

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

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

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

РАДУШИНСЬКА ТЕТЯНА ЮРІЇВНА

УДК 616.34-008.314.4-07-08-053.36

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.10 – педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня *кандидата медичних наук*

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ (Т.Ю. Радущинська)

Науковий керівник: Шадрін Олег Геннадійович, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2018

Анотація

Радушинська Т. Ю. Оптимізація діагностики та лікування хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.10 – “Педіатрія” (222 – Медицина). - Державний заклад «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України », м.Київ, 2018.

Дисертація подається до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державному закладі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України », м.Київ, 2018.

Дисертація присвячена вирішенню однієї з важливих проблем педіатрії – підвищенню ефективності діагностики та лікування хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку.

Відповідно до завдань дослідження нами обстежено 115 дітей: 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).

Встановлено високу питому вагу хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку. Так, аналіз госпітальної статистики за 5 років (з 2012 по 2017 рік) показав, що в структурі захворюваності відділення для дітей молодшого віку ДУ “ІПАГ імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України” хронічні діареї (ХД) 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%, целиакія - 5,7%, виразковий коліт - 2,6%, хвороба Крона - 0,6%.

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), так в I-й групі у 37,5 % матерів, у II-й групі - 48,8%, а в групі контролю – 10 % матерів (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 $\chi^2 = 6,79$; $p = 0,009$), запальні гінекологічні захворювання, аномалії розвитку кісток таза спостерігались у 17,5% матерів дітей з I групи та у 31,1% матерів дітей, що входили до II групи. Під час вагітності та пологів ускладнення зареєстровано у 32,5% матерів дітей I групи, 77,8% матерів дітей з II групи, та 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% ($\chi^2 = 19,40$; $p = 0,001$)).

На основі клініко-параклінічного обстеження виявлено особливості перебігу (з переважанням кишкових кольок та синдрому зригування) хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку. Так 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% ($\chi^2 = 35,15$; $p < 0,01$).

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. Прожилки крові у калових масах зустрічались в 20% дітей з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю.

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 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 гена 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 алелю 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.

Доведено, що перебіг хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю супроводжується змінами імунологічної регуляції, які характеризуються підвищенням у 94% TNF- α та у 89% дітей IL-5 у порівнянні зі здоровими дітьми. Суттєве 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 облігатної, підвищення вмісту умовно-патогенної мікрофлори та тривалим перебігом запального процесу в кишечнику. Збільшення рівня IL-5 у дітей даної групи вказує на наявність та активність Th2-індукованого запалення в кишечнику пацієнтів. Також свідченням активації еозинофільного запалення в кишечнику є підвищення рівня еозинофільного катіонного білку виявленого нами у сироватці крові дітей з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю.

Отже, надмірний вміст лактози в просвіті кишечника, що особливо проявляється при лактазній недостатності (1-ша група дітей), стимулює високі рівні прозапальних цитокінів TNF-а та IL-5, які є природною захисною реакцією імунної системи, але тривала висока продукція даних імунотрансміттерів спричиняє до негативних наслідків, стимулюючи розвиток запальних та алергічних процесів у дітей та сприяючи подовженню перебіга 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.

В ході морфологічного дослідження проведеного у хворих на хронічну діарею, у дітей раннього віку з лактазною недостатністю виявлено наявність неспецифічного запального процесу в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки з виразною інфільтрацією еозинофілами та активацією місцевого гуморального (підвищена експресія IgA та IgE) та клітинного (експресія CD68) імунітету. Це підтверджує, що лактазна недостатність індукує виникнення та посилення клітинно-опосередкованих запальних процесів та реакцій гіперчутливості уповільненого типу, що підтримують хронічне запалення.

Оптимізація лікувального комплексу, що досягається за рахунок індивідуалізованого поетапного включення замісної ферментотерапії, 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.

Основні положення дисертації докладались та обговорювались 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 симпозиумі з міжнародною участю “Різдвяні читання: харчова алергія – проблема XXI століття” (Львів, 2015);

XVIII всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання педіатрії” (Львів, 2016); науково-практичній конференції “Актуальні питання сучасної педіатрії” (Львів, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Перша академічна школа з педіатрії” (Трускавець, 2017); науково-практичному симпозиумі “Актуальні питання дитячої нутриціології” (Київ, 2017).

За матеріалами дисертації опубліковано 5 статей у провідних профільних виданнях, рекомендованих ДАК України; 1 методичні рекомендації.

Ключові слова: *діти раннього віку, хронічна діарея, тонкий кишківник, лактазна недостатність, дихальний водневий тест, еозинофільний катіонний білок, TNF-альфа, IL-5, морфологічні маркери, лікувально-дієтична корекція.*

Summary

Radushinskaya T. Yu. Optimization of diagnosis and treatment of chronic diarrhea caused by lactase deficiency in young children. - On the rights of manuscript.

The dissertation for the scientific degree of Candidate of Medical Science (Doctor of Philosophy) in specialty 14.01.10 – Pediatrics (222 - Medicine)- State institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanovaya NAMS of Ukraine ", Kyiv, 2018.

The thesis is submitted to the specialized academic council D 26.553.01 at the State institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academician O.M. Lukyanovaya NAMS of Ukraine ", Kyiv, 2018.

The dissertation is devoted to solving one of the important problems of pediatrics - to increase the efficiency of diagnosis and treatment of chronic diarrhea due to lactase deficiency in young children.

In accordance with the tasks of the study, we examined 115 children: 40 children with chronic diarrhea (the first group) due to lactate insufficiency, 45 children with chronic diarrhea due to malabsorption syndrome, as a result of

postponed gastroenteritis (second group) and 30 healthy children of the control group (third group)

A high proportion of chronic diarrhea due to lactase deficiency in young children has been established. Thus, the analysis of hospital statistics for 5 years (from 2012 to 2017) showed that in the structure of the morbidity of the department for children younger age DU "IPAG named after academician OM L. Lukyanovoy NAMS of Ukraine" chronic diarrhea (HD) is 12,5 %. According to the etiological structure of HD, due to malabsorption syndrome after transmitted gastroenteritis, 42.2%, chronic diarrhea was due to lactate insufficiency - 28.7%, gastrointestinal food allergy - 16.2%, celiac disease - 5.7%, ulcerative colitis - 2.6%, Crohn's disease - 0.6%.

In the study of the anamnesis, it was found that in all children from the study groups, the amount of ante- and intranasal risk factors from the mother's body was significantly significant, which adversely affected the child's body. In children with chronic diarrhea syndrome, the obsessive history (medical abortions, miscarriages) is more often registered, in the third group 37.5% of mothers, in the 2nd group - 48.8%, and in the control group - 10% of mothers (I and II group $\chi^2 = 1.12$; $p = 0.29$; groups II and III $\chi^2 = 12.25$; $p < 0.01$; groups I and III $\chi^2 = 6.79$; $p = 0.009$), inflammatory gynecological diseases, abnormalities of pelvic bone development were observed in 17.5% of mothers of group I children and in 31.1% of mothers of children in group II. During pregnancy and childbirth complications, 32.5% of mothers of group I children, 77.8% of mothers of children in group II, and that were significantly higher than the control group (I and II group $\chi^2 = 18.38$, $p = 0, 01$; II and III groups $\chi^2 = 42,94$; $p = 0,01$; I and III groups $\chi^2 = 8,87$; $p = 0,002$). It was found that parents of children with lactase deficiency (the first group) were more likely to react to the consumption of dairy products (52.5%) than the parents of children from the second group (only 8.8% ($\chi^2 = 19.40$; $p = 0.001$)).

On the basis of clinical and paraclinical examination, features of the course (with predominance of intestinal colic and erythema syndrome) of chronic diarrhea due to lactase deficiency in young children were revealed. So rhinitis and vomiting

were signs of intoxication and dyspeptic syndrome and were more likely to be observed in children of Group I - 67.5%, in II - 30.0%, and in the control group only 2 children - 6.7% (respectively I and II groups $\chi^2 = 14,22$; $p < 0,01$; II and III groups $\chi^2 = 4.74$; $p < 0.05$; groups I and III $\chi^2 = 26.145$; $p < 0.01$). The incidence of intestinal colic was also higher in the group of children with chronic diarrhea due to lactate insufficiency - 82.5%, in the group of children with chronic diarrhea, caused by malabsorption after postponed gastroenteritis - 60.0%, and in the control group in 3 children (respectively I and II groups $\chi^2 = 5.164$; $p < 0,05$; groups II and III $\chi^2 = 18,75$; $p < 0,01$; groups I and III with $\chi^2 = 36,072$; $p < 0,01$). Flatulence was more likely to occur in children of the 1st group (62.5%), compared with the second group (25.0%) and the control group (6.7%) (group I and II, respectively, $\chi^2 = 12.56$; $p < 0.01$; II and III groups $\chi^2 = 3.97$; $p < 0.05$; I and III groups $\chi^2 = 22.55$; $p < 0.01$), which is also due to lactose hypersensitivity. Abdominal pain was also more likely to occur in patients with Group I (82.5%) than in II patients (36.0%) and III (3.0%) (group I and II, respectively, $\chi^2 = 19.11$, $p < 0.01$; II and III groups $\chi^2 = 10.66$; $p < 0.01$; I and III groups $\chi^2 = 43,01$; $p < 0,01$). Appetite disturbances were more common in children of group II (22% of children in group II and 5% of group I children ($\chi^2 = 5.18$; $p = 0.02$). Intoxication syndrome was found in almost all patients with malabsorption syndrome after 95.5% of transmitted gastroenteritis and one third of children with chronic diarrhea caused by lactase deficiency - 35.0% ($\chi^2 = 35.15$; $p < 0.01$). In half of children with lactase deficiency the discharge of the vial was rare (52.5%), with plenty of water, foamy, with a sour odor of fermentation. In 30% of children, feces were watery, easily absorbed into the diaper, almost without feces. In 12.5% of children with constipation, feces were, respectively, fragmentary. Blood veins in fecal masses occurred in 20% of children with chronic diarrhea due to lactase deficiency.

In children of both groups, the frequency of detection of normal microbiota (Bacter.bifidum, Lactobacillus sp., E.coli) was lower compared to the control group ($p < 0.05$).

When conducting a respiratory hydrogen test in children with chronic diarrhea (groups I and II), a different increase in H₂ content after lactose was detected. In 85% of children in group I, an increase in CRF of more than 20 ppm for 70-90 minutes was detected, indicating malabsorption of lactose, and in 15% of children in this group, a rise in the CVDV curve was recorded in the range of 10-19 ppm for 30-60 minutes, followed by an increase more than 20 ppm after 60 minutes of the study, which was observed in two consecutive exhaust air fences, which is evidence of a combination of LN and lactose-dependent excess bacterial growth in the small intestine (LDL). In order to exclude the influence of genetic factors, all children selected in this group had a polymorphism of C / S-13910 of the lactase gene characteristic of congenital lactase deficiency.

When conducting a respiratory hydrogen test in children of the 2nd group, the type of the curve of the IVF was different in nature. In 53.4% of patients, the rise of the IVF curve was recorded in the range of 10 - 19 ppm for 30-60 minutes, followed by a decrease to 5 ppm, indicating LDB in the small intestine without signs of malabsorption of lactose. In 11.1% of children with II group, the level of CVTF did not exceed 5 ppm during the entire duration of the TDI. 35.5% of patients had a two-hump type of CVTV curve - an increase of 10-19 ppm for 30-60 minutes and above 20 ppm after 60-90 minutes - indicating the combination of LN and LDD in the small intestine. In order to evaluate the polymorphism of the lactase gene in 100% of children of the second group, the polymorphism of the 13910 allele of the LCT gene coding for the synthesis of lactase was performed. In 60% of the subjects the C / T-13910 polymorphism of the LCT gene was established. The link between the polymorphism of the lactase gene and the respiratory hydrogen test in children from the study group has not been established.

It has been shown that the course of chronic diarrhea due to lactase deficiency is accompanied by changes in immunological regulation, which are characterized by an increase in 94% TNF- α and 89% of IL-5 children compared with healthy children. Significant increases in TNF- α (0.041 ± 0.05 ng / ml) in children with chronic diarrhea due to lactase deficiency may be due to the trigger role of lactose in the Th1-

type immune response leading to the production of inflammatory cytokines, h TNF- α . This indicator is also influenced by the changes we found in the biocenosis of the intestine by reducing the content of the obligate, increasing the content of the conditionally pathogenic microflora and the long course of the inflammatory process in the intestine. An increase in the level of IL-5 in children of this group indicates the presence and activity of Th2-induced inflammation in the intestinal tract of patients. Also, the evidence of activation of eosinophilic inflammation in the intestine is an increase in the level of eosinophilic cationic protein found in blood serum in children with chronic diarrhea due to lactase deficiency.

Consequently, excessive lactose in the lumen of the intestine, which is especially manifested in lactate insufficiency (1st group of children), stimulates high levels of proinflammatory cytokines TNF-a and IL-5, which are a natural protective reaction of the immune system, but prolonged high data products of immunotransmitters leads to negative consequences, stimulating the development of inflammatory and allergic processes in children and facilitating the prolongation of the course and chronic diseases of the intestines. Determination of cytokine status in children with chronic diarrheas is an important marker of the activity of the inflammatory process and an immuno-diagnostic criterion for predicting the development of inflammatory bowel disease and food allergy.

In the course of the morphological study conducted in patients with chronic diarrhea, in children of early age with lactase deficiency, the presence of non-specific inflammatory process in the duodenal mucosa with expressive infiltration of eosinophils and activation of local humoral (increased expression of IgA and IgE) and cellular (CD68 expression of immunity) . This confirms that lactate insufficiency induces the onset and amplification of cell-mediated inflammatory processes and hypersensitivity reactions of the delayed type that support chronic inflammation. The optimization of the treatment complex, achieved through the individualized phased incorporation of substitution fermentotherapy, sour milk mix and multiprobiotic complex, can improve the effectiveness of treatment of chronic diarrhea caused by

lactate insufficiency by 22.2% and result in the normalization of DFT and the disappearance of clinical symptoms of LN in 98% of children.

The main provisions of the thesis were presented and discussed at: a scientific conference with international participation "Multidisciplinary approach in pediatrics and family medicine" (Kyiv, 2015); Scientific-practical conference "Actual questions of pediatric gastroenterology" (Kyiv, 2015); Scientific symposium with international participation "Christmas reading: food allergy - the problem of the XXI century" (Lviv, 2015); XVIII All-Ukrainian Scientific and Practical Conference "Actual Issues of Pediatrics" (Lviv, 2016); Scientific-practical conference "Actual issues of modern pediatrics" (Lviv, 2017); a scientific-practical conference with international participation "The First Academic School for Pediatrics" (Truskavets, 2017); Scientific and Practical Symposium "Actual Problems of Pediatric Nutritionology" (Kyiv, 2017).

On the materials of the dissertation published 5 articles in the leading profile editions recommended by the State Tax Administration of Ukraine; 1 methodical recommendations.

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

Список публікацій здобувача:

1. 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. (дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, 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. (дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, оформлення статті 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., Радушинська Т. Ю., Марушко Р. В., Фисун В. М., Ковальчук А. А., Бондаренко Н. Ю. // Перинатология и педиатрия. - 2016. - № 1. - С. 104-111. (дисертантом особисто проведено збір матеріалу, аналіз літературних джерел, оформлення статті до друку).
4. Характеристика цитокінового 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., Радушинська Т. Ю.// Современная педиатрия. -2017. -№5(85). -С.117-120. (дисертантом особисто здійснено набір груп пацієнтів, проаналізовано клініко-анамнестичні дані, статистично опрацьовані дані, обгрунтовано висновки)
5. Особливості перебігу та диференційної діагностики хронічної діареї у дітей раннього віку / Шадрін О. Г., Задорожна Т. Д., Березенко В. С., Басараба Н. М., Радушинська Т. Ю., Гайдучик Г. А., Арчакова Т. М., Місник В. П.//Перинатология и педиатрия. - 2018. - №1(73). - С.105-110. (дисертантом особисто здійснено набір груп пацієнтів, проаналізовано клініко-анамнестичні дані, статистично опрацьовані дані, обгрунтовано висновки).
6. Шадрін О.Г., Марушко Ю.В., Марушко Т.Л., Радушинська Т.Ю. Діагностика та лікування функціональних розладів шлунково-кишкового тракту у дітей (методичні рекомендації). Київ: ДУ «ІПАГ НАМН України», НМУ імені О.О.Богомольця; 2014. 23 с. (дисертантом особисто проведено збір матеріалу, аналіз літературних джерел, оформлення до друку).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1. Проблемні питання перебігу хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку (огляд літератури)	23
1.1 Етіологія та діагностика хронічної діареї у дітей раннього віку	23
1.2 Роль порушень всмоктування вуглеводів в патогенезі хронічної діареї	30
1.3 Сучасні підходи до діагностики порушень всмоктування лактози у дітей раннього віку	40
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи	51
2.1. Загальна характеристика пацієнтів з груп дослідження	51
2.2. Методи дослідження	54
РОЗДІЛ 3. Структура та клініко-параклінічна характеристика перебігу хронічної діареї обумовленою лактазною недостатністю у дітей раннього віку	59
3.1 Етіологічна структура хронічної діареї за даними госпітальної статистики	59
3.2. Клініко-параклінічна характеристика перебігу хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку	60
РОЗДІЛ 4. Діагностика лактазної недостатності у дітей раннього віку за даними дихального водневого тесту	83
РОЗДІЛ 5. Визначення цитокінового статусу у дітей раннього віку з хронічною діареєю обумовленою лактазною недостатністю	94
РОЗДІЛ 6. Морфологічні, гістохімічні та імуногістохімічні особливості слизової оболонки шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю	101
РОЗДІЛ 7. Оптимізація лікування хронічної діареї обумовленою лактазною недостатністю	110

РОЗДІЛ 8. Аналіз та узагальнення результатів дослідження	117
ВИСНОВКИ	133
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	135
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	136
ДОДАТОК 1	157

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- ДВТ - дихальний водневий тест
- ДПК – дванадцятипала кишка
- ЕКБ – еозинофільний катіонний білок
- ЗЗК - запальні захворювання кишечника
- ІЛ-5 – інтерлейкін 5
- ЛН - лактазна недостатність
- ЛНБР – лактозозалежний надмірний бактеріальний ріст
- СМПГЕ – синдром мальабсорбції після перенесеного гастроентериту
- СО – слизова оболонка
- ФНО- α – фактор некрозу пухлин альфа
- ХД - хронічна діарея
- ШКТ - шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність проблеми. Сьогодні, коли отримані вражаючі результати в боротьбі з гострими діареями, увагу сімейних лікарів, гастроентерологів, педіатрів все більше привертає проблема затяжних або хронічних діарей.

Діареї будь-якої етіології і форми представляють серйозну проблему для людей будь-якого віку, але особливо - для дітей раннього віку. В першу чергу це пов'язано з можливістю розвитку гіпогідратації та метаболічних розладів в організмі, що можуть загрожувати життю пацієнта. По друге, тривало існуючий запальний процес, за рахунок ефектів медіаторів запалення, може порушувати мікробіоциноз [1] та призводити до “негерметичності” кишечника з розвитком системних проявів. Накопичується все більше доказів того, що модифікації мікробіома кишечника в ранньому дитячому віці можуть спричинити розвиток різних захворювань в подальшому [2,3]

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. [4] За оцінками деяких експертів, до 30% або й більше випадків дитячої смертності від діареї в країнах, що розвиваються пов'язані з хронічною діареєю. [5]

Хронічна діарея являється основною причиною затримки фізичного розвитку, та дистрофії [6-10], впливає на імунітет, мікрофлору та бар'єрну функцію кишечника. [11-14]

Jones AD et al., 2014 [15] показали, що хронічне запалення, яке виникає внаслідок діареї може безпосередньо знижувати циркулюючий рівень інсуліноподібного фактора росту-1, що значно уповільнює лінійний ріст. Поглинання основних поживних речовин протягом перших 2-х років життя має вирішальне значення для оптимального зростання та розвитку тіла, мозку та нейронних синапсів, що визначає людський потенціал. В ході досліджень [16-20] було встановлено негативний вплив хронічної діареї на нейророзвиток. Більше 200 мільйонів дітей у віці до 5 років у країнах що розвиваються, не

розвивають повністю свій потенціал, погано навчаються та, ймовірно, передають бідність наступному поколінню. [20,21]

На теперішній час нараховується більше 150 нозологічних форм, що протікають з симптомами хронічної діареї. У дорослих основними причинами хронічної діареї є непереносимість глютену та хвороба Крона. [22-25] Найбільш вивченими у дітей є хронічні діареї алергічної етіології, в основі патогенезу яких лежить реакція гіперчутливості уповільненого типу, а також важливу роль надається дефіциту регуляторних Т-клітин з порушенням формування толерантності. Порушення проникності слизової оболонки кишечника при алергічному ентероколіті призводить до контакту інших алергенів, в тому числі і бактеріального походження, з імунокомпетентними клітинами власної пластинки слизової оболонки з формуванням полівалентної сенсibiliзації та розвитку місцевого запалення. [26,27]

Але найчастіше сімейні лікарі, педіатри та дитячі гастроентерологи зустрічаються з хронічними діареями неалергічного походження, обумовленими лактазною недостатністю та перенесеними гострими гастроентеритами.

В більшості випадків ХД патогенетично пов'язана з синдромом мальабсорбції, що може бути вродженим або набути. В патогенезі мальабсорбції у дітей раннього віку провідну роль відіграє первинна та вторинна лактазна недостатність.

Останні наукові дослідження свідчать, що хронічна діарея, пов'язана з лактазною недостатністю, не завжди може бути обумовлена тільки осмотичними механізмами, внаслідок надмірної кількості не розщепленої лактози, а може мати й імунологічну складову. [28] Лактоза являється імуномодуючим фактором, що призводить до посилення клітинно-опосередкованих запальних та алергічних процесів. Підвищена проникність кишкової стінки призводить до сенсibiliзації харчовими алергенами та появи харчової непереносимості. [28-30]

Хронічна діарея у дітей представляє собою серйозну діагностичну проблему, що вимагає широких знань від практикуючого лікаря. Тривалий запальний процес в кишечнику часто супроводжується клінічною картиною гемоколіту, який потребує диференційної діагностики з запальними та еозинофільними захворюваннями кишечника. Надзвичайно важливим є чіткий алгоритм обстежень для проведення диференційної діагностики захворювань, що супроводжуються розвитком хронічної діареї. Особливо це стосується дітей раннього віку, коли порушення всмоктування поживних речовин призводить до несприятливих та життєзагрозливих станів. В педіатричній літературі практично відсутні дані про частоту, особливості клінічного перебігу, диференційну діагностику і тактику лікування хронічних діарей, обумовлених ЛН. Не має єдиної точки зору на роль порушення якісного та кількісного складу мікрофлори товстого кишечника, як складової патогенезу захворювань кишечника, обумовлених ЛН.

Це обумовило необхідність вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу ХД, обумовленої ЛН у дітей раннього віку та удосконалення тактики діагностичного пошуку та лікування з метою запобігання хронізації хвороб ШКТ, негативно впливаючих на якість життя дітей.

Мета роботи: 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:

1. Вивчити структуру хронічних діарей у дітей раннього віку за даними госпітальної статистики.
2. Вивчити клініко-параклінічні особливості перебігу ХД, обумовленої ЛН у дітей раннього віку.

3. Оцінити функціональний стан кишечника у дітей раннього віку з ХД, обумовленою ЛН за даними дихального водневого тесту.

4. Вивчити цитокіновий статус дітей раннього віку з ХД, обумовленою ЛН.

5. Провести аналіз морфофункціональних особливостей кишечника у дітей раннього віку з ХД, обумовленою ЛН.

6. Розробити алгоритм діагностики та лікування ХД, обумовленої ЛН у дітей раннього віку.

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

Предмет дослідження: особливості клінічного перебігу, цитокіновий статус, морфофункціональні особливості слизової оболонки шлунково-кишкового тракту .

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 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 корелюють з важкістю перебігу захворювання.

Доведено, що перебіг хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю супроводжується змінами імунологічної регуляції, які характеризуються підвищенням у 89% дітей ІЛ-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 з тенденцією до хронізації.

Встановлено, що оптимізація лікувально-дієтичних заходів за рахунок включення 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 та вчасно проводити комплекс лікувально-профілактичних заходів. Дітям з хронічною діареєю доцільно проводити дихальний водневий тест, як для діагностики ускладнень, зокрема, наявності лактозозалежного надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику, так і контролю замісної терапії при лактазній недостатності. Включення в комплекс терапії хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю кисломолочних сумішей та мультипробіотиків дозволяє підвищити ефективність лікувальних заходів у дітей раннього віку при данній 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 медико-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 симпозіумі з міжнародною участю «Різдвяні читання: харчова алергія – проблема XXI століття» (Львів, 2015); XVIII всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Львів, 2016); науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної педіатрії» (Львів, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перша академічна школа з педіатрії» (Трускавець, 2017); науково-практичному симпозіумі «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 165 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 20 сторінки. Робота містить 21 таблицю, 20 рисунків.

РОЗДІЛ 1

Проблемні питання перебігу хронічної діареї, обумовленою ЛН у дітей раннього віку (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).

1.1. Етіологія та діагностика хронічної діареї у дітей раннього віку.

Діарея – це надмірна втрата рідини та електролітів зі стільцем >10 мл кг/добу у новонароджених та > 200 г/24 год у дітей старшого віку [31]. Хоча маса стільця є найбільш точним діагностичним стандартом діареї, важко точно виміряти обсяг калу в клінічних обставинах, тому згідно з положенням ВООЗ, під діареєю розуміють ≥ 3 неоформлених стільців в день. [32,33]

Проте, частота та консистенція стулу залежить від віку, дієти, медичних препаратів, які може вживати дитина. Немовлята та діти раннього віку мають зазвичай більшу частоту стільця, ніж дорослі. Тому, щоб діагностувати діарею, необхідно орієнтуватись не тільки на частоту стільця, а й на нутритивний статус та наявність дегідратації.

За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, хронічною називається діарея, яка триває 14 і більше днів та може призводити до втрати ваги та серйозних порушень харчування. Дуже часто у науковій літературі хронічна діарея є синонімом затяжної діареї. Діарея є другою провідною причиною смерті дітей до 5 років у світі. [13,34]

Хронічна діарея пов'язана з порушенням транспорту води та електролітів в кишково-слизовому каналі. Близько 285 мл/кг рідин (їжа та шлункова секреція) щоденно надходять в ШКТ дитини, в той час як об'єм стулу 5-10 мл/кг/добу. Саме функціонуванням декількох транспортних білків на мембрані ентероцитів товстого та тонкого кишечника обумовлена здатність кишечника до всмоктування рідини. Транспорт електролітів через стінку ШКТ сприяє загальному процесу всмоктування речовин в тонкому та товстому кишково-слизовому каналі.

Точний діагноз та правильне лікування є вкрай важливими, тому що хронічна діарея впливає на фізичний та психологічний розвиток дітей.

Згідно з повідомленнями ВООЗ, поширеність хронічної діареї у всьому світі становить від 3 до 20%. [35] Незважаючи на те, що частота захворюваності на хронічні діареї збільшується, смертність від діареї зменшується. Ці зміни перш за все обумовлені впровадженням вакцинації. [36]

Фактори ризику розвитку хронічної діареї [37]:

- ранній дитячий вік (набільш вразливі діти до 12 місяців; після 2 років ризик виникнення хронічної діареї зменшується);
- низька вага при народженні;
- стан дефіциту нутрієнтів, особливо дефіцит цинку та вітаміну А;
- діарейний епізод з гемоколітом, викликаним ентеропатогенною або агрегатною *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni* та ротавірусом, особливо у дітей віком до 3 місяців;
- надмірне споживання рідини, особливо газованих напоїв та фруктових соків;
- штучне вигодовування;
- непереносимість лактози;
- системні інфекції, такі як септицемія;
- алергія на білок коров'ячого молока;
- аутоімунна ентеропатія;
- хлоридорея;
- ентеропатичний акродерматит.

Причини хронічної діареї поділяються на інфекційні та неінфекційні. Мікроорганізми, що викликають ХД відрізняються в розвинених країнах та країнах, що розвиваються. В першому випадку це частіше вірусні інфекції. Ротавірус, норовірус та саповірус було виявлено в 50% випадків діарейних епізодів, що розвивались у дітей в США. [38] У деяких випадках, наприклад ротавірусної інфекції, ХД провокується не стільки даним інфекційним агентом, скільки вторинною лактазною недостатністю або сприйнятливостю до

інших патогенів. [39] У країнах, що розвиваються ХД частіше спричинена бактеріальною або паразитарною інфекцією. Так, ентеропатогенна *Escherichia coli* була виявлена принаймі у 25% дітей у країнах з низьким та середнім рівнем доходу. [11,40,41] Крім того, більшість бактеріальних патогенів, що викликають гостру діарею, відповідальні й за розвиток ХД. Поширеність ХД спричиненої *Shigella*, перевищує поширеність гострої діареї спричиненої цим самим збудником. [11,42-44] Також з розвитком ХД у країнах, що розвиваються пов'язують *Giardia*, *Cryptosporidium* і *Cyclospora*. [45]

Крім того, деякі клініцисти класифікують хронічну діарею в залежності від відсутності або наявності затримки розвитку (зниження прибавки в масі та відставання в зрості) (таблиця 1).

Таблиця 1.1.1

Причини хронічної діареї в залежності від наявності чи відсутності затримки розвитку дитини [46]

Без затримки розвитку	З затримкою розвитку
Хронічна неспецифічна діарея	Алергічна ентеропатія
Інфекційний коліт	Целиакія
Мальабсорбція лактози	Запальні захворювання кишечника
Синдром надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику	Імунодефіцитні стани
Синдром подразненого кишечника	Нейроендокринні пухлини
	Муковісцидоз
	Хвороба Гіршпрунга

Найбільш розповсюдженні причини хронічної діареї різняться в залежності від віку. [37,46] Для дітей грудного віку характерно виникнення хронічної діареї в результаті:

- синдрому мальабсорбції внаслідок перенесеного гастроентериту;
- непереносимість білків коров'ячого молока/сої;
- первинна та вторинна недостатність дисахаридаз;

- муковісцидоз.

Для дітей дошкільного віку:

- хронічна неспецифічна діарея;
- вторинна недостатність дисахаридаз;
- лямбліоз;
- синдром мальабсорбції після перенесеного гастроентериту;
- целиакія;
- муковісцидоз.

Для підлітків:

- синдром подразненого кишечника;
- запальні захворювання кишечника;
- лямбліоз;
- непереносимість лактози.

Патогенез вроджених ХД відрізняється від описаних у дітей старшого віку.

Avery et al в 1968 році описали “важковиліковну (нестримну) діарею немовлят”, як важку діарею, яка триває більше 2 тижнів, не має інфекційної етіології, починається з перших місяців життя дитини та характеризується високим рівнем смертності. [47] На теперішній час відомо, що це група спадкових вроджених захворювань, що можуть протікати з атрофією ворсинок (хвороба цитоплазматичних включень мікроросинок, дисплазія кишкового епітелія, аутоімунна ентеропатія) або без атрофії ворсинок (дефект транспорту глюкози та галактози, вроджена хлоридорея, вроджене порушення всмоктування жовчних кислот, вроджений дефіцит ентерокинази). [13,48]

Патогенез ХД багатофакторний і по суті базується на: 1) постійному пошкодженні слизової оболонки завдяки специфічним агентам або послідовним інфікуванням з різними патогенними мікроорганізмами; 2) факторах самого організму, включаючи дефіцит вітамінів та/або мікроелементів, недостатнє харчування та імунодефіцит; 3) високій проникності слизової оболонки

внаслідок попередніх інфекційних процесів та дефіциту поживних речовин з наступною мальабсорбцією та 4) порушення мікробіоти. [29,49-51]

Принято виділяти чотири патофізіологічних типи хронічної діареї: секреторну, осмотичну, дисмоторну та ексудативну. [29,52] Часто одна нозологія може включати декілька патофізіологічних механізмів. Незалежно від причин відбувається неповне поглинання води в кишечнику, що обумовлене або зменшенням саме поглинання води в кишечнику або затримкою води в просвіті за осмотичним градієнтом. Зменшення абсорбції води лише на 1% може бути достатнім, щоб викликати діарею. [53]

Осмотичну діарею викликають осмотично активні речовини, які не всмоктуються в кишечнику та провокують переміщення води та електролітів з плазми в кишечник. Накопичення вуглеводів є найпоширенішою причиною осмотичної діареї. Лактоза, сахароза, ізомальтоза, глюкоза та галактоза можуть бути причиною діареї внаслідок вродженої чи набутої відсутності ферментів або дефектів транспортних систем. [35,54,55] Для осмотичної діареї характерно зникнення симптомів при голодуванні або елімінації причинного вуглеводу; кал у хворих має кислу реакцію, в ньому визначаються відновлюючі речовини. Основні аспекти диференційної діагностики осмотичної та секреторної діареї подано в таблиці 2.

Секреторна діарея обумовлена активацією внутрішньоклітинних медіаторів (цАМФ, цГМФ) та внутрішньоклітинного кальцію. [56,57] Підвищена кишкова секреція може бути опосередкована гормонами (вазоактивним інтестинальним пептидом, гастрином, секретином), бактеріальними токсинами, ліками (аніонні поверхнево-активні речовини: касторова олія), жовчними кислотами, жирними кислотами та простагландинами. Класичним прикладом секреторної діареї є інфекція викликана *E. coli*, токсини якої з'єднується зі специфічним рецептором на поверхні ентероцитів (гангліозид GM1). Фрагмент токсину проникає в клітину і активує аденілатциклазу на базолатеральній мембрані, шляхом взаємодії зі стимулюючим G-білком, що призводить до підвищення внутрішньоклітинного

цАМФ. Секреторна діарея характеризується великим об'ємом, зберігається під час голодування, стул містить велику кількість іонів Na^+ та Cl^- . [52, 58,59]

Таблиця 1.1.2.

Диференційна діагностика осмотичної та секреторної діареї.

