

ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ
АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ
НАУК УКРАЇНИ»

РАДУШИНСЬКА ТЕТЯНА ЮРІЇВНА

УДК 616.34-008.314.4-07-08-053.36

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ДІАРЕЇ,
ОБУМОВЛЕНОЇ ЛАКТАЗНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ У ДІТЕЙ РАНЬОГО
ВІКУ**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ- 2018

Робота виконана в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (Київ)

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор **Шадрін Олег Геннадійович**, державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м.Київ), завідувач відділення проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку (м.Київ).

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Крючко Тетяна Олександрівна**, завідувач кафедри госпітальної педіатрії №2 Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія МОЗ України» (м. Полтава).

доктор медичних наук, професор **Белоусова Ольга Юріївна**, завідувач кафедри педіатричної гастроентерології і нутриціології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

Захист дисертації відбудеться « 18 » грудня 2018 року о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (04050, м.Київ, вул. Платона Майбороди,8).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (04050, м.Київ, вул. Платона Майбороди,8).

Автореферат розісланий « 14 » листопада 2018 року

Вчений секретар
Спеціалізованої вченої ради

Л.В.Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність дослідження. Діареї будь-якої етіології і форми представляють серйозну проблему особливо для дітей раннього віку. Це пов'язано з можливістю розвитку гіпогідратації та метаболічними розладами в організмі, що можуть загрожувати життю пацієнта. Тривало існуючий запальний процес, за рахунок ефектів медіаторів запалення, може порушувати мікробіоценоз (E. Elinav, 2011) та призводити до «негерметичності» кишечника з розвитком системних проявів (О.Ю. Белоусова, 2016; I. Cho, 2012; L.M. Cox, 2014).

Сьогодні, коли отримані вражаючі результати в боротьбі з гострими діареями, увагу сімейних лікарів, гастроентерологів, педіатрів все більше привертає проблема хронічних діарей. Згідно з визначенням ВООЗ, хронічна діарея – це діарея тривалістю 14 і більше днів, що може призводити до втрати ваги та порушень харчування. Від 3 % до 19 % епізодів гострої діареї стають хронічними (R.L. Guerrant, 2013). За оцінками деяких експертів, до 30 % або й більше випадків дитячої смертності від діареї в країнах, що розвиваються пов'язані з хронічною діареєю (A.E. Rahman, 2014). Хронічна діарея являється основною причиною затримки фізичного розвитку та дистрофії (S.A. Richard, 2014; A. Briend, 2010; J.B. Schorling, 2009; K. Molbak, 2007), впливає на імунітет, мікрофлору та бар'єрну функцію кишечника (Т.О. Крючко, 2014; S.K. Das, 2012; A.A. Lima, 2012; J. Mathai, 2011). Найчастіше сімейні лікарі, педіатри та дитячі гастроентерологи зустрічаються з хронічними діареями неалергічного походження, обумовленими лактазною недостатністю та перенесеними гострими гастроентеритами. Лактоза – основний вуглевод молока, являється потужним імуномодулюючим фактором за рахунок інгібуючого впливу на галектин-9, який регулює Т-клітинні імунні реакції, що призводить до посилення клітинно-опосередкованих запальних та алергічних процесів (A.E. Абатуров, 2015). Підвищена проникність кишкової стінки сприяє сенсibiliзації харчовими алергенами та появі харчової непереносимості (M. Paasela, 2014; A. Guarino, 2012; S.W. Pawlowski, 2009; Z.A. Bhutta, 2004). Hastings et al. (2009) в своїх дослідженнях продемонстрували, що галектин-9 має вирішальне значення для припинення надмірних імунних реакцій за участю Th-1 типу. Тривалий запальний процес в кишечнику часто супроводжується клінічною симптоматикою гемоколіту, який потребує диференційної діагностики з запальними та еозинофільними захворюваннями ШКТ.

Хронічна діарея у дітей представляє собою серйозну діагностичну проблему. Надзвичайно важливим є розробка чіткого алгоритму обстежень для диференційної діагностики захворювань, які супроводжуються хронічною діареєю. Особливо це стосується дітей раннього віку, коли порушення всмоктування поживних речовин призводить до несприятливих та загрозливих станів.

Вищезазначене визначило вибір напрямку, мету та задачі дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» і є фрагментом комплексної НДР «Вивчити патогенетичні механізми формування гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку при харчовій непереносимості

та розробити методи їх аліментарної корекції» (номер державної реєстрації 01.14.U003087).

Мета дослідження – підвищити ефективність діагностики та лікування хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку на підставі вивчення особливостей клінічного перебігу, імунологічних і морфологічних маркерів запалення та розробки на їх основі диференційованих заходів медичного спостереження.

Задачі дослідження:

1. Вивчити структуру хронічних діарей у дітей раннього віку за даними госпітальної статистики.
2. Вивчити клініко-параклінічні особливості перебігу хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку.
3. Оцінити функціональний стан кишечника у дітей раннього віку з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю за даними дихального водневого тесту.
4. Вивчити цитокіновий статус дітей раннього віку з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю.
5. Провести аналіз морфофункціональних особливостей кишечника у дітей раннього віку з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю.
6. Розробити алгоритм діагностики та лікування хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку.

Об'єкт дослідження – хронічна діарея, обумовлена лактазною недостатністю у дітей раннього віку.

Предмет дослідження – особливості клінічного перебігу, дихальний водневий тест, цитокіновий статус, морфофункціональні особливості слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, низьколактозна дієта, лактаза.

Методи дослідження – загальноклінічні, біохімічні, імунологічні, інструментальні, морфологічні, гістохімічні, математично-статистична обробка отриманих даних.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі проведеного клініко-лабораторного обстеження встановлено високу питому вагу (28,7 %) та особливості перебігу (з переважанням кишкових кольок – 82,5 % та синдрому зригування – 67,5 %) хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку. Вперше на основі проведення дихального водневого тесту у дітей раннього віку з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю виявлено наявність та встановлені кількісні параметри лактозозалежного надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику та визначено прискорення часу ороцекального транзиту, які залежать від важкості перебігу захворювання. Доведено, що перебіг хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку супроводжується змінами імунологічної регуляції, які характеризуються підвищенням у 89 % дітей IL-5 та у 94 % TNF- α у порівнянні зі здоровими дітьми, що є показником активації алергічного та клітинно-опосередкованого запалення. Вперше у дітей раннього віку хворих на хронічну діарею, обумовлену лактазною недостатністю виявлені морфологічні маркери

алергічного запалення (виразна інфільтрація еозинофілами та підвищена експресія IgE в слизовій оболонці кишечника) з тенденцією до хронізації.

Встановлено, що оптимізація лікувально-дієтичних заходів за рахунок диференційованого включення лактази, кисломолочних сумішей та мультипробіотичного комплексу дозволяє підвищити ефективність лікування на 22,2 % та призводить до нормалізації показників дихального водневого тесту у 98 % хворих з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю.

Практичне значення одержаних результатів. Використання дихального водневого тесту дозволить діагностувати лактазну недостатність у дітей раннього віку з хронічною діареєю, її ускладнення, зокрема, наявність лактозозалежного надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику та вчасно проводити комплекс лікувально-профілактичних заходів з контролем замісної терапії. Диференційоване включення в комплекс терапії хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю кисломолочних сумішей та мультипробіотиків дозволяє підвищити ефективність лікувальних заходів у дітей раннього віку при даній патології.

