

Особливості використання та інтерпретації результатів водневого дихального тесту з навантаженням лактозою в дітей раннього віку та їхніх матерів

С. І. Ільченко*^{1,A,F}, С. М. Недельська^{2,E}, Т. В. Можейко^{1,B,C,D}

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, ²Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

лактазна недостатність, водневий дихальний тест, генетичний маркер, мікробний пейзаж кишківника, діти раннього віку.

Патологія. – 2019. – Т. 16, № 1(45). – С. 116–123

DOI: 10.14739/2310-1237.2019.1.166470

*E-mail: ilchensv@gmail.com

Мета роботи – оцінити інформативність використання водневого дихального тесту з навантаженням харчовою лактозою серед дітей раннього віку та їхніх матерів для діагностики лактазної недостатності, визначити взаємозв'язок результатів тесту з проявами функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей.

Матеріали та методи. 32 дітям віком від 1 місяця до 2 років із різними проявами функціональних гастроінтестинальних розладів виконали водневий дихальний тест (ВДТ) із навантаженням харчовою лактозою, дослідження генетичного маркера C(-13910)T гена MCM6 шляхом букального зіскребу, мікробіологічне дослідження калу. ВДТ виконували і в матерів обстежених дітей.

Результати. У 18,8 % дітей ВДТ виявився позитивним (лактазна недостатність – ЛН), у 31,2 % – сумнівним (синдром надлишкового бактеріального росту в кишківнику – СНБРК). Серед матерів дітей, яких обстежили, позитивні результати ВДТ отримали в 43,7 % випадків, сумнівні – у 9,4 %. Максимальний рівень водню в дітей із ЛН – 45,5 (40,0–53,0) ppm – зафіксовано на 180 (150–180) хв, що вірогідно пізніше, ніж у дорослих. Дослідження мікробіоти кишківника дітей показало зниження кількості біфідо- та лактобактерій у 43,8 % випадків і збільшення на цьому тлі умовно патогенної флори в 93,8 %: *Kl. pneumoniae* – 46,9 %, *S. aureus* – 53,1 %, *K. oxytoca* – 18,8 %, *E. coli* – 31,2 %, *E. faecalis* – 6,2 %, *E. cloacae* – 6,2 %, *Clostridia* – 9,4 %, *C. freundi* – 6,2 %. За даними дослідження генетичного маркера лактазної недостатності C(-13910)T, майже всі діти (93,8 %) були носіями основного алеля C із рівним співвідношенням (по 46,9 %) між генотипами C/C і C/T і відсутністю статистично значущих кореляцій із результатами ВДТ.

Висновки. Дослідження свідчать, що в більшості дітей із СНБРК (80,0 %) і ЛН (83,3 %) виявлено асоціації різної умовно патогенної флори, зокрема *S. aureus* і *K. pneumoniae* на тлі зниженого вмісту лактобактерій (50,0 %) з більшою частотою функціональної діареї та інтенсивністю проявів синдрому зривання. Відсутність статистично значущих кореляцій між результатами ВДТ у дітей та їхніх матерів, а також із генетичним дослідженням маркера C(-13910)T гена MCM6 свідчить про низьку інформативність цих досліджень щодо наявності непереносності лактози в дітей раннього віку.

Ключевые слова:

лактазная недостаточность, водородный дыхательный тест, генетический маркер, микробный пейзаж кишечника, дети раннего возраста.

Патологія. – 2019. – Т. 16, № 1(45). – С. 116–123

Особенности использования и интерпретации результатов водородного дыхательного теста с нагрузкой лактозой у детей раннего возраста и их матерей

С. И. Ильченко, С. Н. Недельская, Т. В. Можейко

Цель работы – оценить эффективность использования водородного дыхательного теста с нагрузкой пищевой лактозой среди детей раннего возраста и их матерей, установить взаимосвязь результатов теста с проявлениями функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей.

Материалы и методы. 32 детям в возрасте от 1 месяца до 2 лет с различными проявлениями функциональных гастроинтестинальных расстройств провели водородный дыхательный тест (ВДТ) с нагрузкой пищевой лактозой, исследования генетического маркера C(-13910)T гена MCM6 путем букального соскоба, микробиологическое исследование кала. Тест ВДТ выполняли и у матерей исследуемых детей.

Результаты. У 18,8 % детей ВДТ оказался положительным (лактазная недостаточность – ЛН), у 31,2 % – сомнительным (синдром избыточного бактериального роста в кишечнике – СИБРК). Среди матерей обследованных детей положительные результаты ВДТ получены в 43,7 % случаев, сомнительные – 9,4 %. Максимальный уровень водорода у детей с ЛН – 45,5 (40,0–53,0) ppm – зафиксирован на 180 (150–180) мин, достоверно позже, чем у взрослых. Исследование микробиоты кишечника детей показало снижение количества бифидо- и лактобактерий в 43,8 % случаев и увеличение на этом фоне условно-патогенной флоры в 93,8 %: *K. pneumoniae* – 46,9 %, *S. aureus* – 53,1 %, *K. oxytoca* – 18,8 %, *E. coli* – 31,2 %, *E. faecalis* – 6,2 %, *E. cloacae* – 6,2 %, *Clostridia* – 9,4 %, *C. freundi* – 6,2 %. По данным исследования генетического маркера лактазной недостаточности C(-13910)T, почти все дети (93,8 %) были носителями основного аллеля C с равным соотношением (по 46,9 %) между генотипами C/C и C/T и отсутствием статистически значимых корреляций с результатами ВДТ.

Выводы. Исследования показывают, что у большинства детей с СИБРК (80,0 %) и ЛН (83,3 %) установлены ассоциации различной условно-патогенной флоры, в том числе *S. aureus* и *K. pneumoniae* на фоне пониженного содержания лактобактерий (50,0 %) с высокой частотой функциональной диареи и интенсивностью проявлений синдрома срыгивания. Отсутствие статистически значимых корреляций между результатами ВДТ у детей и их матерей, а также с генетическим исследованием маркера C(-13910)T гена MCM6 свидетельствует о низкой информативности этих исследований по поводу наличия непереносимости лактозы у детей раннего возраста.

The peculiarities of using and reading of hydrogen breath test results with lactose load in young children and their mothers

S. I. Ilchenko, S. M. Nedielska, T. V. Mozheiko

Purpose of the work is to evaluate efficacy of using hydrogen breath test with nutritional lactose load among young children and their mothers and correlation of the test results with manifestation of functional gastrointestinal disorders in children.