	Осмотична діарея	Секреторна діарея
Об'єм стулу	< 200 мл/добу	> 200 мл/добу
Голодна дієта	Припинення діареї	Збереження діареї
Вміст Na^+ в калі	< 70 ммоль/л	> 70 ммоль/л
Відновлюючі речовини	Присутні	відсутні
pH калу	< 5	> 6

Підвищена рухова активність кишечника (швидкий транзит) призводить до діареї через зменшення часу експозиції хімусу на поглинаючій поверхні слизової кишечника. Зменшена рухова активність (затримка транзиту) сприяє надмірному росту бактерій в просвіті кишечника, які викликають декон'югацію жовчних кислот та підвищення концентрації цАМФ, що призводить до секреторної діареї. До причин порушення моторики відносять недостатність харчування, склеродермію, псевдообструкцію кишечника та цукровий діабет [60, 61].

Ексудативна діарея характерна для запальних захворювань кишечника та алергічних (еозинофільних) гастроентеропатій, коли виникає запалення та поява виразок на слизовій оболонці кишечника. [58,60] В клінічній картині преваюють тенезми з виділенням в просвіт крові, слизу, гною, білкового ексудату.

Перед початком обстеження пацієнта з хронічною діареєю потрібно впевнитись, що у пацієнта справді є діарея, оскільки з цією скаргою звертаються хворі з нетриманням калу (енкопрезом).

Пешим етапом обстеження хворого з хронічною діареєю є збір анамнезу, проведення фізикального обстеження та визначення харчового статусу. [53,62,63]

Обов'язковим є уточнення кількості та типу рідини, яку вживає дитина протягом дня. У дитини з нормальними антропометричними показниками при вживанні солодких газованих напоїв чи соків більше 150 мл/кг/добу, слід запідозрити хронічну неспецифічну діарею. У випадку вживання пацієнтом великої кількості речовин, що не всмоктуються (сорбітол, наприклад), перед початком комплексного обстеження необхідно призначити дієту. [64]

Аналіз кала являється інтегральним етапом обстеження хворого з хронічною діареєю. Лабораторну експертизу починають з мікробіологічних досліджень калу на бактерії та паразити. Аналіз на токсини *Clostridium difficile* рекомендовано проводити при застосуваннях антибіотика. [65,66] Макроскопія калу дозволяє визначити наявність крові та слизу, мікроскопія – лейкоцити, що свідчить про запалення в товстому кишечнику. Зниження рН калу нище 5 або присутність речовин з помірними відновлюючими властивостями вказує на порушення всмоктування вуглеводів. [67-70] Loser C. et al., 2006 [71] рекомендують визначення рівня фекальної еластази з метою оцінки екзокринної функції підшлункової залози, порушення якої асоціюється з розвитком хронічної діареї.

Bertomeu A. et al., 2001 [68] вказують, що наявність дефіциту заліза являється чутливим індикатором ентеропатії, особливо целиакії. Також багатьма дослідниками наголошується на необхідності визначення наявності тромбоцитозу, що свідчить про запалення; оцінку характеристики еритроцитів, що може вказувати на дефіцит вітаміну В12 або фолієвої кислоти при недостатньому харчуванні; оцінку ШОЕ та С-реактивного протеїну, як неспецифічних маркерів запалення [72,73]; визначення імуноглобуліну класу А до тканинної трансглютамінази (TTG IgA), як чутливого та специфічного для целиакії [74-76]; визначення рівня альбуміну, при підозрі на низьке споживання

білка; визначення рівня жиророзчинних вітамінів Е, К, А, 25(ОН)вітамін Д, якщо підозрюється мальабсорбція жиру. [28,76,77]

Dumonseau J.M., 2012 [78] рекомендує проведення ендоскопічного дослідження тонкого та товстого кишечника більшості хворим з хронічною діареєю, особливо, якщо є виражений біль в животі, зниження маси тіла, прояви гемоколіту. Рутинна біопсія, навіть за відсутності видимих ендоскопічних змін, має важливе значення у всіх дітей, що проходять ендоскопію. [79] В ході дослідження, у якому брали участь 823 дітей молодше 1 року, гістологічні знахідки були корисними для постановки діагнозу в 63,8% випадків. [80]

При відсутності чіткого діагнозу у хворих з хронічною діареєю проводять дослідження гормонів, нейрогормонів і нейротрансмітерів (вазоактивного інтерстиціального пептида, гастрину, секретину, 5-гідроксиіндолацетової кислоти). [81]

Разом з тим в літературі відсутній чіткий алгоритм для диференційної діагностики хронічних діарей. Проблеми, яка особливо актуальна для дітей раннього віку через можливість швидкого настання неблагоприємних наслідків для здоров'я та життя дитини. Тому вкрай важливим є розробка конкретних діагностичних кроків для своєчасного розуміння причини ХД.

1.2. Роль порушень всмоктування вуглеводів в патогенезі хронічної діареї.

Синдром порушеного всмоктування вуглеводів (мальабсорбція) спостерігається при різних захворюваннях дитячого віку і є досить поширеним в педіатричній практиці.

Мальабсорбція вуглеводів може виникати внаслідок спадкового чи набутого дефіциту дисахаридаз або дефіциту чи перевантаження білків-переносчиків. І це, в свою чергу призводить до виникнення непереносимості вуглеводів, як неіммунного прояву небажаної реакції на їжу. [82-85]

Поширеність цього стану збільшилась протягом останніх десятиліть внаслідок зростаючого споживання вуглеводів.

В основі мальабсорбції вуглеводів лежать [86]:

- а) мальабсорбція лактози через спадковий/набутий дефіцит лактази;
- б) мальабсорбція глюкозо-галактози через генетичний дефект експресії SGLT1;
- в) мальабсорбція фруктози через перевантаження білка-переносчика, що залежать від дози;
- г) мальабсорбція сахарози через генетичний дефект активності сахарози-ізомальтази.

Особливістю харчування дітей першого року життя є переважання молочної їжі, де до 80% вуглеводів складає лактоза. Тому мальабсорбція саме цього вуглеводу найчастіше трапляється у дітей раннього віку.

Набагато рідше причинами ХД можуть бути недостатність сахарози-ізомальтази – єдиний досить розповсюджений вроджений варіант недостатності дисахаридаз, що пов'язаний з поєднаним дефіцитом сахарози і ізомальтази, ферментів відповідальних за гідроліз сахарози та крохмалю [87, 88]; мальабсорбція глюкози та галактози – рідкісний аутосомно-рецесивний розлад, спричинений дефектом гена SLC5A1, який обумовлює котранспорт глюкози, галактози та натрія за градієнтом концентрації останнього через мембрану епітелія проксимальних ниркових каналців та тонкого кишечника [89,90]; мальабсорбція фруктози, що може бути вторинною при ушкодженні кишечника, наприклад при целіакії [91-93] або виникати при надмірному вживанні фруктози, викликаючи при цьому перегрузку переносчика GLUT-5, розташованого на апікальній поверхні ентероцитів тонкого кишечника.

Мальабсорбція лактози широко поширена у всьому світі через генетично детерміноване вікове зниження активності лактази.

Лактоза складається з двох молекул – глюкози та галактози, пов'язаних між собою β -1,4- глікозидним зв'язком. Лактоза є основним вуглеводом жіночого грудного молока (середній вміст лактози 4-7г/100мл). В коров'ячому молоці лактози дещо менше (4,5-5г/100мл). Ще менше лактози в кисломолочних продуктах через руйнацію її в процесі бактеріальної ферментації. Важливість лактози для організму людини полягає в тому, що

вона являючись пребіотиком - стимулює ріст нормальної мікрофлори кишечника, знижує кислотність кишкового вмісту, бере участь в синтезі вітамінів групи В, впливає на засвоєння таких мікроелементів, як Mg, Mn, Ca, приймає участь в синтезі галактози, яка необхідна для розвитку головного мозку новонароджених, розщеплюючись в організмі з утворенням молочної кислоти, пригнічує ріст патогенних бактерій. [94-96].

Лактаза (лактаза-флоризин-гідролаза) - синтезується у вигляді одноланцюгового попередника пре-/пролактази, який у свою чергу складається із 1927 амінокислот. В результаті низки перетворень утворюється активний фермент лактаза, який знаходиться на апікальній поверхні щітинчастої облямівки ентероцита та фіксований на його клітинній мембрані С-термінальним кінцем (N- термінальний кінець знаходиться зовні клітинної мембрани, а С-термінальний кінець – у цитозолі). Лактазна активність ферменту пов'язана з каталітичною ділянкою Glu-1749 [97-99].

Лактазу відносять до ферментів мембранного травлення. Фермент присутній в ентероцитах на всьому протязі тонкого кишечника, проте максимальна його концентрація в верхніх його відділах - порожній кишці. Зрілі ентероцити забезпечують високу активність лактази, при чому найбільша її концентрація в апікальній частині ентероцита. Саме тому при ураженнях слизової оболонки тонкого кишечника будь-якої етіології, найчастіше виникає лактазна недостатність.

Максимальна активність лактази у новонароджених гестаційного віку 39-40 тижнів і зберігається вона протягом першого півріччя життя. Зниження експресії лактази, як правило, завершується в дитинстві, але цей спад також може відбуватися в пізньому підлітковому віці. [100] Швидкість втрати активності лактази змінюється залежно від етнічної приналежності, але фізіологічне пояснення цієї різниці у термінах невідоме. Приблизно 30% населення мають високу активність лактази і в дорослому житті. [101] Це відбувається головним чином у людей північно-європейського походження і пов'язане з запровадженням молочного фермерства близько 10 000 років тому.

Персистенція лактази під впливом селекційного тиску покращувалась на 1,5-19% в кожному поколінні. Точний молекулярний механізм персистенції лактази невідомий. [102,103] Так звана “культурно-історична гіпотеза“ пояснює високу поширеність лактазної персистенції у північних європейців як наслідок еволюційного відбору, коли населення почало покладатись на молоко ссавців, як важливу складову харчування, особливо в період бідних урожаїв. [104] Згідно “гіпотези зворотної причини“, молочне господарство та споживання молока були прийнятні тим у кого була висока активність лактази. Але дані аналізу ДНК, отриманих археологами, свідчать про малу ймовірність цієї гіпотези. [105] У Південній Америці, Африці та Азії більше 50% населення має непереносимість лактози, а в деяких азіатських країнах цей показник майже 100% [106-109] (рис.1.2.1). Середній вік початку захворювання і його поширеність різні для різних популяцій. Приблизно 20% іспанських, азіатських та афроамериканських дітей, молодших 5 років мають ознаки дефіциту лактази,

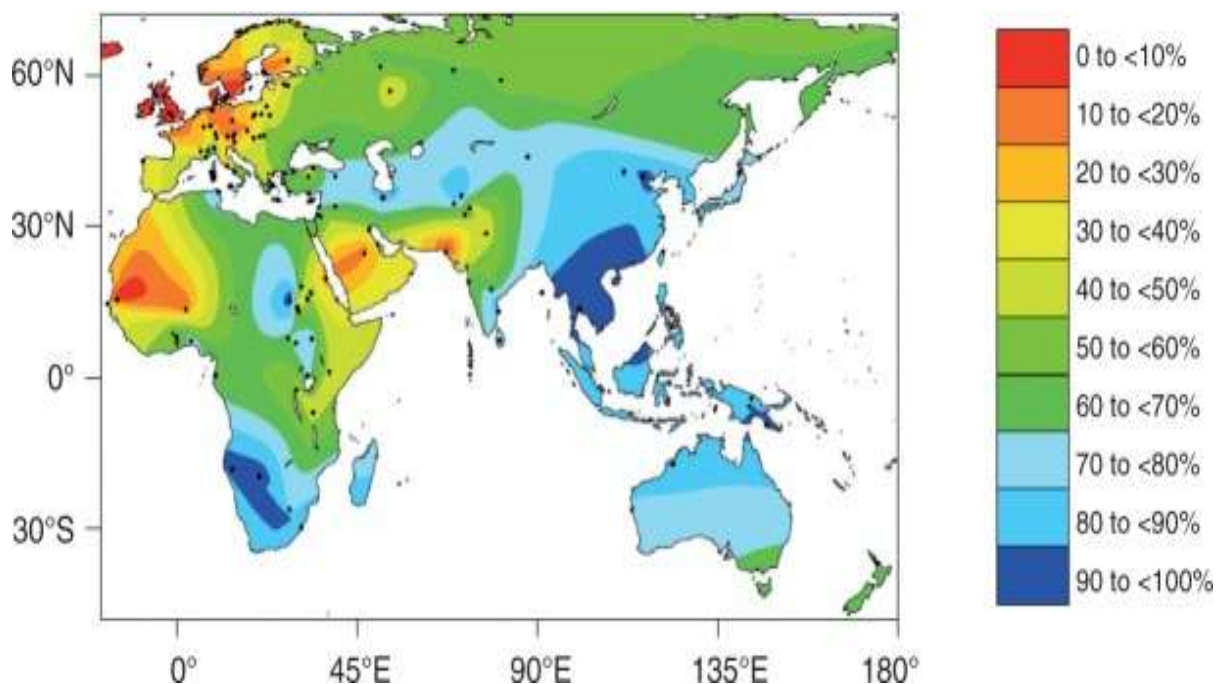


Рисунок 1.2.1. Розповсюдженість лактазної недостатності в східній півкулі
(United European Gastroenterol J.2013 Jun; 1(3): 151-159)

тоді як білі діти зазвичай не мають симптомів непереносимості лактози до досягнення 4-5-річного віку. [110] На жаль, на сьогодні немає даних про

поширеність лактазної недостатності на території України. У літературі (Є.А. Корнієнко, 2006) наводяться цифри 16% для нашої етнічної групи (українці, білоруси, росіяни).

Термін “лактазна недостатність” відображає зниження активності лактази експресованої на апікальній поверхні облямівки ентероцита, що обумовлюється руйнацією ентероцита або зниженням/відсутністю секреції самого ферменту при збереженому ентероциті. Мальабсорбція лактози, що виникає в результаті лактазної недостатності, коли значна частина лактози не поглинається в тонкій кишці і доставляється до товстого кишечника, призводить до появи симптомів непереносимості лактози (діареї, дискомфорту в животі, метеоризму або вздуття живота). [111,112]

Широкий спектр системних проблем може бути пов'язаний з мальабсорбцією лактози, включаючи шкірні захворювання, ревматологічні проблеми, хронічну втому, хоча поняття “системна непереносимість лактози” все ще суперечливе. Важливо усвідомлювати, що мальабсорбція лактози не є еквівалентом чи синонімом непереносимості лактози, тому що вона в багатьох випадках не призводить до появи клінічних симптомів. Розвиток симптомів залежить від декількох індивідуальних чинників, включаючи дієту, час ороцекального транзиту, розподіл та ферментативну здатність кишкової мікрофлори, психологічних чинників. [113-115]

Як результат, поширеність лактазної недостатності може набагато перевищувати поширеність симптомів непереносимості лактози а групах населення .

Класифікація недостатності лактази. [116]

1. По виду ЛН :

1.1 Первинна (E73.0 за МКХ10) – за рахунок зниження лактази при збереженому ентероциті : а) Вроджена з лактозурією (тип Durand) і без лактозурії з пізнім початком (тип Holzel)

б) Транзиторна

в) Конституційна

1.2 Вторинна (E73.1 за МКХ10) - обумовлена ушкодженням ентероцитів

1.3 Інші види непереносимості лактози (E73.8 за МКХ10)

2. За ступенем дефіциту лактази :

2.1 Алактазія – повна відсутність лактази

2.2 Гіполактазія - зниження кількості лактази

Вроджена (генетично детермінована) лактазна недостатність – це рідкісна та серйозна патологія, що викликана дуже низьким рівнем або відсутністю лактази-флоризин гідролази в кишечнику внаслідок мутації в гені LCT (MIM 603202) і має аутосомно-рецесивну модель успадкування. [117-119] Вроджену лактазну недостатність вперше було описано в Фінляндії в 1959 році, з оцінкою поширеності 1 на 60 000 жителів. На той період ця патологія відносилась до групи вроджених діарей – гетерогенного набору рідкісних захворювань, пов'язаних зі специфічними генетичними дефектами. [120] У новонароджених дітей відмічається профузний пронос одразу після вживання грудного молока або суміші, що містить лактозу. При біопсії тонкого кишечника, виявляють нормальні гістологічні характеристики, але низьку концентрацію лактази чи повну її відсутність. Подібний стан становить загрозу для життя дитини через зневоднення і втрату електролітів.

Транзиторна лактазну недостатність. У незрілому шлунково-кишковому тракті присутній дефіцит лактази та інших дисахаридаз. До 28-34-го тижня гестації активність ферменту становить 30% від норми для доношеної дитини. Майже всі новонароджені діти мають знижену кількість лактази (гіполактазію), проте протягом перших 2-3 місяців життя концентрація ферменту нормалізується у переважній більшості дітей. [121] Майже половина дітей, що страждають на кишкові коліки, мають недостатню кількість лактази. [122] Проте, присутність лактози у дітей раннього віку є дуже важливою, оскільки бактеріальний метаболізм лактози знижує рН в товстій кишці (5.0–5.5 є нормальним), що сприяє розвитку біфідобактерії та лактобактерії, пригнічуючи ріст патогенних мікроорганізмів (протей, кишкова паличка і клібсієла). Також кислоти (молочна, жирні кислоти), що утворюються в результаті розщеплення

лактози беруть участь у енергообміні, диференціації та регенерації клітин, стимулюють перистальтику кишечника.

Вторинний дефіцит лактази зумовлений патофізіологічним станом слизової оболонки кишечника. Етіологічними факторами можуть бути: гостра інфекція (наприклад, ротавірус), що спричиняє пошкодження тонкої кишки та руйнування зрілих ентероцитів. [123-125] Незрілі епітеліальні клітини, які заміщають їх, часто мають недостатньо лактази, що призводить до вторинного дефіциту лактази та мальабсорбції лактози. Кілька недавніх досліджень показали, що діти з ротавірусними (та іншими інфекційними) діарейними захворюваннями, але без зневоднення або зі зневодненням середнього ступеню, можуть безпечно продовжувати вживання материнського молока або суміші, що містить лактозу, без значущого впливу на стан гідратації, стан харчування, тривалість захворювання чи швидкість одужання. [126,127]

Однак, у дітей із груп ризику (наприклад, діти молодше 3 місяців, діти з гіпотрофією), хворих на інфекційну діарею, непереносимість лактози може бути важливим фактором, який вплине на перебіг хвороби. Лямбліоз, криптоспоридіоз та інші паразитарні захворювання, що вражають проксимальний відділ тонкого кишечника, часто призводять до мальабсорбції лактози через пряме ураження епітеліальних клітин паразитом. [128]

Вторинна лактазна недостатність із клінічними ознаками непереносимості лактози виявляється при целиакії, хворобі Крона, імунологічних та інших ентеропатіях, після тривалого парентерального харчування, при алергічних захворюваннях з гастроінтестинальними проявами, при синдромі надлишкового бактеріального росту у дітей молодшого віку, медикаментозних та променевих ураженнях кишечника. [111,114,123,126] У дітей молодшого віку, із значним недоїданням розвивається атрофія тонкого кишечника, що також призводить до вторинного дефіциту лактази. [95].

Основні клінічні прояви ЛН :

1.Вздуття кишечника , метеоризм, коліки, зригування та неспокій виникають внаслідок підвищеного газоутворення.

2. Осмотична діарея в вигляді частого рідкого пінистого з кислим запахом стільця.

3. Порушення нутритивного статусу з затримкою темпів фізичного розвитку.

4. Дизбіоз кишечника.

Симптоми ЛН пов'язані з бактеріальною ферментацією лактози молочно-кислими бактеріями, внаслідок чого утворюються головним чином водень, діоксид вуглецю та метан. [129] Продукція газу – це патофізіологічний механізм, що спричиняє такі симптоми, як біль в животі, здуття, метеоризм, водянисту діарею, нудоту, блювання. [130-132] Найбільш ревалентні та нещодавні дані про частоту гастроінтестинальних проблем у дітей раннього віку були опубліковані Iacono G. et al. в 2005 році. В ході цього проспективного дослідження автори зауважили, що 55% дітей молодше 6 місяців страждають щонайменше від одного з шлунково-кишкових симптомів (кишкова коліка зустрічались в 20,5%, діарея в 6%). Хоча гестаційний вік, вага при народженні та харчування є основними параметрами, що впливають на ці розлади, причина виникнення цих симптомів залишається дискутабельною. Крім того, дослідження серед дитячих гастроентерологів щодо “концепції” хронічного болю в животі у дітей показало, що серед лікарів – фахівців не існує єдиного чи ясного уявлення ані про діагностику причин ані про лікування цього найпоширенішого симптому, що виникає в клінічній практиці. [133] Кишкова коліка трапляється у 10%-30% дітей раннього віку [133,134] на грудному або штучному вигодовуванні. [135] Хоча, це в загальному не вважається серйозною загрозою для здоров'я, але може призвести до відставання в фізичному розвитку та мати віддалені наслідки. Також це може спричинити погіршення зв'язку матері та дитини, збільшуючи ризик виникнення депресивних розладів у матері. Одне з найбільш часто використовуваних ліків (диметикон) виявився не краще, ніж плацебо у двох подвійних сліпих перехресних дослідженнях. [136,137]

Savino F., Castagno E. et al., 2005 [138] в ході проспективного 10-літнього дослідження показали зв'язок між кишковою колікою в ранньому дитинстві та рецидивуючим болем в животі, розладами сну, гіперактивністю, агресивністю та алергічними розладами: алергічним ринітом, кон'юктивітом, атопічною екземою та харчовою алергією. Сімейна історія захворювань шлунково-кишкового тракту та алергічних захворювань була обтяжлива у більшості дітей з кишковими коліками в порівнянні з контрольною групою.

Неферментована лактоза створює підвищений осмотичний тиск, в результаті чого рідина і електроліти рухаються в просвіт кишечника, що призводить до проносу. Поява діареї та інших симптомів, пов'язані з кількістю лактози, яка не засвоюється. Така невелика кількість, як 12 г лактози (кількість лактози у склянці молока) може бути достатньою, щоб викликати симптоми у дітей з хронічними болями в животі. [139] Крім того, неперетравлена лактоза є субстратом для бактерій в кишечнику, особливо в товстій кишці. Жирні кислоти, знижуючи рН калу, роблять рН аналіз калу неспецифічним, але корисним маркером для лактазної недостатності. [140]

При значному скупченні в кишечнику газів, що виробляються в процесі бактеріального метаболізму, виникає збудження нервової системи кишечника, і, як результат, виникають кишкові коліки. На фоні збільшення кількості випорожнень, може змінюватись колір стулу, з'являться домішки слизу, прожилки крові, що свідчить про прогресування ентероколіту та, можливо, приєднання патогенної флори. При прогресуванні лактазної недостатності у немовлят спостерігають відставання у фізичному та психомоторному розвитку. [83] В деяких випадках у немовлят можуть спостерігатись закрепи. Калові маси, в такому випадку, все ж мають рідку консистенцію. Дані літератури вказують, що транзиторне зниження активності лактази призводить до виникнення невмотивованого надмірного плачу. Проби з використанням препаратів лактази, показали зменшення інтенсивності плачу у дітей у віці чотирьох тижнів. [141]

Дослідження Rebecca Schiffner, опубліковані в 2016 році [142] доводять наявність достовірної кореляції між лактазною недостатністю і остеопорозом в дорослому віці. В цій же роботі вказано, що симптоми депресії часто зустрічаються у пацієнтів з лактазною недостатністю, але ця проблема ще не достатньо вивчена.

Чинники, що впливають на активність лактази [143,144]:

-Гормони:

- глюкокортикоїди (скорочують цикл ділення ентероцитів, підвищують активність лактази в період гестації, прискорюють зниження активності лактази (дослідження на тваринах при переході на дорослий тип вигодовування);
- тиреоїдні гормони (діють подібно до глюкокортикоїдів при зміні спектра активностей дисахаридаз в постнатальному періоді, підсилюючи їх дію);
- соматотропний гормон (посилює трофіку ентероцита);
- інсулін (підвищує активність лактази в період гестації);

-Пептидні фактори росту (прискорюють поділ і дозрівання ентероцитів);

-Трансформуючі фактори росту α і β , епідермальний фактор росту (впливає на формування ентероцитів, крипт, на форму мембрани облямівки ентероцита і експресію на ній дисахаридаз);

- Інсуліноподібні фактори росту 1 і 2 (стимулюють лактазну активність).

Також активність лактази підвищують біологічно активні речовини, що знаходяться в просвіті кишечника:

- біогенні аміни;
- коротколанцюгові жирні кислоти;
- нуклеотиди;
- амінокислоти (глютамін, аргінін, орнітин).

Такий стан як перевантаження лактозою часто зустрічається у грудних дітей. Кількість лактози, нерівномірно розподілене в грудному молоці і різниться на початку і в кінці годування. В передньому грудному молоці міститься підвищена кількість лактози, в порівнянні з заднім молоком, і набагато більший обсяг рідини. У задньому молоці знаходяться переважно

жири, і мало лактози. [145] Тому при вживанні більшої кількості переднього молока малюк отримує велику кількість лактози. Таким чином, створюється дисбаланс між кількістю лактози, що надійшла і здатністю кишечника її переварити. В результаті цього у дитини з'являються симптоми лактазної недостатності, які є тимчасовими.

Недавні дослідження показали, що у значної частки пацієнтів з мальабсорбцією лактози виявляється целиакія. Більше того, дані вказують на те, що у великій частини пацієнтів з целиацією зникли симптоми мальабсорбції лактози після застосування дієти без глютену. [146,147]

Таким чином, порушення всмоктування вуглеводів, а саме лактози, є однією з основних причин хронічної діареї у дітей раннього віку, що обумовлено переважно молочним типом харчування. Надлишок лактози призводить до серйозних негативних наслідків, обумовлених, в першу чергу осмотичною діареєю з порушенням фізичного та психомоторного розвитку, а також розвитком “негерметичності” кишечника з поглибленням запальних процесів в слизовій оболонці. Проте, неможливо повністю виключити лактозу з раціону дитини, адже вона є джерелом галактози, необхідної для дозрівання головного мозку та органів зору в перші місяці життя та основою становлення мікробіоценозу кишечника.

1.3. Сучасні підходи до діагностики порушень всмоктування лактози у дітей раннього віку.

Надзвичайно важливою проблемою для дітей раннього віку є лактазна недостатність. За даними різних досліджень понад 50% новонароджених дітей мають непереносимість лактози, що проявляється вздуттям живота, кишковими коліками, порушенням стулу (пронос, рідше закреп з рідкими випороженнями після дефекації). [149-150] Симптоми можуть бути, як на фоні первинної (транзиторної) лактазної недостатності, так і вторинної (спричиненої пошкодженням ентероцитів тонкого кишечника).

Нижче наведені основні методи діагностики лактазної недостатності, що застосовуються в світовій практиці.

Пробна безлактозна дієта - виключення з дієти пацієнта всіх джерел лактози протягом 2-х тижнів. Важливо, виключити не лише молоко і молочні продукти, а й продукти, що можуть містити молоко. Покращення самопочуття та зникнення симптомів свідчатимуть про лактазну недостатність. [151]

Метод має низку недоліків. Відсутність діареї при елімінації з раціону лактози, не обов'язково вказує на толерантність. Мальабсорбція одного харчового компонента може призвести до діареї та подальшої мальабсорбції інших дієтичних компонентів. Таким чином, чутливість цієї процедури може бути низькою. І навпаки, покращення симптомів при усуненні продуктів харчування з лактозою з раціону, може не підтвердити непереносимість лактози. Наприклад, у випадку з молочними продуктами пацієнт може бути чутливим до білків молока, а симптоми такої алергії зникають, коли молоко або молочний продукт вилучаються з раціону.

Генетичне дослідження – найінформативніше для діагностики первинної лактазної недостатності дорослого типу. У немовлят застосовується, як додатковий метод.

Гіполактазія у дорослому віці успадковується як аутосомно-рецесивна ознака, що призводить до зниження активності лактази в слизовій оболонці кишечника. [152] Це найбільш поширений дефіцит ферменту у людей різного віку, починаючи від 1 і до 20 років у різних етнічних популяціях. Стан найбільш поширений в азіатських та африканських країнах з частотою 80-100%, тоді як у північних європейських країнах поширеність гіполактазії у дорослих варіює від 1 до 18%. [152,153] Ген лактаза-флоризин гідролази (LPH) розташований на хромосомі 2q21-22, має повний зв'язок з ознакою непереносимості лактози/персистенції лактази. [154] Внаслідок заміни цитозину (C) на тимін (T) підвищується експресія гену лактази. Генотип C/C-13910 асоціюється з дорослим типом гіполактазії та генотипи C/T-13910 і T/T-13910 з персистенцією лактази. Ці три генотипи чудово корелюють із рівнем

активності лактази в зразках біопсії кишечника та їх співвідношенням лактази до сахарози (L: S) у кількох популяціях, включаючи італійців, німців та фінів. [154,155] Крім того, молекулярні епідеміологічні дослідження показали, що поширеність генотипу C/C-13910 відповідає раніше опублікованим описам гіполактазії дорослого типу в ряді популяцій (наприклад, корейців та афроамериканців). [154,156] Додаткові молекулярні епідеміологічні дослідження частоти генотипу C/C-13910 в > 40 популяцій (вивчені 1300 осіб) повністю відповідають раніше опублікованим епідеміологічними даними. Є дані, що варіант C/T-13910 має функціональну роль у експресії гену LPH. Особи з постійним алелем T-13910 показують в кілька разів більший вміст мРНК LPH в слизовій оболонці кишечника порівняно з тим, що виявлено у осіб з нестійким алелем C-13910, що свідчить про регуляцію гену LPH на рівні транскрипції. [155] Це відповідає недавнім дослідженням *in vitro*, що свідчать про значне збільшення активності промотора лактази за допомогою варіанта T-13910. [157,158]

У ще одного нуклеотиду - G/A-22018, також був виявлений зв'язок з генотипом гіполактазії. Генотип G/G-22018 свідчить про непереносимість лактози у 98% випадків. [156] Дослідження щодо доцільності впровадження в практику визначення генотипу G/G-22018 тривають.

Генетичний тест забезпечує більш конкретний результат: гіполактазія або генотип персистенції лактази.

Група методів, що базуються на копрологічному дослідженні:

- Визначення загального вмісту вуглеводів в калі
- Визначення екскреції коротколанцюгових жирних кислот (оцтової у дітей, що знаходяться на грудному вигодовування, масляної – у дітей, що перебувають на штучному вигодовуванні)
- Визначення рН калу

У немовлят з діареєю, у яких підозрюється непереносимість лактози може бути скринінговим методом перевірки фекального рН. Зниження рН пов'язане з мальабсорбцією вуглеводів внаслідок утворення летючих жирних кислот.

Необхідно пам'ятати, що фекальний рН, як правило, нижчий (5,0-5,5) у новонароджених, у порівнянні з дітьми та підлітками старшого віку через фізіологічне переважання лактози в їх раціоні, що, у свою чергу, сприяє росту лактобацил в товстій кишці. Визначення загального вмісту вуглеводів в калі також може допомогти в діагностиці. Залишкові вуглеводи включають лактозу, глюкозу, фруктозу та галактозу, але не сахарозу. Оскільки у деяких пацієнтів вуглеводи, як, наприклад, лактоза, можуть в достатній кількості мальабсорбуватись, зменшуючи рН фекалій, але не збільшуючи екскрецію вуглеводів у стільці, тест на рН є більш чутливим тестом на мальабсорбцію вуглеводів. [99,111,129]

Тест на толерантність до лактози був розроблений для підтвердження здатності кишкової лактази гідролізувати та абсорбувати лактозу, а також, для уникнення біопсії кишечника. [132] Раніше використовувався як первинний тест на мальабсорбцію лактози, перш ніж з'явився дихальний водневий тест. Тест на переносимість лактози не є достатньо чутливим. Часто хибно позитивний через відсутність збільшення концентрації глюкози в крові, що пов'язано з нормальною реакцією інсуліну на вуглеводне навантаження. З огляду на високий показник хибно-негативних та хибно-позитивних результатів, цей тест не застосовують і використовують більш сучасні методи.

Дихальний водневий тест є одним з небагатьох аналізів видихуваного повітря, що застосовується для клінічних рутинних цілей. Він проводиться для дослідження травлення та всмоктування декількох вуглеводів у тонкій кишці. [148,159-161] В основі цього тесту лежить те, що у людини єдиним джерелом виробництва водню (H_2) є бактеріальний обмін карбогідратів [2]. У випадку зменшення абсорбції лактози неабсорбована лактоза проникає в товсту кишку і стає субстратом для бактеріального бродіння. Це призводить до посилення секреції рідини та виробництва газу, що призводить до появи симптомів лактазної недостатності зі сторони шлунково-кишкового тракту. [140,159]

Дихальний водневий тест використовується для діагностики трьох станів [162]:

1. Діагностика лактозозалежного надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику .
2. Діагностика мальабсорбції вуглеводів.
3. Діагностика швидкості проходження їжі через тонкий кишечник .

Дослідження проводиться шляхом вживання стандартизованої дози лактози (2 г/кг, не більше 25 гр, що еквівалентно кількості лактози в 2 склянках молока) після голодування протягом ночі і вимірюванні кількості водню у видихуваному повітрі в 3-годинний період. Збільшення (>20 мг) концентрації водню, що визначається приблизно через 60 хвилин свідчить про мальабсорбцію лактози. [160,162] Існує ряд факторів, які можуть давати хибнонегативний або хибнопозитивний результат. Сюди відносять: умови, що впливають на кишкову флору (наприклад, нещодавнє застосування протимікробних препаратів), відсутність водень-продукуючих бактерій (10% - 15% населення), споживання продуктів з високим вмістом клітковини перед проведенням тесту, розлади перистальтики кишечника. [148,159] Для немовлят використовують спеціальні маски, що спрямовують видихуване повітря у пристрій.

ДВТ може давати псевдонегативні результати у деяких пацієнтів з ЛН. При проведенні дослідження спостерігалось помітне збільшення концентрації СН4 під час ДВТ у 34% обстежених пацієнтів з псевдо-негативною реакцією Н2. [163] Оскільки синтез СН4 використовує Н2, збільшення СН4 у видихуваному повітрі може призвести до зменшення вмісту Н2, а отже, і хибнонегативного результату дихального водневого тесту. Тому паралельне вимірювання СН4 в видихуваному повітрі може покращити достовірність тесту для діагностики непереносимості лактози. Проте, існує інше дослідження в дитячій групі, яке встановило, що виробництво СН4 відбувається незалежно від виробництва Н2. [164] Тобто, дані методи потребують подальшого вивчення.