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертаційної роботи впроваджено в клінічну практику роботи КЗОЗ «Харківська міська дитяча поліклініка №2», ТОВ «Ісіда-INF», дитяча клінічна лікарня №5 м. Київ, комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медіко-санітарної допомоги №2» Святошинського району м. Києва та видано 1 методичні рекомендації.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом проаналізовано джерела літератури за темою дисертаційної роботи та визначено проблемні питання діагностики та лікувальної тактики хронічної діареї у дітей раннього віку. Здійснено патентний пошук та спільно з керівником сформовано мету та завдання дослідження.

Здобувачем самостійно набрано клінічний матеріал, сформовано групи та розроблено дизайн дослідження. Проаналізовано медичну документацію всіх обстежених, проведено статистичний аналіз і узагальнено результати дослідження. Дисертантом науково обґрунтовано практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці, виступи.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації висвітлені та обговорені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід в педіатрії та сімейній медицині» (Київ, 2015); науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої гастроентерології» (Київ, 2015); науковому симпозиуму з міжнародною участю «Різдвяні читання: харчова алергія – проблема ХХІ століття» (Львів, 2015); ХVІІІ всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Львів, 2016); науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної педіатрії» (Львів, 2017); науково-практична конференція з міжнародною участю «Перша академічна школа з педіатрії» (Трускавець, 2017); науково-практичний симпозиум «Актуальні питання дитячої нутріціології» (Київ, 2017).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 5 статей у провідних профільних виданнях, рекомендованих ДАК України.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 156 сторінках тексту; складається з огляду літератури, характеристики матеріалу та методів дослідження, результатів досліджень, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, який включає 232 джерел, що займає 22 сторінки. Робота містить 21 таблицю, 20 рисунків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих та методи дослідження. Робота виконувалась у відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Для виконання поставлених задач проведено клінічне спостереження та лабораторне обстеження 85 дітей віком від 1,5 місяців до 3 років із хронічною діареєю неалергічного походження. Контрольну групу склали 30 здорових дітей відповідного віку. Обстежені діти з хронічною діареєю були поділені на наступні групи: I (основну групу) склали 40 дітей з хронічною діареєю, що обумовлена лактазною недостатністю; II (групу порівняння) – 45 хворих з хронічною діареєю, що обумовлена синдромом мальабсорбції, внаслідок перенесеного гастроентериту.

На кожного пацієнта заповнювалась карта обстеження. Діагноз встановлювався відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України №59 від 29.01.2013р. «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення». Враховували та аналізували показники стану здоров'я матерів, особливості перебігу вагітності та пологів, акушерський анамнез, сімейний алергологічний анамнез. Проводили вивчення медичної документації – карти розвитку новонародженого (форма №097/о), історії розвитку дитини (форма №112/о), медичної картки стаціонарного хворого (форма №003/о). Для виявлення дітей з лактазною недостатністю та лактозозалежним надмірним бактеріальним ростом в тонкому кишечнику усім дітям проводили дихальний водневий тест за допомогою портативного монітору для визначення водню (H₂) у видихуваному повітрі Гастро+Гастролайзер [Gastro+Gastrolyzer Breath hydrogen (H₂) monitor] виробництва Bedfont Scientific Limited (UK) (Свідоцтво про державну реєстрацію № 9455/2010 від 25.06.2010 року та № 12-11480 від 15.03.2013 року).

Визначення рівня показників цитокінів (IL-5 і TNF- α) в сироватці крові виконувалось в лабораторії ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Дослідження проводились на аналізаторі імуноферментному Stat Fax 303. Кількісне визначення людського IL-5 засноване на методі твердофазного імуноферментного аналізу. Кількісне визначення людського TNF- α проводилось із застосуванням ферментозв'язаного імуносорбентного аналізу, який визначає як природний, так і рекомбінантний людський TNF- α . Дослідження еозинофільного катіонного білка, загального IgE, поліморфізм гена LCT 13910 у сироватці крові проводилось в лабораторії «Сінево» (ліцензія МОЗ України АГ №599651 від 26.12.11). Бактеріологічне дослідження калу проводилось класичним методом за вимогами наказу №4 МОЗ України від 01.05.1996 р.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили на апараті My Lab, Esaote S.p.A (Іспанія). Результати порівнювались з даними УЗД здорових дітей відповідної вікової категорії. За показаннями проводили фіброгастроуденоскопію та колоноскопію з прицільною біопсією слизових оболонок ШКТ на апараті Olympus (SV-150). Готові блоки біоптатів стинали на ультратомі «ZKB» з подальшим контрастуванням (Reynolds, 1963) і прогляданням в електронному мікроскопі «ЕММА-4».

Статистичну обробку даних виконували користуючись стандартним офісним пакетом Microsoft Office 2007 та програмою SPSS 12.0, враховуючи рекомендації з медико-біологічних досліджень та застосовуючи параметричні та непараметричні методи статистики.

Результати власних досліджень та їх обговорення. Аналіз госпітальної статистики за 5 років (з 2013 по 2018 рік) показав, що в структурі захворюваності відділення для дітей молодшого віку ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» хронічні діареї становлять 12,5 %. За етіологічною структурою ХД, що обумовлена синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентериту склала – 42,2 %, хронічна діарея, обумовлена лактазною недостатністю – 28,7 %, гастроінтестинальна харчова алергія – 16,2 %, целіакія – 5,7 %, виразковий коліт – 2,6 %, хвороба Крона – 0,6 %.

Відповідно до завдань дослідження нами обстежено 40 дітей з хронічною діареєю (перша група), обумовленою лактазною недостатністю, 45 дітей з хронічною діареєю, що обумовлена синдромом мальабсорбції, внаслідок перенесеного гастроентериту (друга група) та 30 здорових дітей контрольної групи (третья група). Віковий розподіл дітей з груп дослідження був наступний: у I групі переважали діти до 12 місяців – 65 %, у II групі переважно діти від 1 до 3 років – 57,8 %, контрольну групу складали діти переважно до 1 року – 80 %. При аналізі статистичного розподілу досліджувані групи вірогідно не відрізнялись.

При вивченні анамнезу встановлено, що у всіх дітей з груп дослідження досить вагомою була кількість анте- та інтранатальних факторів ризику з боку організму матері, що несприятливо впливало на організм дитини. У дітей з хронічним діарейним синдромом частіше зареєстровано обтяжений акушерський анамнез – медичні аборти, викидні (в II – 48,8 %, в I – 37,5 %, а в групі контролю – 10 % (відповідно I та II група $\chi^2 = 1,12$; $p = 0,29$; II та III групи $\chi^2 = 12,25$; $p < 0,01$; I та III групи $\chi^2 = 6,79$; $p = 0,009$). Практично однаково в обох групах (17,5 % матерів дітей з I групи та у 31,1 % матерів дітей, що входили до II групи) в анамнезі відмічались запальні гінекологічні захворювання, аномалії розвитку кісток таза, що, безумовно, обтяжувало перебіг вагітності та пологів. Під час вагітності та пологів ускладнення зареєстровано у 32,5 % матерів дітей I групи, 77,8 % матерів дітей з II групи, що було вірогідно вище групи контролю (відповідно I та II група $\chi^2 = 18,38$; $p = 0,01$; II та III групи $\chi^2 = 42,94$; $p = 0,01$; I та III групи $\chi^2 = 8,87$; $p = 0,002$). Встановлено, що батьки дітей, що мали лактазну недостатність (перша група) вірогідно частіше мали реакції на споживання молочних продуктів (52,5 %), ніж батьки дітей з другої групи (лише 8,8 % ($\chi^2 = 19,40$; $p = 0,001$)).

