

УДК: 616.34-008.1-053.2-079.4-085.874.2:613.263
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.9

ПРОБЛЕМИ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ
ДІАГНОСТИКИ ЦЕЛІАКІЇ
ТА НЕПЕРЕНОСИМОСТІ ГЛЮТЕНУ
У ДІТЕЙ

Г. Сенаторова¹, О. Омельченко¹,
Т. Тесленко¹, Г. Муратов²,
Н. Орлова¹, К. Чатикян²

Харківський національний медичний університет
(Харків, Україна)¹
Харківська обласна дитяча клінічна лікарня
(Україна)²

Резюме

Вступ. На сьогодні у клінічній практиці виділяють 3 види «глутенозалежних захворювань»: целиакія, непереносимість глютену без целиакії (НГБЦ) і алергія на злакові, зокрема пшеницю. Целиакія – це хронічне, імунозапальне захворювання, яке виникає у генетично схильних осіб у відповідь на контакт із основним білком злакових – глютенем, і характеризується ураженням слизової оболонки тонкої кишки та призводить до розвитку її атрофії із відповідними клінічними кишковими та позакишковими проявами; лікується за допомогою пожиттєвої безглютенової дієти. НГБЦ – це стан, який характеризується появою симптоматики, подібної до синдрому подразненого кишечника, за декілька годин або днів після споживання глютенівмісних страв. Ці прояви швидко зникають після припинення споживання глютенівмісних продуктів. Причинами НГБЦ є інгібітори амілази, трипсину та фруктани (FODMAPS), які є складовими пшениці та інших глютенівмісних та безглютенових продуктів харчування. У 2020 році з'явилися нові рекомендації Європейського товариства педіатрії, гастроентерології, гепатології та нутриціології (ESPGHAN) для діагностики целиакії у дітей. Діагноз НГБЦ потребує виключення целиакії та алергії на пшеницю.

Метою дослідження було визначити особливості клінічного перебігу целиакії та НГБЦ (проаналізувати кишкові та позакишкові симптоми), серологічні та морфологічні характеристики для диференціальної діагностики та визначення тактики ведення дітей.

Матеріал та методи дослідження. До дослідження було залучено 30 дітей за період 2016-2023 роки, віком від 9 місяців до 11 років; 13 (43,3%) хлопчиків і 17 (56,6%) дівчаток, $p=0,1391$. Дослідження включало детальне вивчення анамнезу, оцінку об'єктивного огляду дитини, фізичного розвитку. Визначення загального титру антитіл IgA, IgA до тканинної трансглютамінази (tTG-IgA), ендомізії IgA (EMA-IgA), гліадину IgG, антитіл до пшениці IgE, ендоскопію та морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Використовували описовий аналіз, порівняння двох пропорцій (непараметричні методи для перевірки висунутих у роботі гіпотез: логістична регресія з використанням показника відносного ризику (RR) і 95% довірчого інтервалу (CI). Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p<0,05$.

Дослідження погоджено Комісією з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень Харківського національного медичного університету. Встановлено, що дослідження не суперечать основним біоетичним нормам і відповідають основним положенням GCP (1996), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (04.04.1997), Гельсінкської декларації. Всесвітньої медичної асоціації з етичних засад дослідження за участю людини (1964-2008) та наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012). Обидва батьки пацієнтів були поінформовані про мету й обсяг дослідницьких процедур і підписали інформовану письмову згоду на участь їхніх дітей у даному дослідженні.

Статистичний аналіз було проведено за допомогою програм Statistica 7.0 StatSoft Inc.1984-2004, (Serial Number 1225555555, USA) and MedCalc version 14.8-© 1993-2014 MedCalc Software bvba (Accacalaan 22 B-8400 Ostend, Belgium). Процедури, логіка та інтерпретація одержаних статистичних параметрів математично-статистичного аналізу базувалися на загальноприйнятих положеннях медичної та біологічної статистики. Використовували описовий аналіз, порівняння двох пропорцій. Використовували непараметричні методи для перевірки висунутих у роботі гіпотез: логістична регресія з використанням показника відносного ризику (RR) і 95% довірчого інтервалу (CI). Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p<0,05$. У процесі дослідження пацієнтів було розподілено на дві групи за діагнозом: целиакія та НГБЦ.

Представлена стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету на тему: «Медико-соціальні аспекти адаптації дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (номер державної реєстрації 0120U102471).

Результати дослідження.

У 66,6% дітей із загальної когорти було встановлено діагноз целиакія, а у 33,3% дітей – НГБЦ, $p=0,0053$. Середній вік дітей із целиакією – $8,4\pm 1,0$ рік. Розподіл за статтю серед дітей з целиакією – 50,0% хлопчиків, 50,0% дівчаток, $p=1,0000$. Середній вік дітей з НГБЦ – $9,1\pm 1,0$ рік. Розподіл за статтю серед дітей з НГБЦ – 70,0% хлопчиків і 30,0% дівчаток, $p=0,0001$. У 65,0% дітей із целиакією діагноз встановлюється на більш ранньому етапі, ніж у дітей із НГБЦ, $p=0,0350$. Обтяження сімейного анамнезу аутоімунною патологією спостерігалось у 40% дітей з целиакією. Усі хворі на целиакію були серопозитивними за серологічними біомаркерами. У 95,0% дітей з целиакією визначались IgA до тканинної трансглютамінази tTG-IgA ($RR=20,4$; 95% CI 1,4–307,2; $p=0,0292$).

У 18/30 дітей із загальної когорти виявлено діарею та болі в животі ($RR=0,8$; 95% CI 0,4–1,4; $p=0,5050$), у 17/30 дітей – зниження апетиту ($RR=0,7$; 95% CI 0,4–1,3; $p=0,2695$), у 15/30 дітей – закреп і погану при-

бавку маси тіла ($RR=0,7$; $95\% CI 0,3-1,5$; $p=0,4209$), у 14/30 дітей – затримку фізичного розвитку і слабкість ($RR=0,9$; $95\% CI 0,4-1,9$; $p=0,7929$). Синдром гіперактивності та дефіциту уваги, порушення нічного сну мала третина обстежених дітей. У всіх дітей із целиакією було виявлено різні стадії атрофії слизової оболонки тонкої кишки за класифікацією Marsh-Oberhuber. У дітей із НГБЦ не виявлено атрофічних змін слизової оболонки тонкої кишки (ворсинки та крипти нормальної будови), однак у 60% цих пацієнтів виявлені інфільтративні зміни (збільшення інтраепітеліальних лімфоцитів).

Висновки. Під час проведення порівняльного аналізу достовірних відмінностей між клінічними проявами целиакиї та НГБЦ не знайдено. У сімейному анамнезі дітей із НГБЦ аутоімунна патологія не виявлена, тоді як у 40% пацієнтів із целиакією він був обтяжений. НГБЦ діагностують після виключення в родинному анамнезі аутоімунної нозології; відсутності аутоантитіл до тканинної трансглутамінази та дезамінованих пептидам гліадину, ендомізіальних аутоантитіл, які визначаються на тлі глютен-вмісної дієти, а також відсутності специфічних IgE до пшениці. У всіх дітей із целиакією виявлені різні стадії атрофії слизової оболонки тонкої кишки за класифікацією Marsh-Oberhuber, а у дітей із НГБЦ атрофічних змін не знайдено, однак у 60% пацієнтів з НГБЦ виявлені інфільтративні зміни слизової оболонки тонкої кишки.

