

УДК 616.33/.34-008.6-071:616-008.9:547.458.2]:613.287

**Ю.В. Марушко¹, Т.В. Марушко², О.А. Дмитришин¹,
Т.В. Іовіца¹, О.А. Бовкун¹**

Шлунково-кишкові розлади при вторинній лактазній недостатності: особливості діагностики, методи корекції

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 4(140): 64-72. doi: 10.15574/SP.2024.140.64

For citation: Marushko YuV, Marushko TV, Dmytryshyn OA, Iovitsa TV, Bovkun OA. (2024). Gastrointestinal disorders in secondary lactase deficiency: diagnostic features, methods of correction. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(140): 64-72. doi: 10.15574/SP.2024.140.64.

Сучасною проблемою практичної педіатрії є вторинна лактазна недостатність — непереносимість молочних лактозовмісних продуктів, яка розвивається у відповідь на зниження активності лактази внаслідок пошкодження ентероциту при інфекційному, алергічному чи іншому запальному процесі в кишечнику, при атрофічних змінах слизової оболонки кишки, застосуванні антибактеріальних препаратів. Вторинна лактазна недостатність призводить до появи метеоризму, болю в животі, діареї — клінічних проявів, що погіршують якість життя, сповільнюють процес одужання. Важливим аспектом є диференційна діагностика вторинної лактазної недостатності та органічних і функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту.

Мета — узагальнити дані літератури щодо особливостей клінічної картини, діагностики і методів корекції вторинної лактазної недостатності в дітей.

За даними огляду літератури, лактазна недостатність може мати первинний або вторинний характер і проявлятися клінічно як у дітей, так і в дорослих. Існують різні етіологічні фактори розвитку вторинної лактазної недостатності, що визначає її як актуальну проблему педіатрії та поширену причину диспептичного і абдомінального синдрому в дітей. Клінічні прояви вторинної лактазної недостатності є неспецифічними та подібними до ознак органічних і функціональних гастроінтестинальних захворювань. Ступінь виразності проявів залежить від обсягу спожитої лактози та рівня активності лактази. Діагностика вторинної лактазної недостатності передбачає застосування інвазивних та неінвазивних методів дослідження, серед яких провідна роль належить водневому дихальному тесту з навантаженням харчовою лактозою. Сучасні методи лікування вторинної лактазної недостатності передбачають призначення замісної ферментотерапії — лактази, застосування якої дасть змогу зберегти грудне вигодовування для дітей раннього віку та раціональне харчування для дітей старшого віку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: первинна лактазна недостатність, вторинна лактазна недостатність, водневий дихальний тест, діарея, дисбіоз, копрограма, функціональна диспепсія, синдром подразненого кишечника.

Gastrointestinal disorders in secondary lactase deficiency: diagnostic features, methods of correction

Yu. V. Marushko¹, T. V. Marushko², O. A. Dmytryshyn¹, T. V. Iovitsa¹, O. A. Bovkun¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

A modern problem of practical pediatrics is secondary lactase deficiency — intolerance to dairy products containing lactose, which develops in response to a decrease in lactase activity due to enterocyte damage in an infectious, allergic, or other inflammatory process in the intestine, atrophic changes in the intestinal mucosa, and antibacterial drugs. Secondary lactase deficiency leads to flatulence, abdominal pain, and diarrhea — clinical manifestations that impair the quality of life and slow down the recovery process. An important aspect is the differential diagnosis of secondary lactase deficiency and organic and functional diseases of the gastrointestinal tract.

The aim of the study is to summarize the literature data on the features of the clinical picture, diagnosis, and methods of correction of secondary lactase deficiency in children.

According to the literature review, it is known that lactase deficiency can be primary or secondary and manifest clinically in both children and adults. There are various etiologic factors for the development of secondary lactase deficiency, which defines it as an urgent problem in pediatrics and a common cause of dyspeptic and abdominal syndrome in children. The clinical manifestations of secondary lactase deficiency are nonspecific and similar to the signs of organic and functional gastrointestinal diseases. The severity of the manifestations depends on the amount of lactose consumed and the level of lactase activity. Diagnostics of secondary lactase deficiency involves the use of invasive and non-invasive research methods, among which the leading role belongs to the hydrogen breathing test with a load of food lactose. Modern methods of treating secondary lactase deficiency include the administration of enzyme replacement therapy — lactase, the use of which will allow preserved breastfeeding for young children and rational nutrition for older children. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: primary lactase deficiency, secondary lactase deficiency, hydrogen breath test, diarrhea, dysbiosis, stool test, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome.

На сьогодні все більш актуальною проблемою сучасної педіатрії і дитячої гастроентерології є захворювання органів травлення, що супроводжуються порушенням кишкового всмоктування, так званий синдром мальабсорбції, і харчова непереносимість окремих поживних речовин. Вказані патологічні стани можуть призводити до значних розладів нутритивного статусу дітей і, як наслідок, — можливих порушень їхнього нормального фізичного і психомоторного розвитку [35].

Причинами синдрому мальабсорбції може бути низка захворювань тонкого кишечника. Найчастіше трапляється мальабсорбція дисахаридів, зокрема лактози [29]. Загалом виявлено, що порушення всмоктування лактози та непереносимість молочних продуктів є найпоширенішими розладами травного тракту в дітей [13].

Певна частина таких розладів обумовлена випадками захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які пошкоджують слизову оболонку кишечника, що призводить до непереносимості лактози і так званої вторинної лактазної недостатності (ЛН). Вказане може негативно позначатися на стані здоров'я дітей, оскільки призводить до появи характерних клінічних проявів і відмови від молока та молочних продуктів, що негативно впливає на рівень забезпеченості організму дітей кальцієм і вітаміном D [12].

