ниво на Р е висок при първата и особено - при втората визита, докато при всички новодиагностицирани деца с Ц. се установяват нормални нива на Р при двете визити.

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

Подобни са и резултатите от изследването на ALP, показващи нормална стойност на този показател всички деца с Ц. при двете визити.

Налице е значителен дефицит на vit. D при децата с вече поставена диагноза на Ц. при двете визити. Недостатъчността на vit. D е с 18,52% по-честа при втората визита въпреки приложеното лечение с vit. D и калциеви препарати и спазването на GFD. Броят и относителният дял на новодиагностицираните деца с Ц. 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.

При втората визита на децата с вече поставена диагноза на Ц. се наблюдава леко увеличение на броя и относителния дял на пациентите с нормално серумно ниво на PTH за сметка на ниското му ниво. При втората визита на новодиагностицираните деца с Ц. на серумното ниво на PTH се нормализира при всички деца с ниски и с високи стойности на този показател.

При втората визита на децата с вече поставена диагноза на Ц. настъпва леко увеличение на броя и относителния дял на пациентите с ниско серумно ниво на Fe за сметка на нормалното му ниво, а на новодиагностицираните деца с Ц. - намаление с три пъти на броя и относителния дял на децата с такова ниво.

При втората визита на пациентите с вече поставена диагноза на Ц. значително се увеличават броят и относителният 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 повлиява благоприятно малабсорбционния синдром и подобрява тези показатели. При втората визита на новодиагностицираните деца с Ц. броят и относителният дял на децата с нормална концентрация на Нв леко се увеличават за сметка на ниската му концентрация.

#### 4.4. Динамика на диагностичната стойност на лабораторните и инструментални изследвания за КВ

Анализът на динамиката на някои корелационни зависимости между резултатите от изследванията на конкретните показатели, от една страна, и КВ на децата с Ц., от друга страна, най-често не долавя статистически достоверни връзки.

Имат се предвид серумните нива на Са, Mg, P, ALP, PTH и vit. D спрямо КВ и спрямо ДЕХА. Единствено между серумното ниво на P и ДЕХА при първата визита се доказва умерена положителна статистически значима корелационна зависимост (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,416;  $p < 0,0001$ ).

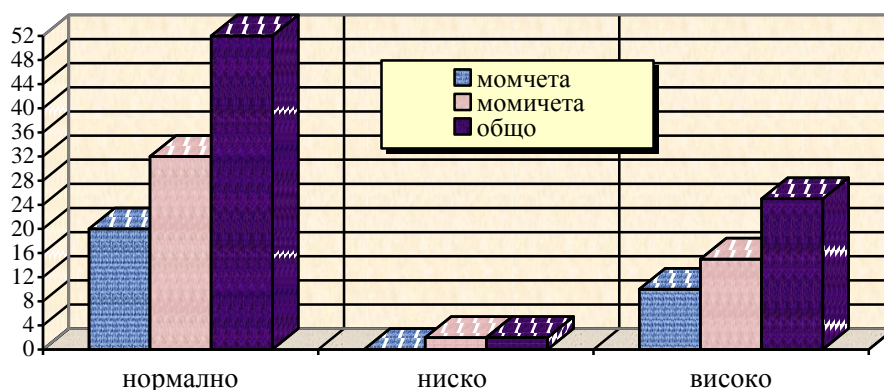
Корелационните зависимости между нивата на vit. D, от една страна, и тези на Са и P, от друга страна, не са статистически значими.

Между нивата на vit. D и стойността на ALP при първата визита се установява умерена положителна статистически достоверна корелационна зависимост (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,404;  $p = 0,004$ ).

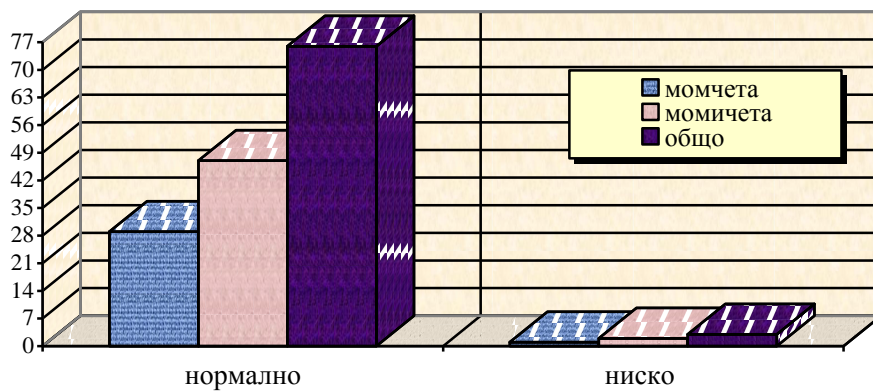
#### 4.5. Диагностична стойност на показателите за костно здраве в зависимост от пола и възрастта

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

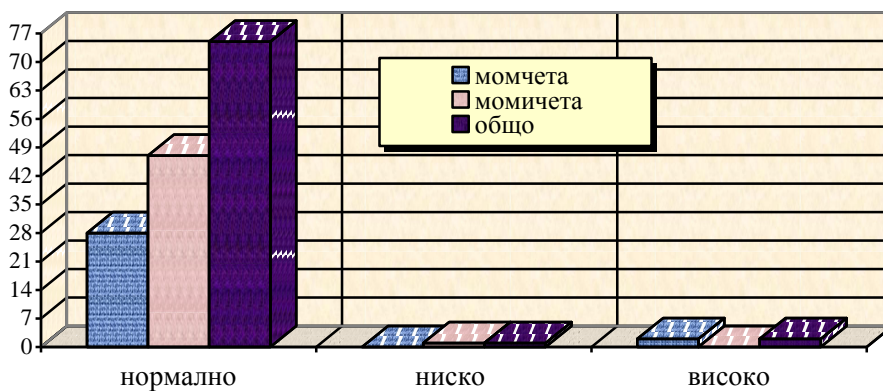
Разпределенията на броя на момчетата и момичетата с вече поставена диагноза на Ц. с нормално, ниско и високо ниво на С, P, Mg, ALP, vit. D и PTH са демонстрирани на фиг. 6 - фиг. 11.