Ключові слова: целиакия; непереносимість глютену без целиакиї; безглютенна дієта; діти.

Вступ

Проблеми поліпшення діагностичних програм для захворювань тонкого кишечника є актуальними, незважаючи на значний розвиток медичної науки у сфері діагностики та лікування захворювань травного тракту. Діагностика целиакиї представляє певні труднощі. Однією із важких для діагностики залишається целиакия, але ще складнішою є диференційна діагностика між целиакією та непереносимістю глютену без целиакиї.

Виділяють 3 патологічні стани, які включають у групу глютен-залежних захворювань:

1). Целиакия (глютенна ентеропатія, нетропічний спру, хвороба Гі-Гертера-Гейбнера та ін.) – генетично детерміноване аутоімунне захворювання з переважним ураженням тонкого кишечника, яке пов'язане із вживанням в їжу глютену. Целиакия характеризується оборотною атрофічною ентеропатією та розвитком низки, так званих, глютен-залежних клінічних симптомів.

2). Непереносимість глютену без целиакиї є діагнозом виключення у пацієнтів із негативною реакцією організму на вживання глютенвмісних продуктів за відсутності патологічних ознак, характерних для целиакиї. Симптоми зникають після припинення споживання глютенвмісних страв, та знову з'являються під час повторних проб.

3). Алергія на пшеницю – захворювання розвивається за типом IgE-опосередкованої алергічної реакції у відповідь на вживання глютенвмісних продуктів.

Целиакия зустрічається у 0,5-1% населення більшості країн [1]. За даними ВГО «Українська спілка целиакиї», кількість хворих на целиакию в Україні складає приблизно 2000 осіб і з кожним роком збільшується.

Ризик розвитку целиакиї значно збільшується у родичів першого та другого ступеня споріднення хворих на целиакию, цукровому діабеті 1 типу, селективному дефіциті IgA, аутоімунному тиреоїдиті, синдромах Тернера, Вільямса [2].

Целиакия часто залишається не діагностованою через клінічний поліморфізм і неспецифічність симптомів. У дітей симптоми виникають у віці від 6 до 24 місяців після введення глютену в раціон [3]. Між прийомом глютену та появою симптомів може бути латентний період. Основними шлунково-кишковими проявами целиакиї є: хронічна діарея, анорексія, здуття живота та біль, втрата ваги; у

деяких дітей може бути блювота. Зазвичай симптоми у немовлят відрізняються від дітей старшого віку. Усі шлунково-кишкові симптоми поширені у дітей віком до трьох років, тоді як біль у животі є провідним у дітей старшого віку. Целиакия може супроводжуватися діареєю (випорожнення часто об'ємні, з неприємним запахом) або закрепом. Поширеними позакишковими проявами є затримка лінійного росту та статевого дозрівання, хронічна анемія, остеопенія, остеопороз, дефект зубної емалі, драгівливість, хронічна втома, нейропатія, артрит, артралгія, аменорея та підвищення рівня печінкових ферментів, ризик злоякісних новоутворень. Залежно від клінічного фенотипу, відомі типова, атипична, субклінічна, симптоматична, безсимптомна целиакиї. Різні форми маніфестації, клінічний поліморфізм ускладнюють диференційний діагноз глютен-залежних захворювань, тому діагноз целиакиї встановлюють на підставі комплексу клінічних, серологічних і гістологічних даних.

Перший етап – визначення рівня загального імуноглобуліну IgA та IgA до тканинної трансглутамінази (tTG-IgA) під час дієти, що містить глютен.

Дітям із наявністю tTG-IgA, але з титром, що перевищує верхню межу норми менше, ніж у 10 разів, слід проводити біопсію для підтвердження діагнозу. Якщо титр tTG-IgA перевищує референтні значення більше, ніж у 10 разів, діагноз целиакиї може бути встановлений і без проведення біопсії за наявності ендомізіальних антитіл (EMA-IgA) в іншому зразку сироватки крові. У дітей із низьким рівнем загального IgA (менше 0,2 г/л для дітей старше 3 років) необхідно визначити IgG до дезамінованого гліадинового пептиду (DGP), EMA або tTG). У дітей з низьким загальним IgA тест tTG-IgA – недійсний. В даному випадку слід проводити визначення антитіл IgG до tTG (tTG-IgG) та DGP-IgG [4]. Якщо один або обидва з цих тестів на основі IgG підвищені, пацієнта слід додатково обстежити за допомогою кишкової біопсії. Генетичне тестування на людський лейкоцитарний антиген (HLA) не є обов'язковим для серологічно підтвердженого діагнозу [4-7].

Ендоскопія з біопсією слизової оболонки тонкої кишки є окремим діагностичним етапом. Проводять забір не менше 4 біоптатів із дистальної частини дванадцятипалої кишки та не менше 1 – з цибулини. Для оцінки ураження ворсинок тонкого кишечника при глютен-залежних використовується

ся модифікована класифікація Марша. Дітям із дуже високим рівнем tTG-IgA, позитивними антиендомізіальними антитілами і типовими симптомами проводили біопсію не обов'язково. Біопсія кишечника інформативна для диференційної діагностики інших захворювань шлунково-кишкового тракту [8,9].

Мета терапії при целиакії – відновлення функцій кишечника, нормалізація маси тіла та корекція дефіциту необхідних речовин [10,11].

Патогенетичне лікування полягає у дотриманні безглютенової дієти (БГД), тобто безпосереднє уникнення дії фактора, що ушкоджує. Дотримуватись БГД необхідно протягом усього життя. Найчастіше цей захід призводить до стихання симптомів і відновлення нормальної діяльності кишечника.

Глютен міститься в наступних продуктах: хліб і будь-які вироби з пшеничного, вівсяного, ячмінного та житнього борошна, макаронні вироби, манна крупа. У невеликих концентраціях глютен може виявлятися в ковбасах і сосисках, м'ясних і рибних консервах, шоколаді, морозиві, майонезі та кетчупі, різних соусах, розчинній каві та порошку какао, продуктах із сої, супах швидкого приготування, бульйонних кубиках та ін. Пацієнтів з уперше діагностованою целиакією необхідно обстежити на залізодефіцитну анемію та дефіцит вітаміну D. Оскільки БГД пов'язана з дефіцитом вітамінів і мікроелементів, рекомендовано прийом полівітамінів.

При дотриманні БГД специфічне серологічне дослідження (tTG-IgA) слід повторювати приблизно кожні шість місяців; а потім, після нормалізації, щорічно. Зниження титру антитіл свідчить про дотримання дієти та підтверджує діагноз целиакії [8].