Отримані при аналізі фізичного розвитку дані свідчать, що у дітей I групи знижену масу тіла мають 22,5 % дітей, а у дітей II групи – 57,8 %, в групі контролю

лише – 3,3 % ($p < 0,05$). Щодо співвідношення маси тіла до довжини, відставання -2 SD у I групі мали 12,5 %, у II групі – 57,8 %, а в групі контролю лише – 3,3 % (відповідно I та II група $\chi^2 = 18,73$; $p < 0,05$; II та III групи $\chi^2 = 23,15$; $p < 0,01$; I та III групи $\chi^2 = 1,83$; $p > 0,01$). Більшість дітей контрольної групи мають нормофізичний розвиток.

Зригування та блювота були ознаками інтоксикаційного і диспепсичного синдрому і вірогідно частіше спостерігались у дітей I групи – 67,5 %, у II – 30,0 %, а в групі контролю лише у 2 дітей, що склало – 6,7 % (відповідно I та II група $\chi^2 = 14,22$; $p < 0,01$; II та III групи $\chi^2 = 4,74$; $p < 0,05$; I та III групи $\chi^2 = 26,145$; $p < 0,01$). Частота кишкових кольок також була вищою у групі дітей з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю – 82,5 %, у групі дітей з хронічною діареєю, обумовленою синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентериту – 60,0 %, а в контрольній групі у 3 дітей (відповідно I та II група $\chi^2 = 5,164$; $p < 0,05$; II та III групи $\chi^2 = 18,75$; $p < 0,01$; I та III групи $\chi^2 = 36,072$; $p < 0,01$). Метеоризм вірогідно частіше мав місце у дітей I-ї групи (62,5 %), порівняно з II групою – 25,0 % та групою контролю – 6,7 %, (відповідно I та II група $\chi^2 = 12,56$; $p < 0,01$; II та III групи $\chi^2 = 3,97$; $p < 0,05$; I та III групи $\chi^2 = 22,55$; $p < 0,01$), що, також, обумовлено гіперчутливістю до лактози. Біль у животі також вірогідно частіше спостерігався у пацієнтів з I групи – 82,5 %, ніж у II – 36,0 % та III – 3,0 % (відповідно I та II група $\chi^2 = 19,11$; $p < 0,01$; II та III групи $\chi^2 = 10,66$; $p < 0,01$; I та III групи $\chi^2 = 43,01$; $p < 0,01$).

Порушення апетиту частіше спостерігались у дітей II групи (у 22 % дітей з II групи та у 5 % дітей I групи ($\chi^2 = 5,18$; $p = 0,02$)). Інтоксикаційний синдром було виявлено майже у всіх хворих дітей з синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентериту – 95,5 % та у третини дітей з хронічною діареєю, викликаною лактазною недостатністю – 35,0 % ($\chi^2 = 35,15$; $p < 0,01$).

Вираженість діарейного синдрому у дітей з лактазною недостатністю по частоті випорожнень коливалась від трьох до восьми разів на добу та залежала від віку дитини, клінічних особливостей перебігу захворювання, а також від терапії на період спостереження. У половини дітей з лактазною недостатністю характер випорожнень був рідким – 52,5 %, з великою кількістю води, пінистим, з бродильним кислим запахом. У 30,0 % дітей кал був водянистим, що легко всмоктувався у підгузник, майже без калових мас. У 12,5 % дітей із закрепами кал був відповідно – фрагментованим. Звертає на себе увагу й те, що прожилки крові у калових масах зустрічались в 20 % дітей першої групи. У дітей II групи випорожнення носили нестійкий характер (чергування закрепів з діарейним синдромом). Діарея супроводжувалась виділенням рідкого калу у 46,7 %, водянистого калу в 18,3 %, фрагментованого у 13,3 % дітей та вірогідно не відрізнялась від I групи дослідження. Встановлено, що в II групі вірогідно частіше зареєстровано кашкоподібний стілець (тип 6) – 22 %, $p > 0,05$. Зміни характеру випорожнень у цих пацієнтів відбувалися залежно від гостроти процесу, етапу лікування, супутніх захворювань та стану біотопу товстого кишечника.

Видимі патологічні домішки у вигляді слизу частіше спостерігались у дітей II групи – 58,3 %, а в I – 47,5 % ($p > 0,05$). Прожилки крові в стільці реєструвались частіше у дітей з лактазною недостатністю – 20,0 %.

При аналізі даних копрологічного дослідження у дітей I та II групи виявили значні зміни показників: зміни рН калу в бік кислого у 100 % дітей I групи та кислого (у 40 % дітей) чи лужного (у 43,4 %) у дітей II групи ($p < 0,05$). Неперетравлені рештки білкової, вуглеводної частини хімуса та жирів вірогідно частіше реєструвались у дітей з хронічною діареєю, обумовленою синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентериту у порівнянні з контрольною групою, та у дітей з лактазною недостатністю ($p < 0,05$). Слиз вірогідно частіше виявлявся при копрологічному дослідженні у дітей I та II груп у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). Лейкоцити, як маркери запального процесу у кишечнику, вірогідно частіше реєструвались у дітей з хронічною діареєю, обумовленою синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентериту ($p < 0,05$). Еритроцити в калі спостерігались в 20 % дітей I групи та у 13,3 % дітей II групи.

У дітей обох груп частота виявлення представників нормальної мікробіоти (*Bacter.bifidum*, *Lactobacillus sp.*, *E.coli*) була знижена у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$).

При проведенні ультразвукового дослідження у 62,5 % обстежених дітей з I групи та у 22,2 % дітей II групи виявлено ознаки порушення моторики верхніх відділів ШКТ та метеоризму (затримка їжі в шлунку через 3 та більше годин після годування, спазм або недостатність сфінктерів, дуоденогастральний та/або гастроезофагеальний рефлюкс, здуття і підвищена пневмотизація кишечника тощо). Встановлено також, що 10 % дітей з I групи та 17,8 % дітей II групи мали прояви функціональних порушень біліарної системи (збільшення розмірів печінки та/або жовчного міхура, підвищення ехогенності та неоднорідність структури паренхіми печінки, щільності стінок внутрішньо-печінкових жовчних протоків).

В зв'язку з явищами гемоколіту, відмовою від їжі та рецидивуючим блюванням ендоскопічні дослідження проводили 8 дітям першої групи та 6 дітям другої групи. За результатами дослідження було діагностовано 95,7 % дітей патологічні порушення: езофагіт у 50,0 %, рефлюкс-езофагіт у 32,6 % дітей, гастродуоденіт в однієї дитини. В одного пацієнта діагностовано катаральну гастропатію, у двох – дуоденопатію.