Materials and methods. Hydrogen breath test with nutritional lactose load, genetic marker C (-13910)T of the gene MCM6 investigation by buccal scraping, microbiological investigation of stool were carried out in 32 young children between 1 month and 2 years of age with different manifestations of functional gastrointestinal disorders. HBT was carried out in mothers of investigated children.

Results. 18.8 % of children had positive HBT (lactose intolerance – LI), 31.2 % of young children had doubtful result (small intestinal bacterial overgrowth syndrome – SIBO). Positive results of HBT were received in 43.7 % of cases, doubtful ones were received in 9.4 % of women among mothers of investigated children. Maximal level of hydrogen in children with LI is 45.5 (40.0–53.0) ppm, it has been fixed on the 180th (150–180) minute, that is likely later than in adults. Investigation of children intestinal microbiota showed decreasing of bifidobacteria and lactobacteria in 43.8 % of cases and increasing of opportunistic flora in 93.8 % against this background including *K. pneumoniae* – 46.9 %, *S. aureus* – 53.1 %, *K. oxytoca* – 18.8 %, *E. Coli* – 31.2 %, *E. Faecalis* – 6.2 %, *E. Cloacae* – 6.2 %, *Clostridia* – 9.4 %, *C. freundi* – 6.2 %. Almost all children (93.8 %) were carriers of the main allele C with equal relations (in 46.9 %) between the genotypes C/C and C/T and absence of significant correlation with results of HBT according to the investigation of lactase intolerance genetic marker C (-13910)T.

Conclusions. The performed investigations have proved that associations of different opportunistic flora including *S. aureus* and *K. pneumoniae* on the background of decreasing of lactobacteria (50.0 %) with the high rate of functional diarrhea and intensity of manifestations of regurgitation syndrome, were revealed in many young children with SIBO (80.0 %) and LI (83.3 %). The lack of statistically significant correlations between the results of HBT in children and their mothers, as well as with genetic marker C (-13910) T of the gene MCM6 investigation demonstrates low level of information content of these investigations for the evidence of transient lactose intolerance in young children.

Key words:
lactose intolerance,
hydrogen breath
test, genetic
marker, intestinal
flora, infant.

Pathologia
2019; 16 (1), 116–123

Лактазна недостатність (ЛН) у дітей грудного віку може виступати одним з етіологічних чинників виникнення функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГПР) [1,2]. ФГПР серед дітей першого року життя – одна з найчастіших причин звернення батьків до лікарів-педіатрів, сімейних лікарів і дитячих гастроентерологів. Найбільш частими проявами функціональних розладів травлення на першому році життя, особливо в перші 6 місяців життя, за даними різних авторів, є синдром зригування – 23,1 %, синдром дитячих кишкових кольок – 50–70 %, функціональні запори – 17,6 % випадків [3]. Серед причин виникнення ФГПР можуть бути й інші, що пов'язані з матір'ю або дитиною. Наприклад, погіршеності в харчуванні матері-годувальниці, порушення техніки вигодовування, неправильне розведення молочних сумішей, куріння [4]. З боку дитини – анатомо-фізіологічні особливості та функціональна незрілість травної системи дітей раннього віку, перенесена гіпоксія (вегетовісцеральні прояви церебральної ішемії), гастроінтестинальна форма харчової алергії (найчастіше – алергія на білок коров'ячого молока), лактазна недостатність [5,6].

За даними фахової літератури, понад половина дітей першого року життя страждають на кишкові кольки саме через недостатню кількість ферменту лактази [7]. Залежно від рівня його активності, кількості лактози, яка надходить з харчуванням, індивідуальної чутливості кишківника, а також особливостей кишкового мікробіоценозу вираженість клінічних проявів при ЛН може варіювати. У цьому аспекті необхідна рання діагностика лактазної недостатності в дітей грудного віку, вона має бути високоінформативною і, найголовніше для дітей цієї вікової групи, малоінвазивною. За даними світової наукової літератури, «золотим стандартом» у діагностиці патології шлунково-кишкового

тракту (ШКТ) є метод визначення активності лактази в біоптатах слизової оболонки тонкої кишки [8,9]. Однак складність виконання, висока інвазивність і висока вартість методики значно обмежують її використання в дітей грудного віку [10]. Для діагностики ЛН також використовують генетичне дослідження, що засноване на визначенні С/Т поліморфізму алеля 13910 гена лактази LCT, який розташований у 2 хромосомі (2q21) [11]. Але, на погляд деяких авторів, цей метод не повинен широко використовуватися через відсутність клінічного значення тесту, оскільки він не відбиває дійсної ситуації щодо наявності непереносності лактози, а тільки прогнозує схильність до розвитку ЛН у дорослому віці [12,13].

Нині для діагностики лактазної недостатності у практичній, особливо закордонній, медицині активно використовують водневий дихальний тест (ВДТ) із навантаженням харчовою лактозою. Принцип тесту заснований на тому, що водень не утворюється у тканинах здорової людини. Єдиним шляхом, за допомогою якого він з'являється в організмі, є анаеробні бактерії кишківника, здатні продукувати його у процесі ферментації вуглеводів, які потрапляють туди з їжею. Отже, за наявності у просвіті кишківника вуглеводів та при розщепленні їх бактеріями відбувається виділення водню, який далі абсорбується у кровотік, транспортується в легені та виділяється з повітрям, що видихається [8,14]. Поширеність цієї методики серед дорослих пацієнтів пов'язана з її неінвазивністю, високою чутливістю та специфічністю [15]. Дослідження ефективності використання ВДТ із навантаженням харчовою лактозою серед дітей раннього віку поодинокі (Ю. В. Марушко, Л. О. Літєва, О. Г. Шадрін та ін.).

Це підтверджує необхідність раннього діагностування ЛН за допомогою малоінвазивних високо-

специфічних методів дослідження. Ефективність використання та чутливість ВДТ із навантаженням харчовою лактозою серед дітей раннього віку потребує уточнення та накопичення досвіду щодо цієї методики. Науковий інтерес, на наш погляд, становить паралельне тестування дітей із функціональними гастроінтестинальними розладами та їхніх матерів, якщо припускати спадковість патологічних порушень. Таке дослідження в педіатрії ще не здійснювали.

