

11. Soeki T. et al. Long-term effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril on chronic heart failure. Examination by 123I-MIBG imaging //Jpn. Heart. J.- 1998.- Vol. 39, №6.- P. 743-751.

12. Webb D.J., Monge J.C., Rabelink T.J., Yanagisawa M Endothelin: new discoveries and rapid progress in the clinic //Trends Pharmacol. Sci. - 1998.-Vol.19. - P. 5-8.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С МИКРОАНОМАЛИЯМИ РАЗВИТИЯ СЕРДЦА ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗАНКОНВЕРТИРУЮЩЕГО ФАКТОРА

*А.Б.Волосянко, О.Б.Синоверская, Л.Я.Литвинец*

**Резюме.** Проанализирована целесообразность использования ингибитора АКФ эналаприла с целью коррекции появления эндотелиальной дисфункции у 61 ребёнка 10-18 лет с дезадаптивным вариантом микро аномалий развития сердца. Установлена эффективность эналаприла в плане коррекции как сосудодвигательной функции эндотелия, так и основных метаболических аспектов развития эндотелиальной дисфункции у таких пациентов.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани сердца, эндотелиальная дисфункция, лечение, дети.

### EFFICACY OF CORRECTING THE ENDOTHELIAL FUNCTION IN CHILDREN WITH MICROABNORMALITIES OF THE HEART DEVELOPMENT BY ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS

*A.B.Volosianko, O.B.Synovers'ka, L.Ya.Lytvynets'*

**Abstract.** The expediency of using angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors of enalapril has been analyzed for the purpose of correcting the manifestations of 61 children aged 10-18 years with a dysadaptive variant of microabnormalities of the cardiac development. The authors have established the efficacy of enalapril as a means of correcting both the vasculomotional function of the epithelium and the basic metabolic aspects of the development of the endothelial dysfunction in such patients.

**Key words:** dysplasia of cardiac connective tissue, endothelial dysfunction, treatment, children.

State Medical University (Ivano-Frankovsk)

Рецензент – проф. Т.В.Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №2.- P.23-27

Надійшла до редакції 28.02.2007 року

УДК 615.053.2: 616.155.194

*О.В.Гдиря, О.З.Гнатейко, Л.Й.Бобер*

### КЛІНІКО-ГЕМАТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ ЦЕЛІАКІЇ У ДІТЕЙ

Науково-дослідний інститут спадкової патології АМН України (дир. – чл.-кор. АМН України, проф. О.З.Гнатейко), м. Львів

**Резюме.** Обстежено 44 дитини (32 дівчинки та 12 хлопчиків). Діагноз целиакії підтверджено рівнем антигліадинових (IgA, IgG) та антиендомізівних антитіл (АЕМА), морфологією біоптатів з низхідного відділу дванадцятипалої кишки. Частота анемії в обстежених дітей становить 90,9%. Характерні зміни гемограми

вказували на переважання залізодефіцитного характеру анемічного синдрому. Перебіг і тяжкість анемії залежали від віку дитини на час встановлення діагнозу целиакії та дотримання агліадинової дієти.

**Ключові слова:** діти дошкільного віку, анемія, целиакія, агліадинова дієта.

**Вступ.** Анемія в сучасних несприятливих екологічних та соціально-економічних умовах стає однією з найпоширеніших хвороб. Вона може бути первинною, але, у багатьох випадках, анемічний синдром є важливим проявом різних за своїми причинами і розвитком хвороб, що значно ускладнюють і погіршують їх перебіг [6]. До таких захворювань слід віднести целиакію (глютенову ентеропатію), – хронічну генетично-детерміновану патологію у вигляді порушення кишкового всмоктування внаслідок стійкої непереносимості білка злакових – глютену [10]. Недостатні дослідження патогенезу цієї хвороби не