При проведенні дихального водневого тесту у дітей з хронічною діареєю (I та II групи дослідження) виявлено різне підвищення вмісту H_2 після навантаження лактозою. У 85 % дітей з I групи визначалось підвищення КВВП більше 20 ppm на 70 – 90 хвилині, що свідчить про мальабсорбцію лактози та у 15 % дітей даної групи було зареєстровано підйом кривої КВВП в межах 10–19 ppm на 30–60 хвилині з наступним підвищенням більше 20 ppm після 60 хвилини дослідження, який спостерігався в двох послідовних зборах видихуваного повітря, що є свідченням поєднання ЛН та лактозозалежного надлишкового бактеріального росту в тонкому кишечнику (ЛНБР). З метою виключення впливу генетичних факторів всі діти відібрані в цю групу мали встановлений поліморфізм С/С-13910 гену лактази, що характерно для вродженої лактазної недостатності.

При проведенні дихального водневого тесту у дітей II групи, тип кривої КВВП мав інший характер. У 53,4 % пацієнтів реєструвався підйом кривої КВВП в межах 10–19 ppm на 30–60 хвилині з наступним зниженням до рівня 5 ppm, що свідчить про ЛНБР у тонкому кишечнику без ознак мальабсорбції лактози. У 11,1 % дітей

з II групи рівень КВВП не перевищував 5 ppm протягом всього часу проведення ДВТ. 35,5 % пацієнтів мали двугорбий тип кривої КВВП – підвищення в межах 10–19 ppm на 30–60 хвилині та вище 20 ppm після 60–90 хвилини – свідчення поєднання ЛН та ЛНБР в тонкому кишечнику. З метою оцінки поліморфізму гену лактази 100 % дітям II групи було проведено визначення поліморфізму алелі 13910 LCT-гену, що кодує синтез лактази. У 60 % обстежених був встановлений С/Т-13910 поліморфізм LCT гену. Зв'язку між поліморфізмом гену лактази та показниками дихального водневого тесту у дітей з групи дослідження не встановлено.

У дітей з груп дослідження було проведено визначення сироваткових інтерлейкінів (TNF- α , IL-5) – найбільш вірогідних показників гуморальної складової міжклітинних взаємодій в імунній системі. Результати досліджень, що представлені на рисунку 1, свідчать про підвищення концентрації TNF- α у дітей з груп дослідження порівняно з контрольною групою. Найбільший рівень показника TNF- α відмічається у дітей з хронічною діареєю, обумовленою синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентериту, оскільки даний цитокін швидко виділяється після інфікування, під впливом бактеріальних ліпополісахаридів та IL-1 β (Cabal-Nierro L., 2012; Wajant H., 2013).

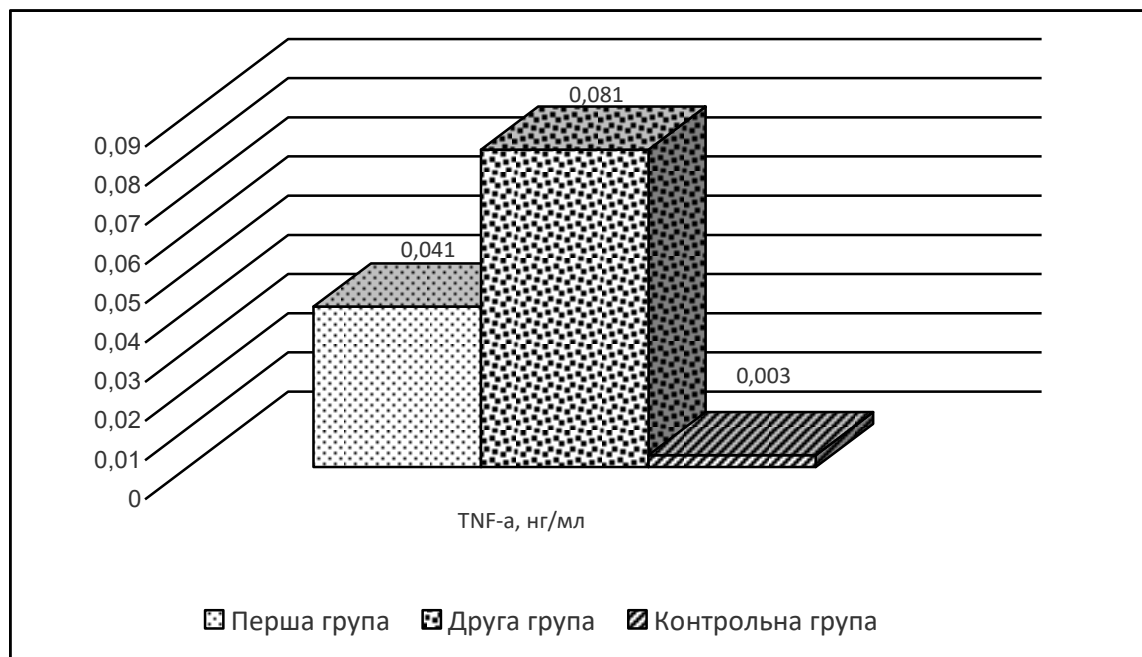


Рис. 1. Вміст TNF- α в сироватці крові дітей з груп дослідження

Суттєве, порівняно з нормою, підвищення TNF- α ($0,041 \pm 0,05$ нг/мл) у дітей з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю може бути пов'язано з тригерною роллю лактози в імунній відповіді за Th1-шляхом, що призводить до продукції прозапальних цитокінів, в т.ч. TNF- α . На цей показник впливають і виявлені нами зміни біоценозу кишечника за рахунок зниження вмісту облигатної, підвищення вмісту умовно-патогенної мікрофлори та тривалим перебігом запального процесу в кишечнику.

Оскільки, інтерлейкін-5 відіграє ключову роль в диференціації та дозріванні еозинофілів в кістковому мозку, їх міграції та активації в місцях Th2-індукованого запалення, а також в модуляції розвитку та функціонуванні базофілів та тучних клітин (Broughton SE, 2015; Shahabuddin S, 2000) по його величині можна судити про наявність та активність Th2-індукованого запалення в кишечнику пацієнтів з груп дослідження (рис. 2).