Мета роботи

Оцінити інформативність використання водневого дихального тесту з навантаженням харчовою лактозою для діагностики лактазної недостатності серед дітей раннього віку та їхніх матерів, визначити взаємозв'язок результатів тесту з клінічними проявами функціональних гастроінтестинальних розладів.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні брали участь 32 дитини віком від 1 місяця до 2 років, які мали різні прояви ФГПР ШКТ та отримували амбулаторне або стаціонарне лікування, а також 32 матері обстежених дітей. Критеріями встановлення діагнозу ФГПР ШКТ і залучення дітей у дослідження була відповідність клінічної симптоматики до Римських критеріїв ІV перегляду. Критерії виключення: органічні ураження ЦНС, спадкова та вроджена патологія шлунково-кишкового тракту, гострі запальні процеси ШКТ.

У всіх пацієнтів здійснили загальноклінічні дослідження: оцінювання скарг, анамнестичних даних, об'єктивного статусу, загальноклінічне лабораторне обстеження, що включало пряме мікроскопічне дослідження калу (копроцитограма), бактеріальний посів калу для діагностики дисбактеріозу кишківника з визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів. Для кількісного оцінювання ступеня виразності скарг при різних проявах ФГПР ШКТ використовували балльні системи різних авторів.

Усім обстеженим дітям виконали букальний зіскріб для визначення генетичного С/Т поліморфізму алеля 13910 LCT-гена лактази та ВДТ із навантаженням харчовою лактозою. Водневий дихальний тест виконали й у матерів обстежених дітей.

Під час генетичного дослідження результати визначали так: при гомозиготному носійстві (С/С) – людина не здатна до засвоєння лактози; при гетерозиготному носійстві (С/Т) – варіабельний рівень лактазної активності, коли частіше розвивається вторинна лактазна недостатність; при гомозиготному носійстві (Т/Т) людина здатна до засвоєння лактози.

Для проведення ВДТ використовували портативний апарат для визначення водню в повітрі, що видихається, Gastro + Gastrolyzer (Gastro + Gastrolyzer Breath hydrogen (H₂) monitor) виробництва Bedfont Scientific Limited (Велика Британія), свідоцтво про державну реєстрацію № 9455/2010 від 25.06.2010 р. Вимірювання рівня водню в повітрі, що видихається, виконували натщесерце, до навантаження (базальний рівень) і через кожні 30 хв протягом 3 годин дослідження після перорального навантаження розчином

лактози. Як навантаження використовували звичайну харчову лактозу, котру призначали з розрахунку 1,5 г/кг маси тіла (але не більше ніж 25 г), розведена у 10 мл/кг теплої води. Для ВДТ у грудних дітей використовували методику з патенту на корисну модель № 83552 «Спосіб діагностики транзиторної лактазної недостатності у дітей перших місяців життя» [7]. Застосовували маски для обличчя певного розміру, які треба було щільно прикладати до рота та носа пацієнта, щоб не було витоків повітря. Процедура не переривалася та не утруднювала дихання дитини і тривала 1 хвилину. Під час підготовки до тесту дорослому необхідно було за 12 годин не вживати їжу, напої, крім негазованої води, а також напередодні дотримуватися рекомендованої дієти. Для немовлят тест починали мінімум через 3 години після годування залежно від віку, також треба було виключити приймання антибактеріальних препаратів мінімум за 2 тижні, пробіотиків, вітамінів, ферментів і послаблювальних засобів. Тест вважали позитивним у випадку підвищення водню на 20 ppm і більше від базального рівня – діагностували лактазну недостатність [16]. При збільшенні рівня водню від 10 до 20 ppm результати тесту трактували як сумнівні, що свідчило про наявність синдрому лактозозалежного надлишкового бактеріального росту (СНБРК) у тонкому кишківнику. При різниці менше ніж 10 ppm від базального рівня водню результат вважали негативним [17].

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали, використовуючи програму Statistica v.6.1 (StatSoft, США) (серійний номер AGAR 909 E415822FA). Враховуючи невеликий розмір вибірок дослідження та відхилення розподілу кількісних даних від нормального закону (критерій Шапіро–Уїлка), використовували непараметричні характеристики і методи аналізу: медіану (Me), міжквартильний розмах (25–75 %), дисперсійний аналіз Краскела–Волліса (H), критерій Мана–Уїтні (U), коефіцієнт взаємної спряженості Пірсона (C). Порівняння відносних величин виконали за критерієм Пірсона Хі-квадрат (χ^2), в тому числі з поправкою Йейтса. Критичний рівень статистичної значущості (p) приймали на рівні <0,05, тенденцію визначали при $p < 0,1$.

Усі учасники дослідження співпрацювали на основі інформованої згоди згідно з міжнародними нормами медичної етики.

Результати

Серед 32 обстежених дітей 17 (53,1 %) дівчат і 15 (46,9 %) хлопців. Вік дітей становив 6,8 (4,0–10,0) місяця, віком до 6 місяців були 15 (46,9 %) дітей, від 6 міс. до 1 року – 14 (48,3 %). Усі пацієнти мали прояви функціональних гастроінтестинальних розладів за Римськими критеріями ІV: регургітацію (синдром зригування) – 24 (75,0 %) випадків, кольки – 9 (28,1 %), функціональну діарею або функціональний закреп – 11 (34,4 %) і 12 (37,5 %) відповідно. У половині випадків (53,1 %) траплялося одночасне поєднання кількох проявів ФГПР. Також батьки скаржились на метеоризм у 50,0 % дітей, порушення сну – у 53,1 %, занепокоєння – у 40,6 %, кислий запах випорожнень – у 40,6 %,

порушення характеру випорожнень – у 78,1 % дітей. Поведінка дітей (занепокоєння, порушення сну) тісно асоціювалася з проявами ФГПР: наявністю дитячих кольок ($\chi^2 = 12,09$; $C = 0,52$ і $\chi^2 = 11,05$; $C = 0,51$, $p < 0,001$), метеоризмом ($\chi^2 = 10,49$; $C = 0,50$ і $\chi^2 = 15,18$; $C = 0,57$, $p < 0,001$), функціональною діареєю ($\chi^2 = 5,40$; $C = 0,38$ і $\chi^2 = 4,98$; $C = 0,37$, $p < 0,05$).