Не слід розпочинати БГД до серологічного тестування на целиакію, оскільки ці тести можуть бути хибно негативними. Повторне введення глютену призначають дітям, у яких діагноз залишається неоднозначним після спроби БГД. У пацієнтів із тривалими симптоми, стійкими гістологічними аномаліями або підвищеними титрами антитіл у сироватці на тлі БГД необхідно виключити вторинну непереносимість лактози, синдром подразненого кишечника, надмірний ріст бактерій у тонкій кишці, захворювання, пов'язані з атрофією ворсинок тонкої кишки. Рефрактерна целиакія у дітей зустрічається дуже рідко.

Непереносимість глютену без целиакії (НГБЦ) є найпоширенішим синдромом розладів, пов'язаних із глютенном, із показниками поширеності від 0,5% до 13% у загальній популяції [12, 13]. Діагноз ставиться шляхом виключення інших захворювань, пов'язаних із глютенном, таких як целиакія та алергія на пшеницю у дітей із персистуючою кишковою / позакишковою симптоматикою, що виникає та пов'язана зі споживанням глютену. НГБЦ не супроводжується автоімунними ураженнями тонкого кишечника, щитовидної, підшлункової залоз, печінки тощо. Для підтвердження діагнозу дитину переводять на пробну БГД щонайменше 4 тижнів, а потім знову вводять глютен. Швидке зникнення симптомів на БГД, а потім їх швидка поява підтверджує НГБЦ.

Мета дослідження – визначити особливості клінічного перебігу целиакії та НГБЦ, серологічні

та морфологічні характеристики для диференціальної діагностики та тактики ведення дітей.

Матеріал та методи дослідження

До дослідження було залучено 30 дітей за період 2016-2023 роки, віком від 9 місяців до 11 років; за гендерним розподілом: 13 (43,3%) хлопчиків і 17 (56,6%) дівчаток, $p=0,1391$.

Дослідження включало детальне вивчення анамнезу, історії хвороби та аналіз медичної документації, оцінку об'єктивного огляду дитини, антропометричні вимірювання (фізичний розвиток: антропометричні виміри – зріст і вага). Визначення титру антитіл IgA, IgA до тканинної трансглютамінази (tTG-IgA), ендомізію IgA (EMA-IgA), гліадину IgG (AGA-IgG). Алергія на пшеницю виключалася проведенням аналізу крові з визначенням антитіл до пшениці IgE. Фіброгастроудоденоскопію та біопсію проводили дітям з наявністю tTG-IgA з титрами, що перевищують верхню межу норми менше, ніж у 10 разів.

Дослідження погоджено Комісією з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень Харківського національного медичного університету. Встановлено, що дослідження не суперечать основним біоетичним нормам і відповідають основним положенням GCP (1996), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (04.04.1997), Гельсінкської декларації. Всесвітньої медичної асоціації з етичних засад дослідження за участю людини (1964-2008) та наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012). Обидва батьки пацієнтів були поінформовані про мету й обсяг дослідницьких процедур і підписали інформовану письмову згоду на участь їхніх дітей у даному дослідженні.

Статистичний аналіз було проведено за допомогою програм Statistica 7.0 StatSoft Inc.1984-2004, (Serial Number 1225555555, USA) and MedCalc version 14.8-© 1993-2014 MedCalc Software bvba (Acacialaan 22 B-8400 Ostend, Belgium). Процедури, логіка та інтерпретація одержаних статистичних параметрів математично-статистичного аналізу базувалися на загальноприйнятих положеннях медичної та біологічної статистики. Використовували описовий аналіз, порівняння двох пропорцій. Використовували непараметричні методи для перевірки висунутих у роботі гіпотез: логістична регресія з використанням показника відносного ризику (RR) і 95% довірчого інтервалу (CI). Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p<0,05$. У процесі дослідження пацієнтів було розподілено на дві групи за діагнозом: целиакія та НГБЦ.

Представлена стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету на тему: «Медико-соціальні аспекти адаптації дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (номер державної реєстрації 0120U102471).

Результати дослідження та їх обговорення

Демографічна, клініко-лабораторна характеристика дітей представлена в таблиці 1. У 20 (66,6%) дітей

із загальної когорти було встановлено діагноз целиакія, а у 10 (33,3%) дітей – НГБЦ, $p=0,0053$. Середній вік дітей із целиакією – $8,4 \pm 1,0$ рік. Розподіл за статтю серед дітей з целиакією – 10 (50,0%) хлопчиків, 10 (50,0%) дівчаток, $p=1,0000$. Середній вік дітей з НГБЦ

– $9,1 \pm 1,0$ рік. Розподіл за статтю серед дітей з НГБЦ – 7 (70,0%) хлопчиків і 3 (30,0%) дівчаток, $p=0,0001$

У 13 (65,0%) дітей із целиакією діагноз встановлювався на більш ранньому етапі, ніж у дітей з НГБЦ, $p=0,0350$.

Таблиця 1

Демографічні та клініко-лабораторні дані дітей з целиакією та НГБЦ, абс., (%)

Дані	Діти з целиакією, n=20	Діти з НГБЦ, n=10	p
1 – 4 роки	12 (60,0)	7 (70,0)	0,2181
4 – 7 роки	6 (30,0)	2 (20,0)	0,2211
7 – 11 років	2 (10,0)	1 (10,0)	0,5000
Дівчатка	10 (50,0)	3 (30,0)	0,1487
Хлопчики	10 (50,0)	7 (70,0)	0,1487
Виявлення обтяження сімейного анамнезу аутоімунною патологією	8 (40,0)	0 (2,9)	0,0160
Позитивні Ig A до tTG	19 (95,0)	0 (2,9)	0,0001
Позитивні Ig G до гліадину	6 (30,0)	3 (30,0)	0,5000
Нормальний рівень загального Ig A	20 (100,0)	10 (100,0)	0,5000
Позитивні антитіла до ендомізію (EMA-IgA)	6 (30,0)	0 (2,9)	0,1231
Негативні антитіла до ендомізію (EMA-IgA)	14 (70,0)	10 (100,0)	0,0350
Дефіцит 25-ОН-D3	8 (40,0)	3 (30,0)	0,1367
Дефіцитна анемія	12 (60,0)	4 (40,0)	0,0450
Закрепи	8 (40,0)	3 (30,0)	0,1367
Діарея	12 (60,0)	7 (70,0)	0,1419
Біль в животі	9 (45,0)	4 (40,0)	0,3801
Здуття живота	13 (65,0)	6 (60,0)	0,2181
Зниження апетиту	10 (50,0)	5 (50,0)	0,5000
Слабкість	8 (40,0)	4 (40,0)	0,5000
Затримка фізичного розвитку	9 (45,0)	5 (50,0)	0,2192
Порушення нічного сну	5 (25,0)	3 (30,0)	0,2797
Затримка психомоторного та мовного розвитку	8 (40,0)	5 (50,0)	0,1487
Синдром гіперактивності та дефіциту уваги	6 (30,0)	3 (30,0)	0,5000

Усі хворі на целиакію були серопозитивними за серологічними біомаркерами. У 19 (95,0%) дітей з целиакією визначались IgA до тканинної трансглютамінази tTG-IgA (RR=20,4; 95% CI 1,4–307,2; $p=0,0292$). Троє (30,0%) дітей з НГБЦ мали підвищений рівень антигліадинових антитіл класу IgG (RR=1,0; 95% CI 0,3–3,2; $p=1,0000$), але антитіла класу IgA до тканювої трансглютамінази та ендомізію, не були виявлені у жодної дитини. Обтяження сімейного анамнезу аутоімунною патологією спостерігалось у 8 дітей із целиакією, що підтверджує аутоімунний механізм розвитку даної патології [15]. Визначення антитіл до пшениці було проведено 15 дітям із загальної групи обстежених: усі результати негативні. Таким чином, алергію до пшениці було виключено.

