© Коллектив авторов, 2015

Е.В. Балботкина[1,2], А.С. Марина[2], А.А. Кузнецова[1,2], А.В. Кутина[2], Е.И. Шахматова[2], Ю.В. Наточин[2]

ГЛЮКАГОНОПОДОБНЫЙ ПЕПТИД 1 И ОСМОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ ПРИ ЦЕЛИАКИИ И ГАСТРОДУОДЕНИТЕ*

[1]ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ,
[2]ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург, РФ

E.V. Balbotkina[1,2], A.S. Marina[2], A.A. Kuznetsova[1,2], A.V. Kutina[2], E.I. Shahmatova[2], Y.V. Natochin[2]

GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 AND OSMOREGULATION RENAL FUNCTION IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE AND GASTRODUODENITIS

[1]Saint-Petersburg State Pediatric Medical University;
[2]I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, St. Petersburg, Russia

У детей с целиакией и обострением хронического гастродуоденита (ХГД) выявлено нарушение водовыделительной функции почек после 1% водной нагрузки. Выделение выпитой воды было на 39–57% ниже по сравнению со здоровыми детьми, уменьшалась экскреция свободной от натрия воды. У детей при изученных формах патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отсутствовала зависимость между клиренсом свободной от натрия воды в исходном состоянии и после водной нагрузки. У здоровых детей и при целиакии водная нагрузка стимулировала рост концентрации в крови глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), у пациентов с обострением ХГД эта реакция отсутствовала. Обсуждается вопрос о причинах нарушения осморегулирующей функции почек у детей с изученной патологией ЖКТ.

Ключевые слова: *дети, глюкагоноподобный пептид 1, целиакия, хронический гастродуоденит, почка, водная нагрузка.*

Children with celiac disease and acute exacerbation of chronic gastroduodenitis (CGD) revealed a water-excretory kidney dysfunction after 1% of water loading. Water excretion compared with healthy children was lower by 39–57%, excretion of sodium-free water decreased. In children with studied forms of gastrointestinal tract (GIT) pathology was no correlation between clearance of sodium-free water at baseline and after water loading. In healthy children, even by celiac disease, water loading stimulated the growth of glucagon-like peptide 1 (GPP1) concentration in blood, in patients with exacerbation of CGD was no such reaction. The causes of osmoregulation kidney dysfunction in children with gastrointestinal disorders are discussed.

Keywords: *children, glucagon-like peptide 1, celiac disease, chronic gastroduodenitis, kidney, water loading.*

*Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 14-15-00730.

Контактная информация:
Балботкина Евгения Владимировна – асп. каф. факультетской педиатрии ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ, младший научный сотрудник лаборатории физиологии почки и водно-солевого обмена ИЭФБ РАН
Адрес: Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
Тел.: (812) 416-52-86, **E-mail:** liravega@mail.ru
Статья поступила 4.05.15,
принята к печати 24.06.15.

Contact Information:
Balbotkina Evgenia Vladimirovna – graduate student of Pediatrics Faculty, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; Junior Researcher, Laboratory of Kidneys Physiology and water-salt metabolism, I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry
Address: Russia, 194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2
Tel.: (812) 416-52-86, **E-mail:** liravega@mail.ru
Received on May 4, 2015,
submitted for publication on Jun. 24, 2015.

Final_6_15.indd 13 26.11.2015 14:43:54

Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) – гормон, вырабатывающийся после потребления пищи в ответ на всасывание глюкозы и стимулирующий секрецию инсулина клетками поджелудочной железы [1–3]. Недавно нами было установлено, что у взрослого человека происходит секреция ГПП-1 при потреблении воды [4] и показано его участие в регуляции водно-солевого обмена у экспериментальных животных [5]. ГПП-1 синтезируется в кровь L-клетками подвздошной кишки [6]. Предполагается, что секреция гормона связана с активацией L-клеток при участии нейроэндокринного механизма в ответ на прием пищи или непосредственной стимуляции нутриентами из просвета кишки [7]. Можно было ожидать нарушения секреции ГПП-1 при некоторых видах патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности, при целиакии и гастродуодените (ГД). Целиакия обычно диагностируется у детей первых лет жизни и проявляется симптомами расстройства пищеварения [8–10]. Ряд симптомов заболевания связан с изменением водно-солевого обмена, что приводит к остеопорозу, повышенному содержанию жидкости в кишечнике, склонности к отекам, гипокальциемии [11, 12], гипофосфатемии [13, 14], снижению осмоляльности крови по сравнению со здоровыми детьми [15]. ГД диагностируется у детей различного возраста, характеризуется острым началом и может сопровождаться развитием водно-электролитных нарушений [10].