Матері обстежених дітей були віком від 23 до 39 років – 29,5 (28,0–32,0) роки. Аналіз даних акушерського анамнезу показав, що першу вагітність мали 59,4 % жінок, токсикоз I триместру вагітності визначили у 31,2 % випадків, анемію – у 37,5 %, загрозу переривання вагітності – у 31,2 %, набряки – у 12,5 %, урогенітальну патологію – в 15,6 %, нефропатію вагітних – у 6,2 %. Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) під час вагітності перенесли половина жінок (50,0 %), переважно у другому та третьому триместрах вагітності – 43,8 %, носійство хронічних інфекцій встановили у 18,8 % матерів, хронічну внутрішньоутробну гіпоксію плода – у 9,4% випадків. Під час вагітності всі матері були проінформовані про раціональне харчування вагітної жінки та дотримувалися його, комплексні вітаміни отримували 96,9 %.

Дослідження мікробіоти кишківника дітей показало зниження кількості нормальної флори (біфідо- та лактобактерій) у 14 (43,8 %) пацієнтів і відповідне збільшення на цьому тлі умовно патогенної флори у 30 (93,8 %) дітей: зростання *Klebsiella pneumoniae* – 46,9 %, *Staphylococcus aureus* – 53,1 %, *Klebsiella oxytoca* – 18,8 %, *E. coli* – 31,2 %, *E. faecalis* – 6,2 %, *E. cloacae* – 6,2 %, *Clostridia* – 9,4 %, *C. freundii* – 6,2 %, ще по одному випадку – *Proteus*, *E. faecium*, *E. spp*, *Candida*. За даними генетичного дослідження С/Т поліморфізму алеля 13910 LCT-гена лактази, виявили, що майже всі діти (30 – 93,8 %) були носіями основного алеля С, що характеризує зниження лактазної активності в дорослому віці, зокрема генотип С/С мали 15 (46,9 %) пацієнтів, генотип С/Т – 15 (46,9 %). Гомозиготне носійство Т/Т виявляли тільки у 2 (6,2 %) осіб.

За результатами ВДТ серед обстежених дітей отримали такі дані: негативні результати тесту – у 16 (50,0 %) пацієнтів, сумнівні (синдром надлишкового бактеріального росту в кишківнику – СНБРК) – у 10 (31,2 %), позитивні (лактазна недостатність) – у 6 (18,8 %) випадків. Зміни концентрації водню в повітрі, що видихається (КВВП), у дітей протягом 3-годинного дослідження відповідно до підсумкових результатів ВДТ наведені на рис. 1.

Як видно з рис. 1, у пацієнтів із негативним результатом тесту концентрація водню протягом дослідження мала незначні коливання та не перевищувала 10 ppm. Максимальне значення КВВП у цій групі становило 4,5 (3,0–7,5) ppm і зафіксовано на 30 (0–90) хв.

При сумнівному результаті ВДТ (СНБРК) базальний рівень водню вірогідно перевищував показники в дітей попередньої групи – 4,0 (4,0–11,0) ppm проти 2,0 (1,0–2,0) ppm ($p < 0,01$). Максимальні значення КВВП коливались у межах від 14 ppm до 32 ppm і становили 17,5 (14,0–26,0) ppm. Час, коли зафіксовано максимальне значення в цій групі, – 90 (30–180) хв. Динаміка показника КВВП у 6 обстежених дітей із позитивним результатом тесту впродовж усього

дослідження мала стійку тенденцію до підвищення, сягаючи максимальних значень переважно в останні періоди спостереження – 180 (150–180) хв (рис. 2). Максимальні значення КВВП коливались у межах від 28 ppm до 115 ppm і становили 45,5 (40,0–53,0) ppm.

Для з'ясування особливостей розвитку та перебігу ФГПР у дітей грудного віку залежно від рівня лактазної активності (ЛА), яку оцінили за ВДТ, дітей поділили на 3 групи: I – без ЛН, II – СНБРК, III – з ЛН.

Аналіз скарг та анамнестичних даних в обстежених дітей показав: синдром зригування в дітей із різним рівнем лактазної активності був із майже однаковою частотою (I група – 75,0 %, II – 80,0 %, III – 66,7 %, $p > 0,05$, $\chi^2 = 0,356$), але його інтенсивність була більшою в дітей із ЛН – 4,0 (2,5–4,5) бала проти 1,0 (1,0–2,0) бала в дітей I групи ($p = 0,041$ за критерієм U) і 1,0 (1,0–1,0) бала у II групі ($p = 0,020$ за U). Встановили кореляційний зв'язок між проявами ФГПР і станом лактазної активності. Так, функціональну діарею частіше діагностували в дітей із СНБРК і ЛН ($C = 0,37$, $p < 0,05$) – 9 із 16 пацієнтів II і III груп (56,3 %) проти 2 із 16 дітей I групи (12,5 %), $p < 0,05$ ($\chi^2 = 4,99$). На функціональний закреп в анамнезі частіше страждали діти з I групи порівняно з III ($C = 0,34$, $p < 0,1$) – 11 (68,8 %) проти 1 (16,7 %), $p < 0,1$ ($\chi^2 = 2,90$) (рис. 3).

Характер вигодовування дітей у групах: у I групі переважав природний (62,5 %) та змішаний (31,3 %) види з дотриманням рекомендованих термінів введення першого прикорму (7 із 9 випадків – 77,8 %). Серед 10 дітей із СНБРК (II група) тільки половина (50,0 %) отримували грудне молоко понад 6 місяців життя, інші 50,0 % дітей були на штучному вигодовуванні майже з періоду новонародженості ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,40$ порівняно з I групою). Раннє введення прикорму (до 6 місяців) у дітей цієї групи також встановили в 4 із 8 випадків (50,0 %). У групі дітей з позитивним результатом ВДТ на грудному вигодовуванні були 4 (66,7 %), на штучному – 2 (33,3 %), перший прикорм на 6 місяці життя отримали 3 із 4 дітей.

Мікробний пейзаж кишківника в дітей із різним рівнем лактазної активності мав певні відмінності: знижений рівень *Bifidobacterium*, збільшення кількості *K. oxytoca* і *Clostridia* спостерігали тільки в пацієнтів без ЛН – 31,3 %, 37,5 % і 18,8 % випадків відповідно (рис. 4). У більшості дітей із СНБРК (80,0 %) і ЛН (83,3 %) виявили асоціації різної умовно-патогенної флори, зокрема *S. aureus* і *Kl. pneumoniae*, на тлі зниженого вмісту лактобактерій (50,0 %).