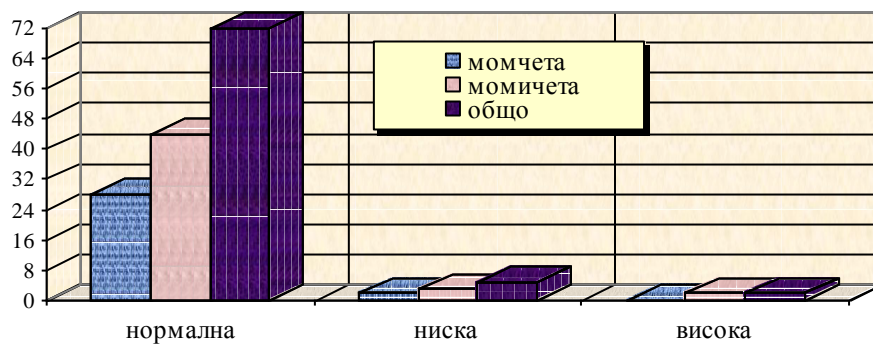
Фиг. 6. Разпределение на децата с Ц. според нивото на Са



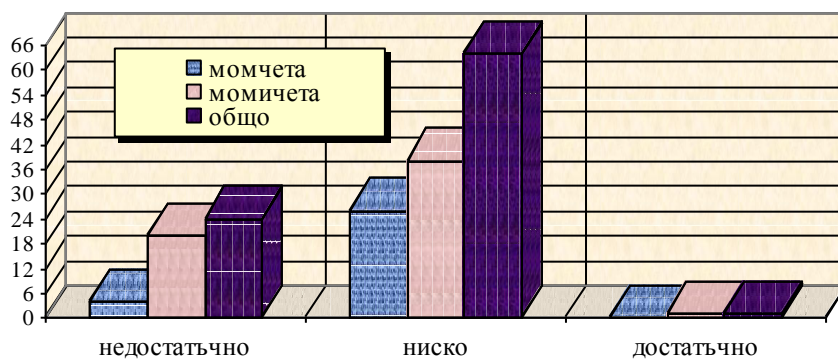
Фиг. 7. Разпределение на децата с Ц. според нивото на Р



Фиг. 8. Разпределение на децата с Ц. според нивото на Mg

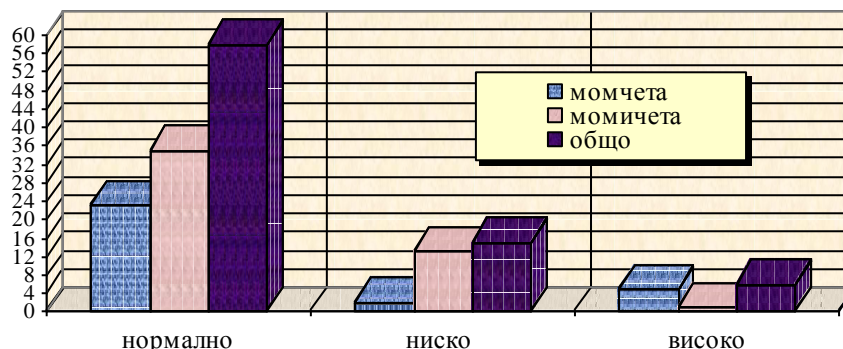


Фиг. 9. Разпределение на децата с Ц. според стойността на ALP



Фиг. 10. Разпределение на децата с Ц. според нивото на vit. D

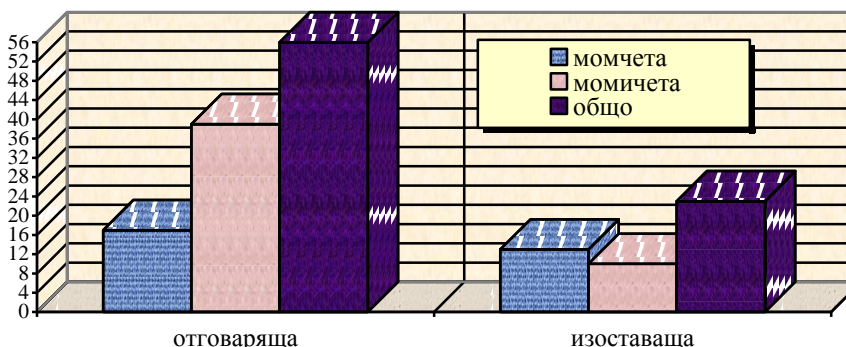
Между нивата на vit. D и пола на децата с Ц. съществува слаба положителна статистически значима корелационна зависимост (непараметричен корела-ционен коефициент на контингенция от 0,296;  $p=0,022$ ).