Золотим стандартом діагностики лактазної недостатності є біопсія тонкого кишечника з наступним тестом на лактазну активність. [165] Метод інвазивний, складний для застосування у дітей першого року життя. Аналіз

проводиться за допомогою реагенту глюкозооксидази, який виявляє глюкозу, що вивільняється з лактози. Тест на лактазну активність, проведений у зразках, взятих з постбульбарного відділу дванадцятипалої кишки пацієнтів з різкою гіполактазією, показав чутливість та специфічність 95% та 100% відповідно. [166,167]

В таблиці 1.3.1 подана порівняльна характеристика основних методів діагностики лактазаної недостатності, їх переваги та недоліки.

Методи корекції. У хворих з ЛН лікування починається тільки за наявності симптомів. [168]

Вибір тактики лікування залежить від виду недостатності (первинна, вторинна), важкості симптомів, віку пацієнта, характеру вигодовування. Замісна терапія екзогенною лактазою (отриманою з дріжджів або грибків) стратегічно важлива при первинному дефіциті лактази. В ході кількох досліджень було показано ефективність додавання розчинного ферменту в молоко за кілька годин до його споживання для отримання таким чином “преінкубованого молока“. [169-171] Ефективність підтверджувалась зниженням екскреції H_2 в видихуваному повітрі та відсутністю симптомів ЛН після вживання молока. Через те, що отримання попередньо інкубованого молока не вважалось практичним, було проведено декілька досліджень, щоб показати ефективність замісної терапії навіть при введенні лактази під час їжі. [172,173] Ефективність препаратів екзогенної лактази може дещо різнитись. Добре відомо, що одна й та ж доза ферменту, отримана з різних мікроорганізмів, має різну ефективність при гідролізі лактози. Справді, порівняльні дослідження показали більш високу ефективність лактази, отриманої з *K.lactis*, ніж ферменту, отриманого з *A.niger*. [174,175] Крім того не потрібно ігнорувати можливий певний рівень власної (ендогенної) лактази. Також рН шлунку та солі жовчних кислот можуть впливати на ефективність екзогенної лактази. Flood M.T. et al., 2004 [176] в ході досліджень підтвердили безпеку препаратів лактази.

Таблиця 1.3.1

Порівняльна характеристика основних методів визначення лактазної недостатності [129]

	Дихальний водневий тест	Тест толерантності до лактози	Генетичний тест	Біопсія тонкого кишечника
Принцип постановки тесту	Рівень H ₂ в видихуваному повітрі після проби з лактозою	Цукор крові після проби з лактозою	Генетичний поліморфізм 13910 гена лактази	Фермент на активність лактази в біоптаті тонкого кишечника
Показник	>20ppm на 60-90 хвилині	<1,1 ммоль/л за 3 години	13910C/C є ознакою первинної лактазної недостатності	<17-20IU/g
Доступність	Хороша	Найкраща	Хороша	Низька
Псевдопозитивні результати	Швидкий пасаж по кишечнику, недостатньо бактерій	Швидкий пасаж по кишечнику, порушення толерантності до глюкози	Рідко	Рідко
Псевдонегативні результати	Порушення синтезу H ₂	Коливання цукру крові	Всі випадки вторинної лактазної недостатності	Нерівномірний розподіл ферменту на слизовій
Оцінка симптомів лактазної недостатності	Можлива	Можлива	Неможлива	Неможлива
Коментарі	Метод вибору для оцінки лактазної недостатності	Використовується рідко через низьку чутливість і специфічність	Використовують для лактазної недостатності дорослого віку. Не підходить для вторинної ЛН	Референтний метод для діагностики первинної та вторинної ЛН
Вартість	Низька	Найнижча	Висока	Найвища

Загально відомо, що кисломолочні продукти покращують розщеплення лактози та зменшують симптоми непереносимості. [177,178] Дослідження продемонстрували, що комерційно доступний простий йогурт настільки ж ефективний, як “прегідролізоване “ молоко. [171] Використання

ферментованого молока ґрунтується на наявності ендогенної активності лактази йогуртових мікроорганізмів. Йогурт виготовляється з молока, інкубованого головним чином двома видами молочнокислих бактерій - *L. bulgaricus* і *S. Thermophilus*. [177] Ці мікроорганізми беруть участь у гідролізі лактози як під час процесу ферментації, так і після прийому лактози. Було підраховано, що ферментація знижує вміст лактози приблизно на 25-50%. [179] Клітинні мембранні структури молочнокислих бактерій відіграють ключову роль у забезпеченні β -галактозидази. [180]

Lin et al., 1998 [181] порівнювали *L. bulgaricus* та *L. acidophilus* з двома термофільними бактеріями зі схожою активністю β -галактозидази, вони виявили, що *L. bulgaricus* є кращим вибором для виробництва не ферментованих молочних продуктів, оскільки клітинна стінка мембранних структур *L. bulgaricus* менш жорстка, ніж у *L. acidophilus*, тому здатна краще вивільнити фермент. Для ефективного вивільнення β -галактозидази бактерії потребують інтактною клітинною стінкою як механічного захисту ферменту під час проходження шлунка та проти дії жовчі. [182] Бактеріальна β -галактозидазна активність йогурту вважається головним чинником, що сприяє покращенню травлення лактози; його більша осмолярність і енергетична цінність також відіграють важливу роль. Йогурт затримує спорожнення шлунка та кишковий транзит, що призводить до повільної доставки лактози по кишечнику, тим самим оптимізуючи дію залишкової β -галактозидази в тонкій кишці та зменшуючи осмотичне навантаження лактози. [182,183] Постійне споживання лактози знижує виділення водню та вираженість симптомів зі сторони ШКТ. [184,185] Було висловлено припущення, що зміни мікрофлори кишечника можуть зменшити вироблення водню та/або збільшити споживання кишкового газу. Дробний прийом лактози підвищує ферментативну здатність біфідобактерій та інших молочнокислих бактерій, які можуть метаболізувати лактозу без виробництва водню. [186] Paige D.M. et al., 2003 [187] висунули гіпотезу, що зменшення рН товстої кишки за рахунок ферментації лактози впливає на метаболізм бактерій та гальмує вироблення водню. Як додатковий

фактор пояснення адаптації у відповідь на тривале прийом лактози був запропонований ефект плацебо. У контрольованому подвійному сліпому дослідженні було продемонстровано підвищення фекальної β -галактозидази, зниження екскреції H_2 та поліпшення симптомів після прийому лактози протягом 13 діб. [186]

При вторинній формі ЛН безлактозна дієта потрібна до повного зникнення причинно-патологічного стану. Дихальний водневий тест може бути рекомендований для перевірки відновленої ферментативної активності. [151]

Хоча мальабсорбція лактози не призводить до мальабсорбції кальцію, обмеження молочних продуктів може впливати на мінералізацію кісток. У дітей, які не вживають молока, було виявлено нижчі, ніж рекомендовано показники кальцію, необхідні для нормальної мінералізації кісток. [188,189]

Актуальними на сьогодні питанням залишається вплив безлактозної дієти в дитинстві на вміст мінералів в кістковій тканини та ризик переломів та остеопорозу при старінні. Гомеостаз кальцію також впливає на засвоєння білків, рівень вітаміну D, солевий баланс та інші фактори, що робить довготривалі дослідження важливими для визначення ризику кожного або всіх цих захворювань для здоров'я кісток.

Безлактозне молоко і молоко зі зниженою кількістю лактози широко розповсюджені. Замінники коров'ячого молока на основі рису, сої або інших білків є легкодоступними та, як правило, не містять лактози, але вміст поживних речовин більшості цих молочних продуктів не еквівалентний коров'ячому молоку. Молоко інших ссавців, в тому числі козяче молоко, містить лактозу. Деякі діти здатні пити по 1-2 склянки молока щодня, але не можуть переносити більшу кількість молочних продуктів без розвитку симптомів. [190] Пацієнти зможуть засвоїти більше лактози, якщо з'їсти або випити лактозовмісний продукт під час їжі або в невеликих кількостях протягом дня. [191] Багато людей, які не переносять лактозу молока, можуть переносити молочний шоколад [192] та/або йогурт [193], тому що бактерії в йогурті частково перетравлюють лактозу до глюкози та галактози. Крім того,

вживання інших твердих продуктів затримує спорожнення шлунка, забезпечуючи додатковий час для ендогенної лактази для перетравлення лактози. Старі сири, як правило, мають менший вміст лактози, ніж інші сири, і, таким чином, також можуть краще переноситись.

Нарешті, препарати лактази для замісної терапії або попередньо ферментована молочна продукція чи продукти, що містять у своєму складі лактазу є легкодоступними і це дозволяє пацієнтам з непереносимістю лактози приймати молочні продукти без будь-яких симптомів.

Всі діти, що перебувають на грудному вигодовуванні, повинні продовжувати вживання материнського молока. Це стосується і вигодовування недоношених немовлят. Незважаючи на те, що молочні суміші, що не містять лактози, є легко доступними та популярними, не існує жодних досліджень, що підтверджують, що ці суміші мають клінічний вплив на показники дитячого віку, включаючи кишкові коліки, фізичний та психомоторний розвиток. [188]

Таким чином, доза лактози, яка необхідна для дослідження толерантності до лактози та дихального водневого тесту може стати проблемою для немовлят через розвиток діареї та дегідратації, якщо вони не переносять лактозу. Генетичний метод не є інформативним для дітей раннього віку, оскільки вказує на відсутність персистенції лактази у дорослих осіб, тому може бути лише додатковим методом. Метод визначення лактазної активності в біоптаті тонкої кишки є інвазивним та складним у виконанні, тому в більшості випадків для дітей не підходить. Враховуючи надзвичайну актуальність проблеми лактазної недостатності - однієї з найпоширеніших причин синдрому мальабсорбції у дітей раннього віку, подальші вивчення діагностичних та терапевтичних заходів за сучасних умов вкрай важливі.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях:

1. Шадрін О. Г. Недостатність травлення та шляхи його корекції у дітей раннього віку з харчовою непереносимістю / Шадрін О. Г., Марушко Т. Л., Радушинська Т. Ю. // Здоровье ребенка. – 2016. – № 1 (69). – С. 55–62.

2. До питання про харчову непереносимість у дітей раннього віку / Шадрін О. Г., Місник В. П., Марушко Т. Л., Радушинська Т. Ю. // Современная педиатрия. – 2016. – № 5 (77). – С. 89–93.

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., Радушинська Т. Ю., Марушко Р.В., Фисун В. М., Ковальчук А. А., Бондаренко Н. Ю. // Перинатология и педиатрия. – 2016. – № 1. – С. 104–111.

4. Особливості перебігу та диференційної діагностики хронічної діареї у дітей раннього віку / Шадрін О. Г., Задорожна Т. Д., Березенко В. С., Басараба Н. М., Радушинська Т. Ю., Гайдучик Г. А., Арчакова Т. М., Місник В. П. // Перинатология и педиатрия. – 2018. – №1(73). – С.105-110.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана у відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку (керівник – доктор мед. наук, професор О.Г. Шадрін), лабораторії імунології (керівник - професор В.П.Чернишов), лабораторії патоморфології (керівник – професор Т.Д. Задорожна), відділенні ультразвукової і функціональної діагностики (керівник – доктор мед. наук, професор І.С. Лук'янова) ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України» (директор – академік НАМНУ Ю.Г. Антипкін).

2.1. Загальна характеристика пацієнтів з груп дослідження.

Для виконання поставлених задач під спостереженням знаходилося 115 дітей віком від 1,5 місяців до 3 років. Виходячи з мети дослідження за результатами клініко-лабораторного обстеження та дихального водневого тесту всі обстежені діти, згідно класифікації, яка представлена в «Педіатрії по Нельсону» [194] були поділені на 3 групи:

I (основна група) – хворі з хронічною діареєю, що обумовлена лактазною недостатністю (n = 40), діти віком 1,5-6 місяців, що не хворіли на гострі кишкові інфекції;

II (група порівняння) - хворі з хронічною діареєю, що обумовлена синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентериту (СМПГЕ) (n = 45);

III (група контролю) здорові діти відповідного віку та статі (n = 30).

До першої групи ввійшло 40 дітей із хронічною діареєю, що викликана лактазною недостатністю, серед яких 57,5% хлопчиків (n = 23) та 42,5% дівчаток (n = 17). Середній вік дітей складав – 9 (4 – 12,5) місяців.

Другу групу склали діти з хронічною діареєю, що викликана синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентериту ($n = 45$): хлопчиків 42,2% ($n = 19$) та 57,8% дівчаток ($n = 26$). Середній вік дітей II групи – 14 (5– 18) місяців.

Контрольну групу склали 30 практично здорових дітей: 50% хлопчиків ($n = 15$) та 50% дівчаток ($n = 15$). Середній вік дітей, що входили до III групи – 16 (5 – 23) місяців.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- а) ХД у дітей раннього віку;
- б) наявність синдрому мальдигестії та /або мальабсорбції, пов'язаних з харчовою непереносимістю;
 - в) домішка крові та слизу у випорожненнях;
- г) функціональні гастроінтестинальні розлади ШКТ (синдром зригування, синдром малюкових кольок, синдром функціональної діареї);
- д) гастроінтестинальні порушення та затримка фізичного розвитку (рівень і ступень фізичного розвитку оцінювався антропометричними дослідженнями);
 - е) згода батьків пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення пацієнта з дослідження:

- а) харчова алергія;
- б) запальні захворювання кишечника;
- в) целиакія;
- г) муковісцидоз;
- д) метаболічні захворювання;
- е) вік до 1,5 місяці або після 3 років;
- є) відмова батьків пацієнта від участі у дослідженні.

При виконанні роботи на кожну обстежену дитину заповнювалась карта дослідження, в якій вказувалась паспортна частина, анамнестичні дані, дані об'єктивного огляду, результати клініко-лабораторних та інструментальних досліджень, терапевтичні методи та їх ефективність.

Всім дітям було проведено стандартне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження для встановлення діагнозу згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я №59 від 29.01.2013р. «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення».

Загальноклінічне обстеження включало оцінку характеру вигодовування, фізичного та соматичного статусу (маса тіла, зріст, сон, апетит), стан шкіри та слизових, кісткової системи, внутрішніх органів, характеру та частоти випорожнень.

Враховували та аналізували показники стану здоров'я матерів, особливості перебігу вагітності та пологів, акушерський анамнез, сімейний алергологічний анамнез. Проводилось вивчення медичної документації – карти розвитку новонародженого (форма №097/о), історії розвитку дитини (форма №112/о), медичної картки стаціонарного хворого (форма №003/о).

Рівень і ступінь фізичного розвитку оцінювався антропометричними дослідженнями.

Для вирішення поставлених завдань використано:

а) загальноклінічні дослідження: клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (загальний білірубін та його фракції, АлАТ, АсАТ), копрологічне дослідження, бактеріологічне дослідження випорожнень, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, фіброгастродуоденоскопія з біопсією ділянок С0 кишечника за показаннями;

б) визначення еозинофільного катіонного білку (ЕСР) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА);

в) визначення рівня фактора некроза пухлин альфа та інтерлейкіна-5 у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА);

г) морфологічні та імуногістохімічні дослідження;

д) генетичне дослідження генотипу за алелем 13910;

є) дихальний водневий тест з навантаженням лактозою.

2.2. Методи дослідження.

При виконанні дослідження керувалися основними положеннями GCP (1996), Ради Європи про права людини та біомедицини (від 4 квітня 1997 року) Гельсинської Декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень за участю людини (1964 – 2000pp.).

Дихальний водневий тест проводили за допомогою портативного монітору для визначення водню (H_2) у видихуваному повітрі Гастро+Гастролайзер [Gastro+Gastrolyzer Breath hydrogen (H_2) monitor] виробництва Bedford Scientific Limited (UK). За допомогою даного апарату проведено обстеження дітей з груп дослідження з використанням спеціальної техніки відбору дихальних проб до та після навантаження вуглеводом. Методика полягала у використанні спеціальної системи-маски, що дозволяє перенаправляти повітря при видиху у пристрій. Маска для обличчя відповідного розміру надівалася на рот та ніс пацієнта, при цьому був відсутній витік повітря. Дослідження проводили натщесерце. Базальна концентрація H_2 у повітрі, що видихається, не повинна перевищувати 5 ppm (ppm – parts per million – часток на мільйон), максимально - до 10 ppm. Перевищення базального рівня H_2 10 ppm свідчить про те, що дитину годували перед дослідженням.

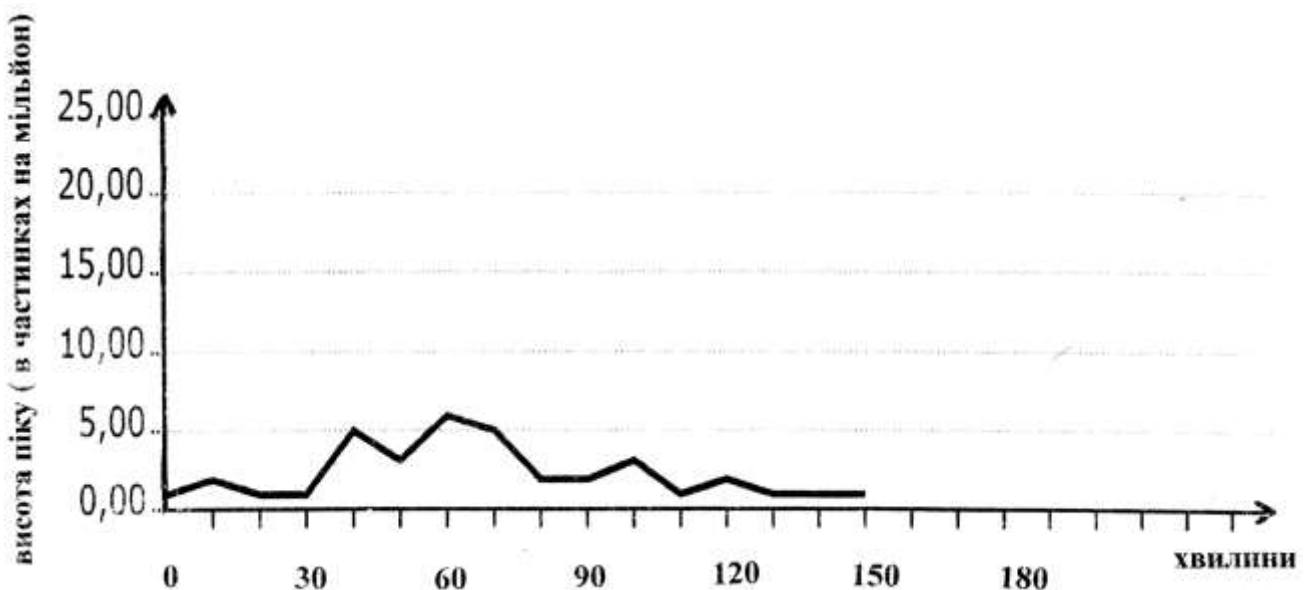


Рисунок 2.1. Результат дихального водневого тесту з навантаженням лактозою здорової дитини

Позитивний дихальний тест – це збільшення концентрації водню понад 20 ppm порівняно з базальним рівнем. Хибно негативний результат може бути при низькій кишковій колонізації, швидкому кишковому транзиті (після оперативних втручань). При збільшенні частки водню у діапазоні від 10 до 20 ppm результати тесту вважають «гранично позитивними». Має значення, на якій хвилині виникає підвищення показників. Збільшення рівня водню >10 ppm порівняно із базальним значенням протягом перших 30 хвилин вказує на лактозозалежний надлишковий бактеріальний ріст у тонкому кишечнику. [194,195]

При виконанні дихального водневого тесту з навантаженням лактозою використовували харчову лактозу (3,34г), розчинену у 5 мл теплої води для дітей віком до 6 місяців, а старше 6 міс. – 6,68 г лактози, розчиненої у 10 мл теплої кип'яченої води. Концентрацію водню вимірювали до навантаження (базальний рівень) та через кожні 10 хвилин протягом трьох годин. Дана схема вимірювання дає можливість не втратити важливу інформацію щодо початку зростання показників кривої, точного часу їх максимального та мінімального зростання. Підвищення концентрації водню у видихуваному повітрі дитиною понад 20 ppm від порогового значення вказувало на позитивний дихальний тест. [196]

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили для оцінки стану печінки та підшлункової залози. Дослідження проводилось на апараті My Lab, Esaote S.p.A (Іспанія). Результати порівнювались з даними УЗД здорових дітей відповідної вікової категорії.

Фіброгастроуденоскопія з прицільної біопсією слизових оболонок ШКТ проводилась на апараті Olympus (SV-150).

Визначення фактора некрозу пухлин альфа та інтерлейкіна-5.

Вивчення рівня показників цитокінів (IL-5 і TNF- α) здійснювали на аналізаторі Stat Fax 303. Набір для визначення людського TNF- α є ферментозв'язаним імуносорбентним аналізом для кількісного визначення

людського TNF- α в супернатантах культури клітин, плазмі (етилендіамінтетрацетатної, гепаринової або цитратної), сироватці, цереброспінальній рідині, сечі, синовіальній рідині або інших рідинах тіла. Аналіз визначає як природній, так і рекомбінантний людський TNF- α . Аналіз використовує антитіло, властиве для людського TNF- α , нанесена 96-лунковий планшет. Стандарти, зразки і біотинілований анти-людський TNF- α капаються в лунки. TNF- α , присутній у зразку, захоплюється антитілом. Після вимивання незв'язаного біотинілизованого антитіла, капається в лунки стрептавідін, кон'югований пероксидазою хрому. Лунки промиваються знову. Після другого етапу промивки в лунки додається розчин субстрату, що веде до розвитку кольору, який пропорційний кількості пов'язаного TNF- α . Стоп-розчин змінює колір з синього на жовтий, інтенсивність кольору вимірюється при 450 нм.

Дослідження еозинофільного катіонного білка, загального IgE проводилось в лабораторії "Сінево" (ліцензія МОЗ України АГ №599651 від 26.12.11).

Морфологічне та імуногістохімічне дослідження слизової оболонки тонкого кишечника.

Для проведення морфологічного та імуногістохімічного дослідження слизової оболонки тонкого кишечника під час проведення ФЕГДС методом щіпка брали по 1 шматку СО ДПК. Біоптати фіксували в 10% розчині забуференого формаліну за Лілі, проводили заливку в парафін і за стандартної методикою готували гістологічні зрізи 4-5 x 1-6 мм.

Під час проведення морфологічного дослідження депарафінові зрізи окрашували гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за Ван - Гізом. Методика забарвлення гематоксиліном і еозином використовується для отримання даних про структуру органа, гарно візуалізує всі клітинні та деякі неклітинні структури. Методика забарвлення пікрофуксином за Ван - Гізом використовується для виявлення сполучної тканини.

Дані морфологічного дослідження були занесені в протоколи гістологічного дослідження СО ДПК, де відмічали рельєф СО, запальну

інфільтрацію, стромальні зміни, наявність кишкової регенерації, атрофії, гіпотрофії.

Для проведення імуногістохімічного дослідження готувалися зрізи товщиною 4-6 мм. Після нанесення зрізів на адгезивні предметні скельця їх забарвлювали непрямим спретавідин-пероксидазним методом.

Бактеріологічне дослідження калу проводилось класичним методом за вимогами наказу №4 МОЗ України від 01.05.1996 р. Для розуміння стану мікробіоценозу кишечника визначали кількість бактерій у фекаліях шляхом засіву серійних розведень на диференційно-діагностичні середовища. Для виділення мікроорганізмів використовували наступні селективні бактеріологічні середовища: кров'яний агар, жовтково-сольовий агар, середовища Сабурота-Ендо, тіогликолеве середовище, MRS, Блаурокка, кров'яно-телуритовий агар. Підраховували кількість мікроорганізмів кожного виду окремо. Ступінь дисбіозу визначали за наступною схемою:

I ступінь: зниження на 1-2 порядку кількості біфідобактерій та/або лактобактерій, а також повноцінних кишечних паличок до 80 % від загальної кількості. Інші показники відповідають фізіологічній нормі (еубіозу). Клінічних проявів дисбіозу в цій фазі немає.

II ступінь: підвищення кількості або одного представника умовно-патогенної мікрофлори до рівня $10^5 - 10^7$ КУО/г, або асоціації умовно-патогенної мікрофлори до рівня $10^4 - 10^5$ КУО/г.

III ступінь: значний дефіцит біфідобактерій та лактобактерій, численні збільшення асоціацій умовно-патогенної мікрофлори в кількості $10^6 - 10^7$ КУО/г та більше.

Генетичне дослідження. Поліморфізм гену LCT.

Поліморфізм 13910 T>C гену LCT виявляли у сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції у лабораторії "Сінево" (ліцензія МОЗ України АГ №599651 від 26.12.11).

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.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях:

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.
2. Характеристика цитокінового 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.
3. 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.

РОЗДІЛ 3

СТРУКТУРА ТА КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ДІАРЕЇ, ОБУМОВЛЕНОЇ ЛАКТАЗНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ

3.1 Етіологічна структура хронічної діареї за даними госпітальної статистики.

Аналіз госпітальної статистики за 5 років (з 2013 по 2018 рік) показав, що в структурі захворюваності Інфекційно-боксованого відділення для дітей молодшого віку ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» хронічні діареї становлять 12,5%. Всім хворим для встановлення діагнозу було проведено повне клініко-параклінічне обстеження. Хворобу Крона було діагностовано у 0,6% дітей на підставі наявності дефіциту маси тіла, хронічної діареї, больового абдомінального синдрому, анемії, підвищення ШОЕ, фекального кальпротектину та характерної ендоскопічної та морфологічної картини. У 2,6% хворих з проявами гемоколіту на підставі клініко-морфологічної картини діагностовано виразковий коліт. У 4% дітей хронічна діарея супроводжувалась підвищенням рівня хлоридів поту, зниженням показників еластази калу і на підставі генетичних досліджень було встановлено муковісцидоз. У 5,7% хворих з хронічною діареєю виявлені антитіла до тканинної трансглютамінази, на підставі генетичного та морфологічного дослідження встановлено целиакію. У 16,2% хворих з хронічною діареєю батьки відмічали зв'язок симптомів захворювання з прийомом їжі (молоко, пшениця), проведені провокаційні проби підтвердили діагноз алергічного ентероколіту.

За етіологічною структурою ХД у дітей раннього віку Інфекційно-боксованого відділення для дітей молодшого віку ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» відділення за 2013 – 2018 роки поділяються на хронічну діарею, що викликана синдромом мальабсорбції після

перенесеного гастроентериту (42,2%), хронічну діарею, обумовлену лактазною недостатністю (28,7%), на гастроінтестинальну харчову алергію (16,2%), целиакію (5,7%), виразковий коліт (2,6%), хворобу Крона (0,6%) (Рисунок 3.1).

Етіологічна структура хронічних діарей у дітей раннього віку Інфекційно-токсикологічного відділення для дітей молодшого віку ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» відділення за 2013 – 2018 роки представлено на рисунку 3.1.



Рисунок 3.1. Етіологічна структура хронічних діарей у дітей раннього віку за 2013-2018 роки.

3.2. Клініко-параклінічна характеристика перебігу хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку.

Для виконання поставлених задач під спостереженням знаходилось 115 дітей віком від 1,5 місяців до 3 років, 85 з них із хронічною діареєю неалергічного походження. Виходячі з мети дослідження, діти з хронічною

діареєю за результатами клініко-лабораторного обстеження та дихального водневого тесту були поділені на 3 групи.

I (основна група) – хворі з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю (n = 40), діти віком 1,5-6 місяців, що не хворіли на гострі кишкові та вірусні інфекції;

II (група порівняння) - хворі з хронічною діареєю, обумовленою синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентерита (n = 45);

III (група контролю) здорові діти відповідного віку та статі (n = 30).

До першої групи ввійшло 40 дітей із хронічною діареєю, що викликана лактазною недостатністю, серед яких 57,5% хлопчиків (n = 23) та 42,5% дівчаток (n = 17). Середній вік дітей складав – 9 (4 – 12,5) місяців.

Другу групу складали діти з хронічною діареєю, що викликана СМПГЕ (n = 45): хлопчиків 42,2% (n = 19) та 57,8% дівчаток (n = 26). Середній вік дітей II групи – 14 (5– 18) місяців.

Контрольну групу складали 30 практично здорових дітей: 50% хлопчиків (n = 15) та 50% дівчаток (n = 15). Середній вік дітей, що входили до III групи – 16 (5 – 23) місяців.

Характеристику дітей досліджуваних груп представлено у таблиці 3.2.1.

Таблиця 3.2.1.

Характеристика дітей досліджуваних груп за віком та статтю, абс.ч.(%)

Показник	I група (n = 40)		II група (n = 45)		III група (n = 30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Вік</i>						
1,5-12 міс	26	65	19	42,2	24	80
12-36 міс	14	35	26	57,8	6	20
<i>Стать</i>						
Хлопчики	23	57,5	22	48,8	15	50
Дівчатка	17	42,5	23	51,2	15	50

Дані наведеної таблиці свідчать, що за віком у I групі переважали діти до 12 місяців – 65% (n = 26), у II групі переважно діти від 1 до 3 років – 57,8% (n = 26), контрольну групу складали діти переважно до 1 року - 80% (n = 24).

При аналізі статевого розподілу досліджувані групи вірогідно не відрізнялись. Так у I групі переважали хлопчики – 57,5% (n = 23), а у II групі переважали дівчатка - 51,2% (n = 23) (p > 0,05). У контрольній групі – 50 % (n = 15) хлопчиків та 50% дівчаток (n = 15).

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. Особливості анамнезу у дітей з хронічними діареями та в групі контролю представлено в таблиці 3.2.2.

Як видно з наведеної таблиці у дітей з хронічним діарейним синдромом частіше зареєстровано обтяжений акушерський анамнез - медичні аборти, викидні, так в II - 48,8% (n = 22), в I - 37,5% (n = 15), а в групі контролю – 10% (n = 3) (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). У 31,1% (n = 14) матерів дітей, що входили до II групи, та у 17,5% (n = 7) дітей з I групи в анамнезі відмічались запальні гінекологічні захворювання, аномалії розвитку кісток таза, що, безумовно, обтяжувало перебіг вагітності та пологів (p > 0,05). Під час вагітності та пологів ускладнення зареєстровано у 77,8% (n = 35) матерів дітей з II групи, та у 32,5% (n = 13), 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).

Серед екстрагенітальної патології матері зі сторони ШКТ найчастіше зустрічалися хронічні коліти, панкреатити, гастродуоденіти, холецистити та вірогідно частіше були зареєстровані у матерів дітей, що мали хронічний діарейний синдром. Так в I групі - 47,5% (n = 19), в II - 48,9% (n = 22) (відповідно I та II група $\chi^2 = 0,02$; p = 0,8; II та III групи $\chi^2 = 12,25$; p = 0,001; I та III групи $\chi^2 = 11,19$; p = 0,001).

Таблиця 3.2. 2.

Особливості антенатального та інтранатального анамнезу у дітей з груп дослідження, абс.ч.(%)

Показник	Групи дослідження		
	I група (n = 40)	II група (n = 45)	III група (n = 30)
Обтяжений акушерський анамнез	15 (37,5%) ^{***}	22 (48,8%) ^{**}	3 (10%)
Патологічний перебіг пологів	13 (32,5%) ^{*,***}	35 (77,8%) ^{**}	1 (3,3%)
Ускладнення під час вагітності	17 (42,5%) ^{*,***}	39 (86,7%) ^{**}	3 (10%)
Екстрагенітальна патологія:			
а) органів травлення	19 (47,5%) ^{***}	22 (48,9%) ^{**}	3 (10%)
б) серцево-судинна	3 (7,5%)	2 (4,4%)	2 (6,6%)
в) хронічний пієлонефрит	4 (10,0%)	1 (1,7%)	1 (3,3%)
Гінекологічні захворювання	7 (17,5%)	14 (31,1%) ^{**}	4 (13,3%)
Реакції на молочні продукти по лінії обох батьків, в тому числі:	21 (52,5%) [*]	4 (8,8%)	1 (3,3%)
а) по лінії матері	17 (42,5%) [*]	2 (4,4%)	-
б) по лінії батька	12 (30,0%) ^{*,***}	2 (4,4%)	1 (3,3%)
Примітка	* - p < 0,05 – порівняння між I і II групами ** - p < 0,05 – порівняння між II і III групами *** - p < 0,05 – порівняння між I і III групами		

При поглибленому зборі анамнезу, було встановлено, що батьки дітей, що мали лактазну недостатність (перша група) вірогідно частіше мали реакції на споживання молочних продуктів 52,5% (n = 21), ніж батьки дітей з другої групи (лише 8,8% (n = 4) ($\chi^2 = 19,40$; p = 0,001).

Загальновідомо, що фактори ризику визначають реактивний стан дитини, чим більше факторів ризику припадає на одну дитину, тим більша вірогідність розвитку захворювання.

За результатами проведеного аналізу виділено основні анамнестичні фактори ризику, які мають суттєвий зв'язок з розвитком хронічного діарейного синдрому у дітей раннього віку. Результати аналізу факторів ризику для I групи представлено в таблиці 3.2.3.

Таблиця 3.2. 3.

Анамнестичні фактори ризику розвитку хронічної діареї у дітей з лактазною недостатністю

Фактор	OR	S 95% CI (min-max)	RR	S 95% CI (min-max)	Se	Sp
Обтяжений акушерський анамнез	5,4	1,19	3,75	11,7	0,83	0,51
Патологічний перебіг пологів	13,9	1,34	9,75	79,48	0,92	0,51
Ускладнення під час вагітності	6,65	1,37	4,25	13,18	0,85	13,18
Екстрагенітальна патологія з боку органів травлення	8,14	1,54	4,75	14,58	0,86	0,56
Реакції на молочні продукти у батьків	21,43	1,79	12,75	90,5	0,94	0,55

Як видно з таблиці 3.2.3 реакція на молочні продукти у батьків підвищує ризик хронічного діарейного синдрому у дітей в 21 раз, патологічний перебіг вагітності майже в 14 разів, екстрегенітальна патологія з боку органів травлення – у 8 разів.