Зіставлення результатів ВДТ у дітей і генетичного дослідження С/Т поліморфізму алеля 13910 LCT-гена лактази показало відсутність статистично значущих кореляцій, що узгоджується з даними D. Epko et al. (2014) [18] (табл. 1).

Відповідно до мети дослідження, виконали ВДТ серед матерів обстежених дітей. Негативні результати отримали в 15 (46,9 %) жінок, сумнівні – у 3 (9,4 %), позитивні (ЛН) – у 14 (43,7 %) випадків. Подібно до результатів ВДТ у дітей варіабельність показника КВВП у матерів із негативним результатом тесту протягом дослідження незначна: з максимальним значенням 5,0 (3,0–8,0) ppm, що зафіксоване на 90 (30–120) хв. При позитивних результатах тесту (ЛН) максимальні

1

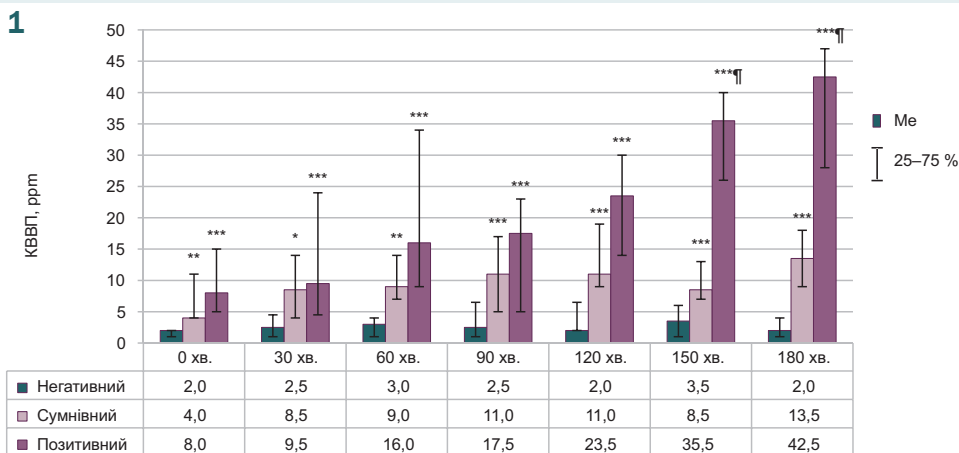


Рис. 1. Зміни концентрації водно в повітрі, що видихається (КВВП), у дітей протягом 3-годинного дослідження при різних результатах ВДТ.

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$ – значущість відмінностей порівняно з негативним тестом; †: $p < 0,01$ – значущість відмінностей порівняно з сумнівним тестом.

2

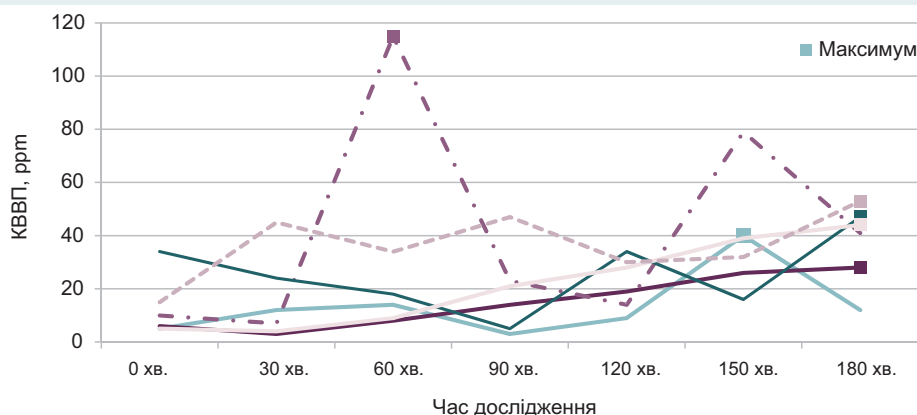


Рис. 2. Динаміка показників КВВП у дітей із лактазною недостатністю.

3

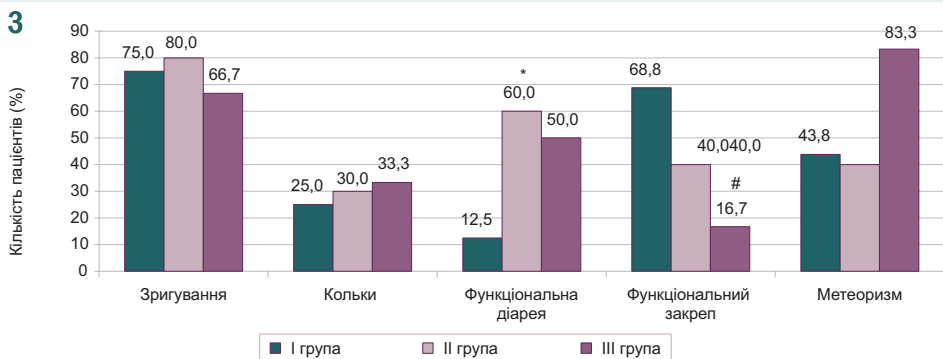


Рис. 3. Частота функціональних гастроінтестинальних розладів в обстежених дітей із різним рівнем лактазної активності (за ВДТ).

*: $p < 0,05$; #: $p < 0,1$ – значущість відмінностей порівняно з 1 групою.

4

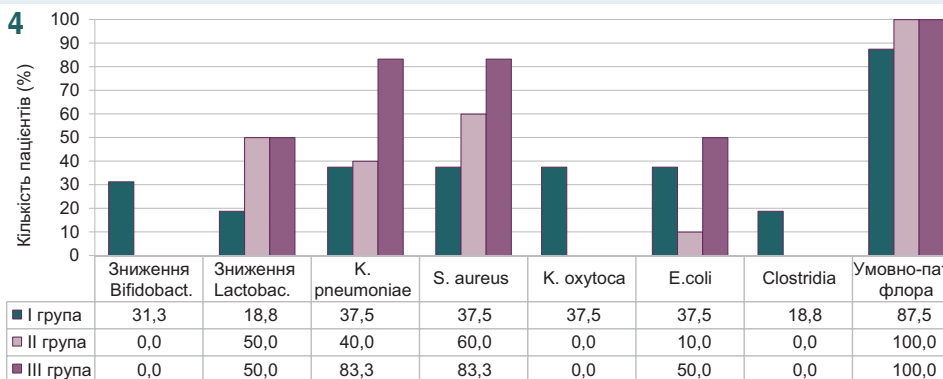


Рис. 4. Частота виявлення мікробної флори в кишківнику обстежених дітей із різним рівнем лактазної активності (за ВДТ).