Фиг. 11. Разпределение на децата с Ц. според нивото на РТН

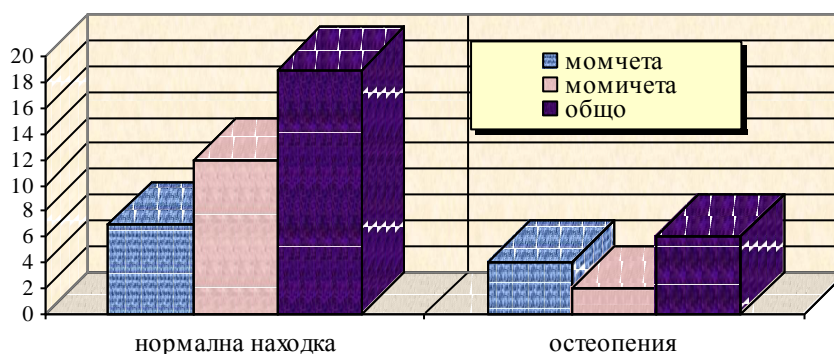
Наблюдава се умерена положителна статистически значима връзка между нивата на РТН и пола на болните с Ц (коефициент на конвергенция от 0,323;  $p=0,010$ ).

Разпределението на броя на момчетата и момичетата с Ц. според това, дали тяхната КВ е отговаряща или изоставаща спрямо календарната, е представено на фиг. 12.



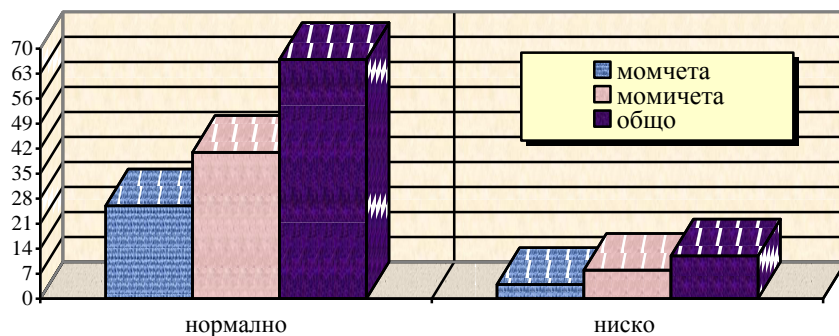
Фиг. 12. Разпределение на децата с Ц. според КВ

Между пола на пациентите с Ц. и тяхната КВ е налице слаба положителна статистически значима корелационна зависимост (непараметричен корела-ционен коефициент на контингенция от 0,238;  $p=0,029$ ).

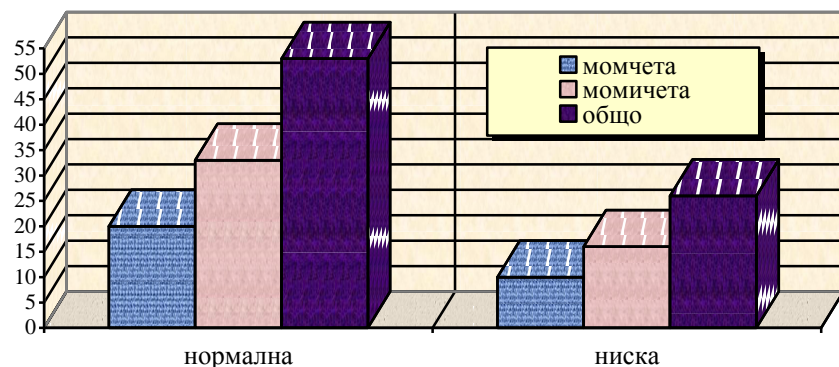


Фиг. 13. Разпределение на децата с Ц. според находката от DEXA

На фиг. 13 е илюстрирано разпределението на броя на момчетата и момичетата според наличието на остеопенията, диагностицирана посредством DEXA, на фиг. 14 - това на децата с нормално и ниско ниво на Fe, а на фиг. 15 - това на децата с нормална и ниска концентрация на хемоглобина.



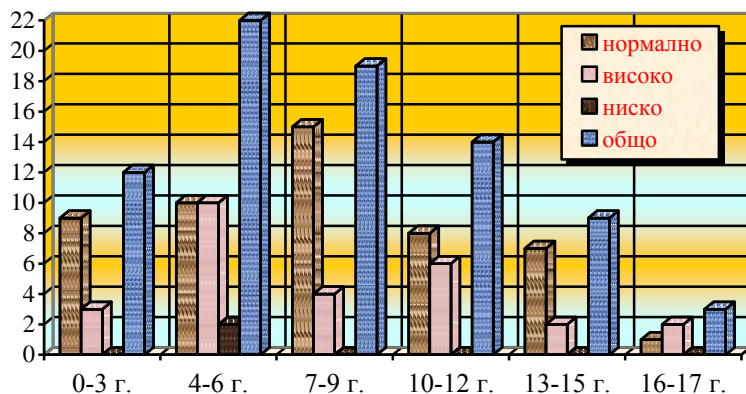
Фиг. 14. Разпределение на децата с Ц. според нивото на Fe



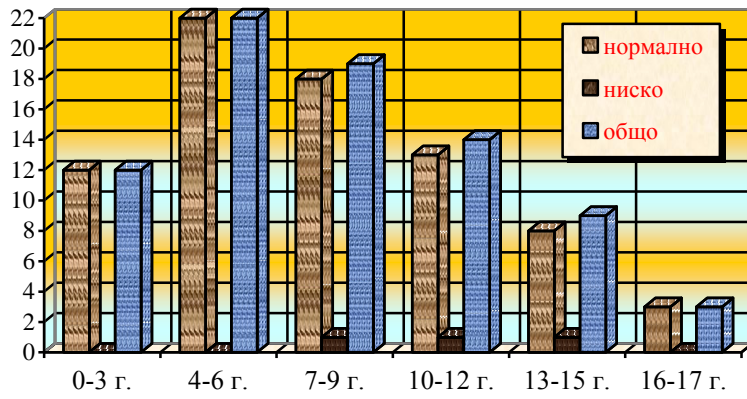
Фиг. № 15. Разпределение на децата с Ц. според концентрацията на хемоглобина