Основні анамнестичні фактори ризику, що вірогідно пов'язані з розвитком хронічного діарейного синдрому у дітей після перенесеного гастроентериту представлено в таблиці 3.2.4.

Таблиця 3.2. 4.

Анамнестичні фактори ризику розвитку хронічної діареї, обумовленої синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентериту

Фактор	OR	S 95% CI (min-max)	RR	S 95% CI (min-max)	Se	Sp
Обтяжений акушерський анамнез	8,6	1,6	4,88	14,8	0,88	0,54
Патологічний перебіг пологів	101,5	3,37	23,3	161,2	0,97	0,74
Ускладнення під час вагітності	58,5	2,94	8,66	25,51	0,92	0,81
Екстрагенітальна патологія з боку органів травлення	8,6	1,6	4,88	14,89	0,88	0,54
Гінекологічні захворювання	2,3	0,88	2,9	6,41	0,77	0,45

Дані в таблиці 3.2.4 з досить високою специфічністю та чутливістю свідчать, що обтяжений акушерський та гінекологічний анамнез є фактором ризику розвитку хронічного діарейного синдрому.

Виявлення сукупності декількох із перелічених ознак можуть свідчити про ризик розвитку хронічного діарейного синдрому у дітей раннього віку з різними етіологічними чинниками.

Усі діти з груп дослідження народилися здоровими доношеними від першої або другої вагітності, з оцінкою по шкалі Апгар 8–10 балів та були своєчасно виписані із пологового стаціонару. Середні показники по масі та довжину тіла при народженні надано в таблиці 3.2.5

Таблиця 3.2.5.

Характеристика антропометричних даних дітей у досліджуваних групах при народженні, (M ± m, %)

Показник	I група (n = 40)	II група (n = 45)	III група (n = 30)
Маса тіла, г	2882,0 ± 7,8	2962,0 ± 8,7	3240,0 ± 9,3
Довжина тіла, см	49,9 ± 1,9	50,0 ± 1,3	52,0 ± 1,8

Як видно з даних представлених в таблиці досліджувані групи за показниками маси та довжини тіла при народженні вірогідно не відрізнялись ($p > 0,05$).

При подальшому вивченні анамнестичних даних встановлено, що більшість дітей своєчасно прикладені до грудей матері. На природному вигодовуванні до 6 місяців знаходилось 41,7% дітей (n = 48), а 58,3% дітей (n = 67), у зв'язку з гіпогалактією чи агалактією годувалися адаптованими молочними сумішами із своєчасним введенням прикорму відповідно до віку.

Для оцінки фізичного розвитку дітей з груп спостереження ми провели співставлення даних про розподілення маси та довжини тіла (маса тіла (кг) / довжини (см) та маса тіла (кг) / вік (міс) зі стандартними темпами, які представлені в таблицях “Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 20.03.2008 р. №149”. (197) Згідно відповідним графікам визначали стандартні відхилення від нормативних показників (-1, -2 і т.д. SD або +1, +2 і т.д. SD). Оцінка отриманих даних проводилась по таблицям згідно рекомендацій

«Наказу Міністерства охорони здоров'я України .Від 20.03.2008 р. №149 «Нормофізичний розвиток дітей визначали при «0 SD»; дитина відносилася до дітей зі зниженою масою чи довжиною тіла при «-2 SD», до категорії зі збільшеною масою чи довжиною тіла – при «+2 SD».

Показники фізичного розвитку дітей з хронічною діареєю та в групі контролю наведені в таблиці 3.2.6.

Таблиця 3.2.6.

**Оцінка показників фізичного розвитку дітей з груп спостереження,
абс.ч.(%)**

Показник	Сигмальні відхилення	Значення показника в досліджуваних групах		
		I-група (n = 40)	II-група (n = 45)	Контрольна група (n = 30)
Співвідношення Маса (кг) / вік (міс)	0±1 SD	5 (12,5) *	17 (37,8) ***	14 (46,6)
	-2 SD	9 (22,5) *, **	26 (57,8) ***	1 (3,3)
	+2 SD	2 (5,0) **	2 (4,4)	4 (13,3)
Співвідношення Маса (кг) / довжина (см)	0±1 SD	8 (20,0) **	15 (33,3) ***	26 (86,7)
	-2 SD	5 (12,5) *	26 (57,8) ***	1 (3,3)
	+2 SD	7 (17,5) *	1 (2,2)	3 (10)
Примітка * - $p < 0,05$ – порівняння між I і II групами ** - $p < 0,05$ – порівняння між I і III групами *** - $p < 0,05$ – порівняння між II і III групами				

Аналіз даних представлених в таблиці 3.2.6 свідчить, що у дітей I групи знижену масу тіла мають 22,5% (n = 9) дітей, а у II – 57,8% (n = 26), а в групі контролю лише – 3,3% (n = 1) ($p < 0,05$). Щодо співвідношення маси тіла до довжини, відставання -2 SD у I групі мали 12,5% (n = 5), у II групі – 57,8% (n = 26), а в групі контролю лише – 3,3% (n = 1) (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 $\chi^2 = 1,83$; $p > 0,01$). Це, на нашу думку, пов'язано із запальним процесом у кишечнику, що призводить до

мальдигестії та мальабсорбції необхідних нутрієнтів та токсико-ексикозом. Більшість дітей контрольної групи мають нормофізичний розвиток.

З метою визначення особливостей клінічного перебігу хронічної діареї, було проведено аналіз частоти основних клінічних симптомів у обстежених дітей (таблиця. 3.2.7). Представлені у таблиці дані свідчать, що клінічна симптоматика гастроінтестинальних порушень у дітей була досить варіабельною, що обумовлено індивідуальними особливостями чутливості кишечника, відмінністю кишкового біоценозу, наявністю інфекційного процесу в кишечнику тощо.

Таблиця 3.2.7.

**Частота клінічних симптомів в анамнезі дітей з груп дослідження,
абс.ч.(%)**

Клінічний симптом	Досліджувані групи		
	I (n = 40)	II (n = 45)	III (n = 30)
Зригування	27 (67,5)*,***	12 (26,7)**	2 (6,7)
Кишкові кольки (немотивований плач)	33 (82,5)*,***	27 (60,0)**	3 (10,0)
Здуття живота, метеоризм	25 (62,5)*,***	11 (25,0)**	2 (6,7)
Біль у животі	33 (82,5)*,***	16 (36,0)**	1 (3,0)
Порушення апетиту	2 (5,0)	10 (22,0)	-
Характер випорожнень за Бристольською шкалою:			
а) Тип 6 - кашкоподібний	2 (5,0)	10 (22,0)	3 (10,0)
б) Тип 1 - фрагментований	5 (12,5)	6 (13,3)	-
г) Тип 7 - рідкий, майже без калових мас	21 (52,5)	21 (46,7)	-

Патологічні домішки у випорожненнях:			
а) слиз	19 (47,5)	26 (58,3) *	-
б) прожилки крові	8 (20,0)	6 (13,3)	-
Висип на шкірі	6 (15,0)	7 (15,5)	-
Інтоксикаційний синдром	14 (35,0) *	43 (95,5)	-
Примітка * - $p < 0,05$ – порівняння між I і II групами ** - $p < 0,05$ – порівняння між I і III групами *** - $p < 0,05$ – порівняння між II і III групами			

Зригування та блювота були, як ознаками інтоксикаційного, так і диспепсичного синдрому. Так при аналізі отриманих даних встановлено, що зригування вірогідно частіше спостерігались у дітей I групи – 67,5% ($n = 27$), у II - 30,0% ($n = 12$), 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, та становила – 82,5% ($n = 33$), у групі дітей з СМПГЕ - 60,0% ($n = 27$), а в контрольній групі у 3 дітей (10,0%) (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. Як відомо, при відсутності або зменшенні активності ферменту лактази, неферментована лактоза при попаданні в нижні відділи кишечника сприяє росту бродильної флори, зменшенню рН калу, накопиченню газів та стимулює моторику (111). Вочевидь, що зригування, кишкові кольки і метеоризм, як і

больовий абдомінальний синдром, були найбільш характерними для дітей першого року життя за вказаних вище причин.

Біль у животі також вірогідно частіше спостерігалась у пацієнтів з I групи – 82,5% (n = 33), ніж у II – 36,0% (n = 16) та III – 3,0% (n = 1) (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 та інтоксикаційний синдром частіше спостерігались у дітей II групи. Так порушення апетиту спостерігалось у 22% (n = 10) дітей з II групи та у 5% (n = 2) дітей з лактазою недостатністю ($\chi^2 = 5,18$; p = 0,02). Інтоксикаційний синдром було виявлено майже у всіх хворих дітей з синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентериту – 95,5% (n = 43) та у третини дітей з хронічною діареєю, викликаною лактазою недостатністю – 35,0% (n = 14) ($\chi^2 = 35,15$; p < 0,01).

Вираженість діарейного синдрому у дітей з лактазою 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 лактазою недостатністю характер випорожнень був рідким – 52,5% (n = 21), з великою кількістю води, пінистим, з бродильним кислим запахом. У 30,0% (n = 12) дітей кал був водянистим, що легко всмоктувався у підгузник, майже без калових мас. У 12,5 % (n = 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% (n = 21), водянистого калу в 18,3 % (n = 8), фрагментованого у 13,3% дітей (n = 6) та вірогідно не відрізнялась від I групи дослідження. Встановлено, що в II групі вірогідно частіше зареєстровано кашкоподібний стілець (тип б) – 22% (n = 10), 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 спостерігали у дітей II групи – 58,3% (n = 26), а в I - 47,5 (n = 19) (p> 0,05). Прожилки крові в стільці реєструвались частіше у дітей з лактазною недостатністю - 20,0% (n =8).

Комплексне обстеження дітей з ХД включало проведення загальноклінічних аналізів - загальний аналіз крові та сечі, обстеження калу на яйця гельмінтів та найпростіших, копроцитограму, визначення біохімічних показників крові, білкового та електролітного спектру венозної крові, бактеріологічне дослідження калу на патогенну та умовно-патогенну мікробіоту, інструментальні методи дослідження - ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. За показаннями – ендоскопічне дослідження з морфологічним обстеженням біоптатів слизової оболонки ШКТ.

Результати загального аналізу крові у досліджуваних групах дітей представлено в таблиці 3.2.8. Аналіз результатів дослідження крові показав, що у дітей II групи виявлені зміни з боку червоної крові у вигляді гіпохромної анемії. Даний вид анемії в першу чергу обумовлений недостатнім засвоєнням заліза, що виникає при ураженні ворсинок тонкої кишки, яке характерно зтяжним гастроентеритам [198]. Як відомо, залізо бере участь у синтезі гему і гемоглобіну, тому при його недостатності зменшується насичення еритроцитів гемоглобіном, що порушує їх здатність до транспортування кисню та призводить до хронічних гіпоксичних станів [198]

З метою дослідження функціонального стану органів ШКТ проводили вивчення хімічних, фізичних, мікроскопічних властивостей фекалій дітей в досліджуваних групах. Копроцитограма дозволила оцінити перетравлюючу здатність та ферментативну активність кишечника, шлунка, підшлункової залози; евакуаторну функцію кишечника та шлунка; запальний процес в кишечнику, стан мікробіоти кишечника; наявність глистної чи паразитарної інвазії.

Таблиця 3.2.8.

Результати клінічного аналізу крові обстежених дітей, $M \pm m$

Показник	Досліджувані групи		
	I група (n = 40)	II група (n = 45)	Контрольна група (n=30)
Тромбоцити, Г/л	232,1±38,71	239,0±35,17	235,1±20,74
Гемоглобін, г/л	110,19±5,3	90,09±11,1*	125,25±11,16
Еритроцити, Т/л	3,6±0,34	3,2±0,44*	4,05±0,31
Колірний показник	0,92±0,01	0,83±0,05*	0,95±0,05
Лейкоцити, Г/л	7,95±1,17	8,75±1,18	7,50±2,24
Паличкоядерні	%	3,4±1,23	4,0±0,71
	Г/л	0,38±0,04	0,45±0,05
Сегментоядерні	%	41,2±1,41	43,7±1,53
	Г/л	2,05±0,4	2,81±0,3
Еозинофіли	%	3,42±0,80	4,2±0,71
	Г/л	0,27±0,05	0,36±0,07
Лімфоцити	%	49,1±3,25	45,6±2,86
	Г/л	3,90±0,21	3,99±0,37
Базофіли	%	0,21±0,03	0,10±0,02
	Г/л	0,07±0,003	0,06±0,002
Моноцити	%	3,91±1,01	4,11±1,00
	Г/л	0,31±0,05	0,35±0,07
ШОЕ, мм/год		7,80±1,32	10,3±2,81
Примітка * - $p < 0,05$ – порівняно з контрольною групою			

Копрологічне дослідження було проведено всім дітям з груп дослідження, та представлено у таблиці 3.2.9.

Таблиця 3.2.9.

Дані копрологічного дослідження дітей з груп дослідження, абс., %

Показники	I група (n = 40)	II група (n = 45)	III група (n = 30)
рН калу			
- нейтральна		10(22,2) ***	27 (90,0)
- кисла	40 (100,0)*	24 (53,3) ***	1 (3,3)
- лужна		26 (57,8) ***	2 (6,7)
Рештки білкової частки хімуса			
- креаторея	6 (15,0) *	27 (60,0) ***	2 (6,7)
- сполучна тканина	4 (10,0)	17 (37,8) ***	1 (3,3)
Рештки вуглеводної частки хімуса			
- амілорея	15 (37,5) **	31 (68,9) ***	2 (6,7)
- рослинна	8 (20,0)	27 (60,0) ***	3 (10,0)
Рештки жирів			
-мила	4 (10,0)	33 (73,3) ***	2 (6,7)
- жирні кислоти	5 (12,5)	22 (48,9) ***	2 (6,7)
-нейтральний жир	12 (30,0)	27 (60,0) ***	2 (6,7%)
Слиз	19 (47,5) **	35 (77,8) ***	2 (6,7)
Злуцений кишковий епітелій	9 (22,5)	16 (35,5)	3 (10,0)
Лейкоцити	11 (27,5)	17 (37,8) ***	1 (3,3)
Еритроцити	8 (20,0)	6 (13,3)	—
Неперетравлена їжа	9 (22,5)	27 (60) ***	2 (6,7)
Примітка	* - p <0,05 – порівняння між I і II групами ** - p <0,05 – порівняння між I і III групами *** - p < 0,05 – порівняння між II і III групами		

При аналізі даних копрологічного дослідження у дітей I та II групи виявили значні зміни показників: зміни рН калу в бік кислого у 100% (n = 40) дітей I групи та кислого 40% (n = 24) чи лужного у 43,4% (n = 26) у дітей II групи (p < 0,05). Неперетравлені рештки білкової, вуглеводної частини хімуса та жирів вірогідно частіше реєструвались у дітей з хронічною діареєю 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 та еритроцити, як маркери запального процесу у кишечнику, вірогідно частіше реєструвались у дітей з хронічною діареєю, викликаною СМПГЕ (p < 0,05).

Всі ці зміни в більшій мірі реєструються у дітей з хронічною діареєю, що обумовлена СМПГЕ та вказують на дискінетичні порушення та значну ферментативну недостатність при тривалому запальному процесі в кишечнику.

Еритроцити в калі спостерігались в 20% (n = 8) дітей I групи та у 13,3% (n = 6) дітей II групи, що дало підставу проводити ендоскопічне дослідження ШКТ.

Вивчення мікробіоценозу кишечника у дітей з хронічним діарейним синдромом включало визначення видового та кількісного спектру мікробіоти: захисної (*Bifidobacteria*, *Lactobacteria*, повноцінна *Escherichia*) та залишкової, представленої умовно-патогенними бактеріями.

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). Однак достовірно більш глибокі зміни в кількісному та якісному складі мікробіоти товстого кишечника виявлялись у дітей II групи. У дітей обох груп відмічається зниження представників нормальної мікрофлори. Так у дітей I групи зниження *Bacter.bifidum* реєструється у 47,0% дітей, *Lactobacillus sp.* в 47,5%, *E.coli* в 37,5% дітей, а у

дітей II групи зниження *Bacter.bifidum* відмічалось у 91,7% дітей, *Lactobacillus sp.* у 96,7% дітей, *E.coli* у 78,3% дітей.

Відомо, що саме *Bacteroides spp.* відіграють важливу роль у процесах травлення, а також забезпечують толерантність до харчових агентів. [199] В свою чергу зниження кількості бактерій роду *Lactobacillus* призводить до зсуву рН середовища товстого кишечника у лужний бік, що сприяє надмірному розмноженню патогенної та умовно-патогенної мікробіоти кишечника. [200]

Відомо, що на фоні відсутності або дефіциту нормальної мікробіоти, реєструється активна контамінація слизової оболонки товстої кишки умовно-патогенними бактеріями, що набувають при цьому ряд патогенних властивостей, вироблюючи ентеротоксини, веротоксини, гемолізینی, цитотоксичні некротизуючі фактори. Крім того, ентеропатогенні штами *E.coli* можуть обмінюватись генетичним матеріалом з іншими умовно-патогенними та патогенними мікроорганізмами, що можуть змінювати властивості як самих ешеріхій, так і тих мікроорганізмів, з якими вони контактували. [201]

У II групі дітей тенденція до дисбіотичних порушень була більше вираженою і мала відмінності порівняно з I групою дослідження. А саме: виділення збільшеної кількості умовно-патогенних *Staph.aureus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, грибів роду *Candida*, гемолізуючої кишкової палички та наявністю *Streptoc.pyogenes* та *Pseudomonas*.

Серед умовно-патогенних мікроорганізмів у дітей першої групи переважно виділялись *Candida albicans* у 52,5% дітей, *Staph. aureus* у 32,5%, *Proteus* у 17,5% дітей, *Enterobacter* у 18,5% дітей, *Streptoc.faecalis* у 12,5% дітей, *E.coli haemolyt* у 12% дітей.

У дітей II групи виділялись наступні збудники: *Candida* у 68,3% дітей, *Staph.aureus* у 45% дітей, *E.coli haemolyt.* - 43,3%, *Proteus* - 41,7% дітей, *Enterobacter* 28,3% дітей, *Streptoc. faecalis* - 68,3% дітей, *Klebsiella* - у 63,3% дітей, *Streptoc.pyogenes* 51,6% дітей та *Pseudomonas* 10% дітей, що було вірогідно вище у порівнянні з I групою ($p < 0,05$).

Згідно «Уніфікованої робочої класифікації порушень біоценозу кишечника у дітей раннього віку» за И.Б. Куваєвої та К.С. Ладодо (1991) ми виокремили наступні зміни мікробіоценозу у дітей у досліджуваних групах (таблиця 3.2.10).

Таблиця 3.2.10.

Характеристика порушень біоценозу товстого кишечника у дітей раннього віку з груп дослідження, абс., %

Ступінь порушення мікробіоценозу кишечника	I група (n = 40)	II група (n = 45)	III група (n = 30)
I	11 (27,5) *	2 (4,4)	3 (10,0)
II	19 (47,5) *	7 (15,5)	1 (3,3)
III	8 (20,0)	27 (60,0) *	-
IV	2 (5,0)	9 (20,0)	-
Примітка * - $p < 0,05$ – порівняння між I і II групами			

Дані таблиці 3.2.10 свідчать про те, що діти I групи у переважній кількості мали порушення біоценозу товстого кишечника I - II ступеня, а діти II групи – III - IV ($p < 0,05$).

Отже, якісний склад кишкової мікробіоти дітей з хронічною діареєю представлений значним поліморфізмом бактерій. Слід зауважити, що у дітей II групи, на відміну від дітей I групи було відмічено зростання частоти виділення представників умовно-патогенної мікробіоти, а також її асоціацій. Також саме у дітей II групи виділялись агресивні види мікробіоти, такі як *Streptoc.pyogenes* та *Pseudomonas*.

Отримані дані свідчать про достовірне зниження кількості нормальної мікрофлори у дітей другої групи та статистично достовірне збільшення умовно-патогенної мікробіоти та її асоціацій у цій групі.

Таким чином, результати проведених досліджень мікробіоценозу кишечника у дітей з хронічною діареєю, свідчать про більш глибокі та стійкі дисбіотичні порушення у обстежених дітей з II групи, що проявляються різким

зниженням кількісного складу індогенної мікрофлори та зростанням рівня УПБ в загальному мікробіоценозі кишечника. Отримані дані дають можливість віднести порушення мікробного пейзажу кишечника у дітей I групи до 2-3 ступеня кишкового дисбактеріозу, а у дітей II групи до 3-4 ступеня кишкового дисбіозу. Отже, при асоційованому дисбіозі з різким зниженням нормальної мікрофлори накопичуються бактерії, які виділяють ентеротоксини, цитотоксини, різні токсичні метаболіти, порушують захисні бар'єри організму, що і призводить до розвитку хронізації діарейного синдрому.

Затяжні запальні процеси в кишечнику, як правило, поєднуються з іншими порушеннями з боку органів ШКТ. Виділяється серед них порушення моторної функції сфінктерного апарату різних відділів ШКТ.

Всім дітям, що знаходились під нашим спостереженням проводилось ультразвукове дослідження гепатобіліарнопанкреатодуоденальної зони. Зокрема, при проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) у 62,5% дітей з I групи та 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, дуодено-гастральний та/або гастроєзофагельний рефлюкс, здуття і підвищена пневмотизація кишечника тощо). Встановлено також, що 10% дітей 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).

Наявність запального процесу в кишечнику може призводити до порушення вивільнення клітинами дванадцятипалої кишки холецистокініну, який викликає скорочення жовчного міхура і послаблення сфінктера Одді. Скорочення жовчного міхура також залежить від стану нервово-м'язового апарату органа та нейрогуморальної регуляції його діяльності. [202]

Всі ці чинники викликають розвиток вторинної дискінезії жовчного міхура та сфінктерів жовчних шляхів у досліджуваних дітей.

Проведення рутинного ФЕГДС у даних групах пацієнтів є недоцільним як через недостатність необхідних отриманих клінічних даних, так і через складність проведення діагностичного втручання у пацієнтів даної вікової категорії.

Фіб्रोезофагогастроуденоскопію (ФЕГДС) проводили 8 дітям першої групи та 6 дітям другої групи в зв'язку з явищами гемоколіту, відмовою від їжі та рецидивуючим блюванням. За результатами дослідження було діагностовано у 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.

Крім того, затяжний перебіг діарейного синдрому супроводжувався порушенням функції інших органів травлення, розладнанням діяльності ЦНС, функціональними змінами серцево-судинної системи. Хронічний діарейний синдром призводить до порушення кишкового розщеплення та всмоктування харчових інгредієнтів, порушується білковий, ліпідний, вуглеводний і мінеральний обміни, настає порушення обміну речовин, утворюючи «замкнуте коло». Це обумовлює розвиток гіпотрофії, клінічних проявів рахіту та полі гіповітамінозу, анемії та алергодерматитів.

Нами також було проаналізовано частоту супутніх захворювань у дітей із груп дослідження. Частоту супутньої патології у дітей з хронічною діареєю представлено у таблиці 3.2.11.

При аналізі отриманих даних визначається висока частота супутніх захворювань у дітей обох груп. Діти у яких хронічна діарея пов'язана з СМПГЕ вірогідно частіше мали хронічні розлади харчування – гіпотрофію 57,7 % (n = 26). У дітей II групи також вірогідно частіше відмічаються ознаки полігіповітамінозу: сіро-блідий відтінок шкірних покривів, сухість, ламкість волосся та нігтів, хейліт, атрофію сосочків язика та інше.

Анемія 1-2 ступеня була зареєстрована у 62,2% (n=28) дітей із II групи (p < 0,05). У дітей I групи анемія легкого ступеня зареєстрована лише у 7,5%

(n=3). Отримані результати щодо поширеності анемії серед дітей раннього віку співпадають з даними літератури [203].

Таблиця 3.2.11.

Частота супутніх захворювань у дітей з груп спостереження, абс.ч.(%)

Нозологічна форма	Досліджувані групи дітей		
	I група (n = 40)	II група (n = 45)	III група (n = 30)
Гіпотрофія 1ст.	5 (12,5)	26 (57,7) *	-
Клінічні прояви рахіту	19 (47,5)	27 (60,0)	2 (6,6)
Анемія 1-2 ст.	3 (7,5)	28 (62,2) *	2 (6,6)
Дизбактеріоз кишечника I-II ступеня	30 (75,0) *	9 (20,0)	3 (10,0)
Дизбактеріоз кишечника III - IV ступеня	10 (25,0)	36 (80,0) *	-
Клінічні ознаки гіповітамінозу	3 (7,5)	21 (46,7) *	-
Алергічний дерматит	6 (15,0)	7 (15,5)	-
Гастроезофагальний рефлюкс, езофагіт	25 (62,5) *	10 (22,2)	-
Зміни з боку інших систем організму	4 (10,0)	8 (17,8)	1 (3,3)
Примітка * - $p < 0,05$ – порівняння між I і II групами			

Порішення кальцієво-фосфорного обміну у вигляді клінічних проявів рахіту було виявлено у 60% (n=27) дітей II групи та у 47,5% (n=19) дітей I групи. Висока частота виявлення рахіту по всіх групах спостереження, що може також вказувати на недостатню ефективність профілактики у дітей раннього віку, окрім порушення всмоктування вітаміну D.

Дані об'єктивного обстеження в клініці показали, що у 15% хворих обох груп з хронічною діареєю були виявлені ті чи інші ураження шкірних покривів у вигляді алергодерматитів. Часто це було пов'язано з вживанням мамою або дитиною значної кількості молочних продуктів, введенням прикорму. Власне ураження слизової ШКТ – це «прямі ворота» до потрапляння патогенів, в т.ч. харчових в організм дитини.

Таким чином, при проведенні лабораторно-інструментальних методів дослідження у дітей з хронічними діареями в обох групах дослідження було виявлено, що співвідношення маса (кг) / вік (міс) та маса (кг) / довжина (см) нижче 2 стандартного відхилення мали вірогідно частіше діти II групи. При детальному аналізі анамнезу було виділено наступні фактори ризику виникнення хронічної діареї у дітей раннього віку – патологічний перебіг вагітності, ускладнення під час пологів, екстрагенітальна патологія з боку органів травлення, гінекологічні захворювання у матері дитини та реакція на молочні продукти у батьків підвищує ризик хронічного діарейного синдрому. При оцінці клінічного перебігу хронічної діареї слід зауважити, що частіше зригування, кишкові кольки та метеоризм реєструвались у дітей з ХД, обумовленою лактазною недостатністю. В той час як у дітей з хронічною діареєю, обумовленою синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентериту вірогідно частіше реєструвався інтоксикаційний синдром, анемія I-II ступеню. При копрологічному дослідженні виявлено, що у дітей з ХД, обумовленою лактазною недостатністю у 100% випадків було зниження рН калу, а у дітей з хронічною діареєю, обумовленою СМПГЕ вірогідно частіше реєструвались неперетравлені рештки вуглеводної, білкової частини хімуса, а також лейкоцити та слиз ($p < 0,05$). При бактеріологічному дослідженні встановлено, що діти з ХД, обумовленою лактазною недостатністю частіше мали прояви дисбіозу товстого кишечника I-II ступеню, у вигляді зниження кількості лакто- та біфідобактерій, повноцінної кишкової палички, зниженням кислотоутворюючої активності цих бактерій, а також виділення умовно-патогенної мікробіоти в невеликій кількості. У дітей II групи з ХД,

обумовленою СМПГЕ виявлено більш глибокі та важкі зміни мікробіоценозу товстого кишечника – III-IV ступеня, що характеризувалось глибоким розбалансуванням кишкового мікробіоценозу та виділенням великої кількості умовно-патогенних мікроорганізмів та їх асоціацій.

При проведенні ультразвукового обстеження у 62,5% дітей з I групи та 22,2% дітей II групи виявлено ознаки порушення моторики верхніх відділів ШКТ, 10% дітей I групи та 17,8% дітей II групи мали прояви функціональних порушень біліарної системи. За результатами фіброезофагогастродуоденоскопії у 95,7% діагностовано патологічні порушення: езофагіт у 50,0%, рефлюкс-езофагіт у 32,6% дітей, гастродуоденіт в однієї дитини. У трьох пацієнтів діагностовано катаральну гастропатію, у двох – дуоденопатію. У дітей з ХД зареєстровано високий відсоток супутньої патології, так у дітей I групи вірогідно частіше зареєстровано рефлюкс-езофагіт, а у II групі – порушення нутрітивного статусу, клінічні прояви рахіту, полігіповітамінозу та анемії ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать, що ХД, обумовлена лактазною недостатністю вірогідно частіше зустрічається у дітей, які мали наступні фактори ризику: негативні реакції на молочні продукти зі сторони одного/обох батьків, екстрагенітальні патології з боку органів травлення та патологічний перебіг вагітності у матерів ($p < 0,05$). Клінічний перебіг характеризувався переважно диспепсичним синдромом - зригуванням, кишковими кольками, здуттям живота та больовим абдомінальним синдромом. При клініко-лабораторному обстеженні у дітей з ХД, обумовленою ЛН відмічалось зниження рН калу, прожилками крові в стулі у 20% дітей та порушенням мікробіоценозу товстого кишечника I-II ступеня ($p < 0,05$).

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях:

1. Шадрін О. Г. Недостатність травлення та шляхи його корекції у дітей раннього віку з харчовою непереносимістю / Шадрін О. Г., Марушко Т. Л., Радушінська Т. Ю. // Здоров'є ребенка. – 2016. – № 1 (69). – С. 55–62.
2. Харчова непереносимість у патогенезі функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку: підходи до діагностики та лікування / Шадрін О. Г., Марушко Т. Л., Радушінська Т. Ю., Марушко Р.В., Фисун В. М., Ковальчук А. А., Бондаренко Н. Ю. // Перинатологія и педиатрія. – 2016. – № 1. – С. 104–111.
3. Особливості перебігу та диференційної діагностики хронічної діареї у дітей раннього віку / Шадрін О. Г., Задорожна Т. Д., Березенко В. С., Басараба Н. М., Радушінська Т. Ю., Гайдучик Г. А., Арчакова Т. М., Місник В. П. // Перинатологія и педиатрія. – 2018. – №1(73). – С.105-110.

РОЗДІЛ 4

ДІАГНОСТИКА ЛАКТАЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ЗА ДАНИМИ ДИХАЛЬНОГО ВОДНЕВОГО ТЕСТУ

Дихальний водневий тест (ДВТ) – не інвазивний метод дослідження, що часто використовується в гастроентерології – через простоту у проведенні, дешевизну та високу точність. За допомогою цього метода можна ідентифікувати непереносимість лактози, надмірний бактеріальний ріст в тонкому кишечнику та оцінити час ороцекального транзиту.

У дітей раннього віку ДВТ отримав розповсюдженість тільки останнім часом, але, не зважаючи на простоту виконання, не вистачає узгодженості та стандартизації в інтерпритації результатів тесту у пацієнтів даної категорії.

У нормі бактерії переважно розташовані в товстому кишечнику та в дистальному відділі тонкого кишечника. При наявності мальабсорбції вуглеводів утворюється субстрат для сахаролітичної мікробіоти ободової кишки, в результаті чого утворюються коротколанцюгові жирні кислоти та гази (водень [H₂], метан [CH₄]). Оскільки сам організм людини не виробляє водень, збільшення його концентрації відбувається лише тоді, коли бактерії вступають в контакт з лактозою або в тонкому кишечнику при наявності надмірного бактеріального росту або в товстому кишечнику, розщеплюючись нормальною мікробіотою. [204-206] Обґрунтування дихального водневого тесту базується на тому, що частина газу, що виробляється в результаті бактеріальної ферментації кишечника, дифундує в кров та виводиться за допомогою перспірації, де його можна кількісно визначити методом хроматографії.

Залежно від ступеня синдрому мальабсорбції, має місце синдром надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці за умов колонізації її проксимальних відділів значною кількістю ендogenous симбіотичних бактерій (>10⁵/мл колонієутворюючих одиниць), які знаходяться лише в межах тонкої кишки.

Здорові діти з групи контролю при проведенні дихального водневого тесту з навантаженням лактозою мали негативні результати. КВВП у них не перевищувала 5 ppm (рисунок 4.1), клінічної симптоматики ЛН при проведенні тесту не спостерігалось.

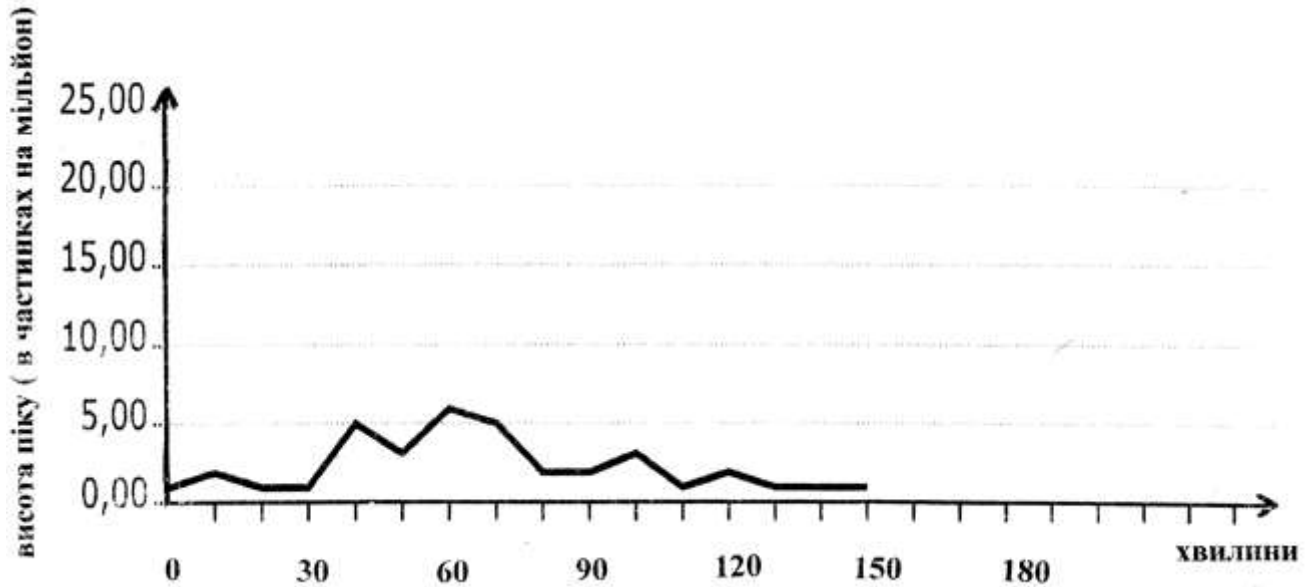


Рисунок 4.1 Висота піку (ppm) дихального водневого тесту з навантаженням лактозою у дитини з контрольної групи.