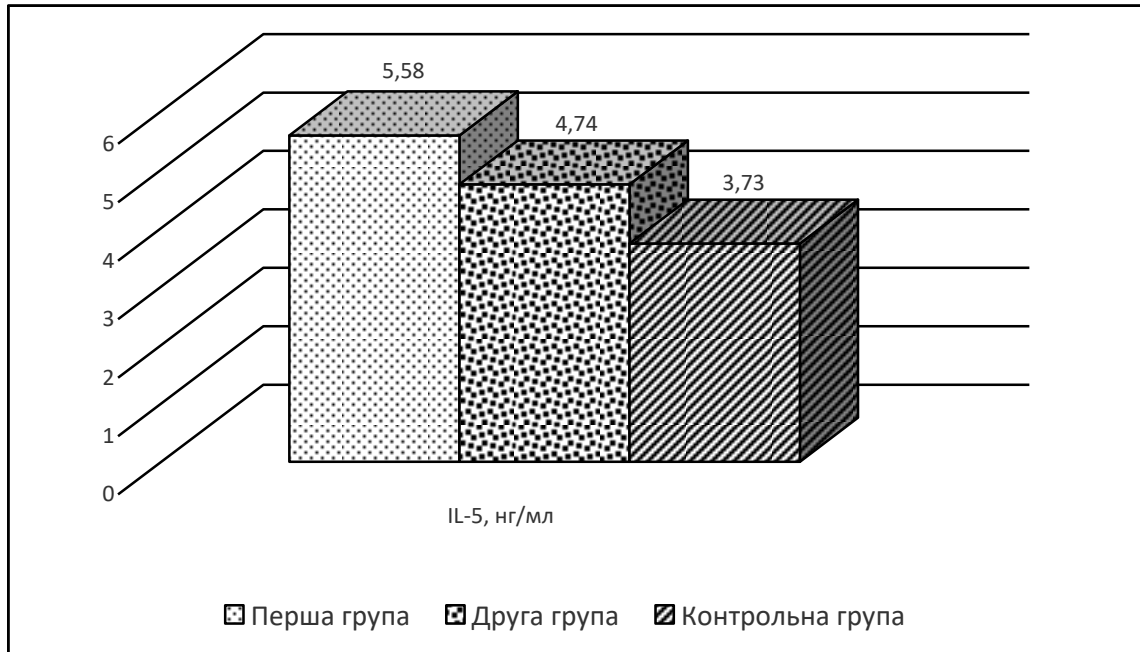


Рис. 2. Вміст IL-5 в сироватці крові обстежених дітей

Значне підвищення IL-5 ($5,58 \pm 0,35$ нг/мл) у дітей з хронічною діареєю, обумовленою ЛН вказує на роль надмірної кількості нерозщепленої лактози в індукції реакцій по Th2-типу. Рівень цього цитокіну у дітей II групи ($4,74 \pm 0,25$ нг/мл), на нашу думку, обумовлений порушенням кишечного епітеліального бар'єру під впливом етіологічного чинника гастроентериту, що робить слизову кишечника проникною для алергенів.

Аналіз концентрації еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) у дітей з груп дослідження свідчить про значне його підвищення у дітей з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю ($65,6 \pm 6,6$ нг/мл) (рис. 3).

Підвищена продукція IL-5 та ЕКБ у сироватці крові дітей з ЛН свідчить на користь активації еозинофільного запального процесу. Отримані дані співпадають із результатами морфологічного та імуногістохімічного досліджень біоптатів СО кишечника, в яких виявлено більш високі показники кількості еозинофілів в інфільтраті власної пластинки в першій групі у зрівнянні з другою групою.

Отже, надмірний вміст лактози в просвіті кишечника, що відмічається при лактазній недостатності (1-ша група дітей), асоціюється з високими рівнями прозапальних цитокінів TNF-а та IL-5, які є природною складовою реакції імунної системи, але тривала висока продукція даних імунотрансмітерів призводить до негативних наслідків, стимулюючи розвиток запальних та алергічних процесів у

дітей та сприяючи подовженню перебігу і хронізації захворювань кишечника. Визначення цитокінового статусу у дітей з хронічними діареями є важливим маркером активності запального процесу та імунодіагностичним критерієм прогнозування розвитку запальних захворювань кишечника та харчової алергії.

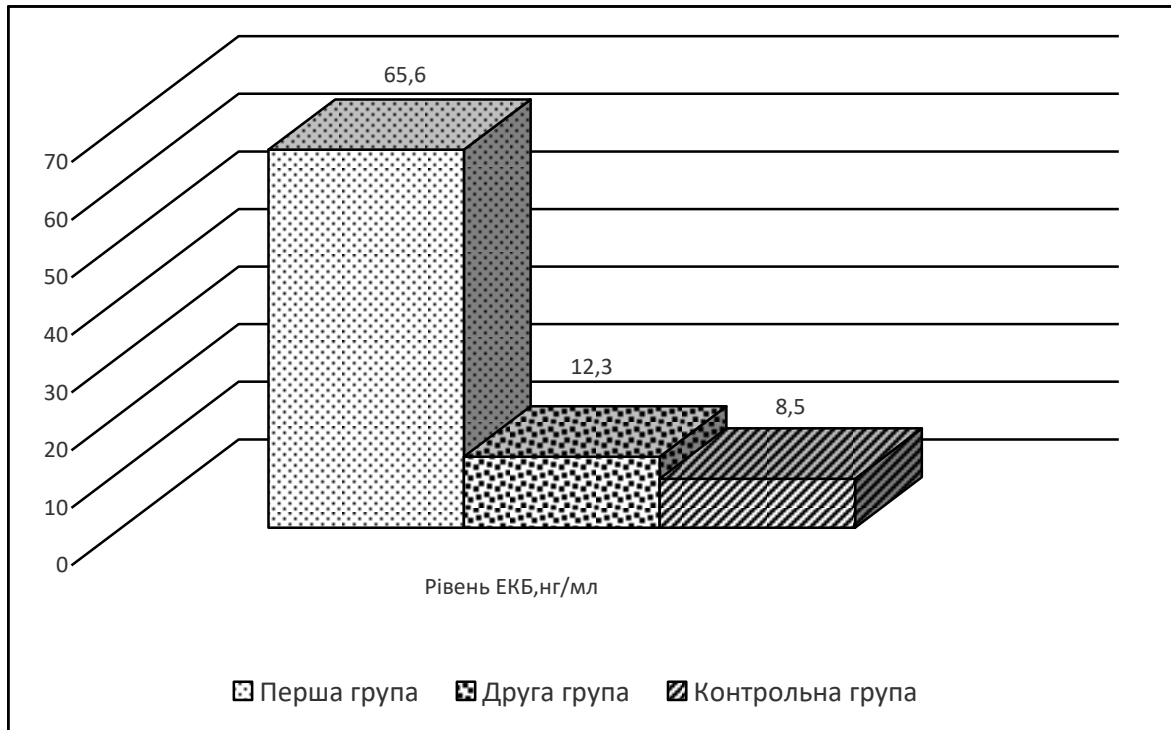


Рис. 3. Рівень еозинофільного катіонного білку в сироватці крові обстежених дітей

Наявність рецидивуючого блювання, відмова від їжі, затримка фізичного розвитку та симптоми гемоколіту обумовлюють необхідність проведення диференціальної діагностики хронічних діарей з запальними захворюваннями кишечника, целиацією, імунодефіцитними станами та іншими захворюваннями ШКТ. В зв'язку з цим проведення ендоскопічного дослідження з наступним морфологічним вивченням біоптатів являється важливим діагностичним кроком, що рекомендується Європейським товариством дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) та Європейським товариством шлунково-кишкової ендоскопії (ESGE) (Thomson M. et al., 2017).

Морфологічне дослідження біоптатів СО ДПК встановило, що в обох групах досліджень були виявлені неспецифічні запальні зміни в СО. Аналіз клітинного складу інфільтрату СО у дітей з ХД, обумовленою ЛН показав більшу, ніж у хворих з синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентериту кількість еозинофілів, що вказує на активацію реакцій по Th-2 типу. У дітей з ХД, обумовленою синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентериту, більш виражені атрофічні зміни та наявність ерозій СО спричинені інволютивними процесами в СО під впливом інфекційного процесу.