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

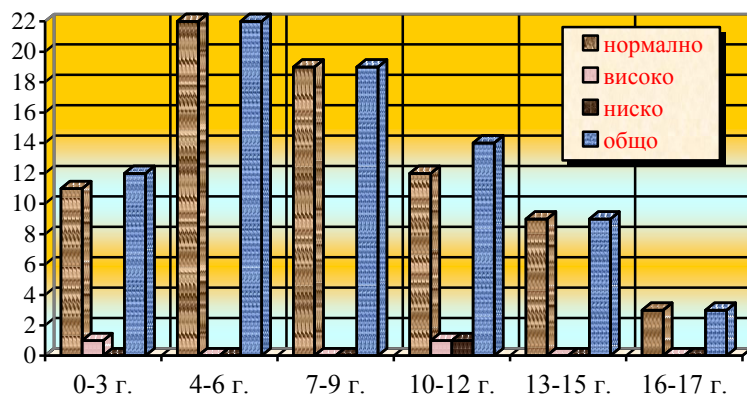
Разпределенията на пациентите с вече поставена диагноза на Ц. и различни възрастови групи с нормално, ниско и високо ниво на С, Р, Mg, ALP, vit. D и PTH са представени на фиг. 16 - фиг. 21.



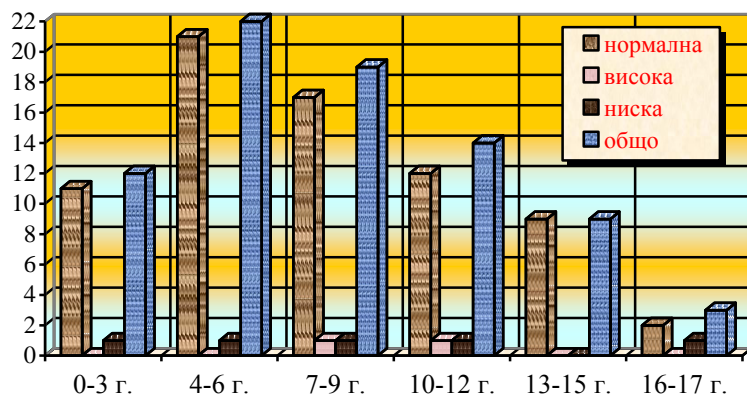
Фиг. 16. Разпределение на децата според нивото на Ca по възрастови групи



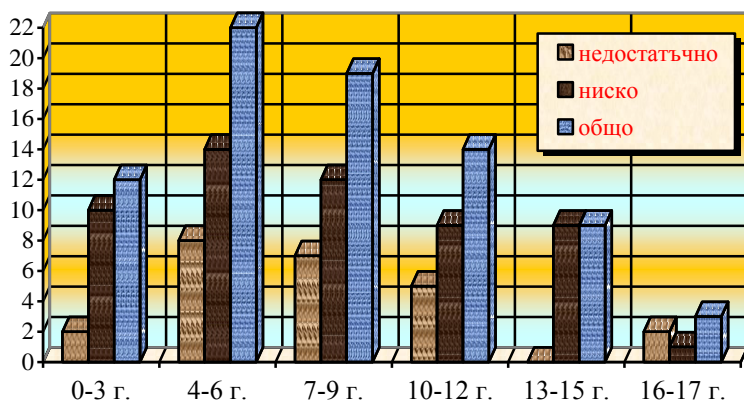
Фиг. 17. Разпределение на децата според нивото на P по възрастови групи



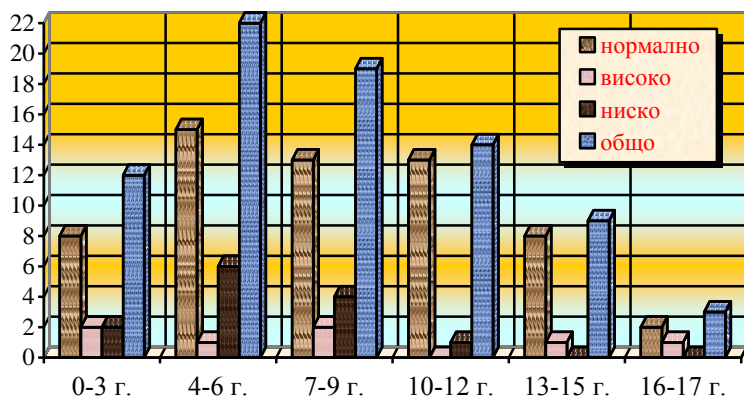
Фиг. 18. Разпределение на децата според нивото на Mg по възрастови групи