дають можливості розкрити всі механізми формування різноманітних клінічних проявів целиакії [8]. Відомо, що глютен у травній системі дитини зв'язується із специфічними рецепторами епітеліоцитів, детермінованими генами HLA. У відповідь відбувається атрофія ворсинок тонкої кишки, у процес активно залучаються її лімфоїдна тканина: у власній пластині слизової оболонки збільшується число лімфоїдних і плазматичних клітин, які виробляють антигліадинові антитіла. Порушується проникливість слизової кишечника внаслідок входження білків глютену в ентероцити і пошкодження лізосом клітини. При прогресу-

суванні процесу запускається автоімунний механізм, результатом якого є продукція автоантитіл, у тому числі антиретикінулових і антиендомізівних. Пошкодження слизової оболонки дванадцятипалої кишки призводить до пригнічення екзокринної секреції шлунково-кишкового тракту і розвитку синдрому мальабсорбції. Це зумовлює порушення усіх видів обміну і створення дефіциту життєво важливих речовин, зокрема пулу гемопоетичних мікроелементів (заліза, міді, кобальту, цинку та ін.) та вітамінів (ціанокобаламіну, фолієвої кислоти). Окрім того, целіакія супроводжується гіпопротеїнемією, переважно за рахунок зниження рівня альбуміну [7].

Усе вище зазначене створює умови для виникнення анемії у хворих на целіакію, яка, інколи, може бути єдиним проявом цієї хвороби [3,9]. Однак немає єдиної думки про причини і механізм розвитку анемії при целіакії. Одні автори вважають головним порушення ферокінезики, інші вказують на значення дефіциту вітаміну В<sub>12</sub> та фолієвої кислоти. Анемія при целіакії в дітей має стійкий та резистентний характер, що ускладнює перебіг основної захворювання [7]. Різноманітними є дані і про частоту анемії у хворих на целіакію. Одні дослідники вважають, що анемія притаманна усім хворим на целіакію, інші називають цифри від 27% до 91% [4,10].

У той же час, слід брати до уваги, що і сама анемія може впливати на перебіг основної хвороби, оскільки супроводжується ентеропатією у вигляді дегенеративно-дистрофічних процесів у травному тракті, які призводять до ахлоргідрії, зниження активності пепсину, амілази, трипсину, порушення процесів травлення і абсорбції [7]. Створюється своєрідне "порочне коло", вихід з якого слід шукати в детальному вивченні причин, механізму розвитку двох взаємообтяжуючих станів та розробці цілеспрямованих методів лікування.

**Мега дослідження.** Визначити частоту анемії при целіакії в дітей та особливості її перебігу залежно від часу встановлення діагнозу та призначення агліадинової дієти.

**Матеріал і методи.** Під спостереженням знаходилось 44 дитини: 32 (72,7%) дівчинки та 12 (27,3%) хлопчиків. Середній вік дітей становив 1,7 року. Діагноз целіакія встановлювали на підставі клінічних даних, визначення рівня антигліадинових антитіл (IgA, IgG) імуноферментним методом (реактиви фірми "ХЕМА-Медика", Москва), рівня антиендомізівних антитіл (АЕМА) методом непрямой імунофлуоресценції (реактиви фірм IMMCO Diagnostics) та морфологічного дослідження біоптатів із низхідного відділу дванадцятипалої кишки. Анемія виявлялася на основі визначення рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, середньому об'єму еритроцитів (MCV), середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (MCHC), середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH), показника ступеня анізоцитозу (RDV). Ці параметри визначали на гематологіч-

ному аналізаторі Sysmex (Японія). Визначення рівня сироваткового заліза проводилося набором фірми Diagon (Угорщина).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Перші клінічні ознаки захворювання у 28 (63,6%) дітей з'явилися через 4-6 місяців після уведення глютенісних продуктів. Переважно це були манна або вівсяна каші, суміш "Малиш". У 7 дітей (15,9%) захворювання почалося на другому році життя, а в 3 дітей (6,8%) значно пізніше (у 5-8 років) під впливом різноманітних чинників (кишкові інфекції або інші гострі захворювання), які сприяли реалізації генетичного дефекту. Раніше таку целіакію вважали вторинною, набутих захворюванням. Нині більшість авторів схиляються до того, що целіакія генетично-детермінована захворювання і тому не може бути набутих, а строки маніфестації цього захворювання залежать від компенсаторних можливостей кишечника [4].

