



## Показники вітаміну D у дітей, хворих на целиакію

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2021;16(8):515-519. doi: 10.22141/2224-0551.16.8.2021.248706

**Резюме.** *Актуальність.* Істотне розширення розуміння ролі вітаміну D в організмі, більш ефективне виявлення целиації та необхідність моніторингу стану здоров'я дітей на фоні тривалого дотримання безглютенової дієти послужили передумовами до виконання нашого дослідження. **Мета дослідження** — проаналізувати рівень вітаміну D у дітей, хворих на целиакію. **Матеріали та методи.** Проаналізовано результати обстеження 29 дітей віком від 6 місяців до 18 років із верифікованим діагнозом «целиакія». Рівні вітаміну D у сироватці крові вимірювали за допомогою електрохемілюмінесцентного методу (Roche Diagnostics GmbH, Мангейм, Німеччина). Результати забезпеченості вітаміном D пацієнтів із целиакією порівнювалися з показниками контрольної групи, яку становили 30 здорових дітей віком від 1 до 18 років. Математична обробка матеріалу включала стандартний алгоритм статистичних досліджень із використанням пакета програм Microsoft Excel 2016, Attestat. **Результати.** Серед включених у дослідження пацієнтів типова целиакія була встановлена у 24 (82,7 %) випадках, що у 4,8 рази частіше, ніж атипична — у 5 (17,4 %) дітей. У клінічній картині переважали гастроінтестинальні симптоми. Маніфестація захворювання у більшості хворих відзначалася на першому році життя — у 17 (58,6 %) випадках, у 7 (24,1 %) пацієнтів — у віці від 1 до 3 років і лише у 5 (17,4 %) дітей — після 3 років життя. Середній показник вітаміну D у дітей, хворих на целиакію, був вірогідно нижчий щодо показника у здорових дітей і становив  $24,4 \pm 1,2$ ;  $21,2$  [16,45–35,21] нг/мл. Число дітей із нормальним вмістом вітаміну D найбільше серед пацієнтів раннього віку, тоді як частота дефіциту вітаміну D — найменша. Медіана вітаміну D у сироватці крові пацієнтів, які суворо дотримуються безглютенової дієти, у 1,4 рази вища ( $p < 0,05$ ), ніж у гострому періоді, але у 1,3 рази нижча ( $p < 0,05$ ), ніж у контрольній групі. Дотримання безглютенової дієти призводить до підвищення рівня вітаміну D, але не дозволяє досягти рівня здорових дітей. **Висновки.** У дітей, хворих на целиакію, реєструється недостатність вітаміну D. Усі пацієнти з целиакією, незалежно від стадії захворювання та прихильності до безглютенової дієти, потребують проведення моніторингу забезпеченості вітаміном D.

**Ключові слова:** діти; целиакія; вітамін D

### Вступ

Серед спадкових форм синдрому мальабсорбції найчастіше трапляється целиакія, яка натеper розглядається як хронічне генетично-детерміноване аутоімунне захворювання, що характеризується стійкою непереносимістю специфічних білків деяких злакових культур, які провокують розвиток оборотної атрофічної ентеропатії [1]. За даними [2], поширеність целиації становить близько 1 %. В Україні коректних популяційних досліджень щодо поширеності целиації та її клініч-

них форм не проводилося, отже, можемо орієнтуватися тільки на результати окремих клінічних досліджень.

Беручи до уваги той факт, що при целиації площа ураження тонкого кишечника досить значна, у хворих часто відбувається порушення всіх видів обміну речовин та відзначається недостатнє надходження в організм нутрієнтів, у тому числі і остеотропних речовин. Атрофія ворсинок слизової оболонки тонкої кишки у хворих на целиакію знижує можливість всмоктування кальцію і вітаміну D, унаслідок чого розвивається

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Сорокман Таміла Василівна, доктор медичних наук, професор, кафедра педіатрії та медичної генетики, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: t.sorokman@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 664-26-67.

For correspondence: Tamila V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; phone +38 (050) 664-26-67.

Full list of authors information is available at the end of the article.