Під час проведення порівняльного аналізу кишкових та позакишкових проявів у дітей з целиакією та НГБЦ не виявлено достовірних відмінностей (рис. 1).

У 18/30 дітей загальної когорти виявлено діарею та болі в животі (RR=0,8; 95% CI 0,4–1,4; $p=0,5050$), у 17/30 дітей – зниження апетиту (RR=0,7; 95% CI 0,4–1,3; $p=0,2695$), у 15/30 дітей – закреп і погану прибавку маси (RR=0,7; 95% CI 0,3–1,5; $p=0,4209$), у 14/30 дітей – затримку фізичного розвитку і слабкість (RR=0,9; 95% CI 0,4–1,9; $p=0,7929$). Синдром гіперактивності та дефіциту уваги, порушення нічного сну мала третина дітей.

Серед супутньої патології у дітей з целиакією та НГБЦ виявлено: залізодофіцитну анемію 11/30 (RR=1,3; 95% CI 0,4–3,9; $p=0,6044$), білково-енергетичну недостатність у 9/30 дітей (RR=0,6; 95% CI 0,2–1,8; $p=0,3908$), синдром подразненого кишківника – 8/30 дітей (RR=0,8; 95% CI 0,2–2,8; $p=0,7684$), субклінічний гіпотиреоз – 3/30 дітей (RR=3,6; 95% CI 0,2–64,8; $p=0,3752$), хронічний гастродуоденіт – 2/30 дітей (RR=2,6; 95% CI 0,1–49,9; $p=0,5220$), хронічний панкреатит – 1/30 дітей (RR=1,6; 95% CI 0,1–35,4; $p=0,7762$), розлади аутистичного спектру – 1/30 дітей (RR=0,2; 95% CI 0,1–3,9; $p=0,2724$), (рис. 2).

Морфологічні аналізи біоптатів слизової оболонки тонкої кишки були проведені 15 (50%) дітям з целиакією та 6 (60%) – з НГБЦ. У всіх дітей з целиакією виявлені різні стадії атрофії слизової оболонки за класифікацією Marsh-Oberhuber. У дітей з НГБЦ не виявлено атрофічних змін слизової оболонки тонкої кишки (ворсинки та крипти нормальної будови), однак у 6 дітей (60%) виявлені інфільтративні зміни (збільшення інтраепітеліальних лімфоцитів).

Для ілюстрації наводимо клінічні випадки.

Клінічне спостереження 1. Дівчинка 9 місяців надійшла до відділення дитячої гастроентерології зі скаргами матері на відсутність збільшення ваги протягом 2-х місяців, рідкі випорожнення до

5-6 разів на добу, 1-2 рази на тиждень блювання після прийому їжі, плаксивість, порушення сну.

Анамнез захворювання: Випорожнення рідкі, рясні до 5-6 разів на добу спостерігаються з 6-го місяця життя, після введення прикорму. Скарги на періодичне блювання, відмову від їжі, здуття живота з 7 місяців. Аналіз калу на кишкову групу – багаторазово негативний.

Анамнез життя. Народилась від 3 вагітності, що перебігала без ускладнень; третіх пологів шляхом кесарева розтину з масою тіла 4000 г, зростом 55 см, з оцінкою за шкалою Апгар 8-9 балів. На грудному вигодовуванні перебувала до 1 місяця, потім переведена на штучне вигодовування адаптованою сумішшю. У зв'язку з низьким рівнем доходу родини, дитина також годувалася манною та вівсяною кашею. Періодично мама пропонувала дитині хліб і печиво. Відстає у психомоторному розвитку: самостійно не сидить, на ніжках не стоїть. Гуління та лепет – вчасно.

Алергоанамнез дитини: пелюшковий дерматит у віці 3 місяців.

Спадковість: матір дитини скаржиться на періодично виникаючий біль у животі, нестійкі випорожнення. Не обстежена.

Загальний стан дитини середньої тяжкості. Затримка фізичного розвитку. Вага дитини при надходженні до лікарні 6600 г, зріст 72 см. Дефіцит маси тіла – 25,5%. Гіпотонія м'язів кінцівок і передньої черевної стінки, голова із вираженими лобовими та тім'яними горбами. Шкіра бліда, чиста, суха. Витончення підшкірно-жирового шару на животі, тулубі, кінцівках. Живіт м'який, помірно здутий, безболісний, печінка пальпується на 2,5 см нижче краю реберної дуги. Кал типу 7 за Брістольською шкалою.

Проводився диференціальний діагноз між целиацією, непереносимістю глютену без целиакії,

алергією на пшеницю.

Результати клініко-лабораторних обстежень:

- У клінічному аналізі крові: залізодефіцитна анемія.

- Загальний аналіз сечі, копрограма, аналіз сечі на амілазу – всі показники без особливостей.

- D(25(OH)) – 15 нг/мл (референтне значення – 30-70 нг/мл);

- IgA в сироватці крові – 0,4 г/л. (референтне значення – 0,02-0,83 г/л.);

- аутоантитіла IgG до гліадину – 35,2 МО/мл (референтне значення до 1 року – до 3 МО/мл);

- аутоантитіла IgA до тканинної трансглутамінази – менше 1 МО/мл (референтне значення – менше 20 МО/мл);

- аутоантитіла IgG до тканинної трансглутамінази – 14,5 МО/мл (референтне значення – менше 20 МО/мл);

- антитіла до ендомізію IgA – титр 1:5 (референтне значення – менше 1:10 – негативний);

- УЗД органів черевної порожнини: збільшення лінійних розмірів печінки до +1 см;

- ФГДС: еритематозна дуоденопатія з елементами лімфофолікулярної гіперплазії слизової оболонки дванадцятипалої кишки (ДПК).

Патоморфологічний висновок: нормальна гістоструктура слизової оболонки антрального відділу шлунку, ДПК і позацибулінного відділу ДПК.

Встановлено діагноз: непереносимість глютену без целиакії. Вітамін D-дефіцитний рахіт. Білково-енергетична недостатність середнього ступеня тяжкості.

Дитині призначено агліадинову дієту, проведено корекцію нутритивного статусу (у тому числі, призначено вітамін D). Протягом 6 місяців отримано позитивну динаміку кишкових симптомів, маси тіла та психомоторного розвитку.