Початковими проявами целіакії в дітей, які знаходилися під спостереженням: блювання - в 11 (25,0%), пронос - у 12 (27,2%), метеоризм - у 24 (54,5%), сповільнення темпів набирання маси тіла - у 37 (84,1%), часті випорожнення сіро-жовтого кольору, пінисті, смердючі, у великій кількості (за об'ємом перевищували кількість спожитої їжі) - в 11 (25,0%) та стеаторея в 13 дітей (29,5%).

Об'єктивні дані, які виявляли при первинній госпіталізації різноманітні. Типовими були збільшений у розмірах живіт (у 24 дітей - 54,5%), порушення апетиту (у 25 дітей - 56,8%), кволість (у 17 дітей - 38,6%), набряки на кінцівках (у 5 дітей - 11,4%). У 10 хворих (22,7%) з целіакією спостерігалися ознаки ураження нервової системи. Описані два типи енцефалопатії при целіакії: токсичний і гіпоенергетичний. У першому випадку відбувається накопичення недоокиснених продуктів розпаду, що клінічно проявляється в маніфестній формі целіакії, при цьому психоневрологічно виражений синдром агресії, роздратування. При другому типі відбувається виснаження енергетичних субстратів і неможливість їх утилізації внаслідок ферментативного блоку. Клінічно цей тип нагадує перший, але приєднуються зниження м'язового тону, вегето-судинні порушення, стійкі головні болі, порушення сну [1]. В 11 (25,0%) наших пацієнтів відмічалися прояви першого типу, у 8 дітей 18,1% - другого типу ураження ЦНС.

Анемію діагностовано в 40 (90,9%) дітей хворих на целіакію. Вона проявлялася блідістю шкіри і слизових оболонок, швидкою втомою, задухою, наявністю систолічного шуму. Аналогічний відсоток анемії в дітей із целіакією відмічає [7]. У 17 дітей (38,6%) діагностовано анемію першого ступеня, у 15 (34,1%) - другого, у 7 (15,9%) - третього. У 2 дітей (4,5%) надтяжкий перебіг анемії з рівнем гемоглобіну при госпіталізації менше 50 г/л. Тяжкий та надтяжкий перебіг анемії характерний для дітей раннього віку. В одній дитині виражена анемія (IV ступеня тяжкості)

була єдиним проявом целіакії і клінічного ефекту досягнуто тільки після призначення агліадинової дієти.

Для верифікації діагнозу целіакії усім пацієнтам проведено визначення рівня антигліадинових антитіл (AGA-IgA, AGA-IgG). Ці тести проводилися і в подальшому при повторних візитах для контролю ефективності дієтотерапії. Чисельні наукові дослідження, присвячені вивченню специфічності та чутливості при визначенні AGA-IgA та AGA-IgG, показали, що в дітей специфічність та чутливість цього тесту вища, ніж у дорослих [2]. За даними деяких досліджень, чутливість AGA-IgA, AGA-IgG у дітей із целіакією сягала відповідно 100% і 89%, а специфічність 86% для AGA-IgG та 95,5% для AGA-IgA. У стадії ремісії, на фоні агліадинової дієти, рівень антитіл знижується до нормальних показників [3]. Ми відмітили, що в пацієнтів, які не дотримувалися дієти, при контрольних візитах були підвищені один із показників AGA-IgA та AGA-IgG або обидва, що дає підстави для використання цих тестів для моніторингу перебігу захворювання.

Загально визнаною нині вважається діагностична цінність визначення рівня ендомізівних антитіл (ЕМА). Цей метод вважається найбільш чутливим (94%) і специфічним (100%) при целіакії [3,10]. Цей тест можна використовувати на заключних етапах діагностики, замість проведення біопсії, оскільки результати біопсії в їх дослідженнях на 100% збіглися з результатами ЕМА [2]. Слід відмітити, що в дітей віком до двох років може порушуватися продукція автоантитіл, що пов'язано з незакінченим дозріванням компонентів системи комплементу. Цей факт відбивається на достовірності результатів ЕМА в дітей вказаної вікової категорії і зумовлює необхідність проведення дослідження біоптатів з низхідного відділу дванадцятипалої кишки. Для підтвердження діагнозу ми визначали ЕМА у 28 (63,6%) дітей. В усіх випадках на момент встановлення діагнозу цей показник був позитивним - >10 од/мл. При повторних обстеженнях він зберігався позитивним у тих дітей, які не дотримувалися або дотримувалися не в повній мірі відповідної дієти.