Мета дослідження — узагальнити дані літератури щодо особливостей клінічної картини, діагностики і методів корекції вторинної ЛН у дітей.

Лактаза — фермент, що розщеплює лактозу (молочний цукор), основну вуглеводну сполучку, яка забезпечує організм необхідною енергією, сприяє підтримуванию та формуванню здорової мікрофлори кишечника через утворення молочної кислоти та пригнічує ріст патогенних бактерій у дітей перших місяців життя [38].

Існують певні вікові особливості синтезу лактази в дітей і дорослих. Зокрема, уперше активність кишкової лактази можна виявити вже в кишечнику плода на 8-му тижні гестації, що в подальшому значно зростає в терміні між 24–40-м тижнями вагітності [8,36]. Після народження дитини і першого годування грудним молоком активність лактази швидко зростає, що сприяє перетравленню лактози, її активність в перші 5 діб життя новонародженого становить понад 98% [16]. Це підтверджується ре-

зультатами дослідження R.J. Shulman та інших, які показують, що передчасно народжені діти, які отримували раннє ентеральне харчування, мають вищу активність ферменту (до 100%), ніж діти, годування яких відклали на певний період (близько 60%), і що на 10-ту добу життя рівень лактази є вищим у немовлят на грудному вигодовуванні, ніж у тих, хто отримує молочні суміші [42].

Вміст лактази та її персистенція протягом життя в тонкому кишечнику ссавців генетично регулюються, але епігенетичні механізми, які ще не до кінця вивчені, можуть змінювати фенотипічну експресію таких генів [46].

У подальшому спостерігається, що активність лактази прогресивно знижується, починаючи з 1 року, і досягає стабільно низького рівня у віці 5–10 років разом із меншою потребою в молочних продуктах, як у харчовому джерелі енергії в дітей. Починаючи з цього віку, деякі групи населення зберігають лактазну активність, тоді як інші повністю її втрачають [17,45].

Збереження лактазної активності є сильною і позитивною генетичною ознакою, відбраною в ході еволюції. Здатність перетравлювати лактозу в дорослому віці зробила молоко джерелом поживних речовин (калорій, білків, вітаміну D) і напою в умовах відсутності чистої, питної води, доступною для дорослих. Імовірно, це було критично в періоди голоду та важливим у питанні виживання людства в цілому [32]. Також процес формування персистенції лактази в дорослих людей пов'язаний із розвитком сільського господарства протягом останніх 10 000 років [33].

У цей час приблизно 35% дорослого населення мають лактазну персистенцію [46]. Решта дорослого населення частково або повністю втратили цю можливість у ході складних епігенетичних механізмів.

Такі дані підтверджено результатами метааналізу 2017 року, у якому вивчено регіонарну і глобальну поширеність мальабсорбції та непереносимості лактози серед дорослих. До дослідження внесено дані з 89 країн, які охоплювали 84% населення світу. При стандартизації за розміром країни встановлено, що глобальна поширеність мальабсорбції та непереносимості лактози серед дорослих становить 68% [44].

Отже, можна зазначити, що непереносимість лактози в дітей і дорослих не є хворобою, а нормальними варіантами метаболізму людини. Попри це, її значущість обумовлена тим,

що молоко й молочні продукти становлять значну частку в раціоні людини в різні вікові періоди, а довгострокові наслідки обмеженого вживання молочних продуктів є негативними [33].

Найперше це пов'язано з тим, що молочні продукти є основним джерелом кальцію для дітей і дорослих. За сучасними настановами, рекомендовано щоденно споживати кальцій у дозі 1000 мг на добу для дорослих, 1300 мг — для підлітків, 1200 мг — для людей віком від 50 років. Щоб отримати цю необхідну кількість кальцію, слід випивати три чашки молока на добу [33].

Крім цього, молоко є джерелом лактози — основного молочного вуглеводу [30]. Лактоза перетравлюється та всмоктується в тонкій кишці. Лактоза є основним субстратом лактази-флоризингідролази — унікального ферменту в організмі людини, який відповідає за розщеплення лактози, що знаходиться на щітковій облямівці ворсинок ентероцитів і максимально активний у середній тонкій кишці [5,31]. Фермент охоплює апікальну мембрану зрілих ентероцитів і складається з двох ідентичних позаклітинних поліпептидних ланцюгів, а також короткої внутрішньоцитоплазматичної частини. Активність альфа-глюкозидази цього ферменту розщеплює дисахарид молочного цукру на моносахариди глюкозу і галактозу методом гідролізу, які потім активно транспортуються в ентероцити котранспортером натрій(+)/глюкоза (галактоза) (SGLT1). За вищих концентрацій залучається другий полегшуючий транспортер (GLUT2). З ентероцитів глюкоза переміщується в навколишні капіляри шляхом полегшеної дифузії і потрапляє до системного кровотоку, виконуючи роль основного джерела енергії для організму людини [1].

У разі дефіциту лактази неферментована лактоза створює підвищений осмотичний тиск у просвіті тонкої кишки. Як наслідок, у просвіт кишечника секретується надмірна кількість води й розвивається водяниста, осмотична діарея. Надалі при надходженні дисахариду в товсту кишку лише частина надлишкової його кількості ферментується під дією мікрофлори, а інша частина спричиняє мікроекологічні, водно-електролітні зміни в кишечнику або виводиться в незміненому вигляді. Надходження в просвіт товстого кишечника великої кількості неферментованої лактози призводить до суттєвих зрушень у мікробіоценозі, як за

кількістю мікроорганізмів (зниження кількості біфідо- й лактобактерій), так і за якісним складом (посилення росту умовно-патогенних мікроорганізмів) [25,30].