На основі морфометрії встановлено, що у I групі значення експресії CD68 макрофагів, які являються одними з головних клітинних компонентів, що приймають участь в розвитку аутоімунного запалення, складало $11,2 \pm 0,4$ %, а в II групі було вірогідно більшим – $18,8 \pm 0,6$ % $p < 0,05$, що свідчить про вищий рівень запального процесу у дітей даної групи. Більша ступінь експресії макрофагів в СО дванадцятипалої кишки у дітей II групи співпадає з високим рівнем прозапального цитокіна (TNF-а) в сироватці крові у них, що ймовірно пов'язано з тривалим інфекційним процесом у кишечнику.

Імуногістохімічне дослідження експресії IgA та IgE в СО ДПК, свідчить про значну активацію місцевого гуморального імунітету у дітей з ХД, обумовленою ЛН (IgA – $30,4 \pm 1,3$ %, IgE – $15,2 \pm 0,8$ %) порівняно з дітьми з ХД, обумовленою синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентерита (IgA – $14,6 \pm 0,8$ %, IgE – поодинокі позитивно забарвлені клітини) ($p < 0,05$). Встановлена експресія цитокератину 20 в епітелії СО ДПК, який є основним білком зрілих ентероцитів і бокаловидних клітин. Ступінь зрілості та регенерації ентероцитів СО ДПК не залежала від виду гастроінтестинальних порушень. Статистично значущої різниці в експресії цитокератину 20 між групами дослідження не виявлено.

Отже, результати власних досліджень свідчать про негативний вплив на організм дитини не коригованої ЛН, що проявляється змінами цитокінового статусу та морфологічних характеристик слизової оболонки ШКТ. Зважаючи на проведені дослідження, ми розробили алгоритм терапевтичних дій при наявності у дитини розладів ШКТ, пов'язаних з ЛН.

З метою корекції лактазної недостатності хворі отримували замісну терапію. Ферментотерапію (дієтичну добавку лактази до раціону харчування) отримували всі діти з ХД, які перебували на грудному вигодовуванні (65 % дітей першої групи та 20 % дітей з другої групи). Діти обох груп з ХД, що перебували на штучному вигодовуванні (35 % дітей першої групи та 29 % дітей з другої групи), були переведені на безлактозну суміш і у разі стабілізації клінічного процесу поступово суміш була замінена на кисломолочну. При вторинній ЛН також проводили лікування основного захворювання.

Оцінку ефективності методик лікування усіх обстежених дітей з ЛН проводили шляхом порівняння аналізу результатів ДВТ з навантаженням лактозою під час лікування.

На фоні прийому замісної терапії ферменту лактази у 74 % дітей виявилось швидке зменшення клінічних проявів з наступним зникненням симптомів ЛН, нормалізація апетиту та набір маси у 100 % дітей. Необхідно відмітити наступну послідовність зміни клінічних показників: на 3-4 добу зменшилися прояви метеоризму та на 4–5 добу кишкових кольок, зригування та поліпшення апетиту спостерігалось одночасно на 5–6 добу, нормалізація випорожнень – на 7–10 добу, також відмічався позитивний приріст маси тіла. Проведення письмового опитування батьків показало позитивні психологічні зміни в поведінці дітей – зниження збудливості та дратівливості, нормалізацію сну. Лише у 26 % дітей залишились прояви метеоризму, кишкових кольок, зригувань, діареї, проте зменшилась їх частота та інтенсивність.

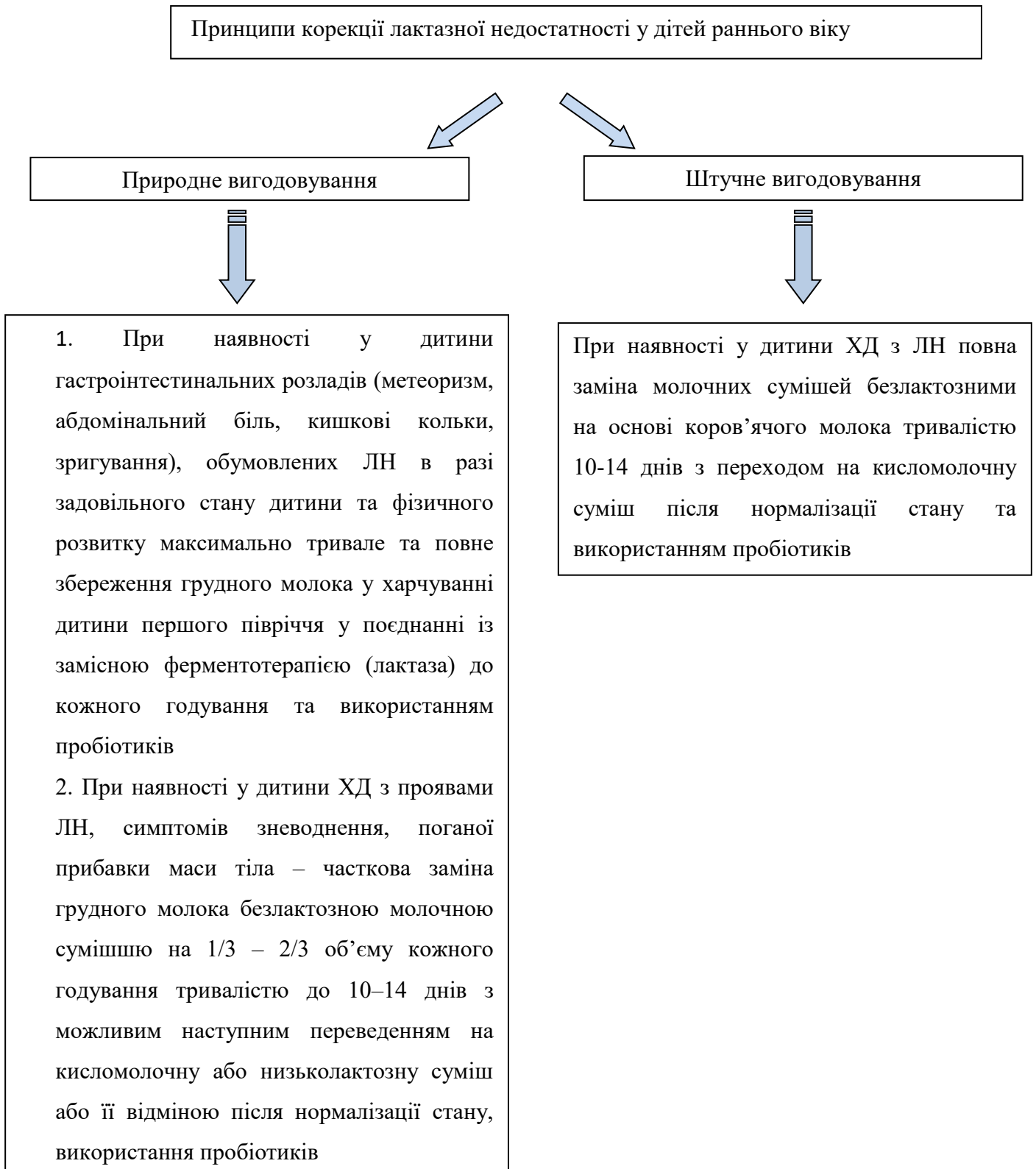


Рис. 4. Принципи корекції лактазної недостатності у дітей раннього віку

Низька ефективність замісної терапії у даних дітей пов'язана з більш вираженою ЛН, що спостерігається за даними дихального водневого тесту.