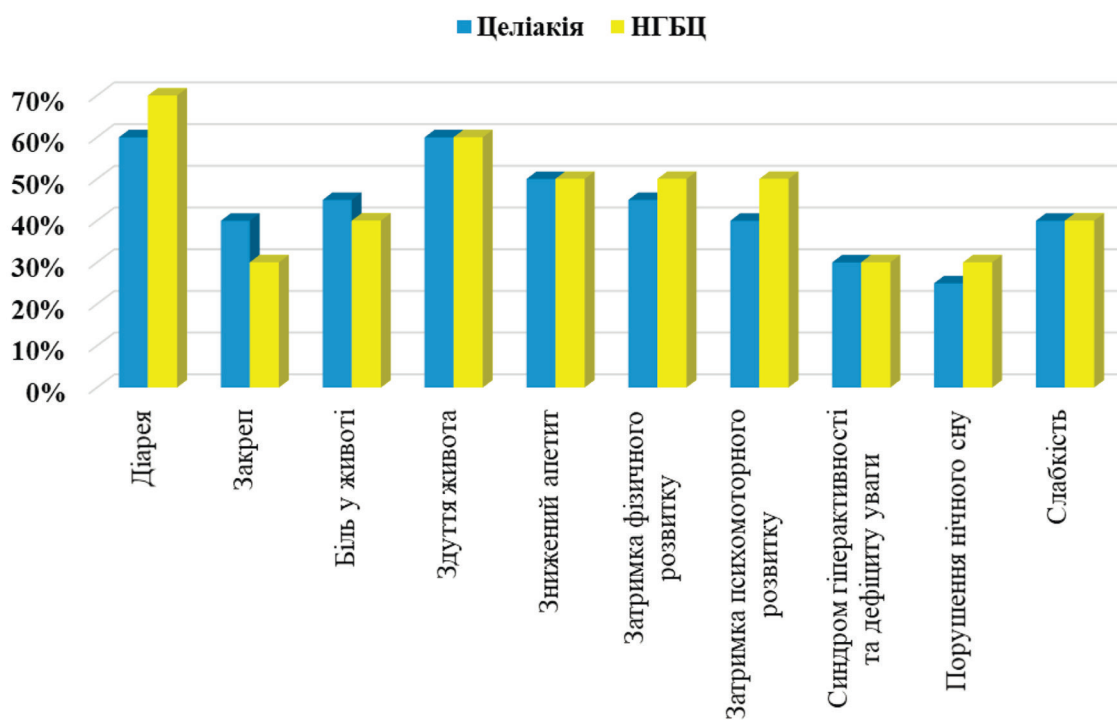


Рис. 1. Кишкові та позакишкові прояви у дітей із целиацією та НГБЦ

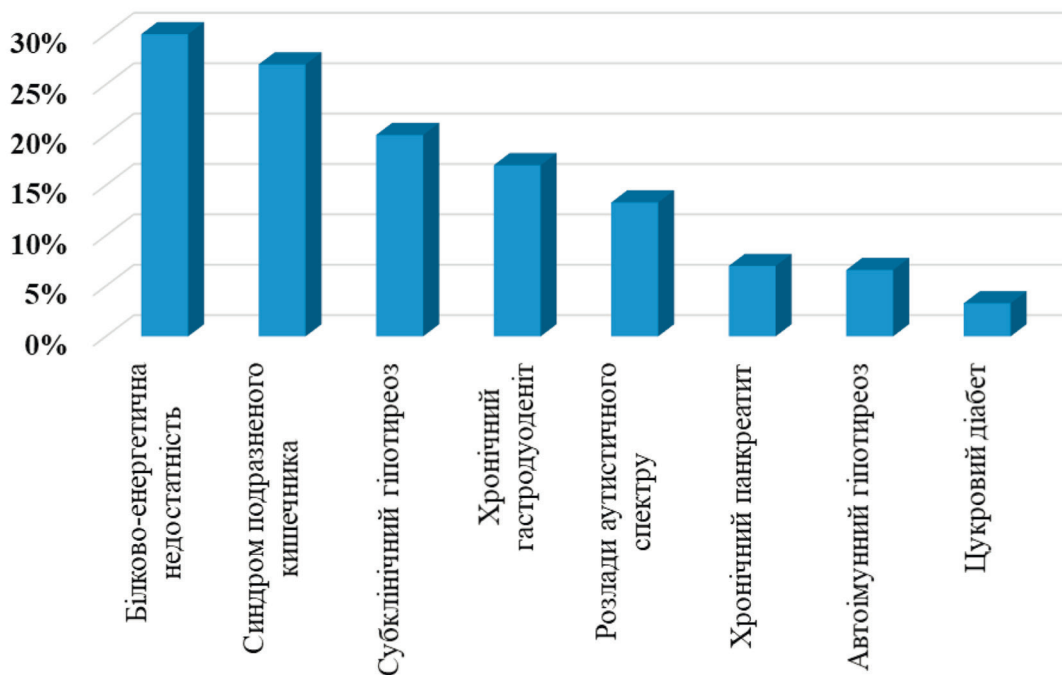


Рис. 2. Супутня патологія у дітей із глютен-залежними захворюваннями

Клінічне спостереження 2

Дівчинка П., 1 рік 4 місяці, надійшла зі скаргами батьків на млявість, занепокоєння, здуття живота, втрату маси тіла, порушення характеру випорожнень (чергування мізерної кількості калових мас із періодично водянистим випорожненням, до 5-6 разів на добу).

З анамнезу відомо: дитина від першої вагітності, що протікала на тлі анемії легкого ступеня гестозу; пологи – у строк; оцінка за шкалою Апгар 7-8 балів; маса тіла при народженні – 3000 г; довжина тіла – 50 см.

На природному вигодовуванні до 3 місяців, потім, у зв'язку з гіпогалактією у матері, була переведена на штучне вигодовування адаптованими сумішами, на тлі чого у дитини з'явилися гіперемія, сухість шкіри. З 6 місяців введені каші (у тому числі, вівсяна). Стілець був кашкоподібний, 1-2 рази на день.

До 1 року дівчинка росла та розвивалася за віком.

У віці 1 рік 2 місяці з'явилося блювання до 3 разів на добу, рідкі випорожнення - до 3 разів на добу, лихоманки не було. Була оглянута педіатром, встановлено попередній діагноз: прорізування зубів. Через 5 днів знизилася рухова активність, з'явилося здуття живота, випорожнення почастишали до 5-6 разів на день, рідкі. Незважаючи на хороший апетит, дитина почала втрачати у вазі та була госпіталізована до дитячої інфекційної лікарні з діагнозом: гострий ентероколіт. На тлі проведеного лікування - без позитивної динаміки, у зв'язку з чим дівчинку було переведено до гастроентерологічного відділення багатопрофільного стаціонару з підозрою на глютенову ентеропатію.

При надходженні стан тяжкий. Тяжкість стану зумовлена астеничним, диспепсичним синдромом, дефіцитом маси тіла близько 12% (маса – 9640 г, належна маса – 11000 г). Шкіра бліда, із сіруватим відтінком, суха. Підшкірно-жировий шар

трохи витончений. М'язовий тонус дифузно знижений. У легенях при аускультатії визначається пуерильне дихання, хрипів немає. Тоні серця ритмічні, приглушені. Живіт збільшений у розмірах, здутий. Бурчання по ходу товстої кишки. Симптоми подразнення очеревини негативні. Печінка виступає з-під краю реберної дуги на 3 см. Випорожнення – однократно, мізерна кількість калових мас. Сеча прозора, світла.