При проведенні дихального водневого тесту у дітей з хронічною діареєю (I та II групи дослідження) виявлено різне підвищення вмісту H_2 після навантаження лактозою.

Як видно з таблиці 4.2 у 34 дітей з I групи визначалось підвищення КВВП більше 20 ppm на 70 - 90 хвилині, що свідчить про мальабсорбцію лактози та у 6 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 (рисунок 4.2), 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 C/C-13910 гену лактази, що характерно для первинної лактазної недостатності.

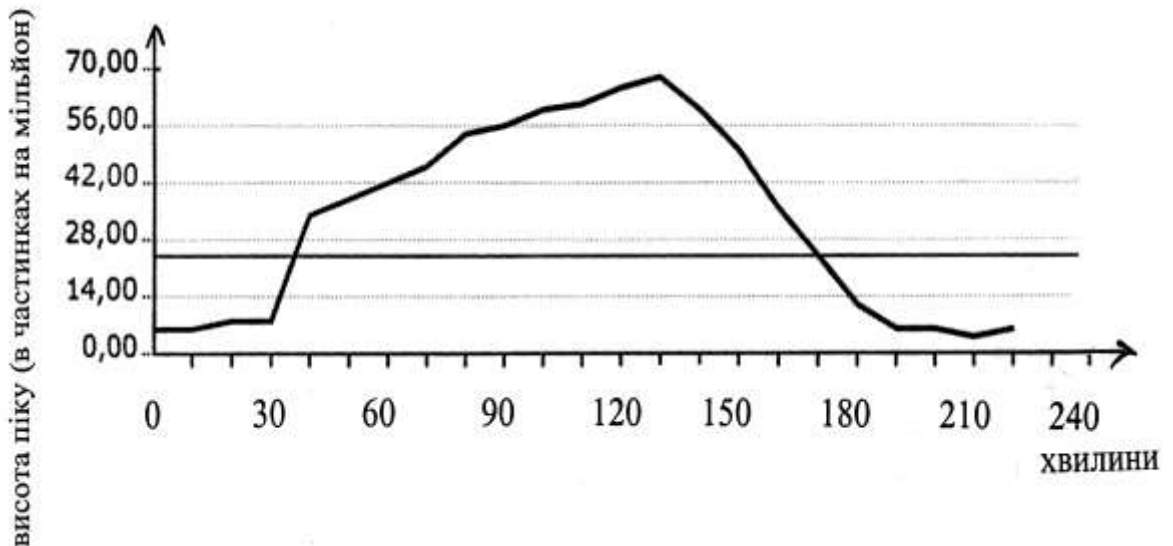


Рисунок 4.2 Висота піку дихального водневого тесту з навантаженням лактозою у дитини з лактазною недостатністю та ЛНБР в тонкому кишечнику.

При проведенні дихального водневого тесту у дітей II групи, тип кривої КВВП мав інший характер. У 24 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 5 дітей з II групи рівень КВВП не перевищував 5 ppm протягом всього часу проведення ДВТ. 16 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 (таблиця 4.2). З метою оцінки поліморфізму гену лактази 45 дітям II групи було проведено визначення поліморфізму алелю 13910 LCT- гену, що кодує синтез лактази. У 60% (n = 27) обстежених був встановлений С/Т-13910 поліморфізм LCT- гену, який за даними літератури відповідає за поступове згасання активності лактази по мірі взросління (207). Генотип Т/Т, що відповідає за лактазну персистенцію з віком, зустрічався у 11,1% (n = 5) дітей, С/С- поліморфізм гену лактази – у 13 (28,9%) дітей другої групи.

Зв'язку між поліморфізмом гену лактази та показниками дихального водневого тесту у дітей даної групи обстеження не встановлено.

У дослідженні Enko D. та співавторів (2014), проводилось вивчення впливу генетичного поліморфізму гену лактази на екскрецію водню при проведенні ДВТ з навантаженням лактозою. [208] В цьому дослідженні було виявлено, що поліморфізм С/С-13910 зустрічався в 19,4% ($n = 51$) пацієнтів з 263-х обстежених, в той час як підвищення водню в них було зафіксовано тільки у 7,2% ($n = 19$) осіб, і навпаки, у деяких пацієнтів з генотипом С/Т і Т/Т реєструвалися підвищені показники виділення водню з видихуванним повітрям. [208]

У 30 дітей третьої групи, що складають групу контролю показник КВВП становив <10 ppm протягом всього часу проведення ДВТ, що свідчить про відсутність мальабсорбції лактози та лактозозалежного надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику (рисунок 4.1).

В ході вивчення мікробіоценозу кишечника практично у всіх дітей I та II групи виявлено зниження представників облигатної мікробіоти товстого кишечника (*Bacter.bifidum*, *Lactobacillus* sp.) та збільшення виділення умовно-патогенних мікроорганізмів та їх асоціацій порівняно із групою контролю. Діти з II групи з ХД, обумовленою СМПГЕ мали тенденцію до більш виражених дисбіотичних порушень порівняно з дітьми I групи з ХД, обумовленою ЛН, а саме: виділення збільшеної кількості умовно-патогенних *Staph.aureus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, грибів роду *Candida*, гемолізуючої кишкової палички та наявністю *Streptoc.pyogenes* та *Pseudomonas*.

Більш детальний аналіз контамінації кишечника представниками нормальної та УПБ флори кількісний облік в Ig числа КУО в 1 г фекалій (таблиця 4.1). Це дозволяє визначити достовірність порівняльних показників за критерієм Ст'юдента.

Отримані дані свідчать про достовірне зниження кількості факультативної мікробіоти та збільшення умовно-патогенних мікроорганізмів та їх асоціацій у дітей II групи ($p < 0,05$).

Таблиця 4.1.

Кількісний склад просвітної мікробіоти товстого кишечника у дітей з хронічною діареєю, (% , lg КУО/г) (lgM±m)

Вид мікроорганізму	Досліджувані групи					
	I група (n = 40)		II група (n = 45)		III група (n = 30)	
	%	lg КУО/г	%	lg КУО/г	%	lg КУО/г
Bifidobacterium	98	6,93±0,27	92	5,03±0,29*	100	10,2±0,3
Lactobacillus spp.	91	6,72±0,14	94	5,31±0,29*	100	8,0±0,4
Klebsiella spp.	17	4,79±0,77	45*	7,63±0,37*	12	4,0±0,2
Proteus mirabilis	7	2,76±0,71	29	4,73±0,42*	-	-
St. aureus	22	4,76±0,24	39*	6,23±0,52*	8	3,0±0,4
Str. faecalis	74	4,51±0,26	82	7,23±0,39	68	6,1±0,3
E. coli (зі зміненими ферм. власт.)	15	5,79±0,38	32*	6,6±0,34*	8	4,5±0,4
Enterobacter cloac.	18	4,79±0,29	29*	6,13±0,34*	8	3,0±0,2
Candida albicans	27	4,34±0,32	67*	5,13±0,81	12	3,1±0,2
Примітка * - p < 0,05 – порівняння між I і III групами ** - p < 0,05 – порівняння між II і III групами						

Зв'язку між даними мікробіологічного дослідження та дихального водневого тесту виявлено не було.

Як видно з таблиці 4.3 найбільшу кількість дітей першої групи з ЛН становили пацієнти з КВВП від 20 до 30 ppm – 42,5% (n = 17) дитини та більше 40 ppm – 30% (n = 12) дітей. Рівень КВВП від 30 до 40 ppm мали 27,5% (n = 11) пацієнтів.

Таблиця 4.2.

Розподіл дітей з груп дослідження в залежності від даних дихального водневого тесту.

Показники водневого дихального тесту	I група (n = 40)	II група (n = 45)
Лактазна недостатність (КВВП ≥ 20 ppm до 70 - 90 хв)	34	-
Лактозозалежний надмірний бактеріальний ріст в тонкому кишечнику (КВВП $\geq 10 < 20$ ppm на 30-60 хвилині)	-	24
Лактозозалежний надмірний бактеріальний ріст в тонкому кишечнику та лактазна недостатність (КВВП $\geq 10 < 20$ ppm на 30-60 хвилині та КВВП ≥ 20 ppm на 70-90 хвилині)	6	16
КВВП < 10 ppm протягом всього часу проведення ВДТ	-	5

Таблиця 4.3.

Показники дихального водневого тесту у дітей першої групи з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю

Показники водневого дихального тесту	I група (n=40)
$\geq 20 < 30$ ppm	17(42,5%)
$\geq 30 < 40$ ppm	11 (27,5%)
≥ 40 ppm	12 (30%)

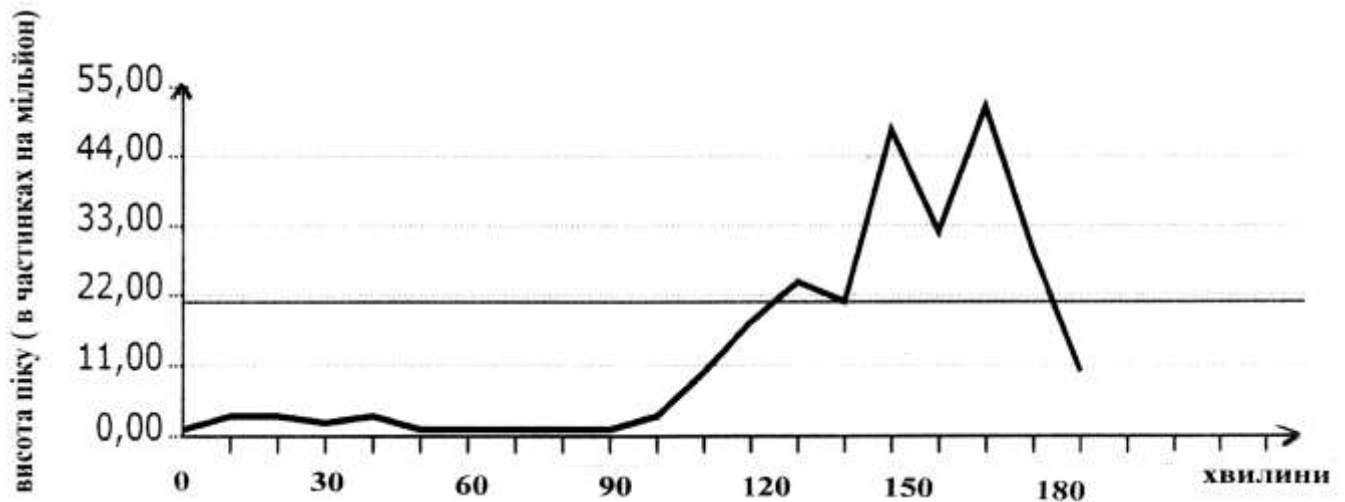


Рисунок 4.3 Висота піку дихального водневого тесту з навантаженням лактозою у дитини з лактазною недостатністю.

Отже, проведення тестування з навантаженням лактозою в залежності від показників кількості водню в повітрі, що видихається дає змогу виявити підвищену кількість нерозщепленої лактози в кишечнику. Крім цього, аналіз кривої тесту корисний в оцінці часу ороцекального транзиту – часу необхідного для перетину кривої концентрації водню відмітку у 10 ppm. Оцінюючи результати ДВТ у дітей з ЛН, були виявлені деякі закономірності зміни показників КВВП в залежності від часу.

З рисунка 4.4 видно, що найдовший час зростання КВВП до діагностичного значення було характерно для дітей з КВВП 20 - 29 ppm – перетин показника діагностичного значення відбувався в середньому на $116,7 \pm 1,6$ хвилині, тоді як серед дітей із КВВП 30-39 ppm – на $81,7 \pm 1,4$ хвилині, а серед дітей з КВВП більше 40 ppm – на $44,5 \pm 2,1$ хвилині ($p < 0,05$). Подібна тенденція до обернено пропорційного зв'язку між часом дослідження і КВВП була характерною також і для часу ороцекального транзиту. Час досягнення концентрації водню 10 ppm у групі дітей з КВВП 20-29 ppm в середньому становив $69,7 \pm 1,9$ хвилин, в зрівнянні з $45,7 \pm 1,3$ та $28,3 \pm 2,1$ хвилини у групах дітей з КВВП 30-39 ppm та більше 40 ppm відповідно ($p < 0,05$).

Отже, простежується скорочення часу ороцекального транзиту майже у двічі у дітей з високими значеннями КВВП.

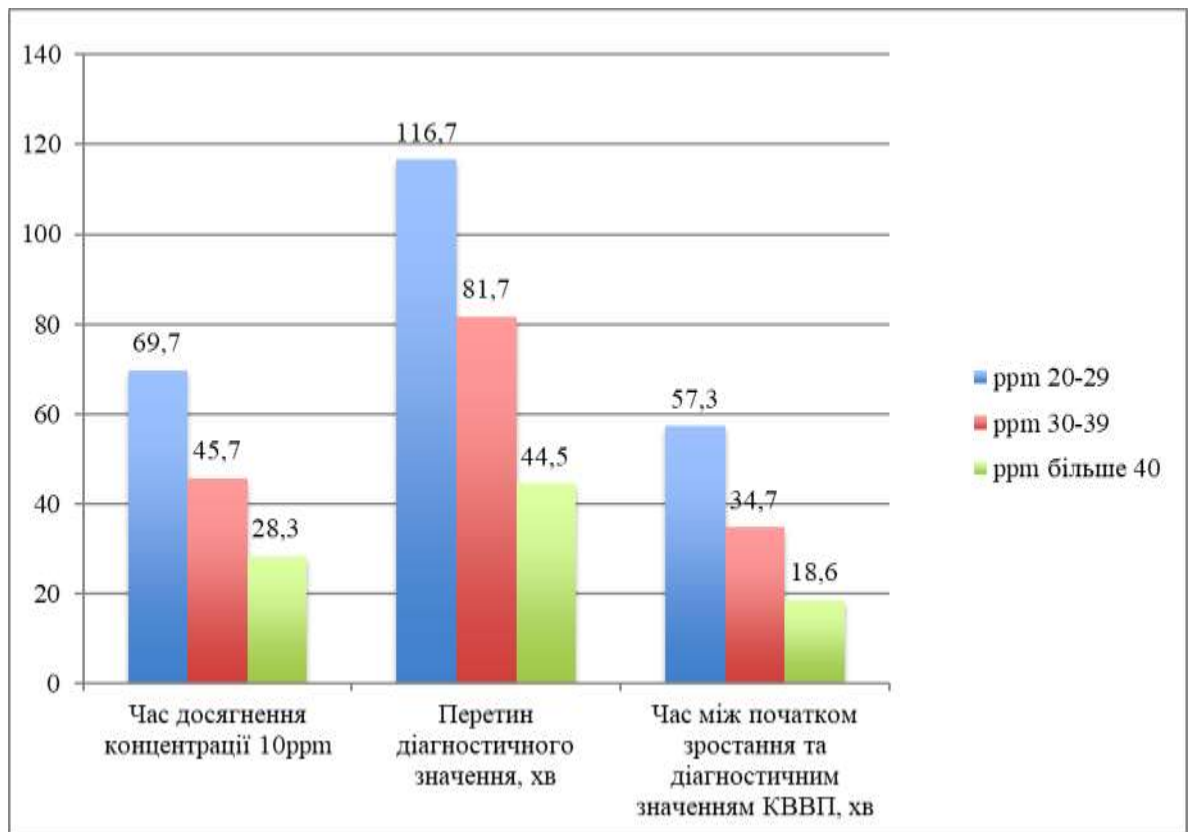


Рисунок 4.4 Концентрації водню в повітрі, що видихається в залежності від часу, розподілених по групах в залежності від максимальної концентрації водню.

Також нами було проаналізовано різницю часу у хвиликах між часом початку зростання КВВП та досягненням діагностичного значення 20 ppm. У дітей з найнижчим показником КВВП відзначалась тенденція до більшого хвилинного інтервалу між двома значимими точками кривої. Час між початком зростання КВВП та часом досягнення діагностичної концентрації водню у дітей з групи 20-29 ppm – $57,3 \pm 0,9$ хвилин, у дітей групи 30 – 39 ppm – $34,7 \pm 0,7$ хвилини, у дітей з максимальною КВВП більше 40 ppm – $18,6 \pm 1,2$ хвилини. Інтенсивність збільшення КВВП, вочевидь, залежить від кількості Н2-продукуючих бактерій в кишечнику та кількості неперетравленої лактози. Виходячи з цього можна думати, що швидкий ороцекальний транзит, зменшення інтервалу між початком зростання КВВП та часом досягнення 20 ppm, швидке досягнення КВВП діагностичного рівня 20 ppm, являються патогенетичними характеристиками перебігу ЛН.

Між симптомами, що виникають при проведенні ДВТ та показниками тесту як підтвердженням ЛН існує кореляційний зв'язок, до того ж виникнення вздуття живота після вживання лактози вважається діагностичним симптомом ЛН. (207)

Тому для підвищення точності проведення ДВТ, ми проводили моніторинг клінічної симптоматики ЛН, яка виникала після вживання розчину лактози під час проведення тесту.

Після оцінки клінічних симптомів в момент проведення ДВТ було встановлено часте виникнення таких симптомів, як кишкова коліка, метеоризм, рідкий стілець, загальний неспокій, що відображено в таблиці 4.4.

Наведені дані в таблиці 4.4 свідчать, що диспепсичний синдром, який проявлявся зригуванням найчастіше спостерігався у дітей з КВВП більше 40 ppm (у 41,7% (n = 5) дітей) і статистично достовірно частіше виникав у дітей цієї групи в процесі проходження ДВТ в порівнянні з 3 (17,6%) дітьми з КВВП $\geq 20 < 30$ ppm (p < 0,05). Блювання відмічалось у 3 (25,0%) дітей з КВВП більше 40 ppm, що статистично достовірно частіше, ніж у дітей КВВП $\geq 20 < 30$ ppm (1 (5,8%)) (p < 0,05). Симптоми зригування та блювання у дітей з КВВП $\geq 30 < 40$ ppm зустрічались у 3 (27,3%) та 1 (9,1%) дітей відповідно.

Загальний неспокій, рідкий стілець та наявність слизу у калі під час проведення ДВТ реєструвалися у 10 (83,3%) дітей з КВВП більше 40 ppm, у 7 (63,6%) та 10 (58,8%) дітей з підвищенням рівня водню $\geq 30 < 40$ ppm та $\geq 20 < 30$ ppm відповідно.

Метеоризм та кишкова коліка виникали у 11 (91, 7%) дітей з КВВП більше 40 ppm і тільки у 9 (53%) дітей зі збільшенням рівня водню $\geq 20 < 30$ ppm. При проведенні ДВТ з навантаженням лактозою симптоми ЛН виникали у переважної більшості дітей, при чому чим вищою реєструвалась концентрація водню, тим достовірно частіше зустрічались клінічні ознаки, що підтверджували діагноз ЛН .

Таблиця 4.4.

Частота клінічних симптомів у дітей з лактазною недостатністю під час проведення дихального водневого тесту (абс., %)

Клінічні симптоми	$\geq 20 < 30$ ppm (n = 17)	$\geq 30 < 40$ ppm (n = 11)	Більше 40 ppm (n = 12)
Загальний неспокій	10 (58,8)	7 (63,6)	10 (83,3)
Метеоризм	9 (53,0)	6 (54,5)	11 (91,7)
Кишкова коліка	9 (53,0)	6 (54,5)	11 (91,7)
Розріджений стілець	10 (58,8)	7 (63,6)	10 (83,3)
Блювання	1 (5,8)	1 (9,1)	3 (25,0)
Зригування	3 (17,6)	3 (27,3)	5 (41,7)
Наявність слизу в калі	10 (58,8)	7 (63,6)	10 (83,3)

Таким чином, по результатам проведеного дихального водневого тесту з навантаженням лактозою ЛН виявлена у 34 дітей першої групи, поєднання ЛН та ЛНБР в товстому кишечнику встановлено у 6 дітей першої групи та у 16 дітей другої групи, виключно ЛНБР у товстому кишечнику у 24 пацієнтів 2-ї групи. Для дітей з ЛН було характерно підвищення КВВП вище 20 ppm після 60-90 хвилини, яке реєструвалось в двох послідовних зборах повітря. Час орцекального транзиту залежав від ступеня вираженості лактазної недостатності, чим ЛН більш виражена, тим час швидший. У дітей з поєднанням ЛН та ЛНБР при проведенні ДВТ реєструвалась двугорба крива – перше підвищення КВВП 10-19 ppm на 30-60 хвилині і друге підвищення КВВП вище 20 ppm після 60-90 хвилини, що відмічалось в двох послідовних зборах повітря. У дітей 2-ї групи у яких відмічався тільки ЛНБР, підвищення КВВП було в межах 10-19 ppm на 30-60 хвилині з наступним зниженням нижче рівня 5 ppm.

Всім дітям було проведено генетичне дослідження поліморфізму гену лактази, але кореляційного зв'язку між даними ДВТ та генетичного дослідження встановлено не було. Також всім дітям було проведено

дослідження мікрофлори кишечника, що показало зниження облігатної мікрофлори та підвищення умовно-патогенної, однак кореляційно зв'язку з даними ДВТ не виявлено.

Отже, проведення дихального водневого тесту з навантаженням лактозою у дітей раннього віку з хронічною діареєю має високу інформативність і може використовуватись для скринінгових досліджень.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях:

1. Харчова непереносимість у патогенезі функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку: підходи до діагностики та лікування / Шадрін О. Г., Марушко Т. Л., Радушинська Т. Ю., Марушко Р.В., Фисун В. М., Ковальчук А. А., Бондаренко Н. Ю. // Перинатология и педиатрия. – 2016. – № 1. – С. 104–111.

2. Характеристика цитокінового 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., Радушинська Т. Ю. // Современная педиатрия. – 2017. – № 5 (85). – С. 117–120.

3. Особливості перебігу та диференційної діагностики хронічної діареї у дітей раннього віку / Шадрін О. Г., Задорожна Т. Д., Березенко В. С., Басараба Н. М., Радушинська Т. Ю., Гайдучик Г. А., Арчакова Т. М., Місник В. П. // Перинатология и педиатрия. – 2018. – №1(73). – С.105-110.

РОЗДІЛ 5.

ВИЗНАЧЕННЯ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ ДІАРЕЄЮ, ОБУМОВЛЕНОЮ ЛАКТАЗНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ.

Система імунітету має різні механізми саморегулювання – імуносупресію, імуностимуляцію та переключення форм імунної відповіді. Дослідження останніх років показали, що саме цитокіни опосередковують більшість імунорегуляторних ефектів. Стимуляція синтезу та секреції про- та протизапальних цитокінів, до яких відноситься ряд інтерлейкінів, зокрема ІЛ-5 та TNF- α є зеном ранньої запальної відповіді. І саме баланс інтерлейкінів раннього періоду визначає переважання клітинної чи гуморальної форми наступної специфічної імунної реакції. Імунні порушення, що виникають під впливом запального процесу в кишечнику сприяють модуляції цитокінового каскаду і дисрегуляції гуморального імунітету, призводять до становлення захворювання, хронізації та формування ускладнень. Про це, зокрема, свідчить поліморфність зрушень при лактазній недостатності, від диспептичних проявів до інтоксикаційного синдрому та виражених морфологічних змін. Таким чином, визначення цитокінового статусу у дітей з ЛН може в подальшому суттєво вплинути на розробку нових шляхів терапії даної патології.

У дітей з груп дослідження було проведено визначення сироваткових інтерлейкінів – найбільш вірогідних показників гуморальної складової міжклітинних взаємодій в імунній системі.

Результати досліджень, що представлені на рисунку 5.1 свідчать про підвищення концентрації TNF- α у дітей з груп дослідження порівняно з контрольною групою.

Фактор некрозу пухлини (ФНП; ФНП- α ; TNF- α) – біологічноактивний медіатор запалення у вигляді гомотримерного трансмембранного або розчинного білка. [209] Він експресується макрофагами, Т-клітинами, В-клітинами, НК-клітинами, тучними, ендотеліальними клітинами та нейронами.

Він швидко виділяється після травми, інфікування, під впливом бактеріальних ліпополісахаридів та IL-1 β . [209-211]

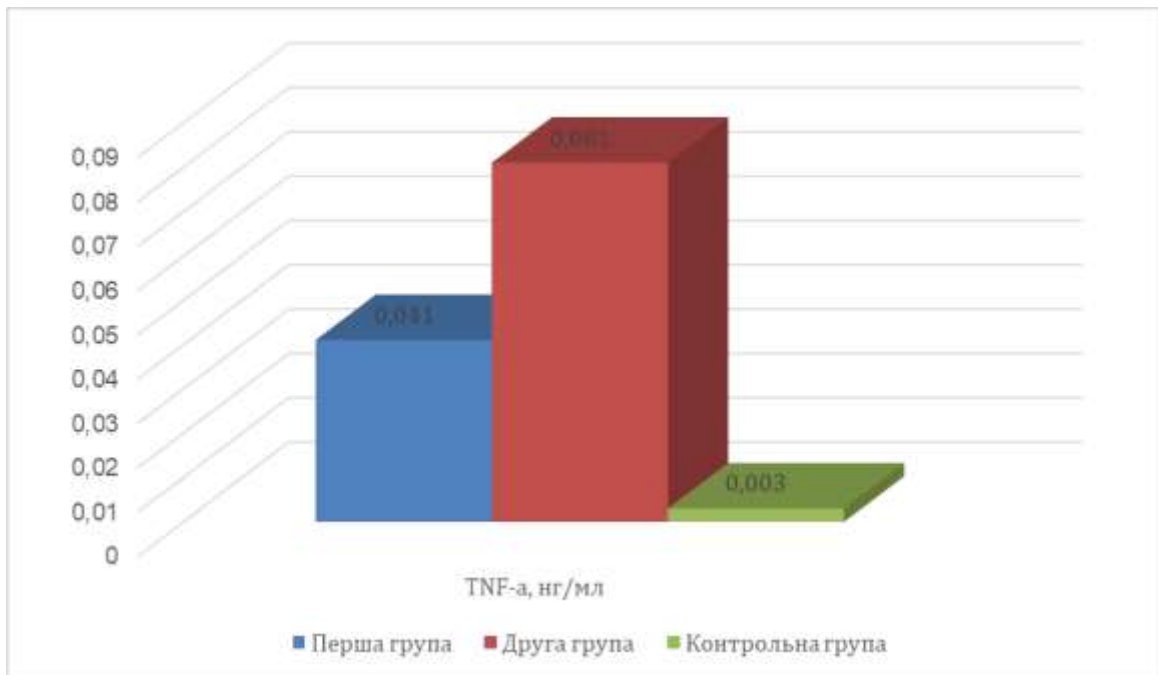


Рисунок 5.1 Вміст TNF-а в сироватці крові дітей з груп дослідження.

TNF- α є потужним прозапальним цитокином, який регулює багато аспектів макрофагальних функцій, являється головним регулятором прозапального цитокинового каскаду. [212] Підвищення його продукції призводить до гіперреакції організму. Кілька досліджень показали, що TNF- α сприяє порушенню кишкового епітеліального бар'єру, чим робить слизову кишечника проникною для алергенів та потенційних інфекційних агентів. [213-215]

У 1-й групі спостерігається підвищення TNF- α ($0,041 \pm 0,05$ нг/мл). Це, на нашу думку, пов'язано з тим, що лактозі належить роль тригера імунної відповіді за Th1-шляхом, що призводить до продукції прозапальних цитокинів, в т.ч. TNF- α .

Підвищення цього цитокіна в 2-й групі ($0,081 \pm 0,01$ нг/мл) пов'язано з вираженими змінами біоценозу кишечника у них за рахунок зниження вмісту облігатної, підвищення вмісту умовно-патогенної мікрофлори та тривалим перебігом запального процесу в кишечнику.

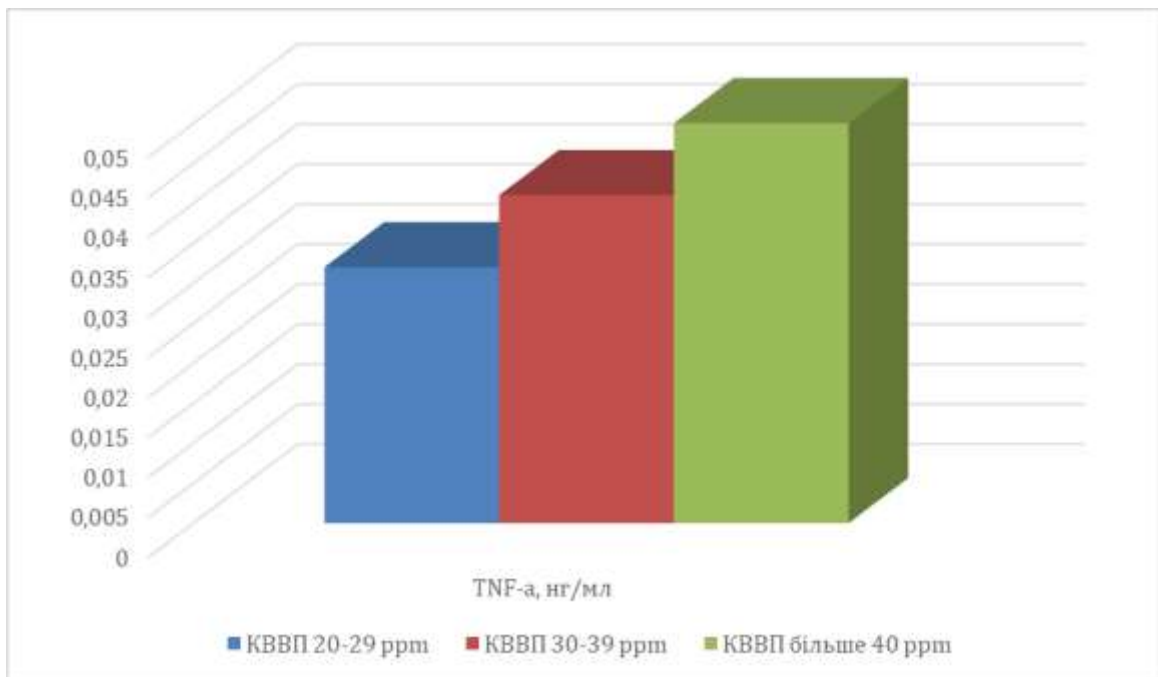


Рисунок 5.2 Рівень TNF-a у обстежених дітей першої групи з лактазною недостатністю в залежності від даних дихального водневого тесту.

Величина рівня TNF-a у дітей першої групи має кореляційний зв'язок з даними ДВТ проведеного у даної групи пацієнтів. Чим вищий рівень КВВП у цих дітей, тим у них більший сироватковий вміст TNF-a.

Отже, надлишок лактози та важкі дисбіотичні порушення можуть стимулювати продукцію прозапальних цитокінів з розвитком запальних змін в СО кишечника у дітей.

Всі обстежені діти з 1-ї та 2-ї групи мали різноманітні гастроінтестинальні розлади з перших місяців життя у вигляді метеоризму, кишкових кольок, діареї, зривувань, у патогенезі яких провідним був синдром мальабсорбції. У 15% дітей з кожної групи було виявлено алергічній висип.

Оскільки, інтерлейкін-5 відіграє ключову роль в диференціації та дозріванні еозинофілів в кістковому мозку, їх міграції та активації в місцях алергічного запалення, а також в модуляції розвитку та функціонуванні базофілів та тучних клітин [216] по його величині можна судити про наявність та активність алергічного запалення в кишечнику пацієнтів з груп дослідження.



Рисунок 5.3 Вміст IL-5 в сироватці крові обстежених дітей.

Аналізуючі дані рисунка 5.3, бачимо, що найбільший вміст IL-5 відмічається у першій групі дітей з хронічною діареєю, обумовленою ЛН ($5,58 \pm 0,35$ нг/мл). У групі дітей з хронічною діареєю, обумовленою СМПГЕ (друга група) рівень IL-5 становив $4,74 \pm 0,25$ нг/мл, у дітей з контрольної групи – $3,73 \pm 0,06$ нг/мл.

Найбільший рівень IL-5 в сироватці крові зареєстровано у дітей з максимальним показником КВВП більше 40 ppm ($6,7 \pm 0,43$ нг/мл), обстежені діти з КВВП 20-29 ppm мали рівень $4,5 \pm 0,20$ нг/мл, з КВВП 30-39 ppm рівень IL-5 становив $5,6 \pm 0,36$ нг/мл.

Отже, рівень IL-5 в сироватці крові пацієнтів з хронічною діареєю, обумовленою ЛН корелює з даними дихального водневого тесту, проведеного у цих дітей.

Аналіз концентрації еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) у дітей з груп дослідження свідчить про значне його підвищення у дітей з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю (рисунок 5.5). Причому величина ЕКБ корелює з важкістю захворювання.