гіпокальціємія і підвищується рівень паратиреоїдного гормону, активізуються остеокласти і кальцій вивільняється з кісткової тканини в кровеносне русло. У здорових дітей дефіцит кальцію та вітаміну D організм компенсує шляхом збільшення їх кишкового всмоктування, а при целиакії ця можливість суттєво обмежена [3], оскільки єдиним методом терапії непереносимості глютену з доведеною ефективністю на сьогодні є довільне виключення глютену з раціону харчування [4]. У пацієнтів із целиакією, які перебувають на тривалій безглютеновій дієті (БГД), покращується мінералізація кісткової тканини та знижується процес її резорбції.

Повсюдний науковий та практичний інтерес до вітаміну D супроводжується розширенням показань до обстеження та методик корекції гіповітамінозу D, який часто зустрічається у дітей із хронічними захворюваннями кишечника та синдромом мальабсорбції [5, 6]. Істотне розширення розуміння ролі вітаміну D в організмі, більш ефективно виявлення целиакії та необхідність моніторингу стану здоров'я дітей на фоні тривалого дотримання БГД, і тим більше при її недотриманні, послужили передумовами до виконання нашого дослідження.

**Мета дослідження** — проаналізувати рівень вітаміну D у дітей, хворих на целиакію.

## Матеріали та методи

Проаналізовано результати обстеження 29 дітей і підлітків (14 хлопчиків та 15 дівчаток) віком від 6 місяців до 18 років (середній вік —  $5,7 \pm 0,29$  року) із верифікованим під час стаціонарного обстеження на базі дитячого гастроентерологічного відділення КНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» відповідно до критеріїв ESPGHAN (1990, 2012 рр.) діагнозом «целиакія».

Методи діагностики целиакії включали три послідовні етапи [7]. На першому етапі проводили серологічні тести [8, 9], що включають визначення в сироватці крові імуноферментним аналізом антигладінових антитіл (АТА) IgA та IgG (норма 0–12 U/ml), антитіл до тканинної трансглутамінапептидази (анти-ТТГ) IgA та IgG (норма < 10 U/ml) наборами фірми «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія) та «Euroimmune» (Німеччина), антитіл до ендомізію (АЕМ) IgA та IgG (норма до 1 : 2,5) наборами фірми «IMMSO Diagnostics» (США). Другий етап включав проведення ендоскопічного дослідження дванадцятипалої і тонкої кишки зі взяттям біопсії слизової оболонки дванадцятипалої кишки та/або тонкої кишки з подальшим гістологічним дослідженням за Marsh з модифікаціями Oberhuber [10].

Рівні вітаміну D у сироватці крові вимірювали за допомогою електрохемілюмінесцентного методу (Roche Diagnostics GmbH, Мангейм, Німеччина). Сироватки, отримані центрифугуванням, зберігали при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  і аналізували одночасно. Оцінка результатів проводилася відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (Holick M.F., 2011): дефіцит вітаміну D — менше ніж 20 нг/мл (менше ніж

50 нмоль/л); недостатність вітаміну D — 21–29 нг/мл (51–75 нмоль/л); нормальний вміст вітаміну D — 30–100 нг/мл (76–250 нмоль/л). Результати забезпеченості вітаміном D пацієнтів із целиакією порівнювалися з показниками контрольної групи, яку становили 30 здорових дітей віком від 1 до 18 років (середній вік  $6,1 \pm 0,4$  року), серед яких 15 хлопчиків та 15 дівчаток. На момент обстеження діти контрольної групи не мали затримки фізичного розвитку та будь-яких гострих чи хронічних захворювань. Кожному пацієнту проведено клініко-анамнестичне обстеження, що включало збір та оцінку анкетних та антропометричних даних, а також лабораторно-інструментальне обстеження, що включало загальноклінічні дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, копрологічне дослідження), біохімічне дослідження крові (визначення загального білка, кальцію, неорганічного фосфору).