Під час обстеження:

- У клінічному аналізі крові: гіпохромна анемія I ступеня (гемоглобін – 90 г/л, мікроцитоз, анізоцитоз, кольоровий показник – 0,78).

- У біохімічному аналізі крові: зниження загального білка, гіпоальбумінемія, залізо – 6,2 нмоль/л (референтне значення – 8,8-27 нмоль/л), феритин – 4,6 нг/мл (референтне значення – 7-140 нг/мл).

- Загальний аналіз сечі – без особливостей.

- Копіограма: стеаторея, амілорея, слиз у помірній кількості.

- Бактеріологічне дослідження калу: помірний ріст *E. coli*.

- Сироватковий IgA – 0,83 г/л (референтне значення – 0,2-1 г/л).

- Імуноглобулін IgA до тканинної трансглутамінази – 220 МО/мл (референтне значення – менше 20 МО/мл).

- УЗД органів черевної порожнини: дифузні зміни паренхіми печінки. У шлунку велика кількість вмісту, петлі кишечника розширені, петлі тонкого кишечника спалися, у нижніх відділах кишечника підвищена перистальтика, рідинний вміст.

- Рентгенологічне дослідження товстої кишки: форма товстої кишки змінена – визначаються додаткові вигини поперечно-ободової, сигмовидної кишки. Гаустрація рівномірна. Контури кишки рівні, стінки еластичні. Звуження просвіту та дефекти наповнення кишки не виявлено. Після випорожнення просвіт кишки скоротився.

- ФГДС: слизова оболонка стравоходу, шлунку

та дванадцятипалої кишки звичайного забарвлення. Кардія зімкнута. Взято біопсію.

- Проведено гістологічне дослідження слизової оболонки дванадцятипалої кишки: визначається сплюснення ворсин, набряк та помірна лімфоламплазитарна інфільтрація у стромі.

- Ректосигмоїдоскопія: висновок: катаральний проктосигмоїдит.

На підставі клінічних, лабораторно-інструментальних досліджень було встановлено діагноз: Целиакія, типова форма. Мегаколон. Залізодефіцитна анемія легкого ступеня. Білково-енергетична недостатність 1 ступеня.

Отримувала лікування: лікувальну полімерну живильну суміш, через 5 днів введено кашу (гречану, кукурудзяну) на воді. Інфузійна терапія глюкозо-сольовими розчинами, антибіотики, вітаміни, ферменти, пробіотики.

За час перебування у відділенні куповано симптоми інтоксикації, нормалізувався апетит, випорожнення стали регулярними, перевареними; дівчинка почала додавати у вазі, вставати, ходити вздовж опори.

Дитина виписана додому з рекомендаціями: суворе дотримання безглютенової дієти, прийом вітамінів В1, В6, D.

Симптоми глютен-залежних захворювань (ГЗЗ), як правило, виникають у дітей після вживання глютену у віці 4-24 міс. [4]. У нашому дослідженні середній вік встановлення діагнозу целиакії – $2,8 \pm 1,3$ року. Основні гастроінтестинальні симптоми такі, як діарея та здуття живота спостерігаються у 50% пацієнтів із ГЗЗ [15, 16]. У проведеному нами дослідженні дані симптоми спостерігались у 60% дітей.

Позакишкові прояви спостерігаються у 60% дітей із ГЗЗ, серед яких найбільш розповсюдженою проблемою є затримка фізичного розвитку [17]. За даними авторів, затримку фізичного розвитку мають до 47% дітей із ГЗЗ, що збігається з результатами нашого дослідження [15, 18, 19].

Залізодефіцитна анемія присутня у 40% дітей із ГЗЗ [18, 20]. У проведеному нами дослідженні залізодефіцитну анемію мали 60% дітей із целиакією та 40% дітей з НГБЦ. За літературними даними, позакишкові симптоми превалюють у дорослих пацієнтів, хворих на НГБЦ [14]. Результати нашого дослідження свідчать про відсутність достовірних відмінностей між клінічними проявами целиакії та НГБЦ. Розповсюдженість целиакії у пацієнтів з аутоімунною патологією, за дослідженнями авторів, складає 3,0%-4,8% [15, 21]. У нашому дослідженні у 6,6% дітей було виявлено аутоімунний тиреоїдит. У спостереженнях інших авторів виявлено, що 10-30% дітей із ГЗЗ мають дефіцит 25-ОН-D3 [22]. Ми виявили, що дефіцит 25-ОН-D3 мали 40% дітей із целиакією та 30% дітей із НГБЦ.

Рекомендації ESPGHAN від 2020 року повідомляють, що комбінація тесту tTG-IgA і загального IgA дають точніші результати, ніж інші комбінації тестів у якості початкового дослідження при підозрі на глютен-залежні захворювання. У нашому дослідженні у 95% дітей із целиакією визначались

позитивні tTG -IgA, тоді як у всіх дітей з НГБЦ ці антитіла були негативними, що важливо для диференційної діагностики [6, 8].

Також, у науковій літературі є дані про те, що целиакія супроводжується аутоімунними ураженнями тонкого кишечника з розвитком атрофії слизової оболонки, а для НГБЦ характерними є тільки клінічні симптоми без пошкодження структури слизової оболонки тонкої кишки [23]. У проведеному нами дослідженні у всіх дітей із целиакією було виявлено різні стадії атрофії слизової оболонки тонкої кишки за класифікацією Marsh-Oberhuber; у дітей із НГБЦ атрофічних змін не виявлено.

Наразі єдиним ефективним лікуванням ГЗЗ є безглютенова дієта [24, 25]. Діти, включені до нашого дослідження, яким було ідентифіковано діагноз, перевелись на безглютенову дієту. Покращення клінічних симптомів відмічалось через 4-6 тижнів.

Висновки

Результати нашого дослідження та наведені клінічні спостереження свідчать про те, що достовірні відмінності між клінічними проявами целиакії та НГБЦ відсутні. НГБЦ діагностують після виключення в родинному анамнезі аутоімунної нозології; відсутності аутоантитіл до тканьової транслугтамінази, ендомізіальних аутоантитіл і дезамінованим пептидам гліадину, які визначаються на фоні глютен-вмісної дієти; відсутності специфічних IgE до пшениці; без дефіциту загального IgA. Важливим кроком діагностики є морфологічний аналіз біоптатів слизової оболонки тонкого кишківника. Для целиакії характерними є різні ступені атрофії слизової оболонки за класифікацією Marsh-Oberhuber, тоді як для НГБЦ атрофія слизової оболонки не характерна, а можуть бути виявлені початкові зміни – пошкодження слизової оболонки тонкої кишки у вигляді незначного збільшення кількості інтраепітеліальних лімфоцитів. Диференціювати ГЗЗ допоможуть чіткі алгоритми, запропоновані ESPGHAN і Всесвітньою гастроентерологічною організацією. Дітям із незрозумілою хронічною діареєю, відставанням у фізичному розвитку, затримкою статевого дозрівання, нудотою, блюванням, болями у животі, метеоризмом, хронічними запорами, залізодефіцитною анемією, підвищенням ферментів печінки необхідно виключати глютен-індуковані захворювання. Представлені нами випадки демонструють суттєве поліпшення стану дітей на тлі безглютенової дієти, незважаючи на затримку фізичного розвитку та наявності порушень білково-енергетичного обміну, засвоєння вітамінів і мінералів.