Залежно від рівня дефіциту лактази розрізняють лактозну мальабсорбцію та непереносимість лактози [13].

Лактозна мальабсорбція — це стан, що характеризується нездатністю тонкої кишки поглинати спожиту лактозу через дефіцит ферменту лактази, тобто коли виникає дисбаланс між кількістю спожитої лактози та здатністю лактази гідролізувати дисахарид. У такому випадку неперетравлена лактоза проходить через кишечник, не всмоктуючись [9,30].

Мальабсорбція лактози є необхідною передумовою для непереносимості лактози — клінічного стану, за наявності якого споживання лактози викликає клінічні симптоми її непереносимості, наприклад, біль у животі, нудота, блювання, здуття живота, діарея, поява яких обумовлена порушенням розщеплення і всмоктуванням лактози через дефіцит лактази [22]. Непереносимість лактози є клініко-маніфестним проявом ЛН [10].

Лактазна недостатність — це вроджений або набутий стан, за якого непереносимість молочного цукру зумовлена дефектом ферменту лактази з порушенням гідролізу та транспортування лактози в слизову оболонку тонкого кишечника [39].

За походженням розрізняють первинну ЛН — вроджене зниження активності лактази при морфологічно збереженій структурі ентероцитів, і вторинну ЛН — зниження активності лактази, асоційоване з ушкодженням ентероциту [29,30].

За даними огляду літератури, частота поширеності різних видів ЛН є дуже схожими (поширеність первинної ЛН становить 0–17,9%, вторинної ЛН — 0–19%), без очевидних регіональних відмінностей [11].

Серед видів первинної ЛН розрізняють: вроджену ЛН (генетично обумовлену), транзиторну ЛН (характерна для недоношених і незрілих до моменту народження дітей) і конституціональну ЛН або ЛН дорослого типу (характерна для дітей віком ≥ 3 років) [30].

Вторинна ЛН — це набутий патологічний стан дефіциту лактази, що розвивається в осіб, які потенційно здатні перетравлювати лактозу, однак мають клінічні прояви ЛН унаслідок захворювань ШКТ, які призвели до пошкод-

ження поверхні ентероцита і, як наслідок, зменшення кількості вироблення лактази [32].

Етіологічними причинами вторинної ЛН можуть бути будь-які стани, що призводять до пошкодження кишкового епітелію, зокрема: гострі кишкові інфекції та гастроентерити, паразитарні захворювання (лямбліоз, криптоспоридіоз), кишкові захворювання внаслідок алергії на білок коров'ячого молока, целиакія, хвороба Крона, некротичний виразковий коліт, синдром короткої кишки, різного виду імунні ентеропатії, токсичне та лікарське ураження кишечника (на тлі антибіотикотерапії, променевої та хіміотерапії, терапії цитостатиками, анаболічними стероїдами) [12,46].

Результати огляду літератури щодо причин розвитку вторинної ЛН показують, що клінічне значення такого патологічного розладу останніми роками зростає. Частота вторинної ЛН є різною і становить 36,5% при синдромі подразненого кишечника, 44,2% — при неспецифічному виразковому коліті, 83,3% — при хворобі Крона, 70% — при целиакії [40].

Досить часто вторинна ЛН розвивається в дітей після перенесеної гострої кишкової інфекції різної етіології [32]. Це підтверджується результатами дослідження за участю 126 пацієнтів (середній вік — 12 місяців) із ротавірусною інфекцією та 62 контрольних пацієнтів із ротавірус-негативною діареєю. Показано, що ЛН частіше трапляється в дітей першої групи (60% проти 49%; $p=0,002$) [14]. За іншими науковими даними, частота вторинної ЛН у дітей із гострими кишковими інфекціями становить 85% і характеризується клініко-лабораторними ознаками ЛН від перших діб хвороби, що зберігаються в терміні понад 5 діб [34,47].

Також відомо про розвиток вторинної ЛН на тлі застосування антибактеріальних препаратів. Це пояснюється ушкоджувальною дією, яку чинить антибактеріальний препарат на поверхню ентероцита, а також дисбіотичними змінами складу мікрофлори кишечника. Вказані патогенетичні зміни доведено в експерименті, проведеному на мишах, і результати якого показують значне зниження активності лактази в кишковому вмісті в мишей із діареєю, спричиненою антибіотиками [20].

Уперше випадок вторинної ЛН після застосування антибіотиків, зокрема неоміцину, описано у 1968 р. [2].

За даними огляду літератури, найчастіше вторинна ЛН розвивається після засто-

сування ампіциліну, стрептоміцину та канаміцину [21]

Детального вивчення потребує питання розвитку вторинної ЛН під впливом додатків, що розширюють спектр дії основної антибактеріальної речовини, наприклад, клавуланової кислоти [6].

Відомо, що однією з поширених побічних дій амоксициліну-клавуланату є шлунково-кишкові симптоми. Найчастішою скаргою є діарея, але можливі й інші прояви: нудота, блювання, дискомфорт у животі. Частота діареї вища на тлі застосування амоксициліну-клавуланату, ніж при монотерапії амоксициліном. Крім того, існує помірно підвищений ризик вторинного коліту і антибіотикоасоційованої діареї (ААД), спричиненого *Clostridioides difficile*, порівняно з іншими класами протимікробних засобів [6]. Вказане обумовлює доцільність подальшого вивчення такої проблеми.