В литературе, посвященной целиакии и ГД, преимущественно обсуждаются вопросы дисфункции ЖКТ [10, 16, 17], но не анализируется функциональное состояние почек и системы водно-солевого обмена. Задача настоящего исследования состояла в изучении секреции ГПП-1 и состояния водовыделительной функции почек у детей при целиакии и обострении хронического ГД (ХГД).

Материалы и методы исследования

Обследованы 47 пациентов, в т.ч. 11 детей с целиакией (8 мальчиков, 3 девочки), 17 пациентов с ХГД в стадии обострения (3 мальчика, 14 девочек) в возрасте от 10 до 18 лет. Обследование было проведено на базе педиатрических отделений ГБОУ ВПО СПбГПМУ в период с марта 2014 г. по февраль 2015 г. Контрольная группа включала 19 практически здоровых детей от 11 до 17 лет (8 мальчиков, 11 девочек), являвшихся учащимися малого медицинского факультета ГНОУ СПбГДТЮ ЭБЦ «Крестовский остров», у них не было симптомов каких-либо заболеваний. Для обследования всех детей получено информированное согласие родителей.

Для исследования функционального состояния почек накануне дня сбора мочи фиксировали время последнего мочеиспускания перед сном, в течение ночи дети ничего не ели и не пили. Утром в день обследования собирали первую пробу мочи, после чего натощак давали воду в объеме 1% от массы тела. Мочу собирали в течение 1 ч при произвольных мочеиспусканиях, регистрировали время сбора и объем проб. Перед водной нагрузкой и через 5 мин после нее у обследуемых проводили забор капиллярной крови для определения концентрации ГПП-1. Утром в день обследования у детей натощак брали венозную кровь из локтевой вены для биохимического исследования. Лечение пациентов в период обследования включало только симптоматическую и диетотерапию.

Осмоляльность проб мочи измеряли криоскопическим методом на микроосмометре «Advanced Instruments, Inc 3300» (США), концентрацию ионов натрия и калия – на плазменном фотометре «Sherwood-420» (Великобритания), магния и кальция – на атомно-абсорбционном спектрофотометре «Shimadzu AA-6200» (Япония). Концентрацию креатинина в сыворотке крови и моче для расчета гломерулярной фильтрации определяли кинетическим методом по реакции Яффе без депротеинизации на автоматическом биохимическом анализаторе «Erba XL-200» (Чехия). Забор капиллярной крови производили в пробирки «Microvette® 200» с К3ЭДТА (Германия). Пробы крови немедленно центрифугировали при t +4 ^{0}C на центрифуге «Micro22R» (Германия), образцы плазмы крови до проведения иммуноферментного анализа хранили при –80 ^{0}C. Концентрацию ГПП-1 определяли в пробах плазмы крови с помощью наборов для иммуноферментного анализа «GLP-1 Total ELISA Kit» (США).

Показатели функций почек рассчитывали по стандартным формулам [18] и нормализовали на 1,73 м^2 площади поверхности тела. Все данные представлены в виде M±m. Сравнение проводили с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони на число сравнений. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

У обследованных нами пациентов с целиакией длительность заболевания составляла от 1 года до 15 лет. Диагноз был выставлен в предшествующую госпитализацию на основании лабораторного и инструментального обследования, включавшего фиброгастродуоденоскопию с биопсией участка слизистой оболочки тонкой кишки с последующим гистологическим и морфометрическим исследованием биоптата, серологическое исследование с определением уровня антител к тканевой трансглутаминазе и антиглиадиновых антител, после чего было рекомендовано соблюдение безглютеновой диеты. Согласно опросу практически все дети периодически нарушали данные рекомендации. При поступлении в клинику в период проведения исследования основными симптомами были нарушение стула (66,7%), периодические боли в животе (50%), снижение аппетита (16,7%), дефицит веса (25%), субфебрилитет (16,7%), головные боли (25%), головокружение (8,3%), боли в спине (16,7%), конечностях (25%), высыпания на коже (25%). По результатам морфологического исследования биоптатов на момент обследования состояние слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