значення КВВП коливались у межах від 30 ppm до 136 ppm і становили 70,5 (56,0–88,0) ppm. Порівняно з III групою дітей (ЛН) середні показники матерів були майже в 1,5 раза вищі ($p = 0,050$ за критерієм U), але час досягнення максимального значення КВВП у матерів був коротшим – 120 (120–150) хв проти 180 (150–180) хв у дітей ($p = 0,027$ за U). Зіставлення результатів ВДТ у дітей та їхніх матерів не показало статистично значущого зв'язку (табл. 2).

Відсутність ЛН у дитини тільки в половині випадків відповідала такому самому результату в матерів. Наявність ЛН у дитини здебільшого (83,3 %) не відповідала стану лактазної активності в матері. Тобто ВДТ серед матерів грудних дітей із функціональними гастроінтестинальними розладами є недоцільним.

Обговорення

Порушено питання щодо актуальності ранньої діагностики лактазної недостатності в дітей, визначення етіологічної структури функціональних розладів травлення в ранньому віці. У практичній педіатрії пріоритети належать неінвазивним методам дослідження, але дуже важливою є висока інформативність цих методів і вірогідність результатів дослідження. Водневий ди-хальний тест останнім часом широко використовується на практиці в дорослих. У здійсненому дослідженні доведено: використання цієї методики в ранньому віці потребує уточнень і дослідницьких навичок щодо інтерпретації результатів, а це пов'язано передусім з анатомо-функціональними особливостями органів травлення в дітей. Ретельний аналіз динаміки показників водневого тесту протягом 180 хв у дітей порівняно з їхніми матерями доводить наочність і раціональність використання індивідуального графічного зображення результатів тесту, а також те, що максимальні значення в дітей виникають вірогідно пізніше, ніж у дорослих.

У нашому дослідженні зіставлення результатів ВДТ у дітей і генетичного дослідження С/Т поліморфізму алеля 13910 LCT-гена лактази підтвердило відсутність статистично значущих кореляцій. Це узгоджується з результатами досліджень D. Enko et al., які показали: С/С-13910 поліморфізм гена лактази встановлений у 19,4 %, а підвищене виділення водню зафіксоване тільки у 7,2 % з них; у деяких пацієнтів із С/Т і Т/Т поліморфізмом гена лактази зафіксовано підвищені показники КВВП [18]. Цей факт доводить низьку інформативність генетичного дослідження щодо транзиторної нестерпності до лактози, яка превалює в дітей раннього віку.

Гіпотеза щодо наявності зв'язку результатів тесту ВДТ у дітей та їхніх матерів не підтверджена, тому більш раціональним у практичній педіатрії для діагностики первинної (врожденної) лактазної недостатності буде виконання генетичного дослідження у групі ризику, а це діти з вираженими клінічними проявами лактазної недостатності, в яких показники рівня водню підвищилися більше ніж на 50 ppm за даними тесту. Виходячи з результатів бактеріологічного дослідження, ВДТ треба виконувати паралельно з вивченням мікробного пейзажу кишківника, що може також впливати на результати тесту.

Таблиця 1. Зіставлення результатів ВДТ у дітей і генетичного дослідження С/Т поліморфізму алеля 13910 LCT-гена лактази, абс. / %

Генотип	I група (n = 16)	II група (n = 10)	III група (n = 6)	Усі пацієнти (n = 32)
С/С	9 / 56,2	4 / 40,0	2 / 33,3	15 / 46,9
С/Т	7 / 43,8	5 / 50,0	3 / 50,0	15 / 46,9
Т/Т	–	1 / 10,0	1 / 16,7	2 / 6,2

Відмінності між групами статистично незначущі ($p > 0,05$).

Таблиця 2. Зіставлення результатів ВДТ у дітей та їхніх матерів, абс. / %

Результати ВДТ матері	Результати ВДТ у дітей			
	I група (n = 16)	II група (n = 10)	III група (n = 6)	Всі пацієнти (n = 32)
Негативний	8 / 50,0	3 / 30,0	4 / 66,7	15 / 46,9
Сумнівний	1 / 6,3	1 / 10,0	1 / 16,7	3 / 9,4
Позитивний	7 / 43,8	6 / 60,0	1 / 16,7	14 / 43,7

Відмінності між групами статистично незначущі ($p > 0,05$).

Висновки

1. За результатами ВДТ позитивний результат (лактазна недостатність) отримали тільки у 18,8 % дітей, сумнівний (синдром надлишкового бактеріального росту в кишківнику) – у третини обстежених дітей. Незважаючи на подібність клінічної картини ФГПР при лактазній недостатності та без неї, здебільшого визначено, що функціональна діарея та інтенсивність проявів синдрому зригування були вищими в дітей із лактазною недостатністю та синдромом надлишкового бактеріального росту в кишківнику, а на функціональний закреп в анамнезі частіше страждали діти з негативним результатом ВДТ. У більшості дітей із СНБРК (80,0 %) і ЛН (83,3 %) виявили асоціації різної умовно патогенної флори, зокрема *S. aureus* і *Kl. pneumoniae* на тлі зниженого вмісту лактобактерій (50,0 %).

2. За даними генетичного дослідження С/Т поліморфізму алеля 13910 LCT-гена лактази, 93,8 % дітей були носіями основного алеля С, що характеризує зниження лактазної активності в дорослому віці, з рівним співвідношенням (по 46,9 %) між генотипами С/С і С/Т. Відсутність статистично значущих кореляцій між результатами ВДТ і генетичного дослідження підтверджує низьку інформативність С/Т поліморфізму алеля 13910 LCT-гена лактази щодо наявності транзиторної нестерпності до лактози в дітей раннього віку.

3. За результатами ВДТ, у матерів обстежених дітей лактазну недостатність виявили в 43,7% випадків, синдром надлишкового бактеріального росту в кишківнику – у 9,4 %. Але наявність лактазної недостатності або її відсутність у дитини здебільшого (50,0–83,3%) не збігалася з таким самим результатом у матерів, що робить недоцільним виконання ВДТ серед матерів немовлят із функціональними гастроінтестинальними розладами.