У такому аспекті актуальним питанням є диференційна діагностика та місце вторинної ЛН у розвитку клінічної картини ААД. За даними літератури, 62,5% ААД серед дітей супроводжуються вторинною ЛН [20].

Антибіотикоасоційована діарея — це поява трьох і більше випадків рідких випорожнень протягом двох і більше діб на тлі антибіотикотерапії або протягом 8 тижнів після відміни антибіотиків. При ААД розвивається безпосереднє ушкодження мембрани ентероцитів і зменшення активності кишкової лактази, а також зміни якісного та кількісного складу мікробіоценозу кишечника внаслідок надмірного розмноження патогенних мікроорганізмів (*Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus*) та зменшення кількості корисної мікрофлори, що бере участь у ферментації лактози [24,26]. Як наслідок, відзначаються епізоди неоформлених водянистих випорожнень, болю в животі, метеоризму — клінічних проявів характерних для ААД і вторинної ЛН, що слід враховувати, призначаючи відповідні лікувальні заходи [20].

Клінічні прояви вторинної ЛН можуть з'являтися з перших діб розвитку захворювань, що є етіологічними факторами вторинної ЛН, і погіршувати їхній перебіг [25]. Загалом, виразність клінічних проявів вторинної ЛН дуже варіабельна і обумовлена рядом факторів, зокрема, різними рівнями зниження активності лактази, відмінністю біоценозу кишечника,

індивідуальними особливостями чутливості кишечника, швидкістю кишкового транзиту, кількістю лактози, що надходить з їжею [28].

Посилена ферментація лактози молочно-кислими бактеріями в просвіті тонкого кишечника призводить до появи таких симптомів, як метеоризм, здуття кишечника, біль у животі, нудота, блювання, пінисті випорожнення з кислим запахом, а транзит неферментованої лактози через товстий кишечник обумовлює розвиток діареї (часті, рідкі випорожнення) [28]. У дітей грудного віку, крім вказаних вище ознак, можливі також зригування, що пов'язано з підвищенням внутрішньочеревного тиску при метеоризмі, кишкові кольки [25]. При порушенні мікробіоти кишечника внаслідок масивного розмноження умовно-патогенної мікрофлори в дитини грудного віку погіршується характер випорожнень — вони набувають зеленкуватого кольору, у них з'являються домішки слизу або навіть прожилки крові при прогресуванні ентероколіту [39].

Персистенція шлунково-кишкових розладів призводить до позакишкових симптомів, таких як головний біль, запаморочення, втрата концентрації уваги, труднощі з короткочасною пам'яттю, сильна втома, біль у м'язах та артралгія, а в дітей раннього віку клінічні прояви ЛН негативно впливають на якість життя, посилюють роздратованість, погіршують сон та апетит дитини, що сповільнює темп фізичного та психомоторного розвитку [23].

Відмічається, що вторинна ЛН є оборотною, тобто в частині випадків лактазна активність може відновитися після усунення основного захворювання, що вразило кишечник [45].

Отже, у цьому аспекті важливим завданням практичної педіатрії є визначення першопричини вторинної ЛН та, власне, підтвердження її наявності, а також диференційна діагностика з іншими захворюваннями ШКТ, що характеризуються подібністю клінічних проявів із вторинною ЛН, серед яких — не лише органічні захворювання ШКТ, але й функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГР) [23].

Згідно з Римськими критеріями IV (2016), ФГР — це порушення функції органів травлення, що пов'язані зі зміною їхньої регуляції та супроводжуються різноманітною комбінацією (залежно від віку) персистуючих або рецидивних гастроінтестинальних симптомів без структурних або біохімічних порушень [37].

Серед ФГР визначається значна кількість нозологічних одиниць, таких як малюкові кольки, регургітація в немовлят, функціональна діарея, функціональна диспепсія (ФД), синдром подразненого кишечника (СПК), що можуть бути асоційовані з ЛН [23,50].

Наприклад, ФД супроводжується такими симптомами, як здуття живота, нудота та блювання, що характерні і для ЛН [18].

Наукових даних про зв'язок між ЛН і ФД мало [33]. Тому ця потенційна асоціація потребує додаткового дослідження.

Відомо, що концептуально діагноз ФД означає відсутність будь-яких органічних, системних або метаболічних захворювань, які могли б пояснити симптоми [43]. При цьому вказано, що визначення ЛН наразі не є частиною діагностичного тестування зі встановленням діагнозу ФД, що може бути доцільним, враховуючи подібну клінічну картину таких розладів.

Це пояснюється результатами огляду ролі дієти при ФД, у якому вказували про важливість розпізнавання потенційних органічних причин індукції симптомів, таких як непереносимість глютену, лактози та харчової алергії, а також результатами дослідження, у якому оцінювали, чи пов'язана ЛН із симптомами ФД [7].

У ході наукової роботи, виконаної А.С. Wortmann та іншими, встановлено, що 44,7% дорослих (95% довірчий інтервал (ДІ) 37,8–51,6) із ФД мали дефіцит лактази, діагностований згідно з генетичним тестуванням, а також показано, що пацієнти з ФД та ЛН мали статистично достовірно більшу виразність метеоризму порівняно з пацієнтами з персистенцією лактази. Так, середні значення кількості балів за шкалою оцінки тривалості та інтенсивності диспептичних симптомів PADIQ (Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire) у пацієнтів із ФД і ЛН становило $9,06 \pm 2,55$ проти $8,32 \pm 2,71$ у пацієнтів з ФД і персистенцією лактази ($p=0,014$) [49].