Діти розподілені на три основні групи залежно від стадії захворювання та прихильності до БГД. У гострому періоді целиакії обстежено 7 (24,1 %) дітей, 12 (41,4 %) пацієнтів, які дотримуються суворої БГД (тривалість дієти в середньому  $4,8 \pm 0,9$  року), та 10 (34,5 %) хворих, які не дотримуються дієти (у середньому  $3,9 \pm 0,8$  року).

Математична обробка матеріалу включала стандартний алгоритм статистичних досліджень із використанням пакета програм Microsoft Excel 2016, Attestat. Для непараметричних кількісних даних визначалася медіана, 25-й та 75-й квартилі. Для параметричних кількісних значень обчислювалися середні арифметичні величини (M) та помилка середньої арифметичної величини (m). Визначення вірогідності відмінностей між двома порівнюваними групами у разі аналізу параметричних кількісних значень здійснювалося за допомогою t-критерію Стьюдента, у разі аналізу непараметричних кількісних даних — за допомогою критерію Вілкоксона та U-критерію Манна — Уїтні. Для оцінки зв'язків між кількісними даними був використаний критерій Пірсона із поправками для малих вибірок. З метою визначення кореляційної залежності між показниками були використані коефіцієнти парної кореляції Пірсона (r). Статистично вірогідними відмінності вважалися за  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

Серед включених у дослідження пацієнтів типова целиакія була встановлена у 24 (82,7 %) випадках, що у 4,8 раза частіше, ніж атипова — у 5 (17,4 %) дітей. У клінічній картині у більшості пацієнтів переважали гастроінтестинальні симптоми. Маніфестація захворювання у більшості хворих відзначалася на першому році життя — у 17 (58,6 %) випадках, у 7 (24,1 %) пацієнтів — у віці від 1 до 3 років і лише у 5 (17,4 %) дітей — після 3 років життя. Закономірно, що у дітей із типовою формою захворювання латентний період становив  $1,1 \pm 0,1$  року, а з атиповою —  $8,4 \pm 0,9$  року ( $p < 0,001$ ). Відповідно, і вік верифікації діагнозу у них кардинально різнився. При типовій формі він становить  $2,4 \pm 0,3$  року, а при атиповій —  $10,1 \pm 1,2$  року ( $p < 0,001$ ).

Структура симптомів наведена на рис. 1.

На першому місці знаходяться гастроінтестинальні симптоми. Клінічні прояви патології кісток та зубів за частотою займають друге місце, виявляючись у 58,6 % дітей у вигляді болі у кістках та множинного карієсу.

У пацієнтів із целиакією медіана вмісту загально-го кальцію та фосфору в сироватці крові перебувала в межах нормального (табл. 1).

Залежно від віку діти з целиакією поділені на групи раннього (0–3 роки), дошкільного (4–6 років) та шкільного (старше 7 років) віку. Забезпеченість вітаміном D у цих групах наведена на рис. 2.

Число дітей із нормальним умістом вітаміну D найбільше серед пацієнтів раннього віку, тоді як частота дефіциту вітаміну D в них найменша.

Із 29 дітей із целиакією БГД дотримувалися 5 хлопчиків та 7 дівчаток. Критерієм дотримання дієти, крім даних анамнезу, була відсутність діагностично значимого рівня специфічних антитіл класів IgA і IgG до тканинної трансглютамінази і навіть класів IgA і IgG до гліадину. Число пацієнтів, які не дотримуються дієти, становило 10 осіб, із них 5 хлопчиків та 5 дівчаток. Рівні вітаміну D здорових дітей та пацієнтів із целиакією залежно від періоду захворювання та дотримання БГД показані на рис. 3.

Медіана вітаміну D у сироватці крові пацієнтів, що суворо дотримуються БГД, у 1,4 раза вища ( $p < 0,05$ ), ніж у гострому періоді, але у 1,3 раза нижча ( $p < 0,003$ ), ніж у контрольній групі. Дотримання БГД призводить до підвищення рівня вітаміну D, але не дозволяє досягти рівня здорових дітей.