4. Максимальний рівень КВВП, за даними ВДТ у дітей раннього віку з лактазою недостатністю, зафіксовано на 180 (150–180) хв, що вірогідно пізніше, ніж у дорослих. Це потребує від дослідників ретельно дотримуватися техніки виконання тесту та його тривалості.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні можливостей розширення використання

водневого дихального тесту в педіатричній практиці, враховуючи вікові методологічні особливості його виконання.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Бронхіти у дітей із коморбідними станами: клінічний перебіг та їх сучасна етіологія», № держреєстрації 0116U004962 (2017–2021).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.02.2019

Після доопрацювання / Revised: 25.03.2019

Прийнято до друку / Accepted: 29.03.2019

Відомості про авторів:

Ільченко С. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики дитячих хвороб, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Недельська С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Можейко Т. В., аспірант каф. пропедевтики дитячих хвороб, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Сведения об авторах:

Ильченко С. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики детских болезней, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Недельская С. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. факультетской педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Можейко Т. В., аспирант каф. пропедевтики детских болезней, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Information about authors:

Ilichenko S. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Pediatric Diseases, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Nedielska S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Mozheiko T. V., Postgraduate Student of the Department of Propedeutics of Pediatric Diseases, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Список літератури

- [1] Частота функціональних розладів і клінічних симптомів, що можуть бути пов'язані з лактазною недостатністю у дітей раннього віку м. Львова / Р.В. Ткач, С.Л. Няньковський, О.С. Няньковська, М.С. Яцула // Здоровье ребенка. – 2016. – №5(73). – С. 60–64.
- [2] Проблеми питання перебігу та терапії лактазної недостатності у дітей раннього віку / О.Г. Шадрін, Т.Л. Марушко, В.П. Місник та ін. // Современная педиатрия. – 2011. – №6. – С. 157–161.
- [3] Старостина Л.С. Особенности функционирования пищеварительной системы у детей раннего возраста: коррекция наиболее частых расстройств // Л.С. Старостина, Е.А. Яблокова // Российский медицинский журнал. – 2017. – №19. – С. 1335–1340.
- [4] Функціональні порушення шлунково-кишкового тракту у дітей грудного віку: роль дієтотерапії [Електронний ресурс] / В.А. Скворцова, Г.В. Яцук, Н.Г. Звонкова і др. – Режим доступу: <http://www.lvach.ru/2011/06/15435215/> (дата звернення 10.11.2018).
- [5] Корниенко Е.А. Роль лактазної недостатності і кишкової мікрофлори в розвитку функціональних розладів шлунково-кишкового тракту у дітей першого півгоддя життя / Е.А. Корниенко,

С.С. Кубалова // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – №12(4). – С. 159–165.

- [6] Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста / А.И. Хавкин. – М., 2000. – С. 71.
- [7] Марушко Ю.В. Застосування водневого дихального тесту з навантаженням лактозою для визначення транзиторної лактазної недостатності в дітей першого півріччя життя / Ю.В. Марушко, Т.В. Іовіца // Перинатология і педіатрія. – 2013. – №4(56). – С. 81–84.
- [8] Водородный дыхательный тест: первый опыт применения в республике Беларусь / Т.А. Столярова, А.С. Юркевич, Ю.В. Горгун, и др. // Лечебное дело. – 2016. – №2(48). – С. 51–57.
- [9] Клиническое применение водородного дыхательного теста в диагностике лактазной недостаточности и синдрома избыточного бактериального роста у детей раннего возраста / Е.А. Корниенко, С.С. Кубалова, М.А. Дмитриенко, И.Э. Джагацянц // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – №1. – С. 9–19.
- [10] Дифференцированный подход к лечению лактазной недостаточности и аллергии на белок коровьего молока у детей раннего возраста / Т.А. Филатова, М.Г. Ипатова, Ю.Г. Мухина, П.В. Шумилов // Детские инфекции. – 2016. – Т. 15. – №2. – С. 24–30.
- [11] Buzás G. Accuracy of lactase gene C/T-13910 polymorphism and hydrogen breath test in a gastroenterology outpatient clinic: a retrospective study / G. Buzás, F. Fodor, B. Csóky, Orvosi Hetilap Journal. – 2016. – №157. – Issue 25. – P. 1007–1012.
- [12] Мухина Ю.Г. Современные аспекты проблемы лактазной недостаточности у детей раннего возраста / Ю.Г. Мухина, А.И. Чубарова, В.П. Гераскина // Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т. 1. – №1. – С. 50–56.
- [13] Ibbá I. Effects of exogenous lactase administration on hydrogen breath excretion and intestinal symptoms in patients presenting lactose malabsorption and intolerance / I. Ibbá, A. Gilli, M.F. Boi, P. Usai // BioMed Research International. – 2014. – Vol. 2014. – P. 680196.
- [14] 1st Rome H2 Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2 breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference / A. Gasbarrini, G.R. Corazza, G. Gasbarrini, et al. // Alimentary Pharmacology and Therapeutics Journal. – 2009. – Vol. 29. – Suppl. 1. – P. 1–49.
- [15] Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age / Y. Vandenplas, A. Abkari, M. Bellaiche, et al. // J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2015. – Vol. 61. – Issue 5. – P. 531–537.
- [16] Ghoshal U.C. How to interpret hydrogen breath tests / U.C. Ghoshal // J. Neurogastroenterol. Motil. – 2011. – Vol. 17. – Issue 3. – P. 312–7.
- [17] de Lacy Costello B.P. The importance of methane breath testing: a review / B.P. de Lacy Costello, T.M. Ledochowski, N.M. Ratcliffe // Journal of Breath Research. – 2013. – Vol. 7. – Issue 2. – P. 78–87.
- [18] Lactose malabsorption testing in daily clinical practice: a critical retrospective analysis and comparison of the hydrogen/methane breath test and genetic test (c/t-13910 polymorphism) results / D. Enko, E. Rezanka, R. Stolba, G. Halwachs-Baumann // Gastroenterology Research and Practice Journal. – 2014. – Vol. 2014. – P. 464382.