Аналіз результатів наукових досліджень, присвячених взаємозв'язку СПК та ЛН, показав вищу частоту ЛН серед дорослих із СПК, ніж у когорті здорових осіб. Зокрема, результати моноцентричного дослідження, проведеного R. Catanzaro та іншими у 2021 р., показали частоту ЛН за значеннями водневого дихального тесту (ВДТ) із навантаженням харчовою лактозою 79,9% серед дорослих із СПК та 25,0% — у групі контролю ($p<0,001$) [4].

Отримані дані підтверджено і результатами метааналізу, що виявив, що в пацієнтів із СПК частіше визначалася непереносимість лактози, ніж у дорослих із групи контролю (відношення шансів (ВШ) = 3,499; 95% ДІ: 1,622–7,551). Щодо мальабсорбції лактози, то статистично значущої різниці між частотою її виявлення в групі пацієнтів із СПК і серед когорти здорових дорослих не встановлено (ВШ=1,122; 95% ДІ: 0,929–1,356) [48].

Вказане вище свідчить про доцільність призначення діагностичних тестів на ЛН пацієнтам із клінічними проявами ФД, СПК та іншими ФГПР, а також про необхідність подальшого вивчення взаємозв'язку між такими станами [49].

Слід зазначити, що серед педіатричної популяції практично немає наукових робіт, присвячених вивченню та аналізу зв'язків між вторинною ЛН і ФГПР, що обумовлює актуальність подібних досліджень.

Діагностичні заходи дітям із шлунково-кишковими розладами, асоційованими з вторинною ЛН, передбачають методи підтвердження наявності вторинної ЛН та визначення її першопричини. В аспекті останнього доцільним є детальний аналіз анамнезу хвороби (зв'язок появи клінічних проявів із застосуванням антибіотиків, цитостатиків та ін.), вивчення результатів загального аналізу крові, копрограми, визначення фекального кальпротектину якісним або кількісним методом, призначення експрес-тесту на кишкові інфекції, аналізу калу на яйця гельмінтів та цисти найпростіших, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, фіброгастроуденоскопії, колоноскопії [19].

Своєю чергою, для підтвердження вторинної ЛН враховують характерну клінічну картину, результати лабораторних та інструментальних діагностичних клінічних тестів:

1. Водневий дихальний тест із навантаженням харчовою лактозою — підвищення рівня водню в повітрі, що видихається, після вживання лактози або годування молоком. У ході виконання тесту застосовують лактозу перорально натщесерце в дозі 1–2 г/кг (максимальна доза — 25 г для дітей, 50 г лактози для дорослих). Зразок водню у видихуваному повітрі відбирають на початку тестування та кожні 30 хв після вживання лактози протягом 3 год. Підвищення концентрації водню на 20 ppm (0,002%) порівняно з початковим значенням вважають діагностичним показником мальабсорбції лак-

този і ЛН. Збільшення концентрації водню у 2 рази порівняно з початковим вважають діагностичним для непереносимості лактози. ВДТ із навантаженням харчовою лактозою є найбільш широко вживаним діагностично значущим тестом, що дає змогу визначити мальабсорбцію і непереносимість лактози, доступний, недороговартісний, неінвазивний [10,30].

2. Тест на толерантність до лактози відображає рівень всмоктування лактози за допомогою визначення рівня глюкози в сироватці крові. Після перорального вживання тестової дози 50 г у дорослих (або 2 г/кг у дітей) рівень глюкози в крові контролюють одразу після вживання і через 1 та 2 години. Підвищення рівня глюкози в крові менш ніж на 20 мг/дл (1,1 ммоль/л) та розвиток симптомів ЛН є діагностичним. Хибнонегативні результати можуть виникати в пацієнтів із цукровим діабетом або синдромом надмірного бактеріального росту [10,30].

3. Копрограма і визначення кислотності калу. Зниження рН випорожнень <5,5 є непрямом ознакою ЛН [25].

4. Генетичний тест — визначення генів С/Т-13910 і С/Т-22018, асоційованих зі зниженням і помірним збереженням продукції лактази, відповідно. Однак цей тест не може бути використаний для пацієнтів із захворюваннями кишечника з ризиком розвитку вторинної ЛН [33].

5. Тест на визначення ферментативної активності лактази в біоптаті щіточкової облямівки порожньої кишки визнаний еталонним стандартом для виявлення, як первинної, так і вторинної ЛН. Однак має обмежене використання через дороговартісність, важкодоступність та інвазивність [30,33].

Використання таких діагностичних методів встановлення ЛН є важливим для визначення «лактазного» статусу організму дитини, встановлення діагнозу первинної і вторинної ЛН та проведення диференційної діагностики із запальними, вірусними, бактеріальними захворюваннями кишечника, целиацією, ФГПР [22].

Актуальними є підходи до лікувально-реабілітаційних заходів дітям із вторинною ЛН, що передбачають декілька напрямів корекції [31].

Насамперед важливим є лікування основного захворювання, що спричинило розвиток вторинної ЛН, та обґрунтоване призначення антибактеріальних лікарських препаратів, що можуть несприятливо впливати на ШКТ.

Важливим є зменшення або повне припинення вживання лактози, тобто призначення деяких дієтичних рекомендацій, зокрема, рекомендацій щодо вживання безлактозної молочної продукції та молочних сумішей. Оскільки при вторинному типі ЛН симптоми гіполактазії транзиторні, зниження кількості лактози в дієті є тимчасовим, проте необхідним лікувальним заходом для відновлення слизової оболонки тонкої кишки [25].

Однак варто зазначити, що для немовляти і дитини раннього віку припинення грудного вигодовування та переведення на без- та низьколактозні суміші несе несприятливі наслідки для здоров'я [41].