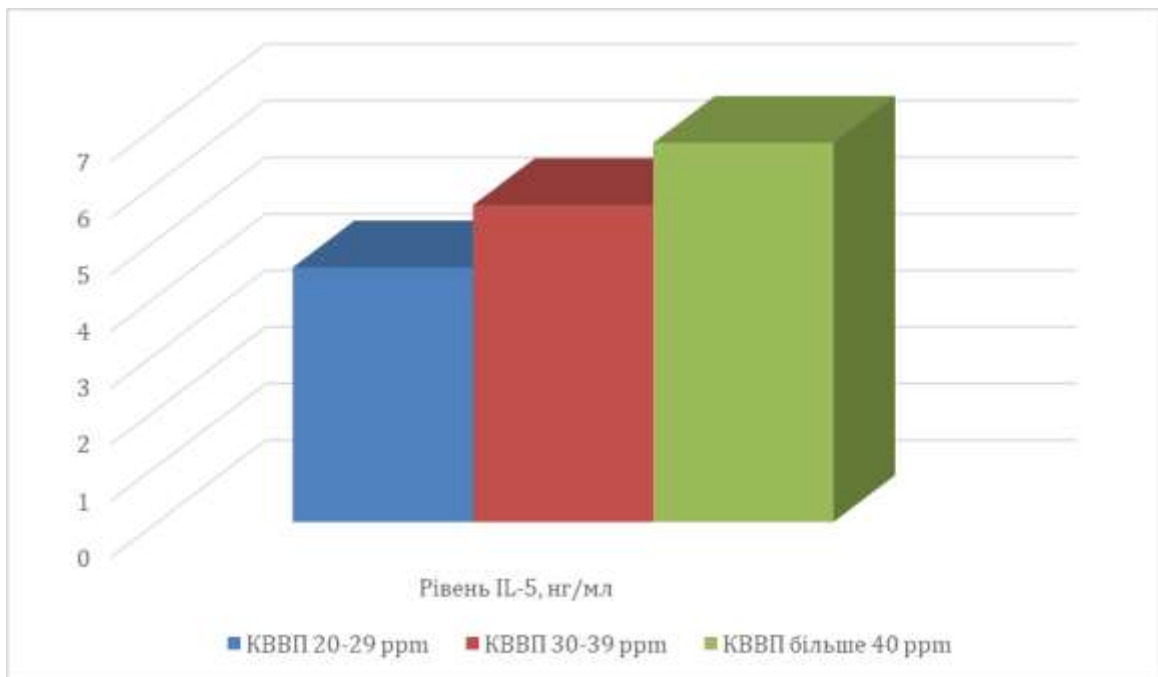


Рисунок 5.4. Рівень IL-5 у дітей першої групи в залежності від результатів дихального водневого тесту.

Згідно даних представлених на рисунку 5.5, діти першої групи з хронічною діареєю, обумовленою ЛН мають рівень IL-5 $65,6 \pm 6,6$ нг/мл, у дітей другої групи з хронічною діареєю, обумовленою СМПГЕ рівень цього цитокіна становить $12,3 \pm 2,5$ нг/мл, у дітей контрольної групи - $8,5 \pm 0,4$ нг/мл.

Підвищена продукція IL-5 та ЕКБ у сироватці крові дітей з ЛН свідчить на користь активації еозинофільного запалення в кишечнику. Отримані дані корелюють із результатами морфологічного та імуногістохімічного досліджень біоптатів СО кишечника, в яких виявлено підвищену кількість еозинофілів в запальному інфільтраті власної пластинки в першій (10,6) групі у зрівнянні з другою групою.

Monika Paasela et al., 2014 досліджували лактозу як імуномодулюючу молекулу. Результати їхніх досліджень показали, що лактоза зв'язуючись з Gal-9, може виконувати різні регулюючі функції в імунній системі, включаючи регуляцію Т-клітинних реакцій.



Рисунок 5.5. Рівень еозинофільного катіонного білку в сироватці крові обстежених дітей.

Gal-9 широко поширений в організмі через його важливість в виконанні багатьох біологічних функцій, включаючи клітинний ріст, апоптоз, запалення та імунну відповідь. [218-221] Gal-9 опосередковує свої ефекти за рахунок трансмембранного протеїна Tim-3. [222, 223] Встановлено, що Gal-9 інгібує утворення комплексу IgE-алерген, дегрануляцію тучних клітин та полегшує прояви алергії, але цей ефект повністю інгібується лактозою. [220] Оскільки тучні клітини також знаходяться в lamina propria, слід враховувати роль надмірної кількості лактози в загостренні алергічного запалення в осіб з харчовою алергією. У популяції з високою часткою лактозостійких індивідів, що сприяє відносно великому споживанню лактозовмісних продуктів, частота деяких імунно-опосередкованих захворювань є досить високою. [224-226]

Отже, лактоза, зв'язуючись з Gal-9 виконує роль тригера імунних реакцій. Відбувається посилення клітинно-опосередкованих прозапальних процесів, індукція аутоімунних захворювань та реакцій гіперчутливості уповільненого типу, що підтримують хронічне запалення. [28]

Таким чином, надмірний вміст лактози в просвіті кишечника, що

особливо проявляється при лактазній недостатності (1-ша група дітей), стимулює високі рівні прозапальних цитокінів TNF-а та IL-5, які є природною захисною реакцією імунної системи, але тривала висока продукція даних імунотрансмітерів призводить до негативних наслідків, стимулюючи розвиток запальних та алергічних процесів у дітей та сприяючи подовженню перебіга і хронізації захворювань кишечника.

Визначення цитокінового статусу у дітей з хронічними діареями, на наш погляд, є важливим маркером активності запального процесу та імунодіагностичним критерієм прогнозування розвитку запальних захворювань кишечника та харчової алергії.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях:

Характеристика цитокінового 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.

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.

РОЗДІЛ 6

МОРФОЛОГІЧНІ, ГІСТОХІМІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ ДІАРЕЄЮ, ОБУМОВЛЕНОЮ ЛАКТАЗНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Наявність рецидивуючого блювання, відмова від їжі, затримка фізичного розвитку та симптоми гемоколіту обумовлюють необхідність проведення диференціальної діагностики хронічних діарей з запальними захворюваннями кишечника, целиакією, 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). [228]

За результатами ендоскопічного та морфологічного дослідження, проведених у хворих з ХД, у 4 дітей діагностовано хворобу Крона, у 12 виразковий коліт, у 19 недиференційований варіант запальних захворювань кишечника, у 26 дітей целиакія, у 13 дітей алергічний ентероколіт, у 6 хворих – постінфекційний ентероколіт і у 8-ми дітей – хронічна діарея, обумовлена лактазною недостатністю.

У дітей з ХД, обумовленою ЛН за результатами морфологічного аналізу біоптатів С0 дванадцятипалої кишки (ДПК) виявлено наявність вираженого хронічного запального процесу (рис.6.1) без ерозивних змін. Водночас, вогнищева атрофія слизової оболонки спостерігалася у 60% пацієнтів. У власній пластинці С0 відзначалася виразна запальна клітинна інфільтрація, 10,6% якої складали еозинофіли. У поверхневому епітелії та епітелії залоз виявлялася інтраепітеліальна лімфоцитарна інфільтрація, яка вірогідно частіше спостерігалась у даних пацієнтів (80%, $p < 0,05$) порівняно з II групою. Нами

також була виявлена наявність лимфангіектазій у СО ДПК у 40% дітей з ХД, обумовленою ЛН.

У дітей з ХД, обумовленою СМПГЕ морфологічний аналіз біоптатів СО ДПК показав наявність вираженого хронічного запального процесу з ерозивними змінами у 27,7% пацієнтів. Вогнищева атрофія СО зустрічалась вірогідно частіше у дітей даної групи (72,2%, $p < 0,05$), порівняно з I групою. Кількість еозинофілів у запальному інфільтраті власної пластинки СО складала 4,6%. Поверхневий епітелій та епітелій залоз був інфільтрований лімфоцитами у 50% пацієнтів. Лімфангіектазій у СО дванадцятипалої кишки виявлено не було.

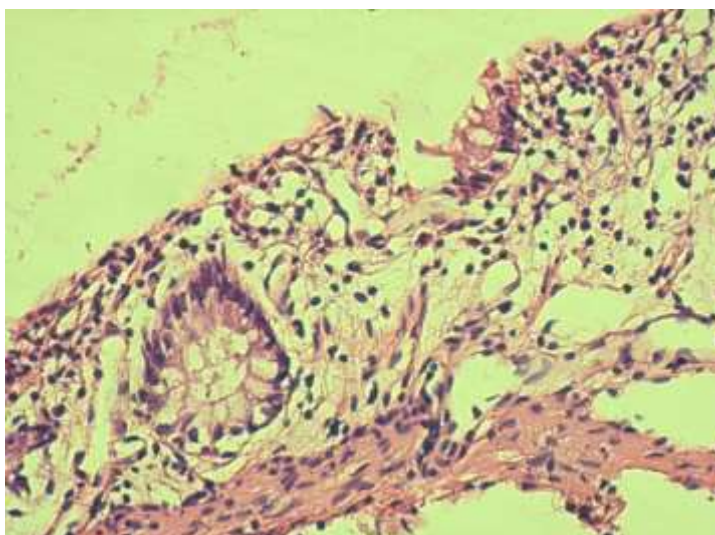


Рисунок 6.1 – Мікрофото. Біоптат слизової оболонки дванадцятипалої кишки дитини з лактазною недостатністю. Вогнищева атрофія слизової оболонки. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення 10x20.

Отже, морфологічне дослідження біоптатів СО ДПК показало, що в обох групах хворих були виявлені неспецифічні запальні зміни в СО (таблиця 6.1). Аналіз клітинного складу інфільтрату СО у дітей з ХД, обумовленою ЛН показав велику кількість еозинофілів, що вказує на активацію реакцій гіперчутливості. Більш виражені атрофічні зміни та наявність ерозій СО у дітей з ХД, обумовленою СМПГЕ, спричинені інволютивними процесами в СО під впливом інфекційного процесу.

Таблиця 6.1.

Морфологічні особливості слизової оболонки дванадцятипалої кишки у дітей раннього віку з ХД, %

Клінічний показник	Значення показника в групах дітей (n=14)	
	1 (n=8)	2 (n=6)
Вогнищева атрофія СО	60	72,2*
Ерозії СО	-	27,7
Інтраепітеліальна лімфоцитарна інфільтрація	80	50*
Кількість еозинофілів в запальному інфільтраті	10,6	4,6*
Лімфоангіоектазії	40	-
PAS-реакцією з Шифф-йодною кислотою	80	66,6*

*Примітка * - $p < 0,05$ – порівняння між 1 і 2 групами*

Для характеристики слизоутворюючої функції епітелію СО нами була виконана гістохімічна PAS-реакція з Шифф-йодною кислотою, за допомогою якої виявлялися нейтральні муцини.

Як показали результати дослідження у частині біоптатів спостерігалось виразне позитивне забарвлення, яке виявлялося по апікальній зоні поверхневого епітелію у вигляді тонкої смужки, у вакуолях бокалоподібних клітин, в епітелії дуоденальних залоз (рис.6.2.).

Але у 80% пацієнтів з ХД, обумовленою ЛН відмічалось вогнищеве зниження слизоутворюючої функції епітелію, що вірогідно вище в порівнянні з дітьми II (рис. 6.3).

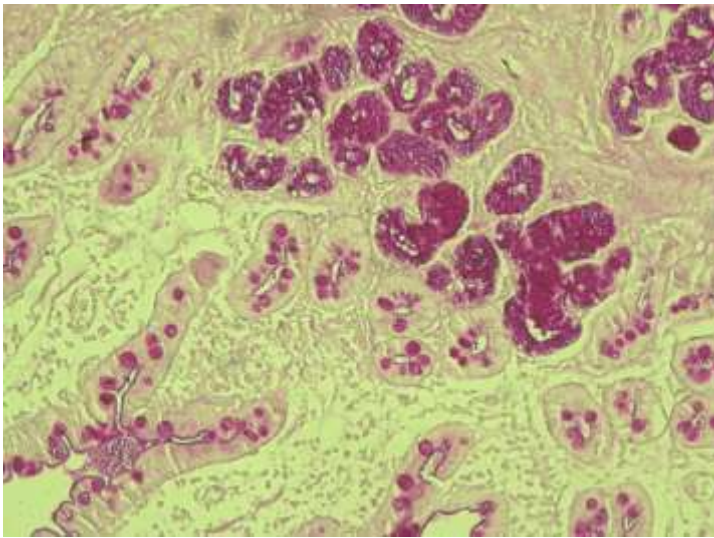


Рисунок 6.2. – Мікрофото. Біоптат слизової оболонки дванадцятипалої кишки у дитини з лактазною недостатністю. Виразне забарвлення цитоплазми бокалоподібних клітин поверхневого епітелію і крипт та епітелію дуоденальних залоз. Гістохімічна PAS-реакціяю з Шифф-йодною кислотою. Збільшення 10x10.

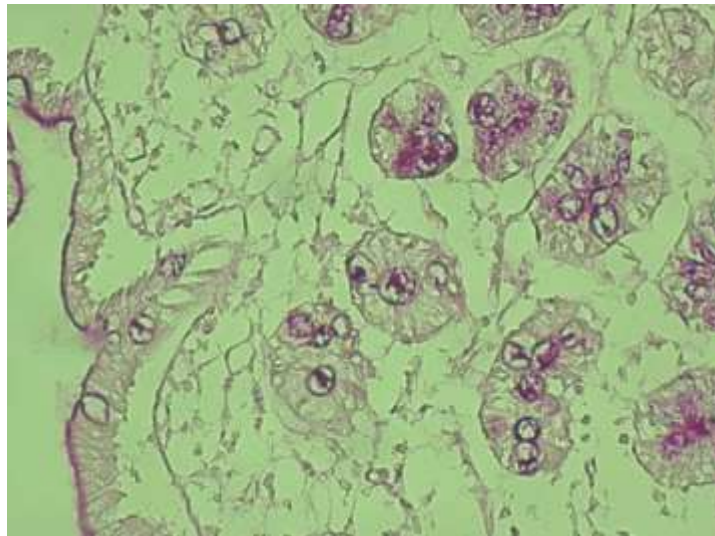


Рисунок 6.3. – Мікрофото. Біоптат слизової оболонки дванадцятипалої кишки дитини з лактазною недостатністю. Зниження забарвлення в цитоплазмі бокалоподібних клітин. Забарвлено тільки контур вакуолі. Гістохімічна PAS-реакціяю з Шифф-йодною кислотою. Збільшення.10x20.

З метою виявлення кількості клітин макрофагальної генерації, які являються одними з головних клітинних компонентів, що приймають участь в

розвитку аутоімунного запалення, проведено імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами CD68, які локалізуються в цитоплазмі макрофагів. Ми провели визначення локалізації і рівня експресії CD68 макрофагів у СО ДПК. Як відомо, CD68 бере участь у фагоцитарній активності тканинних макрофагів, як у внутрішньоклітинному лізосомальному метаболізмі, так і позаклітинних взаємодіях. Таким чином, визначення цього маркера дозволить оцінити ступінь запального процесу у тканині СО ДПК.

За результатами дослідження відмічалось коричневе забарвлення цитоплазми CD68 позитивних клітин, які були розташовані дифузно у власній пластинці СО ДПК (рис. 6.4.).

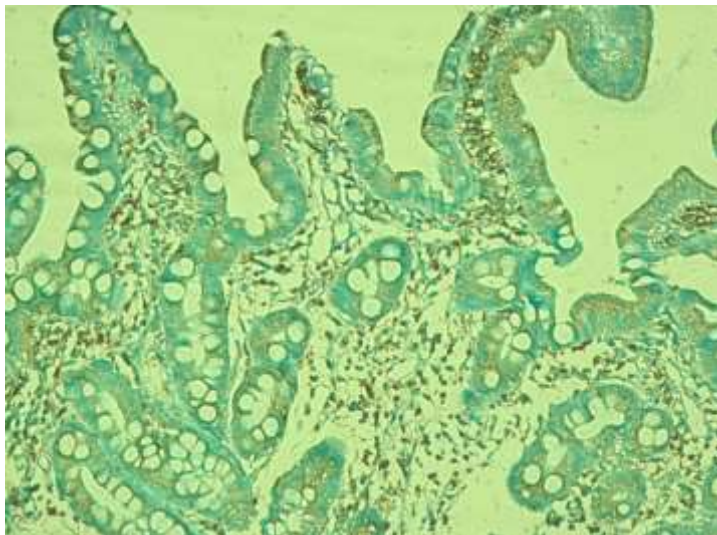


Рисунок 6.4. – Мікрофото. Біоптат слизової оболонки дванадцятипалої кишки дитини з лактазною недостатністю. Виразна експресія CD68 макрофагів в цитоплазмі клітин власної пластинки слизової оболонки. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з МКАТ CD68 макрофагів (імуногістохімічне дослідження). Окуляр 10 Об'єтив 10.

На основі морфометрії встановлено, що у I групі значення експресії CD68 макрофагів 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 корелює з високим рівнем прозапального цитокіна (TNF-альфа) в сироватці крові у них, що ймовірно пов'язано з тривалим інфекційним процесом у кишечнику.

Також для оцінки місцевого гуморального імунітету нами проведено імуногістохімічне дослідження експресії IgA та IgE в СО ДПК.

При імуногістохімії на зрізах СО дані клітини виявляються як позитивно забарвлені клітини, що розташовані дифузно. (рис 6.5, рис. 6.6)

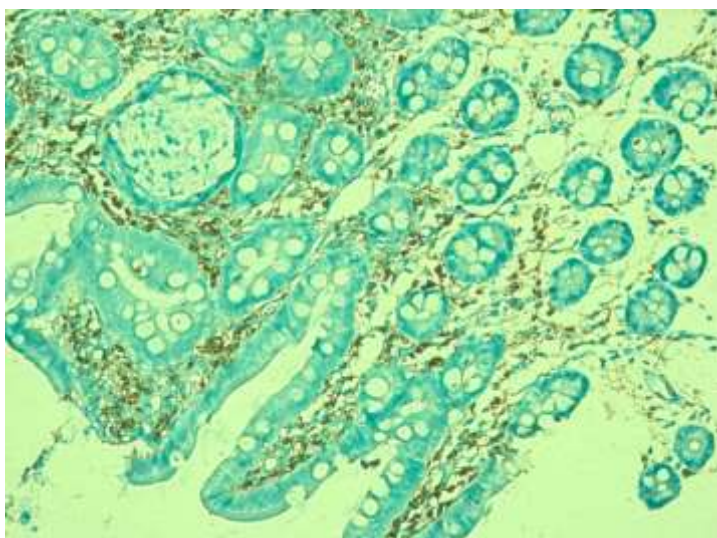


Рисунок 6.5. – Мікрофото. Біоптат слизової оболонки дванадцятипалої кишки дитини з лактазною недостатністю. Виразна експресія Ig A в цитоплазмі клітин власної пластинки слизової оболонки. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з РКАТ IgA (імуногістохімічне дослідження). Окуляр 10 Об'єтив 10.

На підставі морфометричного дослідження (таблиця 6.2.) встановлено, що кількість клітин, які продукують IgA у дітей з ХД, обумовленою ЛН (I група) була вірогідно більшою - $30,4 \pm 1,3\%$, порівняно з дітьми з ХД, обумовленою СМПГЕ (II група) ($14,6 \pm 0,8\%$, $p < 0,05$). Кількість клітин, що продукують IgE була у I групі – $15,2 \pm 0,8\%$, тоді як в II групі дітей спостерігали лише поодинокі позитивно забарвлені клітини, що вказувало на відсутність алергічного компонента запалення.

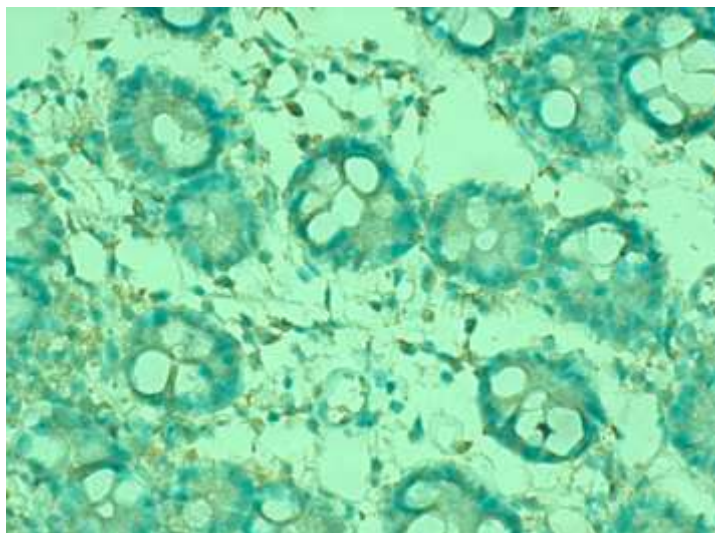


Рисунок 6.6. – Мікрофото. Біоптат слизової оболонки дванадцятипалої кишки дитини з лактазою недостатністю. Експресія Ig E в цитоплазмі клітин власної пластинки слизової оболонки. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з РКАТ IgE (імуногістохімічне дослідження). Окуляр 10 Об'єktiv 10

Таблиця 6.2.

Імуногістохімічні та морфометричні показники СО дванадцятипалої кишки у дітей раннього віку з ХД, %

Показники клітин (%)	Значення показника в групах дітей (n=14)	
	1 (n=8)	2 (n=6)
CD68 макрофаги	11,2±0,5	18,8±0,6*
Клітини, що продукують IgA	30,4±1,3	14,6±0,8*
Клітини, що продукують IgE	15,2±0,8	Поодинокі клітини

Примітка * - $p < 0,05$ – порівняння між 1 і 2 групами

Також нами встановлена експресія цитокератину 20 в епітелії СО ДПК, який є основним білком зрілих ентероцитів і бокаловидних клітин. Відтак,

дане дослідження дозволить нам оцінити ступінь зрілості та регенерації ентероцитів СО ДПК залежно від виду гастроінтестинальних порушень.

Як показали результати дослідження, імуногістохімічна реакція спостерігалась у вигляді дрібних гранул у цитоплазмі клітин поверхневого і залозистого епітелію (рис. 6.7). У поверхневому епітелії вона була дуже виразною – інтенсивність – 3 бали, розповсюдженість 3 бали, в епітелії залоз реакція була менше виразною: інтенсивність – 2-3 бали, розповсюдженість 2-3 бали (рис. 6.7). Статистично значущої різниці в експресії цитокератину 20 між групами дослідження не виявлено.

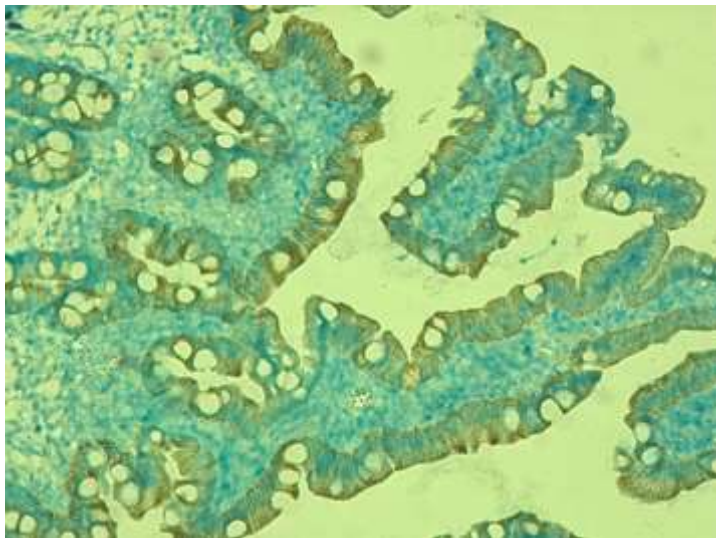


Рисунок 6.7. – Мікрофото. Біоптат слизової оболонки дванадцятипалої кишки дитини з лактазою недостатністю. Виразна експресія цитокератину 20 в цитоплазмі клітин поверхневого епітелію. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з МКАТ Кератин 20 (імуногістохімічне дослідження). Окуляр 10 Об'єктив 10

Таким чином, за результатами морфологічного дослідження нами було встановлено, що у дітей з ХД, обумовленою ЛН виявлено запальні зміни СО кишечника, що характеризуються вогнещевою атрофією слизової оболонки кишечника без ерозивних змін, посиленням клітинної інфільтрації власної пластинки СО зі збільшенням кількості еозинофілів, інтраепітеліальною

лімфоцитарною інфільтрацією та наявністю лімфангіектазій у СО дванадцятипалої кишки, також відмічалось зменшення бокаловидних клітин. Імуногістохімічне дослідження показало збільшення клітин, що продукують IgA та IgE, що вказує на активацію місцевої імунної відповіді за гуморальним типом. Отримані дані вказують на наявність запального процесу в СО ДПК з виразною інфільтрацією еозинофілами та активації місцевого гуморального (підвищена експресія IgA та IgE) та клітинного (експресія CD68) імунітету. Це підтверджує, що лактазна недостатність індукує виникнення та посилення клітинно-опосередкованих запальних процесів та реакцій гіперчутливості уповільненого типу, що підтримують хронічне запалення.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях:

1. Харчова непереносимість у патогенезі функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку: підходи до діагностики та лікування / Шадрін О. Г., Марушко Т. Л., Радушинська Т. Ю., Марушко Р.В., Фисун В. М., Ковальчук А. А., Бондаренко Н. Ю. // Перинатология и педиатрия. – 2016. – № 1. – С. 104–111.

2. Особливості перебігу та диференційної діагностики хронічної діареї у дітей раннього віку / Шадрін О. Г., Задорожна Т. Д., Березенко В. С., Басараба Н. М., Радушинська Т. Ю., Гайдучик Г. А., Арчакова Т. М., Місник В. П. // Перинатология и педиатрия. - 2018.- №1(73).- С.105-110.

РОЗДІЛ 7

ОПТИМІЗАЦІЯ КОРЕКЦІЇ ЛАКТАЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ ДІАРЕЄЮ

Питання корекції ЛН достатньо суперечливе, що з однієї сторони пов'язано з сумнівами в необхідності лікування транзиторного стану в дітей грудного віку, а з іншого - з труднощами, що виникають в процесі самого лікування з підбором дози замісної терапії, контролю ефективності та тривалості лікування. Важливо зазначити, що необхідність корекції ЛН, обумовлена як вираженою клінічною симптоматикою «неспокійної дитини», так і доведеними порушеннями, пов'язаними з мальабсорбцією лактози у дітей раннього віку з ЛН. [99, 132] Не коригована ЛН призводить до утворення коротколанцюгових жирних кислот [129], які знижують рН кишкового середовища, що призводить до надмірного росту бактерій, зменшення кількості біфідо- та лактобактерій. [200] Дисбіоз кишечника, зменшує компенсаторні можливості мікрофлори по розщепленні лактози, що призводить до виникнення діареї при меншій кількості нерозщепленої лактози, погіршення приживлення молочно-кислої флори та поглиблення дисбіотичних порушень. [159, 167] Цей патогенетичний аспект виникнення мальабсорбції лактози особливо притаманний поєднанню ЛН та дисбіозу кишечника.

Наведені в попередніх розділах дані власних досліджень свідчать про негативний вплив 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.

«Золотим стандартом» вигодовування всіх дітей, включаючи дітей з ЛН, є грудне молоко, яке має оптимальний склад нутрієнтів, а також антибактеріальні та противірусні фактори, що захищають грудних дітей від інфекції.

Відповідно до Наказу МОЗ України № 59 від 29.03.2013 року та згідно з рекомендаціями Американської Академії Педіатрів, першочерговими лікувальними заходами при ЛН є виключення лактози з раціону. [229, 230] Однак, уточнюється, що при грудному вигодовуванні та неможливості виключення лактози з раціону, призначається лактаза у стартовій дозі 750 Од на 90 мл молока з можливістю підвищення дозування при її клінічній неефективності. [21] Ми використовували дієтичну добавку до раціону харчування «Мамалак» (виробництва Іспанія для ФАРМІОНІОН БСВ ДЕВЕЛОПМЕНТ ЛТД., Кіпр, висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-03/24234 від 07.04.2014 р.). Це фермент у формі крапель, який можна приймати перорально дитиною безпосередньо перед початком годування груддю, додавати до молока або до дитячої харчової суміші. «Мамалак» містить високоактивний фермент лактазу рослинного походження у кількості 3000 Од у 1 мл крапельного розчину.

Ферментотерапію отримували всі діти з ХД, які перебували на грудному вигодовуванні (26 дітей першої групи та 9 дітей з другої групи).

Діти обох груп з ХД, що перебували на штучному вигодовуванні (14 дітей першої групи та 13 дітей з другої групи), були переведені на безлактозну суміш (Нутрілон безлактозний) і у разі стабілізації клінічного процесу поступово суміш була замінена на кисломолочну (Нутрілон кисломолочний).

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

При вторинній ЛН також проводили лікування основного захворювання.

Усім дітям з ЛН, що перебували на грудному вигодовуванні необхідну кількість крапель дієтичної добавки «Мамалак» давали проковтнути перед початком кожного годування та продовжували грудне вигодовування у звичайному режимі. Фермент лактази призначався із розрахунку 750 Од на одне годування.

На фоні прийому замісної терапії у 74% дітей виявилось швидке зменшення клінічних проявів з наступним зникненням симптомів ЛН, нормалізація апетиту та набір маси. 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. Однак, у 26% (n=9) дітей залишилися прояви метеоризму, кишкових кольок, зригувань, діареї, проте зменшилась їх частота та інтенсивність. Низька ефективність замісної терапії у даних дітей була пов'язана з більш вираженою ЛН, що спостерігається за даними дихального водневого тесту (таблиця 7.1).

Контроль ефективності замісної терапії проводили 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.

Як видно з таблиці 7.1 дітям, що перебували на грудному вигодовуванні при призначенні ферменту лактази у дозі 750 Од на 14 добу лікування позитивний ефект було досягнуто у 100% дітей з показником КВВП в межах $\geq 20 < 30$ ppm до лікування. Дана доза була також ефективною у 63,4% пацієнтів

з показником КВВП $\geq 30 < 40$ ppm, однак малоефективною у дітей з концентрацією водню ≥ 40 ppm (лише 28,6% дітей мали позитивний лікувальний ефект). У 100% випадків діти з КВВП $\geq 20 < 30$ ppm, що перебували на штучному вигодовуванні і були переведені на безлактозну суміш мали позитивний терапевтичний ефект. Відсутність ефективності проведеного лікування за даними ДВТ на 3-тю добу відмічалось у 25% дітей з КВВП $\geq 30 < 40$ ppm та у 44,4% дітей з КВВП ≥ 40 ppm.

Таблиця 7.1.

Аналіз ефективності лікування на 14 добу у дітей з лактазною недостатністю за результатами дихального водневого тесту

Дані дихального водневого тесту	Кількість дітей з позитивним дихальним тестом			
	До призначення лактази в дозі 750 Од	На 14 добу після призначення лактази	До переведення на безлактозну суміш	На 14 добу після переведення на безлактозну суміш
КВВП $\geq 20 < 30$ ppm	17 (100%)	0 (0%)	10 (100%)	0 (0%)
КВВП $\geq 30 < 40$ ppm	11 (100%)	4 (36,6%)	8 (100%)	2 (25%)
КВВП ≥ 40 ppm	7 (100%)	5 (71,4%)	9 (100%)	4 (44,4%)

Дітям обох груп, які за даними ДВТ мали високу КВВП в комплекс терапії був включений продукт функціонального харчування "Симбітер форте дитячий" (виробник – науково-виробнича компанія "О. Д. Пролісок", Україна).

«Мультипробіотик «Симбітер форте дитячий» в одній дозі 10г (10 см.куб.) містить біомасу живих клітин симбіозу пробіотичних мікроорганізмів:

лактобацили - $1,0 \times 10^9$ колонієутворюючих одиниць, біфідобактерії - $1,0 \times 10^9$, молочнокислі стрептококи - $1,0 \times 10^8$, пропіоновокислі бактерії - $1,0 \times 10^8$, оцетнокислі бактерії - $1,0 \times 10^6$; смектит – 200 мг (2%).

Діти до 1 року приймали в складі комплексної терапії продукт функціонального харчування "Симбітер форте дитячий" по 1 дозі на добу після їжі впродовж 14 діб. Діти віком від 1 до 3 років приймали по 2 дози на добу протягом 14 діб. Продукт приймали між прийомами їжі.

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 продукту функціонального харчування "Симбітер форте дитячий" та кисломолочної суміші було продемонстровано клінічну ефективність даних лікувальних кроків.

Таким чином, у дітей з лактазною недостатністю на грудному вигодовуванні доза ферменту лактази на одне годування може бути індивідуальною. Вчасне призначення замісної ферментотерапії у дітей раннього віку на грудному вигодовуванні дозволяє уникнути переведення на низько- чи безлактозні суміші зі збереженням грудного вигодовування, попередити розвиток порушень мікробіоти кишечника, забезпечити стабільний набір маси тіла та психо-неврологічний розвиток.

Враховуючи надзвичайну важливість лактози для нормального росту та розвитку дітей раннього віку, ми вбачаємо необхідність короткотривалого вживання безлактозних сумішей та перехід на кисломолочні суміші при нормалізації стану дитини.

Позитивний лікувальний ефект пробіотика та кисломолочної суміші пов'язаний з наявністю в їх складі молочнокислих бактерій, що беруть участь у гідролізі лактози, покращуючи стан хворих з ХД, обумовленою ЛН. Згідно з дослідженнями Gorbach SL. et al., (2009) молочнокислі бактерії знижують вміст лактози приблизно на 25-50%. [179]

Пробіотик "Симбітер форте дитячий" та кисломолочні суміші (Нутрілон кисломолочний) гарно переносяться і мають виражений терапевтичний ефект у дітей з ЛН, тому можуть бути рекомендовані в якості лікувального засобу при лактазній недостатності.

Контроль ефективності терапії можна проводити за клінічним покращенням або шляхом повторного проведення ДВТ.