Фиг. 19. Разпределение на децата според стойността на ALP по възрастови групи

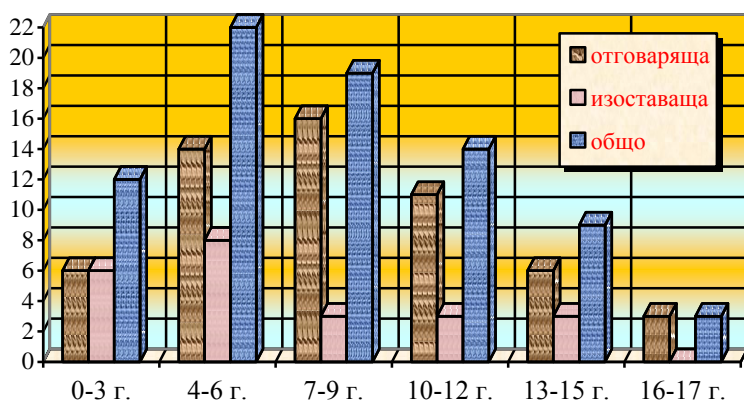


Фиг. 20. Разпределение на децата според нивото на vit. D по възрастови групи



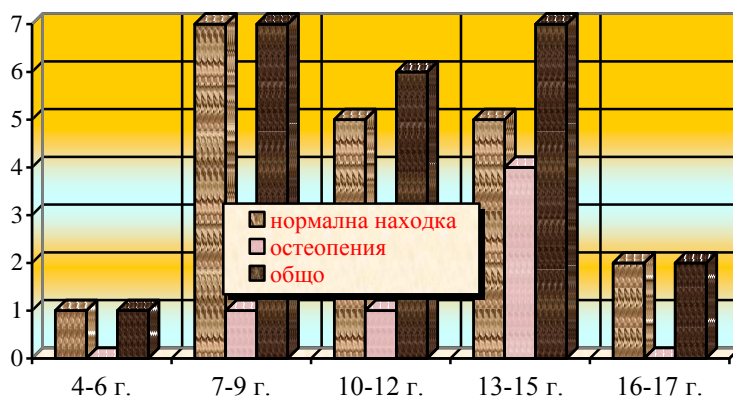
Фиг. 21. Разпределение на децата според нивото на PTH по възрастови групи

Разпределението на броя на момчетата и момичетата с Ц. според това, дали тяхната КВ е отговаряща или изоставаща спрямо календарната, е представено на фиг. 22.



Фиг. 22. Разпределение на децата според КВ и по възрастови групи

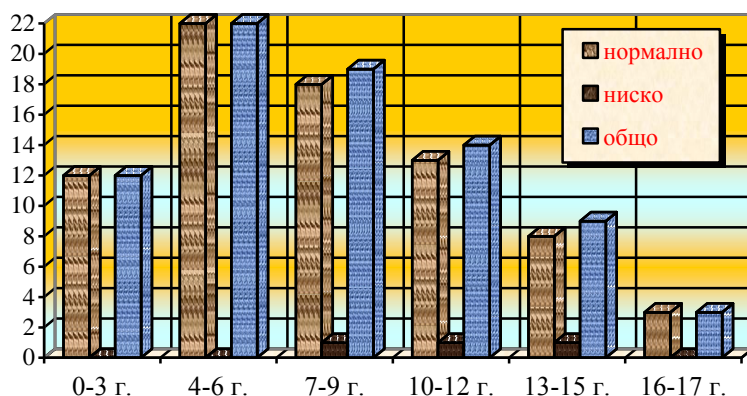




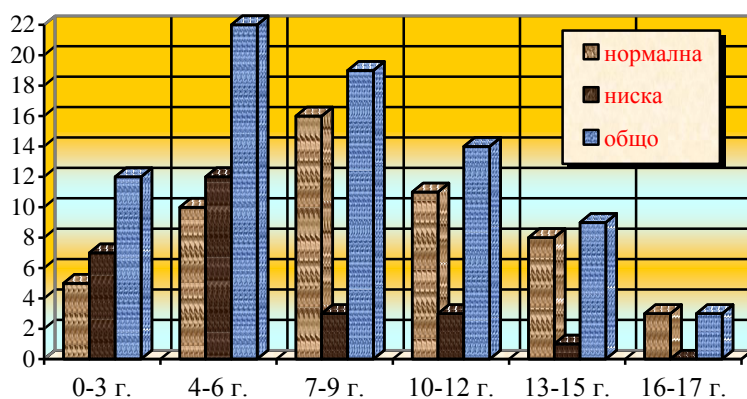
Фиг. 23. Разпределение на децата според находката от DEXA и по възрастови групи

Между възрастта на пациентите с Ц. и находката от DEXA се установява силна положителна статистически значима корелационна зависимост (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,609;  $p < 0,0001$ ).

На фиг. 24 се вижда разпределението на децата с вече поставена диагноза на Ц. в различни възрастови групи с нормално и ниско ниво на Fe, а на фиг. 25 - това на децата с нормална и ниска концентрация на хемоглобина.



Фиг. 24. Разпределение на децата според нивото на Fe по възрастови групи



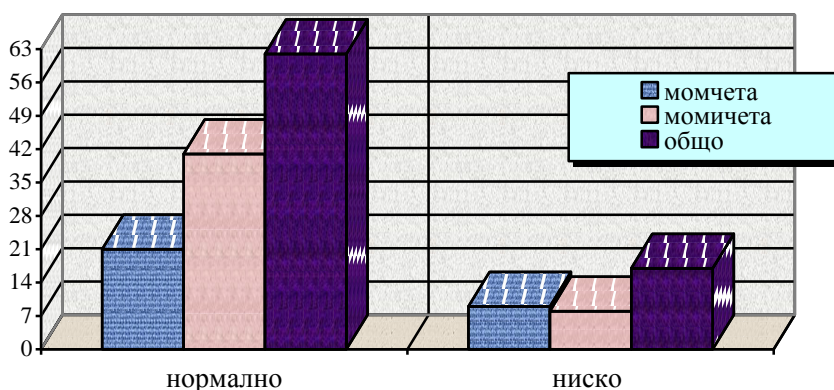
Фиг. 26. Разпределение на децата според концентрацията на хемоглобина по възрастови групи

Ние доказваме умерена положителна статистически значима корелационна зависимост между възрастта на пациентите с Ц. и концентрацията на хемоглобина (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,396;  $p=0,005$ ).