Final_6_15.indd 14 26.11.2015 14:43:54

Таблица 1

Показатели осморегулирующей функции почек у детей в контрольном периоде

Параметры	Целиакия	Обострение ХГД	Здоровые дети
V, мл/мин	0,37±0,05	0,40±0,04	0,40±0,05
C_{Osm}, мл/мин	0,90±0,09	0,91±0,06	1,10±0,11
C_{H_2O}, мл/мин	–0,52±0,06	–0,52±0,05	–0,69±0,08
$C_{H_2O^{Na}}$, мл/мин	0,11±0,05	0,12±0,02	0,12±0,04
C_{Cr}, мл/мин	92±4*	107±5	116±6

Здесь и в табл. 2–4: показатели функции почек у детей представлены в виде M±m на 1,73 м^2 площади поверхности тела; *p<0,05, **p<0,01 – достоверность по отношению к показателям у здоровых детей; V, C_{Osm}, C_{H_2O}, $C_{H_2O}^{Na}$, C_{Cr} – диурез, клиренс осмотически активных веществ, клиренс осмотически свободной воды, клиренс свободной от натрия воды и клиренс креатинина соответственно.

Таблица 2

Показатели ионорегулирующей функции почек у детей в контрольном периоде

Параметры	Целиакия	Обострение ХГД	Здоровые дети
$U_{Na}V$, ммоль/мин	0,04±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01
$U_{Ca}V$, мкмоль/мин	0,16±0,04	0,17±0,03	0,17±0,04
$U_{Mg}V$, мкмоль/мин	1,43±0,20	1,50±0,16	1,41±0,20
$U_{K}V$, ммоль/мин	0,020±0,002	0,020±0,002	0,032±0,005

Здесь и в табл. 4: $U_{Na}V$, $U_{Ca}V$, $U_{Mg}V$, $U_{K}V$ – выведение ионов натрия, кальция, магния и калия соответственно.

(ДПК) соответствовало первой стадии изменений по классификации Марша. У детей не было проявлений сопутствующих заболеваний, исключены глистные инвазии, псевдотуберкулез, кишечные инфекции. Пациенты в период обследования находились на безглютеновой диете и получали только симптоматическую терапию.

У включенных в исследование пациентов с обострением ХГД диагноз был поставлен на основании клинических данных (боль в животе, изжога, тошнота, рвота, снижение аппетита), результатов фиброгастродуоденоскопии с проведением уреазного теста и с гистологическим исследованием биоптата слизистой оболочки антрального отдела желудка. У 65% обследуемых выявлено инфицирование *H. pylori*. Пациентам проводилась этиопатогенетическая и симптоматическая терапия.

Параметры функционального состояния почек, по данным анализа ночных проб мочи при целиакии и ХГД, не отличались от группы здоровых детей по величине диуреза, клиренса осмотически активных веществ, экскреции ионов натрия, кальция, магния и калия (табл. 1 и 2). Лишь скорость клубочковой фильтрации при целиакии была ниже по сравнению со здоровыми детьми (табл. 1), но находилась в пределах возрастной нормы.

Как отмечалось в введении, у детей при целиакии в клинической симптоматике могут наблюдаться признаки отклонений параметров водно-солевого обмена. Ранее нами было установлено, что при целиакии осмоляльность сыворотки находится у нижних границ нормы, а у их здоровых сверстников эти показатели были на уровне средних значений [15]. Это дало основание предположить, что при целиакии может быть изменена или нарушена регуляция водного баланса. Необходим аргументированный ответ на вопрос о причинах этих отклонений для поиска способов их профилактики и патогенетически обоснованной терапии.

Очевидно, что в практике педиатра при обследовании пациентов использование функциональных нагрузочных проб предельно ограничено и осуществляется по строгим показаниям. В данной работе для функциональной оценки показателей осморегулирующей функции почек была избрана проба с 1% водной нагрузкой. У взрослых для исследования водовыделительной функции почек и полного подавления секреции вазопрессина используют водную нагрузку в объеме 2% от массы тела [19, 20]. В этом случае достигается максимальное снижение осмоляльности мочи до ~50 мОсм/кг H_2O, а водный диурез повышается до ~20 мл/мин, экскреция осмотически свободной воды составляет около 14,5 мл/мин в расчете на 1,73 м^2 площади поверхности тела [18]. Для детей функциональная проба с питьем 20 мл воды на кг массы тела трудно выполнима, и некоторые авторы используют водную нагрузку меньшей величины [21]. Выбор нами 1% водной нагрузки был обусловлен тем, что потребление такого объема воды у взрослых достаточно для развития водного диуреза и стимулирует секрецию факторов, участвующих