Контроль ефективності замісної терапії проводили також за допомогою ДВТ, оцінюючи зміни КВВП. При досягненні нормальних показників ДВТ, ефективна доза лактази призначалась на 4 тижні, після чого зменшували дозу ферменту на 150 Од кожні 2 доби, з повною відміною в результаті. Через 7 днів повної відміни лактази проводилась оцінка клінічної симптоматики та показників ДВТ з метою контролю якості проведеного лікування.

Ефективність лікування дітей, що перебували на безлактозній суміші оцінювали по клінічних критеріях та зміні показників ДВТ. З 27 дітей на 14 день дослідження прояви метеоризму зникли у 92,5 %, прояви кишкових кольок та зригувань у 93,7 %, діарея у 85 % пацієнтів. У 100 % дітей відновився апетит і відзначалась позитивна прибавка маси тіла. Після нормалізації КВВП та зникнення симптоматики ЛН ці діти були поступово переведені на кисломолочну суміш.

Дітям обох груп, які за даними ДВТ мали високу КВВП в комплекс терапії був включений мультипробіотик з вмістом пробіотичних бактерій та природного мінералу смектиту. Ефективність терапії оцінювалась через 14 днів шляхом проведення ДВТ та оцінки наявності клінічних проявів ЛН. У 98 % дітей під час проведення ДВТ на 14-ту добу від введення в комплекс лікувальних заходів мультипробіотика та кисломолочної суміші було продемонстровано клінічну ефективність даних лікувальних кроків.

ВИСНОВКИ

1. Лактазна недостатність відмічається у 15–30 % дітей грудного віку та діагностується у 28,7 % дітей раннього віку з хронічною діареєю. Сьогодні практично відсутні прості, надійні та безпечні методи діагностики лактазної недостатності у дітей раннього віку, що суттєво впливає на застосування засобів її корекції. Лактазна недостатність, що є причиною або ускладненням хронічної діареї, значно погіршує якість життя дитини, тому підвищення ефективності діагностичних та лікувальних заходів є актуальною проблемою сучасної педіатрії.

2. Встановлено, що ризик виникнення хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку вірогідно підвищують такі чинники, як патологічний перебіг вагітності та пологів (в 14 разів), гастроентерологічні захворювання матері (в 8 разів) та реакція на молочні продукти у одного або обох батьків (в 21 раз).

3. Хронічна діарея, обумовлена лактазною недостатністю у дітей раннього віку супроводжується кишковими коліками – 82,5 % та симптомом зригування – 67,5 %.

4. За результатами дихального водневого тесту лактозозалежний надмірний бактеріальний ріст виявляється у 25,9 % дітей з мальабсорбцією лактози.

5. У дітей раннього віку з лактазною недостатністю не встановлено вірогідного зв'язку між поліморфізмом С/С – 13910 гену лактази та показниками дихального водневого тесту.

6. Лактазна недостатність у дітей раннього віку з хронічною діареєю супроводжується підвищенням концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-5 та TNF-α у

89 % та 94 % пацієнтів відповідно, що свідчить про алергічну та прозапальну спрямованість імунологічних порушень.

7. Слизова оболонка кишечника у хворих з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю характеризується наявністю запального процесу з виразною інфільтрацією еозинофілами та активацією місцевого гуморального (підвищена експресія IgA та IgE) та клітинного (експресія CD68) імунітету.

8. Оптимізація лікувального комплексу, що досягається індивідуалізованим поетапним застосуванням замісної терапії, кисломолочної суміші та мультипробіотичного комплексу дозволяє підвищити ефективність лікування хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю на 22,2 % та призводить до нормалізації показників ДВТ та зникнення клінічної симптоматики ЛН у 98 % дітей.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У дітей раннього віку з хронічною діареєю з переважанням в клінічній картині симптомів коліки та зригування, за наявності у батьків непереносимості молочних продуктів та гастроентерологічної патології рекомендовано проводити діагностику лактазної недостатності.

2. Рекомендовано використання дихального водневого тесту для діагностики первинної та вторинної лактазної недостатності, а також ускладнень, зокрема лактозозалежного надлишкового бактеріального росту в тонкому кишечнику у дітей раннього віку з хронічною діареєю.

3. У дітей з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю з метою оптимізації лікувального комплексу рекомендовано індивідуалізоване поетапне застосування замісної терапії, кисломолочної суміші та мультипробіотичного комплексу, що дозволяє підвищити ефективність лікування.

4. Для контролю терапії хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю рекомендовано використання дихального водневого тесту.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шадрін О. Г. Недостатність травлення та шляхи його корекції у дітей раннього віку з харчовою непереносимістю / Шадрін О. Г., Марушко Т. Л., Радущинська Т. Ю. // Здоровье ребенка. – 2016. – № 1 (69). – С. 55–62. (Особистий внесок – збір та обробка матеріалу, оформлення статті до друку).

2. До питання про харчову непереносимість у дітей раннього віку / Шадрін О. Г., Місник В. П., Марушко Т. Л., Радущинська Т. Ю. // Современная педиатрия. – 2016. – № 5 (77). – С. 89–93. (Особистий внесок – збір і узагальнення даних, підготовка до друку).

3. Харчова непереносимість у патогенезі функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку: підходи до діагностики та лікування / Шадрін О. Г., Марушко Т. Л., Радущинська Т. Ю., Марушко Р. В., Фисун В. М., Ковальчук А. А., Бондаренко Н. Ю. // Перинатология и педиатрия. –

2016. – № 1. – С. 104–111. (Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз літературних джерел, оформлення статті до друку).

4. Характеристика цитокинового профілю дітей раннього віку з харчовою гіперчутливістю / Шадрін О. Г., Гайдучик Г. А., Місник В. П., Дюкарева С. В., Ковальчук А. А., Басараба Н. М., Радущинська Т. Ю. // Современная педиатрия. – 2017. – № 5 (85). – С. 117–120. (Особистий внесок – збір матеріалу, наукова інтерпретація, підготовка до друку).

5. Особливості перебігу та диференційної діагностики хронічної діареї у дітей раннього віку / Шадрін О. Г., Задорожна Т. Д., Березенко В. С., Басараба Н. М., Радущинська Т. Ю., Гайдучик Г. А., Арчакова Т. М., Місник В. П. // Перенатология и педиатрия. – 2018. – №1(73). – С.105-110. (Особистий внесок – збір та обробка матеріалу, оформлення статті до друку).

АНОТАЦІЯ

Радущинська Т. Ю. Оптимізація діагностики та лікування хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку. – Рукопис

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – Педіатрія. – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», Київ, 2018.

Дисертація присвячена проблемі вдосконалення діагностики та лікування хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку на підставі вивчення особливостей клінічного перебігу, імунологічних та морфологічних маркерів запалення. Встановлено, що хронічна діарея, обумовлена лактазною недостатністю супроводжується змінами імунологічної регуляції – підвищенням рівня про- та протизапальних цитокінів TNF-альфа та ІЛ-5, які являються показниками активації алергічного та клітинно-опосередкованого запалення. А також встановлені морфологічні маркери алергічного запалення в слизовій оболонці тонкого кишечника з тенденцією до хронізації у дітей з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю.