References

- [1] Tkach, R. V., Nyankovskyy, S. L., Nyankovska, O. S., & Yatsula, M. S. (2016) Chastota funktsionalnykh rozladiv i klinichnykh symptomiv, shcho mozhat buty pov'язani z laktaznoiu nedostatnistiu v ditei rannoho viku m. Lvova [The incidence of functional disorders and clinical symptoms that may be associated with lactase deficiency in infants of Lviv]. *Zdorov'e rebenka*, 5(73), 60–64. [in Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0551.5.1.73.1.2016.78942
- [2] Shadrin, O. H., Marushko, T. L., Misnyk, V. P., Fysyn, V. M., & Marushko, K. R. (2011) Problemi pytannia perebihu ta terapii laktaznoi nedostatnosti u ditei rannoho viku [Problematic issues of the course and therapy of lactase deficiency in young children]. *Sovremennaya pediatriya*, 6, 157–161. [in Ukrainian].
- [3] Starostina, L. S., & Yablokova, E. A. (2017) Osobennosti funkcionirovaniya pishchevaritel'noy sistemy u ditei rannego vozrasta: korrekciya naibolee chastykh rasstrojstv [Features of the functioning of the digestive system in young children: the correction of the most frequent disorders]. *Rossiyskij medicinskij zhurnal*, 19, 1335–1340. [in Russian].
- [4] Skvortcova, V. A., Yacyk, G. V., Zvonkova, N. G., Gribakin, S. G., & Borovik, T. E'. (2018) Funktsional'nye narusheniya zheludochno-kishechnogo trakta u ditei grudnogo vozrasta: rol' dietoterapii [Functional disorders of the gastrointestinal tract in infants: the role of diet therapy]. Retrieved from <http://www.lvach.ru/2011/06/15435215/> [in Russian].
- [5] Kornienko, E. A., & Kubalova, S. S. (2013) Rol' laktaznoi nedostatnosti i kishhechnoy mikroflory v razvitiі funktsional'nykh rasstrojstv zheludochno-kishechnogo trakta u ditei pervogo polugodiya zhizni [The Role of Lactase Insufficiency and Intestinal Microflora in Development of Gastrointestinal Dysfunctions in Infants Aged 0–6 Months Old]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*, 12(4), 159–165. [in Russian].

- [6] Khavkin, A. I. (2000) *Funkcional'nye narusheniya zheludochno-kishechnogo trakta u detej rannego vozrasta [Functional disorders of the gastrointestinal tract in young children]*. Moscow. [in Russian].
- [7] Marushko, Yu. V., & Iovitsa, T. V. (2013) Zastosuvannia vodnevoho dykhalnogo testu z navantazhenniam laktozoiu dlia vyznachennia tranzytornoj laktaznoj nedostatnosti v ditei persoho pivrichchia zhyttia [Use of hydrogen respiratory dough for determination of transitory lactase deficiency for children of the first half-year of life]. *Perynatolohiia i pediatriia*, 4(56), 81–84. [in Ukrainian].
- [8] Stolyarova, T. A., Yurkevich, A. S., Gorgun, J. V., Portyanko, A. S., & Saevich, N. I. (2016) Vodorodnyj dykhatel'nyj test: pervyj opyt primeneniya v respublike Belarus' [Hydrogen breath test: first experience of using in Belarus]. *Lechebnoe delo*, 2(48), 51–57. [in Russian].
- [9] Korniyenko, Ye. A., Kubalova, S. S., Dmitriyenko, M. A., & Dzha-gatspanyan, I. E. (2013) Klinicheskoe primeneniye vodorodnogo dykhatel'nogo testa v diagnostike laktaznoj nedostatochnosti i sindroma izbytochnogo bakterial'nogo rosta u detej rannego vozrasta [Clinical implication of the Hydrogen Breath Test for diagnosis of lactose intolerance and overgrows syndrome in infants]. *Pediatr*, 4(1), 9–19. [in Russian]. doi: <https://doi.org/10.17816/PED419-15>
- [10] Filatova, T. A., Ipatova, M. G., Mukhina, Yu. G., & Shumilov, P. V. (2016) Differencirovannyj podkhod k lecheniyu laktaznoj nedostatochnosti i allergii na belok korov'ego moloka u detej rannego vozrasta [The Differentiated Approach to the Treatment of Lactase Deficiency and Allergies to Cow's Milk Protein in Infants]. *Detskie infekcii*, 15(2), 24–30. [in Russian].
- [11] Buzás, G., Fodor, F., & Csóky B. (2016) Accuracy of lactase gene C/T-13910 polymorphism and hydrogen breath test in a gastroenterology outpatient clinic: a retrospective study. *Orvosi Hetilap Journal.*, 157(25), 1007-1012. [in Hungarian] doi: 10.1556/650.2016.30462
- [12] Mukhina, Yu. G., Chubarova, A. I., & Gueras'kina, V. P. (2013) Sovremennyye aspekty problemy laktaznoj nedostatochnosti u detej rannego vozrasta [Current problems of lactase insufficiency in infants]. *Voprosy detskoj dietologii*, 1(1), 50–56. [in Russian].
- [13] Ibbá, I., Gilli, A., Boi, M. F., & Usai, P. (2014) Effects of exogenous lactase administration on hydrogen breath excretion and intestinal symptoms in patients presenting lactose malabsorption and intolerance. *BioMed Research International*, 2014, 680196. doi: 10.1155/2014/680196
- [14] Gasbarrini, A., Corazza, G. R., Gasbarrini, G., Montalto, M., Di Stefano, M., Basile, G., et al. (2009) 1st Rome H2 Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2 breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics Journal*. 29(1), 1–49. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03951.x
- [15] Vandenplas, Y., Abkari, A., Bellaiche, M., Benninga, M., Chouraqui, J. P., Çokura, F., et al. (2015) Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 61(5), 531–7. doi: 10.1097/MPG.0000000000000949
- [16] Ghoshal, U. C. (2011) How to interpret hydrogen breath tests. *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 17(3), 312–7. doi: 10.5056/jnm.2011.17.3.312
- [17] de Lacy Costello, B. P., Ledochowski, M., & Ratcliffe, N. M. (2013) The importance of methane breath testing: a review. *Journal of Breath Research*, 7(2), 024001. doi: 10.1088/1752-7155/7/2/024001
- [18] Enko, D., Rezanka, E., Stolba, R., & Halwachs-Baumann, G. (2014) Lactose malabsorption testing in daily clinical practice: a critical retrospective analysis and comparison of the hydrogen/methane breath test and genetic test (c/t-13910 polymorphism) results. *Gastroenterology Research and Practice Journal*, 2014, 464382. doi: 10.1155/2014/464382