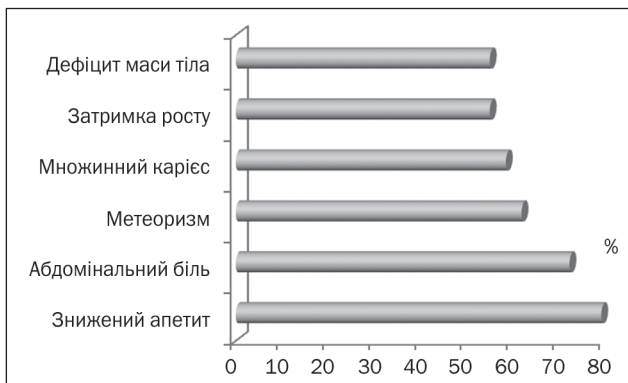


Рисунок 1. Структура клінічних симптомів у дітей, хворих на целиакію

Відомо, що у патогенезі порушень фосфорно-кальцієвого обміну в дітей, хворих на целиакію, що призводять у результаті до розвитку остеопорозу, велику роль відіграє мальабсорбція в кишечнику остеотропних речовин [11]. Атрофія ворсинок слизової оболонки тонкої кишки у хворих на целиакію знижує можливість всмоктування кальцію і вітаміну D, унаслідок чого розвивається гіпокальціємія і підвищується рівень паратиреоїдного гормону [12], активізуються остеобласти і кальцій вивільняється з кісткової тканини в кровоносне русло. Зниження кальцифікації кісткової тканини клінічно може призвести до переломів навіть при невеликій травмі [12]. У хворих на целиакію ймовірність розвитку патологічних переломів вірогідно підвищена.

Кісткова тканина характеризується постійною метаболічною активністю, процес ремоделювання починається ще внутрішньоутробно і продовжується протягом усього життя людини [13]. Особливо вразливою перед несприятливими впливами, такими як зниження рухового режиму або недостатнє надходження остеотропних мікроелементів, кісткова тканина стає у періоди інтенсивного росту — у ранньому віці та пубертатному періоді. У здорових дітей дефіцит кальцію

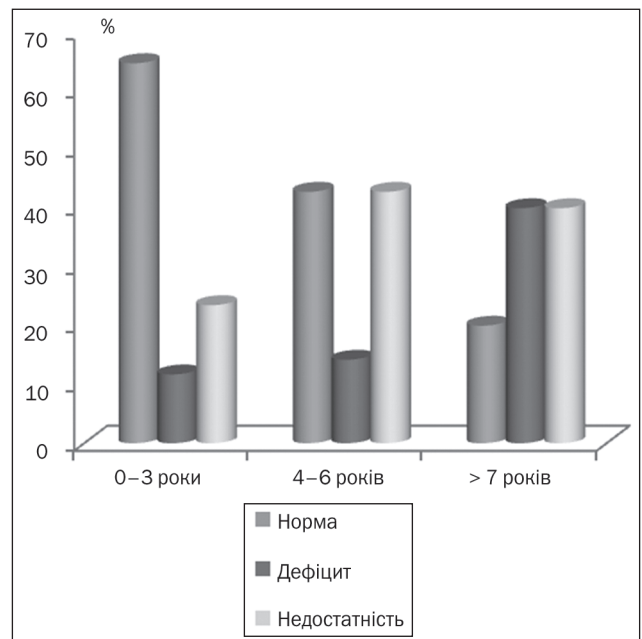
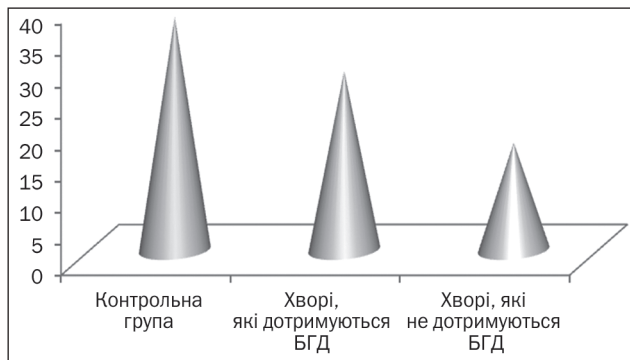