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

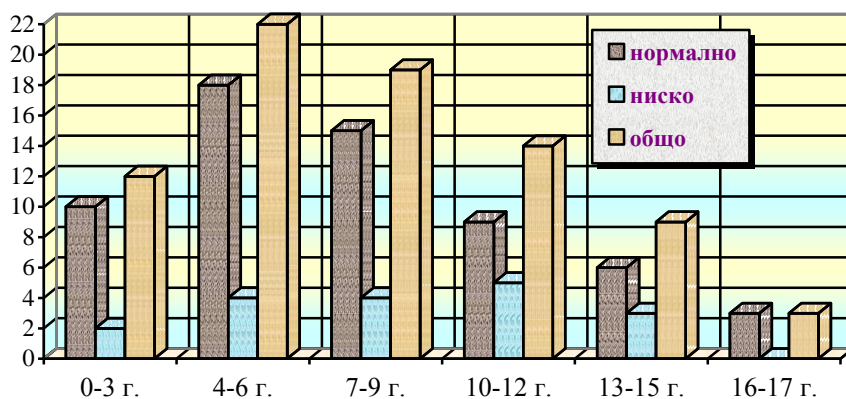
Проведеното лечение с vit. D и калциеви препарати и спазването на GFD води до леко повишение на броя и относителния дял на децата с вече поставена диагноза на Ц. и на новодиагностицираните деца с Ц. по отношение на нормалното серумно ниво на ОС за сметка на лекото намаление по отношение на ниското серумно ниво на ОС.

Нормалното серумно ниво на ОС се среща по-често от ниското с 5,125 пъти при момичетата, с 2,333 пъти - при момчетата и с 3,647 пъти - при всички деца с Ц. като цяло (фиг. 27).



Фиг. 27. Разпределение на децата с Ц. според нивото на ОС по пол

Подобна честота се наблюдава и по отношение на възрастта. Това ниво на ОС се среща по-често 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. (фиг. 28).



Фиг. 28. Разпределение на децата според нивото на ОС по възрастови групи

При болните с КВ, отговаряща на календарната, при първата и при втората визита е налице съответно с 4,60 пъти и с 6,78 пъти по-голяма честота на това ниво на ОС в сравнение с ниското, а при тези с КВ, изоставаща от календарната - съответно с 2,29 пъти и с 3,50 пъти по-голяма честота. Тези резултати доказват ефективността на проведеното лечение и спазването на GFD.

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, а остеопения се установява с 3,167 пъти по-рядко при първата визита и е епизодична - при втората визита. Това също доказва благоприятния ефект на проведеното лечение и спазването на GFD.

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%), а ниската - при тези на възраст между 4 г. и 6 г. (при 15,19% от случаите). Открива се умерена положителна статистически значима корелационна зависимост между тези два показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,396;  $p=0,005$ ).

Различията на вариацията и средните стойности при децата с Ц. по отношение на ОС при двете визити са систематизирани на табл. 1 и табл. 2.

Табл. 1. 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		

Табл. 2. 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 двете визити липсват статистически значими връзки (съответно  $p=0,073 \pm SD=0,074$  и  $p=0,753 \pm SD=0,890$ ).

Различията на вариацията и средните стойности при децата с Ц. по отношение на OPG при първата и втората визита са представени на табл. 3 и табл. 4.

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 двете визити се откриват

статистически достоверни връзки (съответно  $p=0,256\pm SD=0,011$  и  $p=0,146\pm SD=0,275$ ).

Табл. 3. 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		

Табл. 4. 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		

Различията на вариацията и средните стойности при децата с Ц. и контролите по отношение на костните маркери ОС и OPG при двете визити са посочени на табл. 5 и табл. 6.

Табл. 5. Различие на вариацията и средните стойности при пациентите с Ц. и контролите по отношение на костните маркери ОС и OPG при първата визита

Изследвани лица	n	средна стойност	вариация	p - разлика между вариациите	p - разлика между средните стойности
ОС					
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		

Табл. 6. 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 двете визити не се наблюдават

статистически значими връзки (съответно  $p=0,071\pm SD=0,248$  и  $p=0,544\pm SD=0,820$  и  $p=0,084\pm SD=0,034$  и  $p=0,565\pm SD=0,154$ ).

Различията на вариацията и средните стойности при децата с Ц. вече поставена диагноза на Ц. новодиагностицираните пациенти, свързани съответно с отрицателна или положителна имунологична характеристика по отношение на костните маркери ОС и OPG при двете визити са показани на табл. 7 и табл. 8.