Найоптимальнішим підходом до терапії вторинної ЛН, згідно з рекомендаціями Американського коледжу гастроентерології (American college of gastroenterology), є поєднання безлактозної дієти і вживання добавок, що сприяють перетравленню лактози, якщо така вживається, тобто ферменту лактази [15].

Доцільність застосування ферменту лактази дітям із клінічними проявами вторинної ЛН обумовлена необхідністю усунення симптомів ЛН, таких як дискомфорт у кишечнику, підвищене газоутворення та здуття, діарея, нудота, біль у животі. Описані симптоми можуть негативно впливати та перешкоджати ефективному лікуванню основного захворювання, значно погіршувати якість життя [3]. Наприклад, сприяти ранній відміні необхідної антибіотикотерапії або переходу на парентеральне введення препарату в разі лікування основного захворювання антибактеріальними лікарськими засобами або посилювати метаболічні зміни, ацидоз, прояви

токсико-ексикозу, асоційовані з інфекційними гастроентероколітами [40].

Застосування ферменту лактази в дітей раннього віку знижує ризик переведення дитини із симптомами вторинної ЛН на штучне вигодовування, що є особливо важливим для забезпечення росту, розвитку, нормалізації стану здоров'я дитини [40]. Доцільно визначати дозу лактази індивідуально з урахуванням віку дитини та ступеня проявів захворювання (гіпо- або алактазія) [27].

Отже, вторинна ЛН є патологічним станом ШКТ, що має вагомое клінічне значення, оскільки є поширеною причиною диспептичного та абдомінального синдрому в дітей. Існує необхідність подальшого вивчення взаємозв'язку між різними видами ЛН і ФГПР.

Висновки

Вторинна ЛН є актуальною проблемою педіатрії та поширеною причиною диспептичного та абдомінального синдрому в дітей.

Клінічні прояви вторинної ЛН є неспецифічними і подібними до ознак органічних захворювань ШКТ та ФГПР. Діагностика вторинної ЛН передбачає використання інвазивних і неінвазивних методів, серед яких провідна роль належить ВДТ із навантаженням харчовою лактозою.

Сучасні методи лікування вторинної ЛН передбачають призначення замісної ферментотерапії – лактази, застосування якої дасть змогу зберегти грудне вигодовування для дітей раннього віку та раціональне харчування для дітей старшого віку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Brüssow H. (2013). Nutrition, population growth and disease: a short history of lactose. *Environmental microbiology*. 15(8): 2154–2161. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12117>.
- Cain GD, Reiner EB, Patterson M. (1968). Effects of neomycin on disaccharidase activity of the small bowel. *Archives of internal medicine*. 122(4): 311–314.
- Casellas F, Aparici A, Pérez MJ, Rodríguez P. (2016). Perception of lactose intolerance impairs health-related quality of life. *European journal of clinical nutrition*. 70(9): 1068–1072. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.80>.
- Catanzaro R, Sciuto M, Singh B, Pathak S, Marotta F. (2021). Irritable bowel syndrome and lactose intolerance: the importance of differential diagnosis. A monocentric study. *Minerva gastroenterology*. 67(1): 72–78. <https://doi.org/10.23736/S2724-5985.20.02734-8>.
- Di Costanzo M, Berni Canani R. (2018). Lactose Intolerance: Common Misunderstandings. *Annals of nutrition & metabolism*. 73; Suppl 4: 30–37. <https://doi.org/10.1159/000493669>.
- Evans J, Hanoodi M, Wittler M. (2023) Amoxicillin Clavulanate. [Updated 2023 Aug 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538164/>.
- Feinle-Bisset C, Azpiroz F. (2013). Dietary and lifestyle factors in functional dyspepsia. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 10(3): 150–157. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.246>.
- Forsgård RA. (2019). Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *The American journal of clinical nutrition*. 110(2): 273–279. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz104>.
- Hammer HF, Högenauer C. (2022). Lactose intolerance and malabsorption: Clinical manifestations, diagnosis, and management. Waltham (MA): UpToDate, 11.