Рисунок 2. Частота відхилень показників вітаміну D у хворих на целиакію дітей залежно від віку

Таблиця 1. Показники фосфору, кальцію та вітаміну D у крові обстежених дітей

Показники	Контрольна група, n = 30	Хворі на целиакію, n = 29
	M ± m; Me [25Q–75Q]	
Вітамін D, нг/мл	37,1 ± 2,0 37,1 [26,47–44,29]	24,4 ± 1,2* 21,2 [16,45–35,21]
Загальний кальцій, ммоль/л	2,50 ± 0,05 2,3 [2,2–2,5]	2,40 ± 0,01 2,3 [2,2–2,5]
Фосфор, ммоль/л	1,64 ± 0,03 1,67 [1,51–1,74]	1,65 ± 0,04 1,63 [1,57–1,76]

Примітка: \* — різниця вірогідна між показниками в дітей, хворих на целиакію, та дітей контрольної групи,  $p < 0,01$ .



**Рисунок 3. Показники вітаміну D (нг/л) у хворих на целиацію дітей та дітей контрольної групи**

та вітаміну D у ці періоди життя організм компенсує шляхом збільшення їх кишкового всмоктування, а при целиації ця можливість суттєво обмежена. Крім того, можливість споживання молока як цінного джерела кальцію у пацієнтів з целиацією також значно обмежена внаслідок зниженої активності дисахаридаз і насамперед лактази — ключового ферменту, що відповідає за переносимість вуглеводів молока [14–18].

Таким чином, діти з целиацією є групою ризику розвитку дефіциту остеотропних мікроелементів і вітаміну D.

## Висновки

1. У дітей, хворих на целиацію, реєструється недостатність та дефіцит вітаміну D.

2. Усі пацієнти з целиацією, незалежно від стадії захворювання та прихильності до безглютенової дієти, потребують проведення моніторингу забезпеченості вітаміном D.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## References

- Lashkova YuS. Prevention and treatment of vitamin D deficiency: current look at the issue. *Pediatricskaya Farmakologiya*. 2015;12(1):46-51. doi: 10.15690/pf.v12i1.1246.
- Yu XB, Uhde M, Green PH, Alaedini A. Autoantibodies in the Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease. *Nutrients*. 2018 Aug 20;10(8):1123. doi: 10.3390/nu10081123.
- Tye-Din JA, Galipeau HJ, Agardh D. Celiac Disease: A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies. *Front Pediatr*. 2018 Nov 21;6:350. doi: 10.3389/fped.2018.00350.
- Schumann M, Siegmund B, Schulzke JD, Fromm M. Celiac Disease: Role of the Epithelial Barrier. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan 14;3(2):150-162. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.12.006.