Final_6_15.indd 15 26.11.2015 14:43:54

Таблица 3

Показатели осморегулирующей функции почек у детей после 1% водной нагрузки

Параметры	Целиакия	Обострение ХГД	Здоровые дети
V, мл/мин	1,48±0,32**	2,12±0,25*	3,47±0,43
C_{Osm}, мл/мин	1,44±0,22	1,51±0,11*	2,05±0,16
C_{H_2O}, мл/мин	0,05±0,28*	0,61±0,23	1,42±0,44
$C_{H_2O^{Na}}$, мл/мин	1,08±0,26**	1,65±0,21*	2,98±0,42
C_{Cr}, мл/мин	115±10	123±9	138±11

Таблица 4

Показатели ионорегулирующей функции почек у детей после 1% водной нагрузки

Параметры	Целиакия	Обострение ХГД	Здоровые дети
$U_{Na}V$, ммоль/мин	0,06±0,02	0,07±0,01	0,07±0,01
$U_{Ca}V$, мкмоль/мин	0,30±0,07	0,33±0,06	0,40±0,08
$U_{Mg}V$, мкмоль/мин	1,41±0,23	1,44±0,20	1,76±0,20
$U_{K}V$, ммоль/мин	0,05±0,01	0,05±0,0	0,07±0,01
C_{Cr}, мл/мин	115±10	123±9	138±11

в перестройке осморегулирующей системы [4]; такая проба не обременительна для ребенка.

У здоровых детей в течение 1-го часа после 1% водной нагрузки 45±6% от объема выпитой воды было выделено почками, при целиакии за то же время экскретирован лишь 21±4% ($p<0,05$), при ХГД – 27±3% ($p<0,05$). Полученное отличие выведения избытка воды у детей при целиакии было обусловлено резким снижением клиренса осмотически свободной воды и воды, свободной от натрия (табл. 3). Скорость клубочковой фильтрации, выведение ионов натрия, калия, кальция и магния после водной нагрузки при исследованной патологии не отличались от значений группы здоровых детей (табл. 3 и 4). При ХГД снижение экскреции жидкости было вызвано уменьшением клиренса осмотически активных веществ и воды, свободной от натрия. Скорость клубочковой фильтрации, клиренс осмотически свободной воды, экскреция ионов натрия, кальция, магния и калия после водной нагрузки не изменялись (табл. 3 и 4).

Реакция организма ребенка на водную нагрузку может зависеть от исходного состояния водного баланса. Для выяснения правомочности этого предположения параметры осморегулирующей функции почек, по данным ночных проб мочи, были сопоставлены с величинами после водной нагрузки у каждого ребенка в обследуемых группах. У здоровых детей и при обострении ХГД происходило тем более выраженное снижение осмоляльности мочи, чем ниже была ее осмоляльность в контрольном периоде, коэффициенты корреляции составили $r=0,57$ ($p<0,05$) и $r=0,76$ ($p<0,05$) соответственно. Эта реакция качественно отличалась при целиакии – способность почек к разведению не зависела от исходного состояния водного обмена ($r=0,52$, $p>0,05$).

Осморегуляция в организме ребенка направлена на поддержание стабильных значений осмоляльности внеклеточной жидкости. Для количественной оценки эффективности этой системы регуляции определяют осмоляльность сыворотки крови. Функциональное значение осмотического давления внеклеточной жидкости состоит в обеспечении стабильности объема каждой клетки организма. Ведущую роль в создании осмоляльности внеклеточной жидкости играют ионы натрия и хлора. Регулируемая реабсорбция ионов в дистальном сегменте нефрона и собирательных трубках в условиях водной нагрузки обеспечивает образование свободной от натрия воды и восстановление водного баланса организма [22]. Расчет клиренса свободной от натрия воды [18] и сопоставление данного показателя до и после питья воды у здоровых детей и при патологии ЖКТ позволяют оценить эффективность осморегулирующей функции почек у пациентов. У здоровых детей выявлена корреляция между величиной этого показателя после ночного сна и теста с водной нагрузкой. В то же время у детей с ХГД и при целиакии достоверной зависимости не найдено (рис. 1). Иная картина наблюдается при расчете клиренса натрия, отражающего состояние волюморегуляции. Установлена достоверная корреляция очищения от этого катиона после водной нагрузки по сравнению с контрольным периодом во всех изученных группах детей (рис. 2). Таким образом, проведенные исследования показали, что при целиакии и обострении ХГД наблюдается нарушение в работе почек по выделению воды, показано качественное отличие реакции системы осморегуляции, но не