Перспективи подальших досліджень: визначення критеріїв ранньої діагностики, тактики ведення дітей із глютен-індукованими захворюваннями.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Фінансування: самофінансування.

Література

1. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018[cited 2023 May 28];16(6):823-36. e2. Available from: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(17\)30783-8/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(17)30783-8/fulltext) doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037
2. Myléus A, Reilly NR, Green PHR. Rate, Risk Factors, and Outcomes of Nonadherence in Pediatric Patients With Celiac Disease: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(3):562-73. doi: 10.1016/j.cgh.2019.05.046
3. Catassi GN, Pulvirenti A, Monachesi C, Catassi C, Lionetti E. Diagnostic Accuracy of IgA Anti-Transglutaminase and IgG Anti-Deamidated Gliadin for Diagnosis of Celiac Disease in Children under Two Years of Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2021[cited 2023 May 28];14(1):7. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/1/7> doi: 10.3390/nu14010007
4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141-56. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497
5. Malik Z. Celiac Disease (Gluten Enteropathy). *MSD Manual for the Professional*, 2021. Available from: <https://www.msdmanuals.com/uk/professional/gastrointestinal-disorders/malabsorption-syndromes/celiac-disease>
6. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), 2020. New Guidelines for the Diagnosis of Paediatric Coeliac Disease. Available from: https://www.espghan.org/knowledge-center/publications/Clinical-Advice-Guides/2020_New_Guidelines_for_the_Diagnosis_of_Paediatric_Coeliac_Disease
7. Auricchio R, Mandile R, Del Vecchio MR, Scapaticci S, Galatola M, Maglio M, et al. Progression of Celiac Disease in Children With Antibodies Against Tissue Transglutaminase and Normal Duodenal Architecture. *Gastroenterology* [Internet]. 2019[cited 2023 May 28];157(2):413-20.e3. Available from: <https://www.gastrojournal.org/action/showPdf?pii=S0016-5085%2819%2935671-9> doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.004
8. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(1):59-76. doi: 10.14309/ajg.0000000000002075
9. Wessels M, Dolinsek J, Castillejo G, Donat E, Riznik P, Roca M, et al. Follow-up practices for children and adolescents with celiac disease: results of an international survey. *Eur J Pediatr*. 2022;181(3):1213-20. doi: 10.1007/s00431-021-04318-2
10. Hill ID, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg E, Levy J, Reilly N, et al. NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(1):156-65. doi: 10.1097/MPG.0000000000001216
11. Valitutti F, Trovato CM, Montuori M, Cucchiara S. Pediatric Celiac Disease: Follow-Up in the Spotlight. *Adv Nutr*. 2017;8(2):356-61. doi: 10.3945/an.116.013292
12. Francavilla R, Cristofori F, Verzillo L, Gentile A, Castellaneta S, Polloni C, et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Trial for the Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Children. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(3):421-30. doi: 10.1038/ajg.2017.483
13. Khan A, Suarez MG, Murray JA. Nonceliac Gluten and Wheat Sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020[cited 2023 May 28];18(9):1913-22.e1. Available from: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(19\)30367-2/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(19)30367-2/fulltext) doi: 10.1016/j.cgh.2019.04.009
14. Sapone A, Leffler DA, Mukherjee R. Non-Celiac Gluten Sensitivity – Where are We Now in 2015? *Pract Gastroenterol*. 2015;143:40-48.
15. Sahin Y. Clinical evaluation of children with celiac disease: a single-center experience. *Arch Clin Gastroenterol* [Internet]. 2020[cited 2023 May 28];6:026-030. Available from: <https://www.peertechzpublications.com/articles/ACG-6-174.php> doi: 10.17352/2455-2283.000074
16. Llanos-Chea A, Fasano A. Gluten and Functional Abdominal Pain Disorders in Children. *Nutrients* [Internet]. 2018[cited 2023 May 28];10(10):1491. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/10/1491> doi: 10.3390/nu10101491
17. Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, Troncone R. Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in Children: Clinical Features and Mechanisms. *Front Pediatr* [Internet]. 2019[cited 2023 May 28];7:56. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00056/full> doi: 10.3389/fped.2019.00056
18. Jericho H, Guandalini S. Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children. *Nutrients* [Internet]. 2018[cited 2023 May 28];10(6):755. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/6/755> doi: 10.3390/nu10060755
19. Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, Troncone R. Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in Children: Clinical Features and Mechanisms. *Front Pediatr* [Internet]. 2019[cited 2023 May 28];7:56. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00056/full> doi: 10.3389/fped.2019.00056
20. Nurminen S, Kivelä L, Huhtala H, Kaukinen K, Kurppa K. Extraintestinal manifestations were common in children with coeliac disease and were more prevalent in patients with more severe clinical and histological presentation. *Acta Paediatr*. 2019;108(4):681-7. doi: 10.1111/apa.14324
21. Sahin Y, Evliyaoglu O, Erkan T, Cokugras FC, Ercan O, Kutlu T. The frequency of celiac disease in children with autoimmune thyroiditis. *Acta Gastroenterol Belg*. 2018;81(1):5-8.
22. Björck S, Brundin C, Karlsson M, Agardh D. Reduced Bone Mineral Density in Children With Screening-detected Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(5):526-32. doi: 10.1097/MPG.0000000000001568
23. Rotondi Aufiero V, Fasano A, Mazzarella G. Non-Celiac Gluten Sensitivity: How Its Gut Immune Activation and Potential Dietary Management Differ from Celiac Disease. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2018[cited 2023 May 28];62(9):e1700854. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mnfr.201700854> doi: 10.1002/mnfr.201700854
24. Trovato CM, Montuori M, Valitutti F, Leter B, Cucchiara S, Oliva S. The Challenge of Treatment in Potential Celiac Disease. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2019[cited 2023 May 28];2019:8974751. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/grp/2019/8974751.pdf> doi: 10.1155/2019/8974751
25. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613. doi: 10.1177/2050640619844125

CHALLENGES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF COELIAC DISEASE AND GLUTEN INTOLERANCE IN CHILDREN

G. Senatorova¹, O. Omelchenko¹, T. Teslenko¹, G. Muratov², N. Orlova¹, K. Chatyikian²

Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)¹

Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital (Ukraine)²

Summary

Introduction. The group of gluten-dependent diseases currently comprises 3 pathological conditions: celiac disease, non-celiac gluten intolerance and wheat allergy. Celiac disease is a chronic, immune-inflammatory disease that occurs in genetically predisposed individuals in response to exposure to the main cereal protein - gluten. It is characterised by damage to the small intestinal mucosa, leading to its atrophy with corresponding intestinal and extraintestinal clinical manifestations. The treatment is a lifelong gluten-free diet. Gluten intolerance is a condition characterised by the onset of irritable bowel syndrome-like symptoms within hours or days of eating gluten-containing foods. These symptoms disappear quickly when the consumption of gluten-containing products is stopped. The causes of gluten intolerance are amylase inhibitors, trypsin and fructans (FODMAPS), which are present in wheat and other gluten-containing and gluten-free foods. New recommendations from the European Society of Paediatrics, Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) for the diagnosis of celiac disease in children were published in 2020. The diagnosis of gluten intolerance requires the exclusion of celiac disease and wheat allergy.