Принципи корекції лактазної недостатності у дітей раннього віку

Природне вигодовування

1. При наявності у дитини гастроінтестинальних розладів (метеоризм, абдомінальний біль, кишкові кольки, зригування), обумовлених ЛН в разі задовільного стану дитини та фізичного розвитку максимально тривале та повне збереження грудного молока у харчуванні дитини першого півріччя у поєднанні із ферментотерапією (лактаза) до кожного годування та використанням пробіотиків

2. При наявності у дитини ХД з проявами ЛН, симптомів зневоднення, поганої прибавки маси тіла – часткова заміна грудного молока безлактозною молочною сумішшю на 1/3 – 2/3 об'єму кожного годування тривалістю до 10-14 днів з можливим наступним переведенням на кисломолочну або низьколактозну суміш або її відміною після нормалізації стану, використанням пробіотиків

Штучне вигодовування

При наявності у дитини ХД з ЛН повна заміна молочних сумішей безлактозними на основі коров'ячого молока тривалістю 10-14 днів з переходом на низьколактозну суміш після нормалізації стану та використанням пробіотиків

Рисунок 7.1 Принципи корекції лактазної недостатності у дітей раннього віку

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях:

1. Шадрін О. Г. Недостатність травлення та шляхи його корекції у дітей раннього віку з харчовою непереносимістю / Шадрін О. Г., Марушко Т. Л., Радушинська Т. Ю. // Здоровье ребенка. – 2016. – № 1 (69). – С. 55–62.
2. Харчова непереносимість у патогенезі функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку: підходи до діагностики та лікування / Шадрін О. Г., Марушко Т. Л., Радушинська Т. Ю., Марушко Р.В., Фисун В. М., Ковальчук А. А., Бондаренко Н. Ю. // Перинатология и педиатрия. – 2016. – № 1. – С. 104–111.
3. Особливості перебігу та диференційної діагностики хронічної діареї у дітей раннього віку / Шадрін О. Г., Задорожна Т. Д., Березенко В. С., Басараба Н. М., Радушинська Т. Ю., Гайдучик Г. А., Арчакова Т. М., Місник В. П. // Перинатология и педиатрия. – 2018. – №1(73). – С.105-110.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хронічна діарея являється поширеним симптомом широкого спектра захворювань ШКТ і є важливою проблемою громадського здоров'я по всьому світу. Діарея будь-якої етіології представляє серйозну проблему в першу чергу для дітей раннього віку. Це пов'язано з можливістю розвитку важкої дегідратації, метаболічних розладів та порушення нутритивного статусу, а також з розвитком системних проявів на фоні “негерметичності кишечника”, що розвивається внаслідок тривалого запального процесу в кишечнику. [63, 231,232] В більшості випадків у дітей раннього віку ХД пов'язана з вродженим або набутим синдромом мальабсорбції. Найбільш розповсюдженою патологією, з якою в своїй клінічній практиці стикаються педіатри та гастроентерологи являється первинна та вторинна лактазна недостатність. Численні дослідження останніх років припускають, що ЛН спричиняє розвиток ХД не тільки через осмотичні зміни. [7,29,30] Лактоза, що міститься в надмірній кількості в просвіті кишечника при ЛН, відіграє імунорегулюючу роль, посилюючи клітинну прозапальну активність та провокуючи виникнення алергічного запалення. [217]

Метою нашої роботи було підвищити ефективність діагностики та лікування хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку на підставі вивчення клінічних, імунологічних та морфологічних маркерів запалення та розробки на їх основі диференційованих заходів медичного спостереження.

Для виконання поставлених задач дослідження нами було обстежено 115 дітей віком від 1,5 місяців до 3 років, які за результатами клініко-лабораторного обстеження та водневого тесту були поділені на 3 групи: I (основна група) – хворі з хронічною діареєю, що обумовлена лактозою недостатністю (n = 40), діти віком 1,5-6 місяців, що не хворіли на гострі кишкові інфекції ; II (група порівняння) - хворі з хронічною діареєю, що

обумовлена синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентериту (n = 45) та III (група контролю) здорові діти відповідного віку та статі (n = 30).

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- а) ХД у дітей раннього віку;
- б) наявність синдрому мальдигестії та /або мальабсорбції, пов'язаних з харчовою непереносимістю;
- в) домішка крові та слизу у випорожненнях;
- г) функціональні гастроінтестинальні розлади ШКТ (синдром зригування, синдром малюкових кольок, синдром функціональної діареї);
- д) гастроінтестинальні порушення та затримка фізичного розвитку (рівень і ступень фізичного розвитку оцінювався антропометричними дослідженнями);
- е) згода батьків пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення пацієнта з дослідження:

- а) запальні захворювання кишечника;
- б) целиакія;
- в) муковісцидоз;
- г) метаболічні захворювання;
- д) гастроінтестинальна харчова алергія;
- е) вік до 1,5 місяці або після 3 років;
- є) відмова батьків пацієнта від участі у дослідженні.

Першу групи склали 40 дітей із хронічною діареєю, що викликана лактазною недостатністю, серед яких 57,5% хлопчиків (n = 23) та 42,5% дівчаток (n = 17). Середній вік дітей складав – 9 [4 – 12,5] місяців. Другу групу склали діти з хронічною діареєю, що викликана СМПГЕ (n = 45): хлопчиків 42,2% (n = 19) та 57,8% дівчаток (n = 26). Середній вік дітей II групи – 14 [5– 18] місяців. Контрольну групу склали 30 практично здорових дітей: 50% хлопчиків (n = 15) та 50% дівчаток (n = 15). Середній вік дітей, що входили до III групи – 16 [5 – 23] місяців.

Всім дітям було проведено стандартне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження для встановлення діагнозу згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я №59 від 29.01.2013р. «Про затвердження

уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення». [229]

Загальноклінічне обстеження включало оцінку характеру вигодовування, фізичного та соматичного статусу (маса тіла, зріст, сон, апетит), стан шкіри та слизових, кісткової системи, внутрішніх органів, характеру та частоти випорожнень. Враховували та аналізували показники стану здоров'я матерів, особливості перебігу вагітності та пологів, акушерський анамнез, сімейний алергологічний анамнез. Проводилось вивчення медичної документації – карти розвитку новонародженого (форма №097/о), історії розвитку дитини (форма №112/о), медичної картки стаціонарного хворого (форма №003/о). Рівень і ступень фізичного розвитку оцінювався антропометричними дослідженнями.

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 діяло на організм дитини. У матерів дітей з хронічним діарейним синдромом частіше відмічався обтяжений акушерський анамнез - медичні аборти, викидні, так в II - 48,8% (n = 22), в I - 37,5% (n = 15), а в групі контролю – 10% (n = 3) (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). У 31,1% (n = 14) матерів дітей, що входили до II групи, та у 17,5% (n = 7) дітей з I групи в анамнезі відмічались запальні гінекологічні захворювання, аномалії розвитку кісток таза, що, безумовно, обтяжувало перебіг вагітності та пологів (p > 0,05). Під час вагітності та пологів ускладнення зареєстровано у 77,8% (n = 35) матерів дітей з II групи, та у 32,5% (n = 13), 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). Серед екстрагенітальної патології матері зі сторони ШКТ найчастіше зустрічалися хронічні коліти, панкреатити, гастродуоденіти, холецистити та вірогідно частіше були зареєстровані у матерів дітей, що мали хронічний діарейний синдром. Так в I групі - 47,5% (n = 19), в II - 48,9% (n = 22) (відповідно I та II група $\chi^2 = 0,02$; p = 0,8; II та III групи $\chi^2 = 12,25$; p = 0,001; I та III групи $\chi^2 = 11,19$; p = 0,001).

При поглибленому зборі анамнезу, було встановлено, що батьки дітей, що мали лактазну недостатність (перша група) вірогідно частіше мали реакції на споживання молочних продуктів 52,5% (n = 21), ніж батьки дітей з другої групи (лише 8,8% (n = 4) ($\chi^2 = 19,40$; p = 0,001).

За результатами проведеного аналізу виділено основні анамнестичні фактори ризику, які мають суттєвий зв'язок з розвитком хронічного діарейного синдрому у дітей раннього віку, а саме: реакція на молочні продукти у батьків підвищує ризик хронічного діарейного синдрому у дітей в 21 раз, патологічний перебіг вагітності майже в 14 разів, екстрегенітальна патологія з боку органів травлення – у 8 разів.

Основними анамнестичними факторами ризику, що вірогідно пов'язані з розвитком хронічного діарейного синдрому у дітей після перенесеного гастроентериту являються обтяжливий акушерський та гінекологічний анамнез.

Усі діти з груп дослідження народилися здоровими доношеними від першої або другої вагітності, з оцінкою по шкалі Апгар 8–10 балів та були своєчасно виписані із пологового стаціонару. Більшість дітей своєчасно прикладені до грудей матері. На природному вигодовуванні до 6 місяців знаходилось 41,7% дітей (n = 48), а 58,3% дітей (n = 67), у зв'язку з гіпогалактією чи агалактією годувалися адаптованими молочними сумішами із своєчасним введенням прикорму відповідно до віку.

Для оцінки фізичного розвитку дітей груп дослідження проводилась методом відношення індексів розподілу маси та довжини тіла (маса тіла (кг) / довжини (см) та маса тіла (кг) / вік (міс) відповідно до графіків Норм зросту, які представлені в таблицях “Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 20.03.2008р. №149”. [197] Згідно відповідним графікам визначали стандартні відхилення від нормативних показників (-1, -2 і т.д. SD або +1, +2 і т.д. SD). Оцінка отриманих даних проводилась по таблицям згідно рекомендацій «Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 20.03.2008 р. №149» Нормофізичний розвиток дітей визначали при «0 SD» дитина відносилася до дітей зі зниженою масою чи довжиною тіла при «-2 SD», до категорії зі підвищеною масою чи довжиною тіла – при «+2 SD». У дітей I групи знижену

масу тіла мають 22,5% (n = 9) дітей, а у II – 57,8% (n = 26), а в групі контролю лише – 3,3% (n = 1) (p < 0,05). Щодо співвідношення маси тіла до довжини, відставання -2 SD у I групі мали 12,5% (n = 5), у II групі – 57,8% (n = 26), а в групі контролю лише – 3,3% (n = 1) (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). Це, на нашу думку, пов'язано із запальним процесом у кишечнику, що призводить до мальдигестії та мальабсорбції необхідних нутрієнтів та токсико-ексикозом. Більшість дітей контрольної групи мають нормофізичний розвиток.

З метою визначення особливостей клінічного перебігу хронічної діареї, було проведено аналіз частоти основних клінічних симптомів у обстежених дітей. Зригування вірогідно частіше спостерігались у дітей I групи – 67,5% (n = 27), у II - 30,0% (n = 12), 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 лактазою недостатністю, та становила – 82,5% (n = 33), у групі дітей з хронічною діареєю з постінфекційним ентероколітом - 60,0% (n = 27), а в контрольній групі у 3 дітей (10,0%) (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 спостерігалась у пацієнтів з I групи – 82,5% (n = 33), ніж у II – 36,0% (n = 16) та III – 3,0% (n = 1) (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 та інтоксикаційний синдром частіше спостерігались у дітей II групи. Так порушення апетиту спостерігалось у 22% (n = 10) дітей з II групи та у 5% (n = 2) дітей з лактазою недостатністю ($\chi^2 = 5,18$; p = 0,02). Інтоксикаційний синдром було виявлено майже у всіх хворих дітей з синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентериту – 95,5% (n = 43) та у третини

дітей з хронічною діареєю викликаною лактазою недостатністю – 35,0% (n = 14) ($\chi^2 = 35,15$; $p < 0,01$).

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 лактозною недостатністю характер випорожнень був рідким – 52,5% (n = 21), з великою кількістю води, пінистим, з бродильним кислим запахом. У 30,0% (n = 12) дітей кал був водянистим, що легко всмоктувався у підгузник, майже без калових мас. У 12,5 % (n = 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% (n = 21), водянистого калу в 18,3 % (n = 8), фрагментованого у 13,3% дітей (n = 6) та вірогідно не відрізнялась від I групи дослідження. Встановлено, що в II групі вірогідно частіше зареєстровано кашкоподібний стілець (тип 6) – 22% (n = 10), $p > 0,05$. 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 спостерігали у дітей II групи – 58,3% (n = 26), а в I - 47,5 (n = 19) ($p > 0,05$). Прожилки крові в стільці реєструвались частіше у дітей з лактозною недостатністю - 20,0% (n = 8).

Комплексне обстеження дітей з ХД включало проведення загальноклінічних аналізів - загальний крові та сечі, обстеження калу на яйця гельмінтів та найпростіших, копроцитограму, визначення біохімічних показників крові, білкового та електролітного спектру венозної крові, бактеріологічне дослідження калу на потогенну та умовнопатогенну мікробіоту, інструментальні методи дослідження - ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. За показаннями – ендоскопічне дослідження верхніх та нижніх відділів ШКТ (фіброколоноскопія,

фіброгастродуоденоскопію) з морфологічним обстеженням біоптатів слизової оболонки ШКТ.

Аналіз результатів дослідження крові показав, що у дітей II групи виявлені зміни з боку червоної крові у вигляді гіпохромної анемії. При аналізі даних копрологічного дослідження у дітей I та II групи виявили значні зміни показників: зміни рН калу в бік кислого у 100% (n = 40) дітей I групи та кислого 40% (n = 24) чи лужного у 43,4% (n = 26) у дітей II групи (p < 0,05). Неперетравлені рештки білкової, вуглеводної частини хумуса та жирів вірогідно частіше реєструвались у дітей з хронічною діареєю після перенесеного ентероколіту 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 та еритроцити, як маркери запального процесу у кишечнику, вірогідно частіше реєструвались у дітей з хронічною діареєю після перенесеного ентероколіту (p < 0,05).

Еритроцити в калі спостерігались в 20% (n = 8) дітей I групи та у 13,3% (n = 6) дітей II групи, що дало підставу проводити ендоскопічне дослідження ШКТ.

Вивчення мікробіоценозу кишечника у дітей з хронічним діарейним синдромом включало визначення видового та кількісного спектру мікробіоти: захисної (*Bifidobacteria*, *Lactobacteria*, повноцінна *Escherichia*) та залишкової, представленої умовно-патогенними бактеріями.

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). Однак достовірно більш глибокі зміни в кількісному та якісному складі мікробіоти товстого кишечника виявлялись у дітей II групи. У дітей обох груп відмічається зниження представників нормальної мікрофлори. Так у дітей I групи зниження *Bacter.bifidum* реєструється у 47,0% дітей, *Lactobacillus sp.* в 47,5%, *E.coli* в 37,5% дітей, а у дітей II зниження *Bacter.bifidum* відмічалось у 91,7% дітей, *Lactobacillus sp.* у 96,7% дітей, *E.coli* у 78,3% дітей.

У II групі дітей тенденція до дисбіотичних порушень була більше вираженою і мала відмінності порівняно з I групи дослідження. А саме: виділення збільшеної кількості умовно-патогенних *Staph.aureus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, грибів роду *Candida*, гемолізуючої кишкової палички та наявність *Streptoc.pyogenes* та *Pseudomonas*.

Серед умовно-патогенних мікроорганізмів у дітей першої групи переважно виділялись *Candida albicans* у 52,5% дітей, *Staph. aureus* у 32,5%, *Proteus* у 17,5% дітей, *Enterobacter* у 18,5% дітей, *Streptoc.faecalis* у 12,5% дітей, *E.coli haemolyt* у 12% дітей.

У дітей II групи виділялись наступні збудники: *Candida* у 68,3% дітей, *Staph.aureus* у 45% дітей, *E.coli haemolyt.* - 43,3%, *Proteus* - 41,7% дітей, *Enterobacter* 28,3% дітей, *Streptoc. faecalis* - 68,3% дітей, *Klebsiella* - у 63,3% дітей, *Streptoc.pyogenes* 51,6% дітей та *Pseudomonas* 10% дітей, що було вірогідно вище у порівнянні з I групою ($p < 0,05$).

Всім дітям, що знаходились під нашим спостереженням проводилось ультразвукове дослідження гепатобіліарнопанкреатодуоденальної зони. Зокрема, при проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) у 62,5% дітей з I групи та 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, дуодено-гастральний та/або гастроєзофагельний рефлюкс, здуття і підвищена пневмотизація кишечника тощо). Встановлено також, що 10% дітей 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).

Фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) проводили 46 пацієнтам з I ($n = 20$) та II груп ($n = 26$), в зв'язку з наявністю блювоти, гемоколіту, відмови від їжі. За результатами дослідження було діагностовано 95,7% дітей патологічні порушення: езофагіт у 50,0%, рефлюкс-езофагіт у 32,6% дітей,

гастроудоденіт в однієї дитини. У трьох пацієнтів діагностовано катаральну гастропатію, у двох – дуоденопатію.

При аналізі частоту супутніх захворювань у дітей із груп дослідження, гіпотрофію виявлено у 57,7 % (n = 26) пацієнтів з II групи, анемія 1-2 ступеня була зареєстрована у 62,2% (n = 28) дітей із II групи (p < 0,05). У дітей I групи анемія легкого ступеня зареєстрована лише у 7,5% (n = 3). Порішення кальцієво-фосфорного обміну у вигляді клінічних проявів рахіту було виявлено у 60,0% (n = 27) дітей II групи та у 47,5% (n = 19) дітей I групи.

При проведенні дихального водневого тесту у дітей з хронічної діареєю (1-ша та 2-га групи дослідження) виявлено різне підвищення вмісту H₂ після навантаження лактозою. У 34 дітей, що були віднесені до 1-шої групи відмічалось підвищення КВВП більше 20 ppm на 70-90 хвилині, що свідчить про мальабсорбцію лактози та у 6 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, який спостерігався в двох послідовних заборах видихаємого повітря, що є свідченням поєднання ЛН та 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 2-ї групи, тип кривої КВВП мав інший характер. У 24 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 5 дітей з другої групи рівень КВВП не перевищував 5 ppm протягом всього часу проведення ДВТ. 16 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 45 дітям 2-ї групи було проведено визначення поліморфізму алелі 13910 LCT-гену лактази. У 27 (60%) обстежених був встановлений С/Т-13910 поліморфізм LCT- гену, який за даними літератури відповідає за поступове згасання активності лактази по мірі взросління (207).

Генотип Т/Т, що відповідає за лактазну персестенцію з віком, зустрічався у 5 (11,1%) дітей, С/С- поліморфізм гену лактази – у 13 (28,9%) дітей другої групи.

Корелявання між поліморфізмом гену лактази та показниками дихального водневого тесту у дітей даної групи обстеження не виявлено.

Дослідження проведене Епко D. et al в 2014 році стосовно вивчення генетичного поліморфізму гену лактази та екскреції водню при проведенні ДВТ з навантаженням лактозою, виявили, що поліморфізм С/С-13910 зустрічався в 51(19,4%) пацієнта з 263-х обстежених, в той час як підвищення водню в них було зафіксовано тільки у 19 (7,2%) осіб, і навпаки, у деяких пацієнтів з генотипом С/Т і Т/Т реєструвалися підвищені показники виділення водню з видихуваним повітрям. [208]

У 30 дітей третьої групи, що складають групу контролю показник КВВП становив <10 ppm протягом всього часу проведення ДВТ, що свідчить про відсутність мальабсорбції лактози та лактозозалежного надмірного бактеріального росту-в тонкому кишечнику.

В ході вивчення мікробіоценозу кишечника практично у всіх дітей 1-ї та 2-ї групи виявлено зниження облигатної флори (*Bacter.bifidum*, *Lactobacillus* sp.) та збільшення умовно-патогенних мікроорганізмів порівняно із здоровими дітьми. Діти з 2-ї групи з ХД, обумовленої СМПГЕ мали тенденцію до більш виражених дисбіотичних порушень порівняно з дітьми з 1-ї групи з ХД, обумовленою ЛН, а саме: висівання збільшеної кількості умовно-патогенних *Staph.aureus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, грибів роду *Candida*, гемолізуючої кишкової палички та наявності *Streptoc.pyogenes* та *Pseudomonas*. Кореляції між даними мікробіологічного дослідження та дихального водневого тесту не виявлено.

В ході проведення ДВТ з навантаженням лактозою симптоми ЛН виникали у переважної більшості дітей, при чому чим вищою реєструвалась концентрація водню, тим достовірно частіше зустрічалися клінічні ознаки, що підтверджували діагноз ЛН.

Отже, проведення дихального водневого тесту з навантаженням лактозою у дітей раннього віку з хронічною діареєю має високу інформативність і може використовуватись для скринінгових діагностичних досліджень.

У дітей з груп дослідження було проведено визначення сироваткових інтерлейкінів TNF- α та IL-5 .

TNF- α - потужний прозапальний цитокін, що регулює багато аспектів макрофагальних функцій та являється головним регулятором прозапального цитокінового каскаду. [211] У дітей з ХД, обумовленою ЛН виявлено підвищення TNF- α $0,041 \pm 0,05$ нг/мл, що, на наш погляд, пов'язано зі стимулюючим впливом лактози на продукцію прозапальних цитокінів. Підвищення TNF- α у дітей 2-ї групи ($0,081 \pm 0,01$ нг/мл) пов'язано з тривалим перебігом запального процесу в кишечнику. Величина рівня TNF- α у дітей першої групи має кореляційний зв'язок з даними ДВТ проведеного у даної групи пацієнтів. Чим вищий рівень КВВП у цих дітей, тим у них більший сироватковий вміст TNF- α .

Підвищення вмісту IL-5 відмічено у першій групі дітей з хронічною діареєю, обумовленою ЛН ($5,58 \pm 0,35$ нг/мл). У групі дітей з хронічною діареєю, обумовленою СМПГЕ (друга група) рівень IL-5 становив $4,74 \pm 0,25$ нг/мл, у дітей з контрольної групи – $3,73 \pm 0,06$ нг/мл.

Аналіз концентрації еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) у дітей з груп дослідження свідчить про значне його підвищення у дітей з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю.

Підвищена продукція IL-5 та ЕКБ у сироватці крові дітей з ЛН свідчить на користь активації еозинофільного запалення в кишечнику.

Наявність рецидивуючого блювання, відмова від їжі, затримка фізичного розвитку та симптоми гемоколіту обумовлюють необхідність проведення диференціальної діагностики хронічних діарей з запальними захворюваннями кишечника, целиакією, імунодефіцитними станами та іншими захворюваннями ШКТ. В зв'язку з цим проведено ендоскопічне дослідження з наступним морфологічним вивченням біоптатів у дітей з ХД виявило у 4 дітей хворобу Крона, у 12 виразковий коліт, у 19 недиференційований варіант запальних

захворювань кишечника, у 26 дітей целиакія, у 13 дітей алергічний ентероколіт, у 6 хворих – постінфекційний ентероколіт і у 8-ми дітей – хронічна діарея, обумовлена лактазною недостатністю.

У дітей з ХД, обумовленою ЛН за результатами морфологічного аналізу біоптатів СО дванадцятипалої кишки (ДПК) виявлено наявність вираженого хронічного запального процесу без ерозивних змін з вогнищевою атрофією слизової оболонки у 60% пацієнтів. У власній пластинці СО відзначалася виразна запальна клітинна інфільтрація, 10,6% якої складала еозинофіли. У поверхневому епітелії та епітелії залоз виявлялася інтраепітеліальна лімфоцитарна інфільтрація, яка вірогідно частіше спостерігалась у даних пацієнтів (80%, $p < 0,05$) порівняно з 2-ю групою. Нами також була виявлена наявність лимфангіектазій у СО ДПК у 40% дітей з ХД, обумовленою ЛН.

У дітей з ХД, обумовленою СМПГЕ морфологічний аналіз біоптатів СО ДПК показав наявність вираженого хронічного запального процесу з ерозивними змінами у 27,7% пацієнтів. Вогнищева атрофія СО зустрічалась вірогідно частіше у дітей даної групи (72,2%, $p < 0,05$), порівняно з 1-ю групою. Кількість еозинофілів у запальному інфільтраті власної пластинки СО складала 4,6%. Поверхневий епітелій та епітелій залоз був інфільтрований лімфоцитами у 50% пацієнтів. Лімфангіектазій у СО дванадцятипалої кишки виявлено не було.

Отже, 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 велику кількість еозинофілів, що вказує на активацію реакцій гіперчутливості. Більш виражені атрофічні зміни та наявність ерозій СО у дітей з ХД, обумовленою СМПГЕ, спричинені інволютивними процесами в СО під впливом інфекційного процесу.

У 80% пацієнтів з ХД, обумовленою ЛН відмічалось вогнищеве зниження слизоутворюючої функції епітелію, що вірогідно вище в порівнянні з дітьми 2-ї групи з ХД, обумовленою СМПГЕ (66,6%).

Для оцінки активації клітинної ланки імунітету проведено визначення

експресії CD68 макрофагів, яке в першій групі складало $11,2 \pm 0,4\%$, а в 2-й групі було вірогідно більшим – $18,8 \pm 0,6\%$ $p < 0,05$, що свідчить про вищий рівень запального процесу у дітей даної групи.

Також для оцінки місцевого гуморального імунітету нами проведено імуногістохімічне дослідження експресії IgA та IgE в СО ДПК, що встановило, що кількість клітин, які продукують IgA у дітей з ХД, обумовленою ЛН(1-ша група) була вірогідно більшою - $30,4 \pm 1,3\%$, порівняно з дітьми з ХД, обумовленою постінфекційним ентероколітом (2-га група) ($14,6 \pm 0,8\%$, $p < 0,05$). Кількість клітин, що продукують IgE була у 1-й групі – $15,2 \pm 0,8\%$, тоді як в 2-й групі дітей спостерігали лише поодинокі позитивно забарвлені клітини, що вказувало на відсутність алергічного компонента запалення.

Отримані дані вказують на наявність запального процесу в СО ДПК з виразною інфільтрацією еозинофілами та активації місцевого гуморального (підвищена експресія IgA та IgE) та клітинного (експресія CD68) імунітету. Це підтверджує, що лактазна недостатність індукує виникнення та посилення клітинно-опосередкованих запальних процесів та реакцій гіперчутливості уповільненого типу, що підтримують хронічне запалення.

Виходячи з даних власних досліджень, робиться зрозумілим негативний вплив некорегованої ЛН. Зважаючи на проведені дослідження, ми розробили алгоритм терапевтичних дій при наявності у дитини розладів ШКТ, пов'язаних з ЛН.

Ми використовували дієтичну добавку до раціону харчування «Мамалак» (виробництва Іспанія для ФАРМЮНІОН БСВ ДЕВЕЛОПМЕНТ ЛТД., Кіпр, висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-03/24234 від 07.04.2014 р.). Це фермент у формі крапель, який можна приймати перорально дитиною безпосередньо перед початком годування груддю, додавати до молока або до дитячої харчової суміші. «Мамалак» містить високоактивний фермент лактазу рослинного походження у кількості 3000 Од у 1 мл крапельного розчину.

Ферментотерапію отримували всі діти з ХД, які перебували на грудному вигодовуванні (26 дітей першої групи та 9 дітей з другої групи).

Діти обох груп з ХД, що перебували на штучному вигодовуванні (14 дітей першої групи та 13 дітей з другої групи), були переведені на безлактозну суміш (Нутрілон безлактозний) і у разі стабілізації клінічного процесу поступово суміш була замінена на кисломолочну (Нутрілон кисломолочний).

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

При вторинній ЛН також проводили лікування основного захворювання.

На фоні прийому замісної терапії у 74% дітей виявилось швидке зменшення клінічних проявів з наступним зникненням симптомів ЛН, нормалізація апетиту та набір маси. 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% (n=9) дітей залишилися прояви метеоризму, кишкових кольок, зригувань, діареї, проте зменшилась їх частота та інтенсивність. Низька ефективність замісної терапії у даних дітей пов'язана з більш вираженою ЛН, що спостерігається за даними дихального водневого тесту.

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 на 14 день мали високу КВВП в комплекс терапії був включений продукт функціонального харчування "Симбітер форте дитячий" (виробник – науково-виробнича компанія "О. Д.

Пролісок", Україна). Діти до 1 року приймали в складі комплексної терапії продукт функціонального харчування "Симбітер форте дитячий" по 1 дозі на добу після їжі впродовж 14 діб. Діти віком від 1 до 3 років приймали по 2 дози на добу протягом 14 діб. Продукт приймали між прийомами їжі.

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 продукту функціонального харчування "Симбітер форте дитячий" та кисломолочної суміші було продемонстровано клінічну ефективність даних лікувальних кроків.

Таким чином, у дітей з лактазною недостатністю на грудному вигодовуванні дозу ферменту лактази на одне годування слід підбирати індивідуально.

Враховуючи надзвичайну важливість лактози для нормального росту та розвитку дітей раннього віку, ми вбачаємо необхідність короткотривалого вживання безлактозних сумішей та перехід на кисломолочні суміші при нормалізації стану дитини.

Позитивний лікувальний ефект пробіотика та кисломолочної суміші пов'язаний з наявністю в їх складі молочнокислих бактерій, що беруть участь у гідролізі лактози, покращуючи стан хворих з ХД, обумовленою ЛН. Згідно з дослідженнями Gorbach SL. et al., (2009) молочнокислі бактерії знижують вміст лактози приблизно на 25-50%.

Пробіотик "Симбітер форте дитячий" та кисломолочні суміші (Нутрілон кисломолочний) гарно переносяться і мають виражений терапевтичний ефект у дітей з ЛН, тому можуть бути рекомендовані в якості лікувальних засобів при лактазній недостатності.

Контроль ефективності терапії можна проводити за клінічним покращенням або шляхом повторного проведення ДВТ.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях:

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.

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.

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

4. Характеристика цитокінового 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.

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. // Перинатология и педиатрия. – 2018. – № 1 (73). – С. 105–110.

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), гастроентерогічні 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 C/C - 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.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Elinav E, Thaiss CA, Strowig T, Kau AL, Henaou-Mejia J, Booth CJ, et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell*. 2011 May 27; 145(5):745–57.
2. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methe BA, Zavadil J, Li K, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 2012 Aug 30; 488: 621–26.
3. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*. 2014 Aug 14;158(4):705–721.
4. Guerrant RL, DeBoer MD, Moore SR, Scharf RJ. The impoverished gut—a triple burden of diarrhoea, stunting and chronic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec 11;10(4):220-229.
5. Rahman AE, Moinuddin M, Molla M, Worku A, Hurt L, Kirkwood B, et al. Childhood diarrhoeal deaths in seven low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ*. 2014 Sep 1; 92(9):664-71.
6. Richard SA, Black RE, Gilman RH, Guerrant RL, Kang G, Lanata CF, et al. Catch-up growth occurs after diarrhea in early childhood. *J Nutr*. 2014 Jun 6; 144(6):965-71.
7. Bhutta ZA, Berkley JA, Bandsma RHJ, Kerac M, Trehan I, Briend A. Severe childhood malnutrition. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Sep 21; 3:427-51.
8. Briend A, Collins S. Therapeutic nutrition for children with severe acute malnutrition summary of African experience. *Indian Pediatr*. 2010 Aug 11;47(8):655-9.
9. Moore SR, Lima AA, Conaway MR, Schorling JB, Soares AM, Guerrant RL. Early childhood diarrhoea and helminthiases associate with long-term linear growth faltering. *Int J Epidemiol*. 2001 Dec;30(6):1457-64.
10. Checkiey W, Buckiey G, Gilman RH, Assis AM, Morris SS, Molbak K, et al. Multi-country analysis of the effects of diarrhoea on childhood stunting. *Int J Epidemiol*. 2008 Aug; 37(4):816-30.

11. Das SK, Faruque AS, Chisti MJ. Changing trend of persistent diarrhoea in young children over two decades: observations from a large diarrhoeal disease hospital in Bangladesh. *Acta Paediatr.* 2012 Sep;101(10):452–7.
12. Lima AA, Moore SR, Barboza MS. Persistent diarrhea signals a critical period of increased diarrhea burdens and nutritional shortfalls: a prospective cohort study among children in northeastern Brazil. *J Infect Dis.* 2000 Dec;181(5):1643–51.
13. Mathai J, Raju B, Bavdekar A. Chronic and persistent diarrhea in infants and young children: status statement. *Indian Pediatr.* 2011 Aug;48:37–42.
14. Rytter MJ, Kolte L, Briend A, Friis H. The immune system in children with malnutrition - a systematic review. *PLoS One.* 2014 Aug 25;9(8):105-17.
15. Jones AD, Rukobo S, Chasekwa B, Mutasa K, Ntozini R. Acute illness is associated with suppression of the growth hormone axis in Zimbabwean infants. *Am J Trop Med Hyg.* 2015 Feb;92(2):463-70.
16. Berkman DS, Lescano AG, Gilman RH, Lopez SL, Black MM. Effects of stunting, diarrhoeal disease, and parasitic infection during infancy on cognition in late childhood: a follow-up study. *Lancet.* 2002 Feb 16; 359(9306):564-71.
17. Pinkerton R, Oriá RB, Lima AA, Rogawski ET, Oriá MO, Patrick PD, et al. Early Childhood Diarrhea Predicts Cognitive Delays in Later Childhood Independently of Malnutrition. *Am J Trop Med Hyg.* 2016 Nov 2;95(5):1004-1010.
18. Niehaus MD, Moore SR, Patrick PD, Derr LL, Lorntz B, Lima AA, et al. Early childhood diarrhea is associated with diminished cognitive function 4 to 7 years later in children in a northeast Brazilian shantytown. *Am J Trop Med Hyg.* 2002 May;66(5):590-3.
19. Oriá RB, Patrick PD, Zhang H, Lorntz B, de Castro Costa CM, Brito GA, et al. APOE4 protects the cognitive development in children with heavy diarrhea burdens in Northeast Brazil. *Pediatr Res.* 2005 Feb;57(2):310-6
20. Lorntz B, Soares AM, Moore SR, Pinkerton R, Gansneder B, Bovbjerg VE et al. Early childhood diarrhea predicts impaired school performance. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Jun; 25(6):513-20.

21. Hamadani JD, Tofail F, Huda SN, Alam DS, Ridout DA, Grantham-McGregor SM. Cognitive deficit and poverty in the first 5 years of childhood in Bangladesh. *Pediatrics*. 2014 Oct; 134(4):e1001-8.
22. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet*. 2009 Apr; 373(9673):1480–93.
23. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006 Oct; 131:1981–2002.
24. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008 Nov;28(9):1042–66.
25. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011 May;140(6):1785-94.
26. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: an update on pathophysiology and treatment. *British Medical Bull.* 2011 Sep;100(1):59–72.
27. Hurrell JE, Genta RM, Melton SD. Histopathologic diagnosis of eosinophilic conditions in the gastrointestinal tract. *Adv in Anat Pathology* 2011 May; 18(5):335–348.
28. Абатуров АЕ, Никулина АА. Клиническое значение избыточного содержания лактозы в диете. *Здоровье ребенка*. 2016; 2 (70):150-7.
29. Guarino A, Winter H, Sandhu B. Acute gastroenteritis disease: Report of the FISPGHAN Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Nov;55(5):621-6.
30. Pawlowski SW, Warren CA, Guerrant R. Diagnosis and treatment of acute or persistent diarrhea. *Gastroenterology*. 2009 May;136(6):1874-86.
31. Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. pp. 1339–1346
32. Wardlaw T, Salama P, Brocklehurst C, Chopra M, Mason E. Diarrhoea: why children are still dying and what can be done. *Lancet*. 2010 Mar 13;375(9718):870–2.
33. Bhutta ZA, Salam RA, Das JK. Global burden of childhood diarrhea and interventions. *Curr Opin Infect Dis*. 2014 Oct;27(5):451-8.