Final_6_15.indd 16 26.11.2015 14:43:54

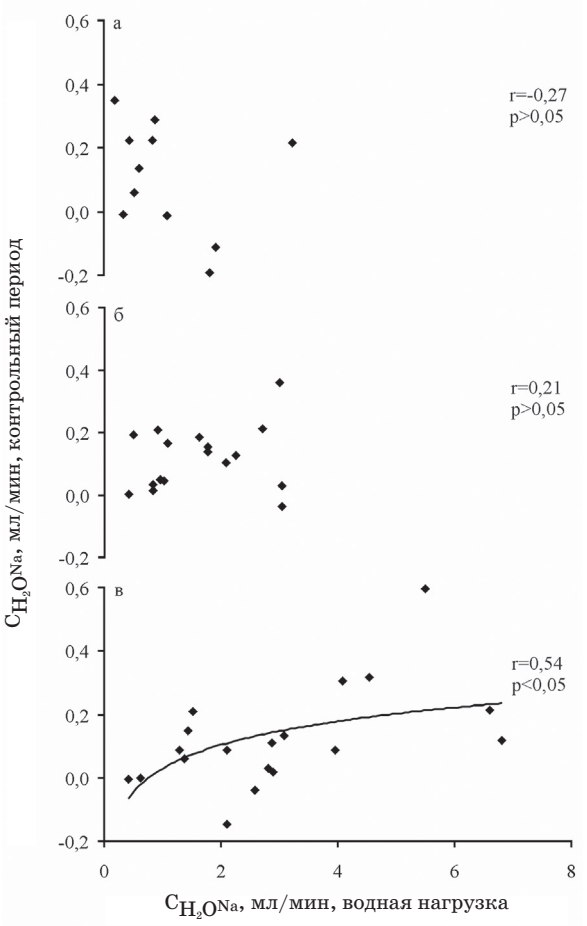

Рис. 1. Зависимость экскреции свободной от натрия воды (C_{H_2ONa}) после 1% водной нагрузки от ее величины в контрольном периоде у детей.
Здесь и на рис. 2: а – целиакия, б – обострение ХГД, в – здоровые дети.

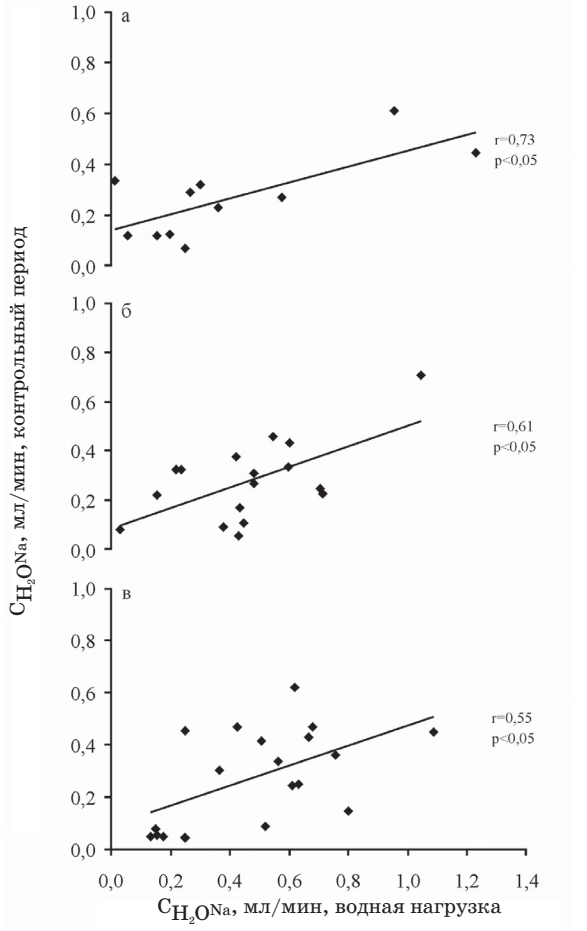

Рис. 2. Зависимость клиренса ионов натрия (C_{Na}) после 1% водной нагрузки от его величины в контрольном периоде у детей.