Незважаючи на пошуки неінвазивних методів діагностики целіакії, нині обов'язковим все ще залишається гістологічне дослідження біоптатів низхідного відділу дванадцятипалої кишки. У наших пацієнтів встановлені такі ознаки целіакії: атрофія ворсин, гіперплазія крипт, лімфоцитарна та лімфоплазмочитарна інфільтрація власної пластини слизової оболонки.

За показниками гемограми, що характеризують середній вміст гемоглобіну в окремому еритроциті, виділяють анемію нормо-, гіпо- і гіперхромну. У наших пацієнтів відмічено зниження рівня МСН у середньому до 26,48 пг, (норма 27 - 31 пг), що свідчить про гіпохромний характер анемії. Зниження МСНС – середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті, у середньому до

23,3 г/дл (норма – 30-38 г/дл), вказує на порушення синтезу гемоглобіну при целіакії. МСV – середній об'єм еритроцита, як показник, який характеризує розмір еритроцита є більш чутливим, ніж візуальна оцінка діаметра еритроцита. У наших пацієнтів цей показник також мав тенденцію до зниження - 78,1 фл, (норма < 80 фл), що підтверджує гіпохромний характер анемії. Порушення процесів гемоглобіноутворення призводить до підвищення RDV – показника ступеня анізоцитозу. Так, у дітей із целіакією показники анізоцитозу еритроцитів (RDV) підвищувалися в 0,7-1,2 раза (норма 13,5%), що корелює з наявністю змішаного анізоцитозу в мазках периферичної крові.

Аналіз вмісту сироваткового заліза в організмі дітей з целіакією вказує на зниження його рівня в середньому до 7,4 мкмоль/л у хлопчиків (норма 8,0-28,0 мкмоль/л), та 6,2 мкмоль/л у дівчаток (норма 6,7-27,0 мкмоль/л), а при анемії надтяжкого перебігу, рівень сироваткового заліза становив 4,3–4,9 мкмоль/л, що вказує на переважно залізодефіцитний характер анемії у хворих дітей на целіакію.

Усім дітям із целіакією призначалася безглютенова дієта, за наявності анемічного синдрому – препарати заліза, фолієвої кислоти. Повністю дотримувалися відповідної дієти 20% дітей, частково - 70% і 10% не дотримувалися безглютенової дієти. У дітей, які суворо дотримувалися дієти, стабільне покращання основних показників кишкового всмоктування, гематологічних показників відмічається на третій рік диспансерного спостереження. Повне відновлення архітектоники слизової тонкої кишки відбувається протягом 5 років [10]. Лабораторні прояви анемії також мали чіткий зв'язок із дотриманням безглютенової дієти. Навіть тривале лікування препаратами заліза було неефективним у випадку недотримання дієти.

Таким чином, відновлення всмоктувальної та травної функції у хворих на целіакію залежить від дотримання безглютенової дієти, але навіть при цьому повне морфологічне видужання відбувається тільки на 3-й рік. Хвороба супроводжується високою частотою анемії, яка негативно впливає на перебіг основного патологічного процесу та має тривалий резистентний характер.

### Висновки

1. Частота анемії в дітей із целіакією становить 90,9%, при цьому легкий перебіг хвороби має місце в 17 (38,6%) дітей, середньо-тяжкий – у 15 (34,1%), тяжкий – у 7 (15,9%).
2. Характерними змінами гемограми були зниження рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, показників МСН, МСV, МСНС, рівня сироваткового заліза, що свідчить про переважання залізодефіцитного еритропоезу.
3. Характер перебігу і тяжкість анемії залежить від віку появи целіакії і ступеня навантаження глютенвмісними продуктами.