10. Hammer HF, Högenau C. (2018). Lactose intolerance: Clinical manifestations, diagnosis, and management [Internet]. URL: <https://uptodate-free.ir/topic.htm?-path=lactose-intolerance-clinical-manifestations-diagnosis-and-management>.
11. Harvey L, Ludwig T, Hou AQ, Hock QS, Tan ML, Osatakul S et al. (2018). Prevalence, cause and diagnosis of lactose intolerance in children aged 1–5 years: a systematic review of 1995–2015 literature. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 27(1): 29–46. <https://doi.org/10.6133/apjcn.022017.05>.
12. Heyman MB, Committee on Nutrition. (2006). Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 118(3): 1279–1286. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1721>.
13. Hutyra T, Iwańczak B. (2009, Feb). Lactose intolerance: pathophysiology, clinical symptoms, diagnosis and treatment. *Pol Merkur Lekarski*. 26(152): 148–152. PMID: 19388523.
14. Hu Y, Gui L, Chang J, Liu J, Xu S, Deng C et al. (2016). The incidence of infants with rotavirus enteritis combined with lactose intolerance. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 29; 1 Suppl: 321–323.
15. ACG. (2024). Lactose Intolerance. American College of Gastroenterology. URL: <https://gi.org/topics/lactose-intolerance-in-children/>.
16. Lenfestey MW, Neu J. (2018). Gastrointestinal Development: Implications for Management of Preterm and Term Infants. *Gastroenterology clinics of North America*. 47(4): 773–791. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.07.005>.
17. Leseva MN, Grand RJ, Klett H, Boerries M, Busch H et al. (2018). Differences in DNA Methylation and Functional Expression in Lactase Persistent and Non-persistent Individuals. *Scientific reports*. 8(1): 5649. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23957-4>.
18. Levitt M, Wilt T, Shaikat A. (2013). Clinical implications of lactose malabsorption versus lactose intolerance. *Journal of clinical gastroenterology*. 47(6): 471–480. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182889f0f>.
19. Lindberg G, Mohammadian G. (2023). Loose ends in the differential diagnosis of IBS-like symptoms. *Frontiers in medicine*. 10: 1141035. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1141035>.
20. Long CX, He L, Guo YF, Liu YW, Xiao NQ, Tan ZJ. (2017). Diversity of bacterial lactase genes in intestinal contents of mice with antibiotics-induced diarrhea. *World journal of gastroenterology*. 23(42): 7584–7593. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i42.7584>.
21. Lukito W, Malik SG, Surono IS, Wahlqvist ML. (2015). From 'lactose intolerance' to 'lactose nutrition'. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 24; Suppl 1: S1–S8. <https://doi.org/10.6133/apjcn.2015.24.s1.01>.
22. Malik TF, Panuganti KK. (2023) Lactose Intolerance. [Updated 2023 Apr 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532285/>.
23. Martínez Vázquez SE, Nogueira de Rojas JR, Remes Troche JM, Coss Adame E, Rivas Ruiz R, Uscanga Domínguez LF. (2020). The importance of lactose intolerance in individuals with gastrointestinal symptoms. Importancia de la intolerancia a la lactosa en individuos con síntomas gastrointestinales. *Revista de gastroenterología de México (English)*. 85(3): 321–331. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.03.002>.
24. Marushko YuV, Asonov AO. (2017). Use of a multi-species probiotic Probiz for the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Sovremennaya pediatriya*. 3(83): 62–67. [Марушко ЮВ, Асонов АО. (2017). Досвід використання пробіотично-го комплексу Пробіз у педіатричній практиці з метою профілактики антибіотикоасоційованої діареї. *Современная педиатрия*. 3(83): 62–67].
25. Marushko YuV, Hrachova MH, Iovitsa TV. (2015). Aktualni pytannia diahnostryky ta terapii vtorynnoi laktaznoi nedostatnosti u ditei. *Sovremennaya pedyatryia*. 1(65): 110–114. [Марушко ЮВ, Грачова МГ, Іовіца ТВ. (2015). Актуальні питання діагностики та терапії вторинної лактазної недостатності у дітей. *Современная педиатрия*. 1(65): 110–114].
26. Marushko Y, Hyshchak T, Pysariev A, Iovitsa T. (2023). Use of *Saccharomyces boulardii* to Prevent Antibiotic-associated Diarrhea in Children with Pneumonia and Bronchitis. *Family Medicine. European Practices*. (3): 55–62. [Марушко Ю, Гишчак Т, Писарев А, Іовіца Т. (2023). Застосування *Saccharomyces boulardii* для попередження антибіотикоасоційованої діареї у дітей з пневмонією та бронхітом. *Сімейна Медицина. Європейські практики*. (3): 55–62]. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.3.2023.289354>.
27. Marushko YuV, Iovitsa TV. (2016). Pidkhody do terapii tranzytornoj laktaznoi nedostatnosti u ditei hrudnoho viku. *Sovremennaya pediatriya*. (2): 26–30. [Марушко ЮВ, Іовіца ТВ. (2016). Підходи до терапії транзиторної лактазної недостатності у дітей грудного віку. *Современная педиатрия*. (2): 26–30].
28. Marushko YuV, Iovitsa TV. (2013). Osoblyvosti diahnostryky ta terapii kyshkovykh kolok, obumovlenykh laktaznoiu nedostatnistiu, u ditei hrudnoho viku. *Sovremennaya pediatriya*. (3): 51–60. [Марушко ЮВ, Іовіца ТВ. (2013). Особливості діагностики та терапії кишкових кольок, обумовлених лактазною недостатністю, у дітей грудного віку. *Современная педиатрия*. (3): 51–60].
29. Marushko YuV, Iovitsa TV, Todyka YuI. (2016). Kliniko-laboratorna kharakterystyka laktaznoi nedostatnosti u ditei hrudnoho viku. *Sovremennaya pediatriya*. (7): 98–101. [Марушко ЮВ, Іовіца ТВ, Тодика ЮІ. (2016). Клініко-лабораторна характеристика лактазної недостатності у дітей грудного віку. *Современная педиатрия*. (7): 98–101].
30. Marushko Y, Yesypova S. (2023). The Problem of Lactase Deficiency: Diagnosis and Treatment Approaches in Children. *Family Medicine. European Practices*. (3): 29–34. [Марушко Ю, Єсіпова С. (2023). Проблема лактазної недостатності: діагностика та підходи до лікування у дітей. *Сімейна Медицина. Європейські практики*. (3): 29–34]. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.3.2023.289337>.
31. Micic D, Rao VL, Rubin DT. (2019). Clinical Approach to Lactose Intolerance. *JAMA*. 322(16): 1600–1601. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14740>.
32. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. (2019). Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*. 68(11): 2080–2091. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318404>.
33. Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. (2013). Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European gastroenterology journal*. 1(3): 151–159. <https://doi.org/10.1177/2050640613484463>.
34. Nezghoda II, Naumenko OM, Asaulenko AA, Onofriichuk OS, Yuzhanina VM, Brovinska, LM et al. (2015). Efektyvnist