Встановлено, що оптимізація лікувальних заходів за рахунок індивідуалізованого поетапного застосування замісної терапії, кисломолочної суміші та мультипробіотичного комплексу дозволяє підвищити ефективність лікування дітей з хронічними діареями, обумовленими лактазною недостатністю.

Ключові слова: діти раннього віку, хронічна діарея, тонкий кишечник, лактазна недостатність, дихальний водневий тест, TNF-альфа, ІЛ-5, морфологічні маркери, лікувально-дієтична корекція.

АННОТАЦИЯ

Радущинская Т. Ю. Оптимизация диагностики и лечения хронических диарей, обусловленных лактазной недостаточностью у детей раннего возраста. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О. М. Лукьяновой НАМН Украины», Киев, 2018.

Диссертация посвящена проблеме усовершенствования диагностики и лечения хронической диареи, обусловленной лактазной недостаточностью у детей раннего возраста на основании изучения особенностей клинического течения, иммунологических и морфологических маркеров воспаления.

В соответствии с задачами исследования было обследовано 40 детей с хронической диареей, обусловленной лактазной недостаточностью (первая группа), 45 детей с хронической диареей, обусловленной синдромом мальабсорбции, вследствие перенесенного гастроэнтерита (вторая группа) и 30 здоровых детей контрольной группы (третья группа).

Анализ данных анамнеза, клинического и параклинического обследования 85 детей возрастом 1,5 мес. – 3 года с хронической диареей показал, что в настоящее время среди причин, которые способствуют развитию хронической диареи разной степени выраженности значительное место занимают такие факторы, как заболевания желудочно-кишечного тракта и чувствительность к молочным продуктам у матери, отягощенный акушерский анамнез и патологическое течение родов. В клинической картине у детей с хронической диареей, обусловленной лактазной недостаточностью преобладают синдром кишечных коликов (у 85,5 % детей) и синдром срыгивания (у 67,5 % детей).

При проведении дыхательного водородного теста у 85 % детей с хронической диареей, обусловленной лактазной недостаточностью определялось повышение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе более 20 ppm на 70–90 минуте, что свидетельствует о мальабсорбцию лактозы и у 15 % детей данной группы было зарегистрировано подъем кривой концентрации водорода в выдыхаемом воздухе в пределах 10–19 ppm на 30–60 минуте с последующим повышением более 20 ppm после 60 минуты исследования, который наблюдался в двух последовательных заборах выдыхаемого воздуха, что является свидетельством сочетание лактазной недостаточности и лактозозависимого избыточного бактериального роста в тонком кишечнике. С целью исключения влияния генетических факторов все дети отобраны в эту группу имели установленный полиморфизм C/C-13910 гена лактазы, что характерно для врожденной лактазной недостаточности.

У детей из групп исследования было проведено определение сывороточных интерлейкинов (TNF- α , IL-5) – наиболее вероятных показателей гуморальных составляющих межклеточных взаимодействий в иммунной системе. Установлено, что хроническая диарея, обусловленная лактазной недостаточностью сопровождается изменениями иммунологической регуляции с повышением про- и противовоспалительных цитокинов (TNF-альфа та IL-5), которые являются показателями активации аллергического и клеточно-опосредованного воспаления. Степень увеличения количества цитокинов зависит от степени выраженности лактазной недостаточности, которая определяется с помощью дыхательного водородного теста.

Наличие рецидивирующей рвоты, отказ от еды, задержка физического развития и симптомы гемоколита обуславливают необходимость проведения

дифференциальной диагностики хронических диарей с воспалительными заболеваниями кишечника, целиакией, иммунодефицитными состояниями и другими заболеваниями ЖКТ. В связи с этим проведение эндоскопического исследования с последующим морфологическим исследованием биоптатов является важным диагностическим шагом, рекомендуемым Европейским обществом детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) и Европейским обществом желудочно-кишечной эндоскопии (ESGE) (Thomson M. et al., 2017).

В ходе морфологического исследования установлено, что у детей с хронической диареей, обусловленной лактазной недостаточностью имеются неспецифические воспалительные изменения, которые характеризуются очаговой атрофией слизистой оболочки кишечника, усилением клеточной инфильтрации собственной пластинки с увеличением количества эозинофилов, интраэпителиальной лимфоцитарной инфильтрацией и наличием лимфангиоэктазий. Иммуногистохимическое исследование показало увеличение экспрессии CD68 и клеток, которые продуцируют IgA и IgE, что указывает на активацию местного иммунного ответа по клеточному и гуморальному типу. Это подтверждает, что лактазная недостаточность индуцирует возникновение и усиление клеточно-опосредованных воспалительных процессов и реакций гиперчувствительности замедленного типа, которые поддерживают хроническое воспаление.

Оптимизация лечебно-диетических мер за счет индивидуализированного поэтапного использования заместительной терапии, кисломолочных смесей и мультипробиотического комплекса позволяет повысить эффективность лечения детей с хроническими диареями, обусловленными лактазной недостаточностью.

Ключевые слова: дети раннего возраста, хроническая диарея, тонкий кишечник, лактазная недостаточность, дыхательный водородный тест, TNF-альфа, IL-5, морфологические маркеры, лечебно-диетическая коррекция.

SUMMARY

Radushinskaya T. Yu. Optimization of diagnosis and treatment of chronic diarrhea due to lactase deficiency in young children. – Manuscript.

Thesis for the degree of a candidate of medical sciences in specialty 14.01.10 – Pediatrics. – SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academician O. M. Lukyanovaya NAMS of Ukraine », Kyiv, 2018.

The dissertation is devoted to the problem of improving the diagnosis and treatment of chronic diarrhea due to lactase deficiency in young children on the basis of studying the peculiarities of the clinical course, immunological and morphological markers of inflammation. It has been established that chronic diarrhea due to lactase deficiency is accompanied by changes in immunological regulation – an increase in the level of pro- and anti-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-5, which are indicators of activation of allergic and cell-mediated inflammation. Also, morphological markers of allergic inflammation in the mucous membrane of the small intestine with a tendency to chronization in children with chronic diarrhea due to lactase deficiency have been established.

It was established that optimization of medical measures due to individualized phased application of substitution therapy, sour-milk mixture and multiprobiotic complex allows to increase the efficiency of treatment of children with chronic diarrhea caused by lactase.

Key words: children of early age, chronic diarrhea, thin bowel disease, lactate insufficiency, respiratory hydrogen test, TNF-alpha, IL-5, morphological markers, therapeutic and dietary correction.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- IL-5 – інтерлейкін-5
- TNF – фактор некрозу пухлин альфа
- ДВТ – дихальний водневий тест
- ДПК – дванадцятипала кишка
- ЕКБ – еозинофільний катіонний білок
- ЛН – лактазна недостатність
- ЛНБР – лактозозалежний надмірний бактеріальний ріст
- КВВП – концентрація водню в видихуваному повітрі
- СО – слизова оболонка
- ХД – хронічна діарея
- ШКТ – шлунково-кишковий тракт