34. Wardlaw T, Salama P, Brocklehurst C, Chopra M, Mason E. Diarrhoea: why children are still dying and what can be done. *Lancet*. 2010 Mar 13;375(9718):870-2.
35. Zella GC, Israel EJ. Chronic diarrhea in children. *Pediatr Rev*. 2012 May;33(5):207-17.
36. Lee KS, Lee JH. Clinical applications and limitations of a special formula for diarrhea in children. *J Korean Med Assoc*. 2012 Sep 14;55:551–61.
37. Gupte S. Persistent Diarrhea in Childhood: Issues and Concerns. *Gastroenterol Hepatol Int J* 2016 Sep;1(2):36-40.
38. Vernacchio L, Vezina RM, Mitchell AA, Lesko SM, Plaut AG, Acheson DW. Diarrhea in American infants and young children in the community setting incidence, clinical presentation and microbiology. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jan;25(1):2-7.
39. Azim T, Ahmad SM, Sefat-E-Khud. Immune response of children who develop persistent diarrhea following rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2009 Sep;6(5):690–5.
40. Lima AA, Moore SR, Barboza MS. Persistent diarrhea signals a critical period of increased diarrhea burdens and nutritional shortfalls: a prospective cohort study among children in northeastern Brazil. *J Infect Dis*. 2000 Dec;181(5):1643–51.
41. Abba K, Sinfield R, Hart CA. Pathogens associated with persistent diarrhoea in children in low and middle income countries: systematic review. *BMC Infect Dis*. 2009 Jun 10;9:88-93.
42. Fraser D, Dagan R, Porat N, Alkrinawi S, Deckelbaum RJ, Naggan L. Persistent diarrhea in a cohort of Israeli Bedouin infants: role of enteric pathogens and family and environmental factors. *J Infect Dis*. 1998 Oct;178(4):1081–8.
43. Islam MS, Baqui AH, Zaidi AK, Bhutta ZA, Panigrahi P, Bose A. Infection Surveillance Protocol for a Multicountry Population-based Study in South Asia to Determine the Incidence, Etiology and Risk Factors for Infections Among Young Infants of 0 to 59 Days Old. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 May;35(5): S9-15.
44. Ahmed F, Ansaruzzaman M, Haque E, Rao MR, Clemens JD. Epidemiology of postshigellosis persistent diarrhea in young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 May;20(5):525-30.

45. Moore SR, Lima NL, Soares AM, Oriá RB, Pinkerton RC, Barrett LJ, et al. Prolonged episodes of acute diarrhea reduce growth and increase risk of persistent diarrhea in children. *Gastroenterology*. 2010 Oct; 139(4):1156-64.
46. Zella GC, Israel EJ. Chronic diarrhea in children. *Pediatr Rev*. 2012 Dec 14;33:207–17.
47. Kleiman RE, Goulet O, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL. Walker's pediatric gastrointestinal disease: physiology, diagnosis, management. 5th ed. Hamilton: BC Decker Inc.; 2008 Dec;265–339.
48. Wyllie R, Hyams JS, Kay M. *Pediatric Gastrointestinal and Liver disease*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011;106–118.
49. Nataro JP, Sears CL. Infectious causes of persistent diarrhea. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Dec 9;20(2):195–6.
50. Black RE. Persistent diarrhoea in children of developing countries. *Pediatric infectious diseases journal*. 2010 Nov;12:751-61.
51. Turvill JL, Farthing MJ. Role of the neuroendocrine system in pathogenesis of gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis*. 2000 Oct; 13(5):523-29.
52. Binder HJ. Causes of chronic diarrhea. *N Engl J Med*. 2006 Jul; 355(3):236-9.
53. Schiller LR. Chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 2004 Jul;127(1):287-93.
54. Gibson PR, Newnham E, Barrett JS, Shepherd SJ, Muir JG. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Sep;25(4):349–363
55. Vanderhoof JA. Chronic diarrhea. *Pediatr Rev*. 1998 Dec;19(12):418–422.
56. Geibel J. Calcium-sensing receptor abrogates secretagogue- induced increases in intestinal net fluid secretion by enhancing cyclic nucleotide destruction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:9390–7.
57. Wapnir RA, Teichberg S. Regulation mechanisms of intestinal secretion: implications in nutrient absorption. *J Nutr Biochem*. 2002 Dec 3;13:190–199.
58. Fiskerstrand T, Arshad N, Haukanes BI. Familial diarrhea syndrome caused by an activating *GUCY2C* mutation. *N Engl J Med*. 2012 Apr 26;366:1586–95.

59. Binder HJ. Mechanisms of diarrhea in inflammatory bowel diseases. *Ann NY Acad Sci.* 2009 Oct 12;1165:285–93.
60. Lorena SL, de Souza Almeida JR, Mesquita MA. Orocecal transit time in patients with functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol.* 2002 Sep 23;35:21–24.
61. Lin HC, Prather C, Fisher RS. Measurement of gastrointestinal transit. *Dig Dis Sci.* 2005 Dec;50:989–1004.
62. Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhoea. *Drug Saf.* 2000 Aug 5;22(1):53–72.
63. Abraham B, Sellin JH. Drug-induced diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007 Oct 5;9(5):365–72.
64. Donowitz M, Kokke FT, Saidi R. Evaluation of patients with chronic diarrhea. *N Engl J Med.* 1995 Dec 12;332(11):725–9.
65. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile* associated diarrhea and colitis. *Am J Gastroenterol.* 2007 Sep 13;5:739-50.
66. Surawicz C, Brandt L, Binion DG, Curry SR, Gilligan PH, McFariand LN, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* Infection *Am J Gastroenterol.* 2013 Apr;108(4):478-98.
67. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999 Dec;116:1464– 86.
68. Bertomeu A, Ros E, Barragaan V. Chronic diarrhea with normal stool and colonic examinations: organic or functional? *J Clin Gastroenterol.* 1991 Oct;13:531–6.
69. Thomas PD, Forbes A, Green J. Guidelines for the investigation of chronic diarrhea, 2nd edition. *Gut.* 2003 Apr 13;52(5):1–15.
70. Pollock RC, Banks MR, Fairclough PD, Farthing MJ. Dilutional diarrhea: underdiagnosed and over-investigated. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Dec 4;12(6):609–11.
71. Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut.* 1996 Oct 11;39:580–6.

72. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *British Society of Gastroenterology. Gut.* 2000 Oct 10;46(4):IV1–5.
73. Henderson P, Casey A, Lawrence SJ. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2012 Aug 11;107(6):941–49.
74. Malberg K, Malfertheiner P, Bannert N. IgA-tissue transglutaminase (tTG)-antibodies are highly sensitive serum markers for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1999 Sep 2;94:3079–80.
75. Sugai E, Selvaggio G, Vazquez H. Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease: assessment of a commercial kit. *Am J Gastroenterol.* 2000 Feb 13;95:2318–22.
76. Dahele A, Kingstone K, Bode J. Anti-endomysial antibody negative celiac disease: does additional serological testing help? *Dig Dis Sci.* 2001 Apr 5;46:214–21.
77. Cabrera-Abreu JC, Davies P, Matek Z, Murphy MS. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child.* 2004 Jan 14;89(1):69–71.
78. Dumonceau JM, Hassan C, Riphaus A. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline Development Policy. *Endoscopy.* 2012 Jun; 44:626–29.
79. Hummel TZ, ten Kate FJ, Reitsma JB. Additional value of upper GI tract endoscopy in the diagnostic assessment of childhood IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Dec; 54:753–757.
80. Volonaki E, Sebire NJ, Borrelli O. Gastrointestinal endoscopy and mucosal biopsy in the first year of life: indications and outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Feb;55:62–5.
81. Pezzella V. Investigation of chronic diarrhoea in infancy. *Early Hum Dev.* 2013 Nov;89(11):893–7.
82. Hammer HF, Hammer J. Diarrhea caused by carbohydrate malabsorption. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012 Dec 10; 41:611–27.

83. Born P, Sekatcheva M, Rösch Th, Classen M. Carbohydrate malabsorption in clinical routine: a prospective observational study. *Hepatogastroenterology*. 2006 Jun 9;71:673–7.
84. Zopf Y, Baenkler HW, Silbermann A, Hahn EG, Raithel M. The differential diagnosis of food intolerance. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Oct; 106(21):359–69.
85. Skypala I. Adverse food reactions – an emerging issue for adults. *J Am Diet Assoc*. 2011 Jun; 111:1877–91.
86. Terrin G, Tomaiuolo R, Passariello A, Amato F, Castaldo G. Congenital Diarrheal Disorders: An Updated Diagnostic Approach. *Int. J. Mol. Sci*. 2012 Dec;13:4168-85.
87. Ritz V, Alfalah M, Zimmer KF, Schmitz J, Jacob R, Naim HY. Congenital sucrose-isomaltase deficiency because of an accumulation of the mutant enzyme in the endoplasmic reticulum. *Gastroenterology*. 2003 Feb; 125:1678–85.
88. Jacob R, Zimmer KP, Schmitz J, Naim HY. Congenital sucrase-isomaltase deficiency arising from cleavage and secretion of a mutant form of the enzyme. *J. Clin. Investig*. 2000 Sep; 106:281–287.
89. Saadah OI, Alghamdi SA, Sindi HH, Alhunaitti H, Bin-Taleb YY, Alhussaini BH. Congenital glucose-galactose malabsorption: A descriptive study of clinical characteristics and outcome from Western Saudi Arabia. *Arab J. Gastroenterol*. 2014 Feb; 15:21–23.
90. Raja M, Kinne RK. Structural insights into genetic variants of Na (+)/glucose cotransporter SGLT1 causing glucose-galactose malabsorption: vSGLT as a model structure. *Cell Biochem. Biophys*. 2012 Aug;14(5):124-32.
91. Esposito G, Imperato MR, Leno L, Sorvillo R, Benigno V, Parenti G, et al. Hereditary fructose intolerance: functional study of two novel ALDOB natural variants and characterization of a partial gene deletion. *Hum. Mutat*. 2010 Feb; 31:1294–1303.
92. Jones HF, Butler RN, Moore DJ, Brooks DA. Developmental changes and fructose absorption in children: Effect on malabsorption testing and dietary management. *Nutr. Rev*. 2013 Sep; 71:300–309.

93. Duro D, Rising R, Cedillo M, Lifshitz F. Association between infantile colic and carbohydrate malabsorption from fruit juice in infancy. *Pediatrics*. 2002 Aug; 109:797–805.
94. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007 Jan;5:160-77.
95. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet*. 2003 Jan;361: 2226–34.
96. Salzman NH, Underwood MA, Bevins CL. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Semin Immunol*. 2007 Dec 4;19:70–83.
97. Dai D, Nanthkumar NN, Newburg DS, Walker WA. Role of oligosaccharides and glycoconjugates in intestinal host defense. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000 Jun;12:23–33.
98. Uchida N, Sakamoto O, Irie M. Two novel mutations in the lactase gene in a Japanese infant with congenital lactase deficiency. *Tohoku J Exp Med*. 2012 Feb;227:69–72.
99. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Ann Hum Genet*. 2003 Nov;37:197–219.
100. Sahi T, Launiala K, Laitinen H. Hypolactasia in a fixed cohort of young Finnish adults. A follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 1983 Dec;18:865–70.
101. Savaiano DA, Byers DA. The myth of increased lactose intolerance in African-Americans. *J Am Coll Nutr*. 2005 Dec;24(6):569-73.
102. Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet*. 2007 Feb;39:31–40.
103. Bersaglieri T, Sabeti PC, Patterson N, et al. Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. *Am J Hum Genet*. 2004 Sep;74:1111–20.
104. Beja-Pereira A, Luikart G, England PR. Gene-culture coevolution between cattle milk protein genes and human lactase genes. *Nat Genet*. 2003 Dec 4; 35: 311–3.

105. Burger J, Kirchner M, Bramanti B, Haak W, Thomas MG. Absence of the lactase-persistence-associated allele in early Neolithic Europeans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:3736–41.
106. Solomons NW. Fermentation, fermented foods and lactose intolerance. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Jun; 56(4):50–5.
107. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet*. 2003 Feb 12;37:197–219.
108. Harvey CB, Fox MF, Jeggo PA, Mantei N, Povey S, Swallow DM. Regional localization of the lactase-phlorizin hydrolase gene, LCT, to chromosome 2q21. *Ann Hum Genet*. 1993 Feb; 57(3):179–85.
109. Turnbull GK. Lactose intolerance and irritable bowel syndrome. *Nutrition*. 2000 Nov;16:665–6.
110. Heyman M.B. Lactose intolerance in infants, children and adolescents. *Pediatrics*. 2006 Dec;118 (3):1279-86.
111. Ingram CJ, Mulkare CA, Thomas MG. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum Genet*. 2009 Jan; 124(6):579-91.
112. Itan Y, Jones BL, Ingram CJ, Swallow DM, Thomas MG. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. *BMC Evol Biol*. 2010 Feb 9; 10:36-40.
113. Matthews SB, Waud JP, Roberts A. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J*. 2005 Feb; 81: 167–173.
114. Zhao J, Fox M, Cong Y. Lactose intolerance in patients with chronic functional diarrhoea: the role of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Nov;31:892–900.
115. Tomba C, Baldassarri A, Coletta M. Is the subjective perception of lactose intolerance influenced by the psychological profile? *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Aug;36:660–669.
116. Абатуров АЕ, Никулина АА, Петренко ЛЛ. Лактазная недостаточность у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2015 Март/Апрель;7(2):51-63.

117. Lifshitz F. Congenital lactase deficiency. *J Pediatr.* 1966 Dec;69:229–37.
118. Uchida N, Sakamoto O, Irie M. Two novel mutations in the lactase gene in a Japanese infant with congenital lactase deficiency. *Tohoku J Exp Med.* 2012 Oct; 227:69-72.
119. Jarvela NS, Enattah J, Kokkonen T, Varilo E, Savilahti L. Assignment of the locus for congenital lactase deficiency to 2q21, in the vicinity of but separate from the lactase-phlorizin hydrolase gene. *Am J Hum Genet.* 1998 Feb;63:1078-85.
120. Terrin G, Tomaiuolo R, Passariello A, Elce A, Amato F, Di Costanzo M. Congenital diarrheal disorders: an updated diagnostic approach. *Int J Mol Sci.* 2012 Apr;13:4168-85.
121. Barr RG, Hanley J, Patterson DK, Wooldridge J. Breath hydrogen excretion in normal newborn infants in response to usual feeding patterns: evidence for «functional lactase insufficiency» beyond the first month of life. *J Pediatr.* 1984 Apr;104:527-33.
122. Шадрін ОГ, Хомутовська КО. Проблеми діагностики лактазної недостатності у дітей раннього віку. *Дитячий лікар.* 2014 лип ;5(34):5-9.
123. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 2006 Feb;12(2):304-6.
124. Gladstone BP, Ramani S, Mukhopadhyaya I, Muliylil J, Sarkar R, Rehman AM, et al. Protective effect of natural rotavirus infection in an Indian birth cohort. *N Engl J Med.* 2011 Jul 28; 365(4):337-46.
125. Sederdahl BK, Yi J, Jerris RC, Gillespie SE, Westblade LF, Kraft CS, Shane AL, Anderson EJ. Trends in rotavirus from 2001 to 2015 in two paediatric hospitals in Atlanta, Georgia. *Epidemiol Infect.* 2018 Mar;146(4):465-467.
126. Giannattasio A, Guarino A, Lo Vecchio A. Management of children with prolonged diarrhea. *F1000Res.* 2016 Feb; 23:135-42.
127. Pringle K, Shah SP, Umulisa I, Mark Munyaneza RB, Dushimiyimana JM, Stegmann K, et al. Comparing the accuracy of the three popular clinical dehydration scales in children with diarrhea. *Int J Emerg Med.* 2011 Sep 9; 4:58-61.

128. Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol.* 2011 May;9(5):356-68.
129. Misselwitz B, Pohl D, Fruhauf H, Fried M, Vavricka R, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and treatment. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2013 Sep; 1: 151–159.
130. Yang J, Fox M, Cong Y, Chu H, Zheng X, Long Y, et al. Lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients with diarrhoea: The roles of anxiety, activation of the innate mucosal immune system and visceral sensitivity. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014 Nov; 39: 302–11.
131. Staudacher HM, Lomer MC, Anderson L, Barrett JS, Muir JG, Irving PM, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J. Nutr.* 2012 Jun; 142:1510–1518.
132. Wilt TJ, Shaukat A, Shamliyan T, Taylor BC, MacDonald R, Tacklind J, et al. Lactose intolerance and health. *Evid. Rep. Technol. Assess.* 2010 Feb; 192:1–10.
133. James-Roberts IS, Conroy S, Wilsher K. Bases for maternal perceptions of infant crying and colic behaviour. *Arch Dis Child.* 1996 Nov; 75:375-84.
134. Johnson JD, Cocker K, Chang E. Infantile Colic: Recognition and Treatment. *Am Fam Physician.* 2015 Oct 1;92(7):577-82.
135. Roberts DM, Ostapchuk M, O'Brien JG. Infantile colic. *Am Fam Physician.* 2004 Aug 15;70(4):735-40.
136. Metcalf TJ, Irons TG, Sher LD, Young PC. Simethicone in the treatment of infant colic: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics.* 1994 Jul;94(1):29-34.
137. Danielsson B, Hwang CP. Treatment of infantile colic with surface-active substance (simethicone). *Acta Paediatr Scand.* 1985 May; 74(3):446-50.
138. Savino F, Castagno E, Bretto R, Brondello C, Palumeri E, Oggero R. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatr Suppl.* 2005 Oct;94(449):129-32.
139. Labayen I, Forga L, Gonzalez A, Lenoir-Wijnkoop I, Nutr R, Martinez JA.

- Relationship between lactose digestion, gastrointestinal transit time and symptoms in lactose malabsorbers after dairy consumption. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Aug; 15:543– 549
140. Law D, Conklin J, Pimentel M. Lactose intolerance and the role of the lactose breathe test. *Am J Gastroenterol.* 2010 Aug; 105:1726-8.
141. Usai-Satta P, Scarpa M, Oppia F, Cabras F. Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management? *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2012 Nov;3:29-33.
142. Schiffner R, Kostev K, Gothe H. Do patients with lactose intolerance more frequent comorbidities than patients without lactose intolerance? An analysis of routine data from German medical practices.-*Ann Gastroenterol.* 2016 Apr-Jun; 29(2):174-179.
143. Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol.* 2012 Apr; 5:113-21.
144. Terjung B, Lammert F. Lactose intolerance: new aspects of an old problem. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007 Feb;132(6):271-5.
145. D'Alessandro A, Scaloni A, Zolla L. Human milk proteins: An interactomics and updated functional overview. *J. Proteome Res.* 2010 Dec; 9:3339–73.
146. Ojetti V, Nucera G, Vigneko A. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. *Digestion.* 2005 Feb; 71:106-110.
147. Gabrielli M, Migneco A, Ojetti V. Regression of lactose malabsorption in coeliac patients after receiving a gluten-free diet. *Scand J Gastroenterol* 2008 Nov; 43:174-7.
148. Levitt M, Wilt T, Shaukat A. Clinical implications of lactose malabsorption versus lactose intolerance. *J Clin Gastroenterol.* 2013 Jan;47(6):471-80
149. Rienzo TD, D'Angelo G, D'Aversa F, Campanale MC, Cesario V, Montalto M, et al. Lactose Intolerance: from diagnosis to correct management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Dec; 17(2):18-25.
150. Lomer MCE, Parkes GC, Sanderson, JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008

Feb;27(2):93-103.

151. Satta PU, Scarpa M, Oppia F, Cabras F. Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management? *World World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2012 Jun;3(3):29-33.
152. Semenza G, Auricchio S, Mantei N. Small-intestinal disaccharidases. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill. 2001Nov; 1:623–50.
153. Savaiano DA, Boushey CJ, McCabe GP. Lactose intolerance symptoms assessed by meta-analysis: a grain of truth that leads to exaggeration. *J Nutr.* 2006 Apr;136(4):1107-13.
154. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet.* 2002 Nov; 30:233–7.
155. Kuokkanen M, Enattah N, Oksanen A. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut.* 2003 Feb; 52:647–52.
156. Mattar R, Filho AB, Kemp R and Santos, JS. Comparison of Quick Lactose Intolerance Test in duodenal biopsies of dyspeptic patients with single nucleotide polymorphism LCT-13910C4T associated with primary hypolactasia/lactase persistence. *Acta Cir Bras.* 2013 Dec;28(1):77-81.
157. Olds LC, Sibley E. Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity in vitro: functional role as a cis regulatory element. *Hum Mol Genet.* 2003 Apr; 12:2333–40.
158. Troelsen JT, Olsen J, Moller J. An upstream polymorphism associated with lactase persistence has increased enhancer activity. *Gastroenterology.* 2003 Nov; 125:1686–94.
159. Braden B. Methods and functions: Breath tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009 Sep; 23: 337-352.
160. Oberacher M, Pohl D, Vavricka SR, Fried M, Tutuian R. Diagnosing lactase deficiency in three breaths. *Eur J Clin Nutr.* 2011 Jan; 65:614-18.

161. Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol*. 2002 Feb;97(5):1113–26.
162. Madrid AM, Landskron G, Klapp G, Reyes A, Pizarro C, Defilippi C. Lactulose hydrogen breath test and functional symptoms in pediatric patients. *Dig Dis Sci*. 2012 Apr;57(5):1330–35.
163. Corazza G R, Benati G, Strocchi A, Malservisi S, Gasbarrini G. The possible role of breath methane measurement in detecting carbohydrate malabsorption. *J. Lab. Clin. Med*. 1994 Nov; 124:695-700.
164. Anania C, Pacifico L, Olivero G, Osborn JF, Bonaiuto E, Chiesa C. Breath tests in pediatrics. *Clin Chim Acta* 2008 Jan;397(1–2):1–12.
165. Clouse RE, Mayer EA, Aziz Q, Drossman DA, Dumitrascu DL, Monnikes H, Naliboff BD. Functional abdominal pain syndrome. *Gastroenterology* 2006 Apr;130(5):1492–97.
166. Lagman JM, Rowland R. Activity of duodenal disaccharidases in relation to normal and abnormal mucosal morphology. *J Clin Pathol*. 1990 Dec; 43:537–40.
167. Kuokkanen M, Myllyniemi M, Vauhkonen M. A biopsy-based quick test in the diagnosis of duodenal hypolactasia in upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy*. 2006 Feb; 38:708–12.
168. Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD. Review article: the treatment of lactose intolerance. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995 Apr;9:589–597.
169. Rasinpera H, Savilahti E, Enattah NS, Kuokkanen M, Totterman N, Lindahl H, et al. A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. *Gut*. 2004 Nov;53:1571–76.
170. Nielsen OH, Schiøtz PO, Rasmussen SN, Krasilnikoff PA. Calcium absorption and acceptance of low-lactose milk among children with primary lactase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994 Feb;3:219–23.
171. Onwulata CI, Rao DR, Vankineni P. Relative efficiency of yogurt, sweet acidophilus milk, hydrolyzed-lactose milk, and a commercial lactase tablet in alleviating lactose maldigestion. *Am J Clin Nutr*. 1989 Jun;49:1233–37.

172. Corazza GR, Benati G, Sorge M, Strocchi A, Calza G, Gasbarrini G. beta-Galactosidase from *Aspergillus niger* in adult lactose malabsorption: a double-blind crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 1992 Feb;6:61–66.
173. Lin MY, Dipalma JA, Martini MC, Gross CJ, Harlander SK, Savaiano DA. Comparative effects of exogenous lactase (beta-galactosidase) preparations on in vivo lactose digestion. *Dig Dis Sci.* 1993 Dec;38:2022–27.
174. Solomons NW, Guerrero AM, Torun B. Dietary manipulation of postprandial colonic lactose fermentation: II. Addition of exogenous, microbial beta-galactosidases at mealtime. *Am J Clin Nutr.* 1985 Nov;41:209–221.
175. Rosado JL, Solomons NW, Lisker R, Bourges H. Enzyme replacement therapy for primary adult lactase deficiency. Effective reduction of lactose malabsorption and milk intolerance by direct addition of beta-galactosidase to milk at mealtime. *Gastroenterology.* 1984 Jun;87:1072–82.
176. Flood MT, Kondo M. Toxicity evaluation of a beta-galactosidase preparation produced by *Penicillium multicolor*. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2004 Dec;40(3):281–92.
177. Adolfsson O, Meydani SN, Russell RM. Yogurt and gut function. *Am J Clin Nutr.* 2004 Sep;80:245–56.
178. Hove H, Nørgaard H, Mortensen PB. Lactic acid bacteria and the human gastrointestinal tract. *Eur J Clin Nutr.* 1999 Jan;53:339–50.
179. Gorbach SL. Lactic acid bacteria and human health. *Ann Med.* 1990 Apr;22:37–41.
180. Mustapha A, Jiang T, Savaiano DA. Improvement of lactose digestion by humans following ingestion of unfermented acidophilus milk: influence of bile sensitivity, lactose transport, and acid tolerance of *Lactobacillus acidophilus*. *J Dairy Sci.* 1997 Nov;80:1537–45.
181. Lin MY, Yen CL, Chen SH. Management of lactose maldigestion by consuming milk containing lactobacilli. *Dig Dis Sci.* 1998 Feb;43:133–7.

182. de Vrese M, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Laue C, Schrezenmeir J. Probiotics--compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr.* 2001 Jun;73:421–29.
183. Labayen I, Forga L, Gonzalez A, Lenoir-Wijnkoop I, Nutr R, Martínez JA. Relationship between lactose digestion, gastrointestinal transit time and symptoms in lactose malabsorbers after dairy consumption. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Dec;15:543–49.
184. Johnson AO, Semanya JG, Buchowski MS, Enwonwu CO, Scrimshaw NS. Adaptation of lactose maldigesters to continued milk intakes. *Am J Clin Nutr.* 1993 Oct;58:879–81.
185. Hertzler SR, Savaiano DA. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am J Clin Nutr.* 1996 Sep;64:232–36.
186. Briet F, Pochart P, Marteau P, Flourie B, Arrigoni E, Rambaud JC. Improved clinical tolerance to chronic lactose ingestion in subjects with lactose intolerance: a placebo effect. *Gut.* 1997 Jun;41:632–35.
187. Paige DM, Witter FR, Bronner YL, Kessler LA, Perman JA, Paige TR. Lactose digestion in pregnant African-Americans. *Public Health Nutr.* 2003 Dec; 6(8):801-7.
188. Abrams SA, Griffin IJ, Davila PM. Calcium and zinc absorption from lactose-containing and lactose-free infant formulas. *Am J Clin Nutr.* 2002 Feb; 76:442– 46.
189. Obermayer-Pietsch BM, Bonelli CM, Walter D. Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures. *J Bone Miner Res.* 2004 Dec; 19:42– 7.
190. Vonk RJ, Lin Y, Koetse HA. Lactose (mal) digestion evaluated by the ¹³C-lactose digestion test. *Eur J Clin Invest.* 2000 Oct;30:140– 1.
191. Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO. National Institutes of Health Consensus Development Conference: lactose intolerance and health. *Annals of Internal Medicine.* 2010 Sep;152(12):792–6.

192. Jarvinen RM, Loukaskorpi M, Uusitupa MI. Tolerance of symptomatic lactose malabsorbers to lactose in milk chocolate. *Eur J Clin Nutr.* 2003 Apr; 57:701–5.
193. Boudraa G, Benbouabdellah M, Hachelaf W, Boisset M, Desjeux JF, Touhami M. Effect of feeding yogurt versus milk in children with acute diarrhea and carbohydrate malabsorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001 Dec; 33:307–13.
194. Берман РЕ, Клігман РМ, Дженсон ХБ. Педіатрія по Нельсону. Москва: Рід Елсівер; 2009. Том 4; с. 251-9.
195. Husebye E. The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemotherapy.* 2005 Nov; 51(1):1-22.
196. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, et al. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 Sep; 29(1):1–49.
197. Наказ МОЗ України від 20.03.2008 р. № 149. Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років.
198. Ochoa TJ, Salazar-Lindo E, Cleary TG. Management of children with infection-associated persistent diarrhea. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2004 Nov; 15(4):229–36.
199. Wexler AG, Goodman AL. An insider's perspective: Bacteroides as a window into the microbiome. *Nat Microbiol.* 2017 Apr 25; 2:30-6.
200. Cousin FJ, Lynch SM, Harris HM. Detection and genomic characterization of motility in *Lactobacillus curvatus*: confirmation of motility in a species outside the *Lactobacillus salivarius* clade. *Appl. Environ Microbiol.* 2015 Feb; 81:1297-1308.
201. Yokono M, Satoh S, Tanaka A. Comparative analyses of whole-genome protein sequences from multiple organisms. *Sci Rep.* 2018 May 1; 8(1):134-9.
202. Lovick TA. Pro-nociceptive action of cholecystokinin in the periaqueductal grey: a role in neuropathic and anxiety-induced hyperalgesic states. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008 Oct; 32(4):852-62.

203. Бережной ВВ, Корнева ВВ. Ферротерапия железодефицитных анемий у детей. Современная педиатрия. 2016 окт;3(75):58-64.
204. Layer P, Andresen V, Pehl C. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselstörungen und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität zu Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Reizdarmsyndroms. Z Gastroenterol. 2011 May;49:237–292.
205. Schafer C, Reese I, Ballmer-Weber BK. Fruktosemalabsorption: Stellungnahme der AG Nahrungsmittelallergie in der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) Allergo J. 2010 Nov;19:66–69.
206. Latulippe ME, Skoog SM. Fructose malabsorption and intolerance: Effects of fructose with and without simultaneous glucose ingestion. Clin Rev Food Sci Nutr. 2011 Apr;51:583–592.
207. Marton. A, Xue X, Szilagyi A. Meta-analysis: the diagnostic accuracy of lactose breath hydrogen or lactose tolerance tests for predicting the North European lactase polymorphism C/T-13910. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2012 Jun; 35:429-40.
208. Enko D, Rezanka E, Halwachs-Baumann G. Lactose malabsorption testing in daily clinical practice: a critical retrospective analysis and comparison of the hydrogen/methane breathe test and genetic test (c/t-13910 polymorphism) results. Gastroenterology Research and Practice Journal. 2014 Feb; 12:737-40.
209. Cabal-Hierro L, Lazo PS. Signal transduction by tumor necrosis factor receptors. Cellular Signalling. 2012 Nov;24(6):1297–1305.
210. Wajant H, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. Cell Death and Differentiation 2003 Aug;10(1):45–65.
211. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. Cell. 2001 Dec;104(4):487–501.
212. Stevens C, Walz G, Singaram C. Tumor necrosis factor- α , interleukin-1, and interleukin-6 expression in inflammatory bowel disease. Digestive Diseases and Sciences. 1992 Oct;37(6):818–26.

213. Ma TY, Iwamoto GK, Hoa NT. TNF-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability requires NF- κ B activation. *American Journal of Physiology- Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2004 Sep;286(3): 367–76.
214. Fre T, Jarry A, Bach-Ngohouetal K. TACEinhibition amplifies TNF-mediated colonic epithelial barrier disruption. *International Journal of Molecular Medicine*. 2009 Feb;23(1):41–48.
215. Wang F, Schwarz BT, Graham VW. IFN-induced TNFR2 expression is required for TNF-dependent intestinal epithelial barrier dysfunction. *Gastroenterology*. 2006 Apr;131(4):1153–63.
216. Broughton SE, Nero TL, Dhagat U, Kan WL, Hercus TR, Tvorogov D, et al. The β c receptor family - Structural insights and their functional implications. *Cytokine*. 2015 Aug;74(2):247-58.
217. Paasela M, Kolho KL, Vaarala O, Honkanen J. Lactose inhibits regulatory T-cell-mediated suppression of effector T-cell interferon- γ and IL-17 production. *Br J Nutr*. 2014 Dec 14;112(11):1819-25.
218. Hirashima M, Kashio Y, Nishi N. Galectin-9 in physiological and pathological conditions. *Glycoconj J*. 2004 Nov;19:593–600.
219. Kashio Y, Nakamura K, Abedin MJ. Galectin-9 induces apoptosis through the calcium-calpain-caspase-1 pathway. *J Immunol*. 2003 Feb;170:3631–6.
220. Niki T, Tsutsui S, Hirose S. Galectin-9 is a high affinity IgE-binding lectin with anti-allergic effect by blocking IgE-antigen complex formation. *J Biol Chem*. 2009 Oct;284:32344 –52.
221. Seki M, Oomizu S, Sakata KM. Galectin-9 suppresses the generation of Th17, promotes the induction of regulatory T cells, and regulates experimental autoimmune arthritis. *Clin Immunol*. 2008 Nov;127:78–88.
222. Bi S, Hong PW, Lee B. Galectin-9 binding to cell surface protein disulfide isomerase regulates the redox environment to enhance T-cell migration and HIV entry. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 May;108:10650-5.
223. Zhu C, Anderson AC, Schubart A. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T-helper type 1 immunity. *Nat Immunol*. 2005 Oct;6:1245–52.

224. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008 Sep;372:1502-17.
225. Maahs DM, West NA, Lawrence JM. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Jun;39:481–97.
226. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012 Feb;142:46 – 54.
227. Bhutta ZA, Ghishan F, Lindley K, Memon IA, Mittal S, Rhoads JM Commonwealth Association of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Persistent and chronic diarrhea and malabsorption: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(Suppl 2):S711–S716.
228. Thomson M, Tringali A, Dumonceau JM. Paediatric Gastrointestinal Endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2017 Jan;64(1)133-53.
229. Наказ МОЗ України від 29.01.2013 р. No 59. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення.
230. Heyman B. Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics* 2006 Sep;21:1279-86.
231. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: where are we? *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Mar;30(11):12-8.
232. Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW, et al. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol.* 2013 Feb;27:18–24.

ДОДАТОК 1

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 цитокінового 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. // Перинатология и педиатрия. – 2018. – №1(73). – С.105-110. (Особистий внесок – збір та обробка матеріалу, оформлення статті до друку).

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 XXI століття» (Львів, 2015); XVIII 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).