**Перспективи подальших розробок.** Проведений аналіз частоти та характеру перебігу анемії при целиакії в дітей підтверджує її високий відсоток та обґрунтовує необхідність пошуку нових діагностичних критеріїв (визначення рівня фолієвої кислоти та вітаміну В<sub>12</sub>) в експериментальній та клінічній медицині для більш детального вивчення патогенезу анемічного синдрому при целиакії з метою ефективної його корекції та профілактики.

#### Література

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Коваленко А.А. Целиакия: состояние проблемы //Лечаш. врач.-2003.-№6.-С.69-71.
2. Вохмянина Н.В. Возможности и проблемы современной лабораторной диагностики целиакии (лекция) // Клин. лаб. диагност. – 2004.-№11.-С.25-32.
3. Лаврова Т.Е. Целиакия у детей // Эксперим. и клин. гастроэнтерол.-2004.-№5.-С.82-90.
4. Передерий В.Г., Ткач С.М. Современные представления о распространенности, механизмах развития и диагностике целиакии //Сучасна гастроентерологія.-2001.-№3.-С.27-29.
5. Передерий В.Г., Ткач С.М., Губська О.Ю., Перекрестова О.А. Возможности серологической диагностики целиакии //Лаб. диагност.-2003.-№4.-С.3-9.
6. Протокол лікування залізодефіцитної анемії у дітей //Педіатрія, акушерство та гінекол. - 2005. - №2. - С. 53-55.
7. Умарназарова З.Е. Пагенетические механизмы анемии у детей при целиакии //Лік. справа. Врач. дело.-2003.-№2.-С.31-35.
8. Шевченко Н.Г. // Клин. лаб. диагност.-1997.-№4.-С.25-31.
9. Gastano L.,Blarduni E., Ortis L. et al. Prospective Population Screening for Celiac Disease: High Prevalence in the First 3 Years of the Life // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2004. - № 39(1). - P. 80-84.
10. Green P.H.R. The many faces of celiac disease in the adult population // Gastroenterology.- 2005.- Vol.128.
11. Thomas M. Tjota R., Tjota A. Serological Indicators of Celiac Disease// J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2004. – № 26. - P. 205-210.

### КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ

*О.В.Гдыря, О.З.Гнатейко, Л.Й.Бобер*

**Резюме.** Обследовано 44 ребенка (32 девочки и 12 мальчиков). Диагноз целиакии подтвержден уровнем антиглиадиновых (IgA, IgG) и антиэндомизивных антител (АЭМА), морфологией биоптатов из нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки. Частота анемии у обследованных детей составила 90,9%. Характерные изменения гемограммы указывали на преобладание железодефицитного характера анемиического синдрома. Течение и тяжесть анемии зависели от возраста ребенка на день выставления диагноза целиакии и соблюдения аглиадиновой диеты.

**Ключевые слова:** дети дошкольного возраста, анемия, целиакия, аглиадиновая диета.

### CLINICO-HEMATOLOGICAL CHARACTERISTIC OF ANEMIC SYNDROME IN CELIAC DISEASE IN CHILDREN

*O.V.Hdyria, O.Z.Hnateiko, L.Y.Bober*

**Abstract.** Forty four children (32 girls and 12 boys) have been examined. The diagnosis of celiac disease was confirmed by the level of antigliadin (IgA, IgG) and antiendomysial antibodies (AEMA), by biopsy material morphology from the descending part of the duodenum. The rate of anemia in the examined children made up 90,9%. The typical changes of a hemogram were indicative of the prevalence of the iron-deficiency character of anemic syndrome. The course and severity of anemia depended on the age of a child at the time of establishing the diagnosis of celiac disease and compliance with agliadin diet.

**Key words:** preschool age children, anemia, celiac disease, agliadin diet.

Research Institute of Inherited Pathology of Ukraine's AMS (L'viv)

Рецензент – проф. Ю.М.Нечитайло

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №2.- P.27-30

Надійшла до редакції 20.03.2007 року