регуляции объема внеклеточной жидкости при сдвигах осмоляльности сыворотки крови. Эти данные хорошо коррелируют с симптоматикой нарушений водно-солевого обмена и, безусловно, требуют глубокого анализа состояния системы эндокринной регуляции у детей с поражением ЖКТ.

Причиной снижения выведения воды почкой после водной нагрузки у пациентов с патологией ЖКТ могло быть изменение секреции эндокринных факторов, влияющих на состояние осморегулирующей функции почек. К этим факторам, согласно результатам наших исследований, относится ГПП-1. По данным Tomasik и соавт. [23], при ХГД базальный уровень ГПП-1 в крови не отличался от такового в группе здоровых детей. Данные о секреции ГПП-1 у пациентов с целиакией противоречивы. Морфологические исследования слизистой оболочки подвздошной кишки показали сохранность энтероэндокринных клеток, секретирующих ГПП-1 [24]. С другой стороны, в работе Papastamataki и соавт. продемонстрировано снижение уровня ГПП-1 у пациентов с целиакией [25]. Исследования концентрации ГПП-1 в крови у детей в связи с состоянием осморегулирующей функции почек при целиакии и ХГД не проводились. В обследуемых нами группах детей базальная концентрация ГПП-1 в крови была одинакова: у здоровых детей – 28,2±4,1 пмоль/л, при целиакии и обострении ХГД – 30,6±6,1 пмоль/л (p>0,05) и 30,8±5,1 пмоль/л (p>0,05) соответственно. Водная нагрузка у здоровых детей и при целиакии стимулировала рост концентрации ГПП-1 в плазме крови по сравнению с контрольным периодом, в то время как у пациентов с обострением ХГД достоверного изменения его уровня не происходило (рис. 3).

По нашим данным, выявленное нарушение осморегулирующей функции почек у пациентов с целиакией не обусловлено изменением продукции ГПП-1, так как и базальная и стимулированная водной нагрузкой секреция гормона не отличались от значений в группе здоровых

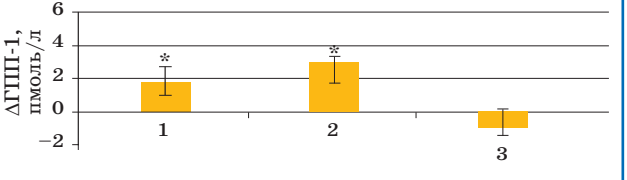

Рис. 3. Прирост концентрации ГПП-1 в плазме крови у детей после 1% водной нагрузки по сравнению с исходным периодом у каждого ребенка.
*p<0,05 при сравнении с 0; 1 – здоровые дети, 2 – целиакия, 3 – обострение ХГД.

Final_6_15.indd 17 26.11.2015 14:43:54

детей. Причиной нарушенной водовыделительной функции может быть замедление всасывания воды в ЖКТ, изменение продукции других эндокринных факторов, регулирующих осмоляльность крови, или реакции почек на них. По данным литературы, при целиакии страдает всасывание воды и электролитов в тонкой кишке [26], показано снижение экспрессии основных ионных транспортеров и аквапоринов [27]. При обострении ХГД секреция ГПП-1 в ответ на прием воды может страдать вследствие острого поражения слизистой оболочки желудка и ДПК, что отражается на эффективности осморегуляции у этих пациентов.

Заключение

Электролиты участвуют в разных физиологических реакциях клеток, а изменение осмоляльности крови отражается на объеме каждой из них в организме, это приводит к нарушению многих функций. У пациентов с целиакией наблюдается картина разнообразных клинических проявлений изменения водно-солевого обмена – от полисимптомной и моносимптомной до латентной форм. Полученные результаты показали, что у детей с целиакией и обострением ХГД нарушена водовыделительная функция почек. Выявленные отклонения осморегуляции у детей с патологией ЖКТ имеют различное происхождение, одной из причин этих расстройств при ГД может быть дефект секреции ГПП-1. При целиакии водная нагрузка стимулировала рост уровня ГПП-1 в крови так же, как у здоровых детей. Можно предполагать, что причиной нарушения водовыделительной функции почек у детей с целиакией служит не дефект секреции в кровь ГПП-1, а изменения в других звеньях системы осморегуляции.