- zastosuvannya krapelnoi formy fermentu laktazy Mamalak pry rotavirusnii infektsii u ditei. *Sovremennaya pedyatriya*. (1): 102–109. [Незгода ІІ, Науменко ОМ, Асауленко АА, Онофрійчук ОС, Южаніна ВМ, Бровінська ЛМ та ін. (2015). Ефективність застосування крапельної форми ферменту лактази Мамалак при ротавірусній інфекції у дітей. *Современная педиатрия*. (1): 102–109].
35. Nezghoda II, Naumenko OM, Makukh HV, Buk AYа. (2013). Henetychni aspekty v patohenezi rotavirusnoi infektsii v ditei. *Zdorove rebenka*. 5: 131–135. [Незгода ІІ, Науменко ОМ, Макух ГВ, Бук АЯ. (2013). Генетичні аспекти в патогенезі ротавірусної інфекції в дітей. *Здоровье ребенка*. 5: 131–135].
36. Romero-Velarde E, Delgado-Franco D, García-Gutiérrez M, Gurrola-Díaz C, Larrosa-Haro A et al. (2019). The Importance of Lactose in the Human Diet: Outcomes of a Mexican Consensus Meeting. *Nutrients*. 11(11): 2737. <https://doi.org/10.3390/nu11112737>.
37. Schmulson MJ, Drossman DA. (2017). What Is New in Rome IV. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 23(2): 151–163. <https://doi.org/10.5056/jnm16214>.
38. Shadrin OH, Khomutovska KO. (2014). Kyshkovi koliky u ditei rannoho viku pry riznykh tyпах laktaznoi nedostatnosti, osoblyvosti diahnostryky ta korektsii. *Sovremennaya pedyatriya*. (6): 102–107. [Шадрін ОГ, Хомутовська КО. (2014). Кишкові колики у дітей раннього віку при різних типах лактазної недостатності, особливості діагностики та корекції. *Современная педиатрия*. (6): 102–107].
39. Shadrin OH, Khomutovska KO. (2014). Problemy diahnostryky laktaznoi nedostatnosti u ditei rannoho viku. *Dytiachyi likar*. 34(5): 5–9. [Шадрін ОГ, Хомутовська КО. (2014). Проблеми діагностики лактазної недостатності у дітей раннього віку. *Дитячий лікар*. 34(5): 5–9].
40. Sharikadze O. (2022). Malabsorption and lactose intolerance: pathophysiology, diagnosis and treatment of pathogenesis. *World Science*. 3(75). [Шарикадзе О. (2022). Порушення всмоктування та непереносимості лактози: патогенез, діагностика та лікування. *World Science*. 3(75)].
41. Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC, MacDonald R, Shamliyan TA et al. (2010). Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. *Annals of internal medicine*. 152(12): 797–803. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-12-201006150-00241>.
42. Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, Heitkemper M, Ou CN, Smith EO. (1998). Early feeding, feeding tolerance, and lactase activity in preterm infants. *The Journal of pediatrics*. 133(5): 645–649. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70105-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70105-2).
43. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H et al. (2016). Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 150(6): 1380–1392.
44. Storhaug CL, Fosse SK, Fadnes LT. (2017). Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2(10): 738–746. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30154-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30154-1).
45. Szilagyí A, Ishayek N. (2018). Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. *Nutrients*. 10(12): 1994. <https://doi.org/10.3390/nu10121994>.
46. Toca MDC, Fernández A, Orsi M, Tabacco O, Vinderola G. (2022). Lactose intolerance: myths and facts. An update. *Intolerancia a la lactosa: mitos y verdades. Actualización. Archivos argentinos de pediatría*. 120(1): 59–66. <https://doi.org/10.5546/aap.2022.eng.59>.
47. Usachova OV, Tarasenko NV. (2014). Mistse laktaznoi nedostatnosti v patohenezi rotavirusnoi infektsii ta mozhlyvosti yii korektsii. *Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal*. (4): 45–49. [Усачова ОВ, Тарасенко НВ. (2014). Місце лактазної недостатності в патогенезі ротавірусної інфекції та можливості її корекції. *Запорожский медицинский журнал*. (4): 45–49].
48. Varjú P, Gede N, Szakács Z, Hegyi P, Cazacu IM, Pécsi D et al. (2019). Lactose intolerance but not lactose maldigestion is more frequent in patients with irritable bowel syndrome than in healthy controls: A meta-analysis. *Neurogastroenterology and motility*. 31(5): e13527. <https://doi.org/10.1111/nmo.13527>.
49. Wortmann AC, Simon D, Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CFM, Nabinger DD et al. (2018). The association between adult-type hypolactasia and symptoms of functional dyspepsia. *Genetics and molecular biology*. 41(1): 92–97. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2017-0015>.
50. Yesypova SI, Dmytryshyn BYа, Bovkun OA, Dmytryshyn OA. (2018). Pedyatrychni kryterii Rymu IV: zminy ta porivniannia z Rymskymy kryteriiamy III. *Semeinaia medytsyna*. (1): 20–23. [Єсіпова СІ, Дмитришин БЯ, Бовкун ОА, Дмитришин ОА. (2018). Педіатричні критерії Риму IV: зміни та порівняння з Римськими критеріями III. *Семейная медицина*. (1): 20–23].

Відомості про авторів:

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н, проф., зав. каф. педіатрії ПО НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

Марушко Тетяна Вікторівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-0442-2695>.

Дмитришин Ольга Андріївна — PhD, асистент каф. педіатрії ПО НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-5550-7234>.

Іовіца Тетяна Володимирівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії ПО НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-7952-2650>.

Бовкун Оксана Анатоліївна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії ПО НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-7091-4025>.

Стаття надійшла до редакції 08.03.2024 р., прийнята до друку 14.05.2024 р.