Табл. 7. 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

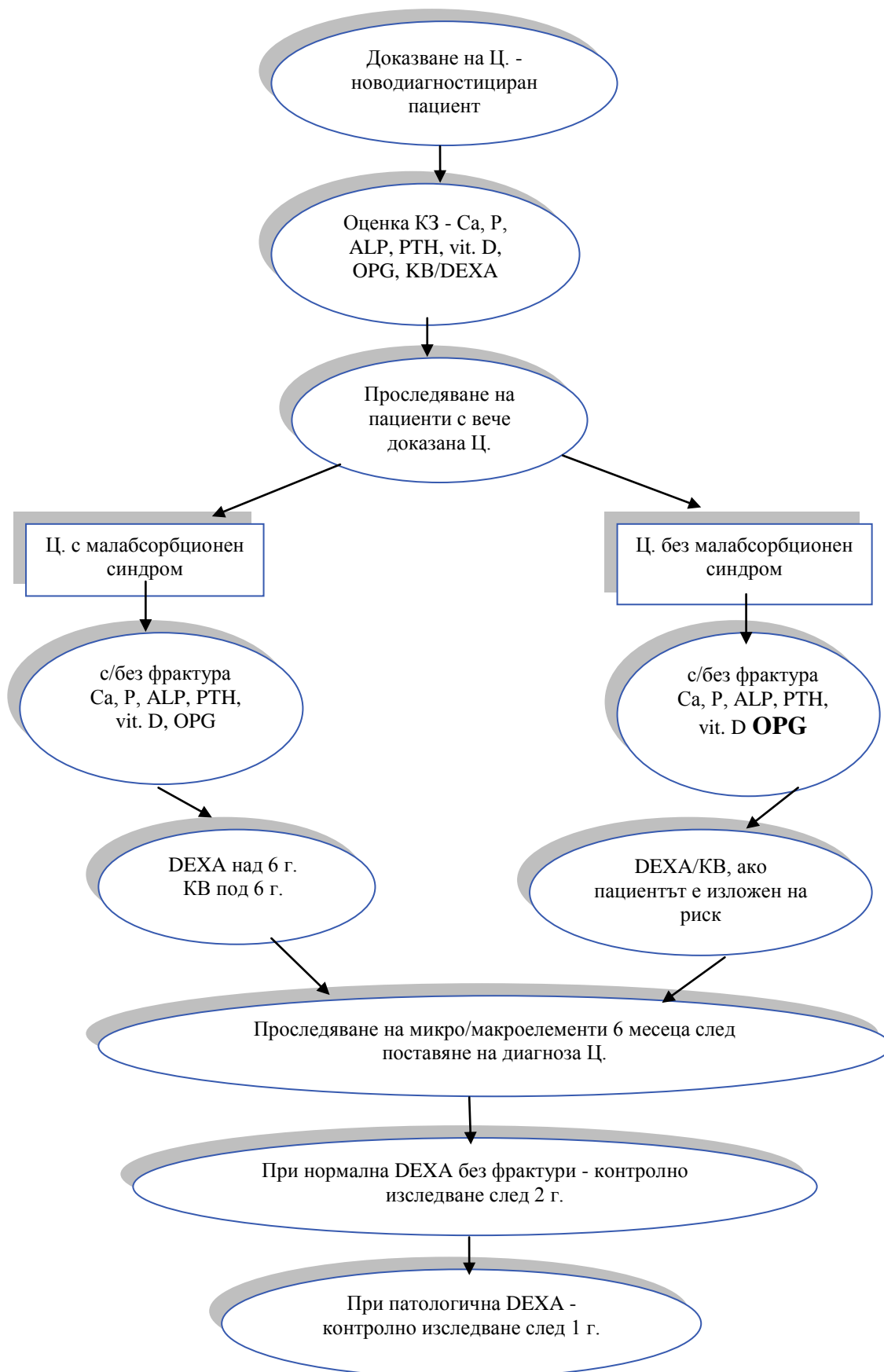
Имунология	n	средна стойност	вариация	p - разлика между вариациите	p - разлика между средните стойности
ОС					
положителна	25	29,85	25,34	0,928	0,273
отрицателна	54	36,55	24,07		
OPG					
положителна	25	5,79	2,91	0,005	0,127
отрицателна	54	5,08	1,21		

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 само при първата визита е налице умерена статистически значима връзка за маркера OPG ( $p=0,005\pm SD=0,127$ ).

Табл. 8. 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		

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. 29).



Фиг. 29. Алгоритъм за поведение при проследяването на децата с Ц. и костни нарушения

## **5. ОБСЪЖДАНЕ**

### **5.1. 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.

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;  $p=0,042$ ).

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 при изследването с DEXA, от една страна, и честотата на фрактурите на костите на пациентите с Ц., от друга страна (коефициент на конвергенция от 0,335;  $p=0,007$ ).

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%), неklasическо (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.

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

Ние наблюдаваме динамични промени 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.

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.

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. С достатъчно ниво на vit. D са само две деца при децата с вече поставена диагноза на Ц при втората и при едно дете при първата визита, а само при втората визита има едно дете, новодиагностицирано с Ц., с достатъчно ниво на vit. D.

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  $55,5 \pm 13,6$  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 PTH.

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.

Е. 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.

### **5.3. Диагностична стойност на лабораторните и инструментални изследвания за КВ при децата с Ц**

Ние регистрираме динамични изменения на диагностичната стойност на тези лабораторни показатели и на изследванията с DEXA за КВ при децата с Ц.

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.

КВ изостава от календарната при общо 29,11% от децата с Ц., като при 91,30% от тях се касае за нормално 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.

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.



КВ изостава от календарната при общо 29,11% от децата с Ц., като при 95,65% от тях се касае за нормална стойност на ALP при първата визита. При втората визита изоставането на КВ от календарната се среща при общо 11,39% от децата с Ц., като при всички деца е налице нормална стойност на ALP.

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.

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 КВ изостава от календарната при 11,39% от децата с Ц., като при всички деца се наблюдава нормално серумно ниво на PTH.

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 Ca при първата визита.

Остеопения се доказва 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.

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. Само при първата визита се касае за умерена положителна статистически значима корелационна зависимост между двата показателя (непараметричен корелационен коефициент на контингенция от 0,416;  $p < 0,0001$ ).