Литература

1. *Drucker DJ*. Glucagon-Like Peptides. Diabetes. 1998; 47 (2): 159–169.
2. *Drucker DJ*. The biology of incretin hormones. Cell. Metab. 2006; 3 (3): 153–165.
3. *Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG*. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 2014; 121: 23–65.
4. *Марина А.С., Кутина А.В., Шахматова Е.И. и др.* Стимуляция секреции глюкагоноподобного пептида-1 водной нагрузкой у человека. Доклады академии наук. 2014; 459 (1): 121–124.
5. *Марина А.С., Кутина А.В., Наточин Ю.В.* Участие инкретина в осмотическом гомеостазе у крыс. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2012; 98 (11): 1362–1371.
6. *Balks HJ, Holst JJ, von zur Muhlen A, Brabant G*. Rapid oscillations in plasma glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in humans: cholinergic control of GLP-1 secretion via muscarinic receptors. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82 (3): 786–790.
7. *Brubaker PL*. The glucagon-like peptides: pleiotropic regulators of nutrient homeostasis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006; 1070: 10–26.
8. *Ревнова М.О.* Целиакия. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1996; 2: 63–65.
9. *Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Коваленко А.А.* Целиакия: состояние проблемы. Лечащий врач. 2003; 6: 69–71.
10. *Шабалов Н.П.* Детские болезни: Учебник для вузов. 6-е изд. Т. 1. СПб.: Питер, 2009: 928.
11. *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. 2005; 16 (1): 56–63.
12. *Rickels MR, Mandel SJ*. Celiac disease manifesting as isolated hypocalcemia. Endocr. Pract. 2004; 10 (3): 203–207.
13. *Adhiyaman V, Adhiyaman S, Vaishnavi A*. Life-threatening hypomagnesemic hypocalcemia and hypokalemia in celiac disease. Am. J. Gastroenterol. 2001; 96 (12): 3473.
14. *Stacha W, Niedziela M*. Severe hypocalcemia and hypomagnesemia in a 14-year-old boy-difficulties in treatment related to silent coeliac disease. Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii. Wieku Rozw. 2005; 11 (3): 191–194.
15. *Кузнецова А.А., Ревнова М.О., Наточин Ю.В.* Водно-солевой обмен и функции почек у детей при целиакии и хроническом гастродуодените. Педиатрия. 2004; 83 (5): 27–30.
16. *Schuppan D, Zimmer KP*. The diagnosis and treatment of celiac disease. Dtsch. Arztebl. Int. 2013; 110 (49): 835–846.
17. *Tonutti E, Bizzaro N*. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. Autoimmun. Rev. 2014; 13 (4–5): 472–476.
18. *Наточин Ю.В.* Почка. Справочник врача. СПб.: Изд-во С.-Петербургского университета, 1997: 208.
19. *Наточин Ю.В., Соколова М.М., Васильева В.Ф., Балаховский И.С.* Исследование функции почек у экипажа космического корабля «Восход». Космические исследования. 1965; 3 (6): 935–939.
20. *Kimura T, Abe K, Ota K, Omata K, et al.* Effects of acute water load, hypertonic saline infusion, and furosemide administration on atrial natriuretic peptide and vasopressin release in humans. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986; 62 (5): 1003–1010.
21. *Айзман Р.И., Петрова О.Н., Тупицин И.О.* Возрастные особенности гемодинамики у человека на стимуляцию осморегулирующей системы. Физиология человека. 1988; 14 (4): 647–651.
22. *Вандер А.* Физиология почек. СПб.: Питер, 2000: 256.
23. *Tomasik PJ, Wedrychowicz A, Rogatko I, et al.* Gastric lipase secretion in children with gastritis. Nutrients. 2013; 5 (8): 2924–2932.
24. *Buchan AM, Grant S, Brown JC, Freeman HJ*. A quantitative study of enteric endocrine cells in celiac sprue. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1984; 3 (5): 665–671.
25. *Papastamataki M, Papassotiriou I, Bartzeliotou A, et al.* Incretins, amylin and other gut-brain axis hormones in children with coeliac disease. Eur. J. Clin. Invest. 2014; 44 (1): 74–82.
26. *Silk DB, Kumar PJ, Webb JP, et al.* Ileal function in patients with untreated adult coeliac disease. Gut. 1975; 16 (4): 261–267.
27. *Laforenza U, Miceli E, Gastaldi G, et al.* Solute transporters and aquaporins are impaired in celiac disease. Biol. Cell. 2010; 102 (8): 457–467.

Final_6_15.indd 18 26.11.2015 14:43:55