The aim of the study was to determine the characteristics of the clinical course of celiac disease and gluten intolerance (analysis of intestinal and extraintestinal symptoms), serological and morphological features for differential diagnosis and management.

Material and methods. Thirty children aged 9 months to 11 years were included in the study for the period 2016-2023. Distribution by gender: 13 (43.3%) boys and 17 (56.6%) girls, $p=0.1391$. Patients were divided into two groups according to the diagnosis of celiac disease and gluten intolerance. The study included a detailed medical history, assessment of the child's examination and physical development. Determination of titer of IgA antibodies, IgA to tissue transglutaminase (tTG-IgA), endomysial IgA (EMA-IgA), gliadin IgG, wheat IgE antibodies, endoscopy and morphological examination of duodenal mucosal biopsies. Descriptive analysis and comparison of two proportions were used. Non-parametric methods were used to test hypotheses. Logistic regression analysis using the relative risk index (RR) and its 95% confidence interval (CI). Differences in parameters were considered statistically significant when $p<0.05$.

The study was approved by the Commission on Biomedical Ethics for Compliance with Moral and Legal Rules of Medical-Scientific Research of the Kharkiv National Medical University. It was confirmed that the research does not contradict the basic bioethical norms and complies with the main provisions of the Good Clinical Practice (1996), the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), the Declaration of Helsinki of the World Medical Association on the ethical principles of research involving human subjects (1964-2008), and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 (23.09.2009) with amendments according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 (12.07.2012). Both parents of the patients were informed about the purpose and procedures of the research and signed the informed consent for their children's participation in this study.

Statistical analysis was performed using Statistica 7.0 StatSoft Inc.1984-2004, (serial number 1225555555, USA) and MedCalc version 14.8-© 1993-2014 MedCalc Software bvba (Acacialeaan 22 B-8400 Ostend, Belgium). The procedures, logic and interpretation of the statistical parameters obtained in the mathematical and statistical analysis were based on generally accepted rules of medical and biological statistics. Descriptive analysis and comparison of two proportions were used. Non-parametric methods were used to test hypotheses: Logistic regression analysis using the relative risk index (RR) and its 95% confidence interval (CI). Differences in parameters were considered statistically significant if $p<0.05$. Patients in the study were divided into two groups according to the diagnosis of celiac disease and gluten intolerance.

The presented article is a fragment of the scientific research of the Department of Paediatrics No.1 and Neonatology of the Kharkiv National Medical University: topic "Medical and social adaptation aspects of children with somatic pathology in modern conditions"; state registration No.0120U102471.

Results. 66.6% of children from the general cohort were diagnosed with celiac disease and 33.3% of children with gluten intolerance, $p=0.0053$. The mean age of the children with celiac disease was 8.4 ± 1.0 years. Gender distribution of children with celiac disease - 50.0% boys, 50.0% girls, $p=1.0000$. The mean age of the children with gluten intolerance was 9.1 ± 1.0 years. The gender distribution of children with gluten intolerance was 70.0% boys and 30.0% girls, $p=0.0001$. In 65.0% of children with celiac disease, the diagnosis was confirmed at an earlier stage than in children with gluten intolerance, $p=0.0350$. A family history of autoimmune pathology was found in 40% of children with celiac disease. All patients with celiac disease were seropositive for serological biomarkers. IgA to tissue transglutaminase tTG-IgA was detected in 95.0% of children with celiac disease (RR=20.4; 95% CI 1.4-307.2; $p=0.0292$).

Diarrhoea and abdominal pain were found in 18/30 children from the general cohort (RR=0.8; 95% CI 0.4-1.4; $p=0.5050$), loss of appetite - in 17/30 children (RR=0.7; 95% CI 0.4-1.3; $p=0.2695$), 15/30 children had constipation and poor weight gain (RR=0.7; 95% CI 0.3-1.5; $p=0.4209$), 14/30 children had delayed physical development and weakness (RR=0.9; 95% CI 0.4-1.9; $p=0.7929$). One third of the children had hyperactivity and attention deficit syndrome, sleep disturbances. All children with celiac disease had various stages of small intestinal mucosal atrophy according to the Marsh-Oberhuber classification. No atrophic changes in the small intestinal mucosa were found in children with gluten intolerance (normal structure of villi and crypts), but infiltrative changes were found in 60% of these patients (increase in intraepithelial lymphocytes).

Conclusion. Comparative analysis showed no significant differences in the clinical presentation of celiac disease and gluten intolerance. Autoimmune pathology was not found in the family history of children with celiac disease, whereas it was found in 40% of patients with celiac disease. The diagnosis of gluten intolerance is made in case of exclusion of family history of autoimmune nosology; absence of autoantibodies to tissue transglutaminase and deaminated gliadin peptides, endomysial autoantibodies, which should be determined on a gluten-containing diet, and absence of specific IgE to wheat. All children with celiac disease had various stages of atrophy of the small intestinal mucosa according to the Marsh-Oberhuber classification, whereas no atrophic changes were found in children with gluten intolerance, but 60% of patients with gluten intolerance had infiltrative changes in the small intestinal mucosa.

Keywords: Celiac Disease; Gluten Intolerance; Gluten-free Diet; Children.

Контактна інформація:

Сенаторова Ганна Сергіївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна).

E-mail: ganna.senatorova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6725-4695>

Омельченко Олена Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна).

E-mail: ov.omelchenko@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-8489>

Тесленко Тетяна Олександрівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна).

E-mail: to.teslenko@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4725-334X>

Муратов Георгій Рафікович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету, директор КНП ХОР «Обласна Дитяча Клінічна Лікарня» (м. Харків, Україна).

E-mail: hrmurатов.po19@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5865-3747>

Орлова Наталя Василівна – аспірант кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна).

E-mail: norlova318@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6408-3058>

Чатикян Кристина Едіківна – лікар-інтерн кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна).

E-mail: kechatykian.int22@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0582-5925>

Contact Information:

Ganna Senatorova – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics No.1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine).

E-mail: ganna.senatorova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6725-4695>

Olena Omelchenko – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatrics No.1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine).

E-mail: ov.omelchenko@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-8489>

Tetiana Teslenko – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatrics No.1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine).

E-mail: to.teslenko@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4725-334X>

Georgiy Muratov – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatrics No.1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University, Chief of the Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital (Kharkiv, Ukraine).

E-mail: hrmurатов.po19@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5865-3747>

Natalia Orlova – Postgraduate Student of the Department of Pediatrics No.1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine).

E-mail: norlova318@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6408-3058>

Krystyna Chatykian – trainee-physician of the Department of Pediatrics No.1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine).

E-mail: kechatykian.int22@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0582-5925>



Надійшло до редакції 23.02.2023 р.
Підписано до друку 25.05.2023 р.