- Miraglia Del Giudice M, Indolfi C, Strisciuglio C. Vitamin D: Immunomodulatory Aspects. *J Clin Gastroenterol*. 2018 Nov/Dec;52 Suppl 1:S86-S88. doi: 10.1097/MCG.0000000000001112.
- Holick MF. The Death D-fying Vitamin. *Mayo Clin Proc*. 2018 Jun;93(6):679-681. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.04.014.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Celiac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Jan;70(1):141-156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497.
- Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, et al; ProCeDE study group. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology*. 2017 Oct;153(4):924-935. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.002.
- Popp A, Kivelä L, Fuchs V, Kurppa K. Diagnosing Celiac Disease: Towards Wide-Scale Screening and Serology-Based Criteria? *Gastroenterol Res Pract*. 2019 Aug 6;2019:2916024. doi: 10.1155/2019/2916024.
- Marsh MN, Johnson MW, Rostami K. Rebutting Oberhuber-Again. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015 Fall;8(4):303-5.
- Bavykina IA, Zvyagin AA, Gusev KYu, et al. Nutrient provision for long-term gluten-free children. *Prikladnye informacionnye aspekty medicyny*. 2017;20(3):33-39.
- Duerksen D, Pinto-Sanchez MI, Anca A, et al. Management of bone health in patients with celiac disease: Practical guide for clinicians. *Can Fam Physician*. 2018 Jun;64(6):433-438.
- Gatti S, Lionetti E, Balanzoni L, et al; Celiac Screening Team. Increased Prevalence of Celiac Disease in School-age Children in Italy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;18(3):596-603. doi: 10.1016/j.cgh.2019.06.013.
- Kotze LM, Skare T, Vinholi A, Jurkonis L, Nisihara R. Impact of a gluten-free diet on bone mineral density in celiac patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016 Feb;108(2):84-8. doi: 10.17235/reed.2015.3953/2015.
- Cashman KD, van den Heuvel EG, Schoemaker RJ, Prévraud DP, Macdonald HM, Arcot J. 25-Hydroxyvitamin D as a Biomarker of Vitamin D Status and Its Modeling to Inform Strategies for Prevention of Vitamin D Deficiency within the Population. *Adv Nutr*. 2017 Nov 15;8(6):947-957. doi: 10.3945/an.117.015578.
- Galior K, Grebe S, Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients*. 2018 Jul 24;10(8):953. doi: 10.3390/nu10080953.
- Lionetti E, Antonucci N, Marinelli M, et al. Nutritional Status, Dietary Intake, and Adherence to the Mediterranean Diet of Children with Celiac Disease on a Gluten-Free Diet: A Case-Control Prospective Study. *Nutrients*. 2020 Jan 4;12(1):143. doi: 10.3390/nu12010143.
- Zhu J, Mulder CJJ, Dieleman LA. Celiac Disease: Against the Grain in Gastroenterology. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019 Dec;2(4):161-169. doi: 10.1093/jcag/gwy042.

Отримано/Received 01.12.2021

Рецензовано/Revised 15.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 23.12.2021 ■

## Information about authors

T.V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

N.O. Popelyuk, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3961-7529>.

D.I. Koliessnik, student at the Department of pediatrics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

I.S. Sokolnyk, student at the Department of pediatrics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

T.V. Sorokman, N.O. Popelyuk, D.I. Koliesnik, I.S. Sokolnyk  
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

### Vitamin D levels in children with celiac disease

**Abstract. Background.** A significant increase in understanding of the role of vitamin D in the body, more effective detection of celiac disease, and the need to monitor the health of children against the background of long-term adherence to a gluten-free diet were prerequisites for our study. The study was aimed to analyze the level of vitamin D in children with celiac disease. **Materials and methods.** The results of the examination of 29 children aged from 6 months to 18 years with a verified diagnosis of celiac disease were analyzed. Serum vitamin D levels were measured by the electrochemiluminescent method (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). The results of vitamin D supplementation in patients with celiac disease were compared with the control group of 30 healthy children aged from 1 to 18. Mathematical processing of the material included a standard algorithm for statistical research using Microsoft Excel 2016, Attestat. **Results.** Among the patients included in the study, typical celiac disease was found in 24 (82.7 %) cases, which is 4.8 times more common than atypical — in 5 (17.4 %) children. The gastrointes-

tinal symptoms dominated in a clinical picture. Manifestation of the disease in most patients was observed in the first year of life — in 17 (58.6 %) cases, in 7 (24.1 %) patients aged from 1 to 3 years, and only in 5 (17.4 %) children older than 3 years. The average rate of vitamin D in children with celiac disease was probably lower than in healthy children and accounted for  $24.4 \pm 1.2$ ;  $21.2$  [16.45–35.21] ng/ml. The number of children with normal vitamin D content is the highest among young patients, while the frequency of vitamin D deficiency is the lowest. The median serum vitamin D in patients on a gluten-free diet was 1.4 times higher ( $p < 0.05$ ) than in the acute period, but 1.3 times lower ( $p < 0.05$ ) than in the control group. Adherence to a gluten-free diet leads to increased levels of vitamin D but does not allow reaching the level in healthy children. **Conclusions.** Vitamin D deficiency is registered in children with celiac disease. All patients with celiac disease, regardless of the stage of the disease and adherence to a gluten-free diet, need to be monitored for vitamin D levels.

**Keywords:** children; celiac disease; vitamin D