Остеопения се диагностицира посредством DEXA при общо 24,00% от децата с Ц., като при всички тях е налице нормална стойност на ALP при първата визита и само при едно дете с нормална стойност на ALP - при втората визита.

Остеопения се открива чрез изследването с 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 и само при едно дете с недостатъчно ниво на vit. D - при втората визита.

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 PTH при първата визита и само при едно дете с нормално серумно ниво на PTH.

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 РТН 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.

Н. 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  $17,9 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$ . Само 33 от децата спазват стриктно GFD. Те показват статистически достоверно по-високи ИТМ ( $19 \pm 0,52 \text{ kg/m}^2$  спрямо  $17,3 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$ ;  $p < 0,01$ ) и КМП на гръбначния стълб ( $0,951 \pm 0,04 \text{ g/cm}^2$  спрямо  $0,767 \pm 0,03 \text{ g/cm}^2$ ;  $p < 0,005$ ) и на цялото тяло ( $1,013 \pm 0,02 \text{ g/cm}^2$  спрямо  $0,933 \pm 0,01 \text{ g/cm}^2$ ;  $p < 0,05$ ) в сравнение с децата, които не спазват стриктно GFD. Липсват значими разлики между двете групи деца по отношение на плазмените нива на лабораторните показатели.

Т. 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 Р. 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.

#### **5.4. 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.

Нормалното серумно ниво на Ca 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 Ca (при 31,65% от случаите).

Нормалното серумно ниво на P преобладава значително както при момчетата и момичетата, така и при всички деца с Ц. като цяло (при 96,20% от случаите).

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).

Налице е 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).

Ниското ниво на vit. D преобладава значително 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). 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), като остеопенията е с два пъти по-честа при момчетата, отколкото при момичетата (при 16,00% спрямо 8,00%).

Както нормалното ниво на Fe, така и нормалната концентрация на хемоглобина също преобладават значително както при момчетата и момичетата, така и при всички деца с Ц. като цяло (съответно при 84,81% и при 79,75% от случаите).

При децата с Ц. на възраст между 7 г. и 9 г. преобладава нормалното серумно ниво на Ca (при 18,99%), а при децата на възраст между 4 г. и 6 г. - нормалното серумно ниво на P (при 27,85%), на Mg (при 27,85%), на ALP (при 26,58%), на РТН (при 18,99%) и на Fe (при 24,05% от случаите). Ниското ниво на vit. D е най-често при децата с Ц. на тази възраст (при 17,72% от случаите).

При изследването на КМП в лумбална област посредством ДЕХА 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.

### 5.5. Характеристики на костното здраве

Ние проследяваме динамичните изменения на диагностичната стойност на два нови костни маркера - ОС и OPG - при децата с Ц.

В резултат на проведеното лечение с vit. D и калциеви препарати и спазването на GFD 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. То е по-често от ниското с пет пъти при децата с Ц. на възраст 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.

Когато КВ отговаря на календарната, честотата на нормалното серумно ниво на ОС е по-голяма при първата и при втората визита съответно с 4,60 пъти и с 6,78 пъти, а когато КВ изостава от календарната, тази честота е по-голяма съответно с 2,29 пъти и с 3,50 пъти. Тези резултати свидетелстват за благоприятния ефект на проведеното лечение и спазването на GFD.

По-честата нормална находка при изследването с DEXA при нормалното серумно ниво на ОС сред децата с Ц. при първата и при втората визита съответно с 2,80 пъти и с шест пъти, отколкото при ниското серумно ниво на ОС, също доказва този благоприятен ефект.

При проверката на хипотезите за същественост на различията на вариацията и средните стойности на няколко показателя на пациентите с Ц. по отношение на ОС и OPG при двете визити ние установяваме умерена статистически значима корелационна зависимост единствено между OPG, от една страна, и пациентите с вече поставена диагноза на Ц. и новодиагностицираните пациенти при първата визита, от друга страна ( $p=0,005 \pm SD=0,127$ ).

Несъмнен интерес представлява въпросът, колко от “старите болни с Ц.” имат промени в Са, Р, Mg, Fe, ALP, vit. D, PTH, ОС, КВ и DEXA 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 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 ОС 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 ОС. 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.

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 деца с Ц. в по-дългосрочен план с цел евентуална суплементация.

## 6. 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 PTH и пола на болните с Ц ( $p=0,010$ ). Между концентрация на хемоглобина и 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”.

## 7. 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 децата с Ц. е от съществено значение за поддържане на здравето на пациентите.

4. Стриктното спазване на GFD и на заместващото лечение с vit. D и калциеви препарати 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.

## **8. 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.

## **9. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **9.1. Оригинални научно-приложни приноси**

1. За първи път у нас е използвана констелация от подходящи съвременни лабораторни и образни методи на изследване и проследяване на костното здраве при децата с Ц.

3. За първи път у нас се установяват корелационни зависимости между някои лабораторни показатели, резултати от образни изследвания и модерни костни маркери при децата с Ц.

### **9.2. Приноси с потвърдителен характер**

1. Потвърждава се диагностичната стойност на констелацията от лабораторни и образни методи на изследване и проследяване на костното здраве при децата с Ц.

2. Потвърждава се съществената роля на динамичното проследяване на показателите на костното здраве при децата с Ц.

3. Потвърждава се благоприятният ефект на спазването на GFD и на заместващото лечение с vit. D и калциеви препарати в продължение на поне шест месеца за нормализирането на малабсорбционния синдром и костното здраве на тези болни.