

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021
УДК 616.831-009.2-053.4-085:519.24

Рославцева Е.А.¹, Соколов И.¹, Симонова О.И.^{1,2}, Бушуева Т.В.^{1,3}, Боровик Т.Э.^{1,2}, Смирнов И.Е.¹, Черневич В.П.¹, Лохматов М.М.^{1,2}

Возможности диагностики лактазной недостаточности у детей с муковисцидозом

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия;

³ФГБУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», 115522, Москва, Россия

Введение. У детей с муковисцидозом, несмотря на правильно подобранную базисную и заместительную терапию, нередко сохраняются гастроинтестинальные симптомы, причиной которых может являться лактазная недостаточность. **Цель:** определить частоту лактазной недостаточности у детей с муковисцидозом и необходимость соответствующей диетической коррекции их рациона.

Материалы и методы. У 213 детей с муковисцидозом в ходе плановой эзофагогастродуоденоскопии проведено 359 экспресс-тестов «Lactose intolerance quick test» в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки. У пациентов с выявленной гиполактазией для анализа толерантности к лактозе проводился нагрузочный гликемический тест с лактозой. Для определения степени хронического кишечного воспаления анализировали содержание фекального кальпротектина в крови.

Результаты. Нормальную активность лактазы наблюдали в 129 (36%) биоптатах, умеренную гиполактазию — в 91 (25%), тяжёлую гиполактазию — в 139 (39%). У больных с умеренной гиполактазией в 20% случаев установлена интолерантность к лактозе. При тяжёлой гиполактазии интолерантность к лактозе выявлена в 72% случаев. При этом не обнаружено значимых корреляций между уровнем кальпротектина в крови и данными гликемического нагрузочного теста с лактозой. **Заключение.** Лактазная недостаточность наблюдается у значительной части больных с муковисцидозом, что может быть следствием как первичной гиполактазии, так и хронического кишечного воспаления. При сохранении диспептических симптомов у больного с муковисцидозом, несмотря на правильно подобранную базисную терапию и назначение панкреатических ферментов, необходимо исключить непереносимость лактозы и обеспечить адекватную коррекцию его диеты.

Ключевые слова: дети; гиполактазия; первичная и вторичная лактазная недостаточность; муковисцидоз

Для цитирования: Рославцева Е.А., Соколов И., Симонова О.И., Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Смирнов И.Е., Черневич В.П., Лохматов М.М. Возможности диагностики лактазной недостаточности у детей с муковисцидозом. *Российский педиатрический журнал*. 2021; 24(3): 157–162. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-3-157-162>

Для корреспонденции: Рославцева Елена Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. питания здорового и больного ребенка ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: roslikea@gmail.com

Участие авторов: Рославцева Е.А., Симонова О.И. — концепция и дизайн исследования; Соколов И., Лохматов М.М. — сбор материала; Соколов И., Бушуева Т.В. — статистическая обработка; Рославцева Е.А., Соколов И., Симонова О.И., Боровик Т.Э., Черневич В.П. — написание текста; Симонова О.И., Смирнов И.Е., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В. — редактирование. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.05.2021
Принята к печати 23.06.2021
Опубликована 16.07.2021

Elena A. Roslavtseva¹, Ina Sokolov¹, Olga I. Simonova^{1,2}, Tatiana V. Bushueva^{1,3}, Tatiana E. Borovik^{1,2}, Ivan E. Smirnov¹, Vera P. Chernevich¹, Maksim M. Lokhmatov^{1,2}

Diagnostic possibilities of lactase deficiency in children with cystic fibrosis

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation;

³Academician N.P. Bochkov Medical Genetic Scientific Center, Moscow, 115522, Russian Federation

Introduction. Children with cystic fibrosis often have gastrointestinal symptoms despite properly selected primary therapy and pancreatic substitution therapy. A possible reason is lactase deficiency.

Aim is to determine the frequency of lactase deficiency in children with cystic fibrosis and the need for appropriate dietary correction of their diets.

Materials and methods. In 213 children with cystic fibrosis, during esophagogastroduodenoscopy in biopsies of the small intestinal mucosa 359 rapid tests, «Lactose intolerance quick test» were performed. According to the results of an express test, some patients diagnosed with hypolactasia to determine their tolerance to lactose underwent a glycemic load test with lactose and measured the level of fecal calprotectin to assess the level of faecal calprotectin the degree of chronic intestinal inflammation.

Results. Normal lactase activity was observed in 129 (36%) biopsies studied, moderate hypolactasia in 91 (25%) biopsies, severe hypolactasia in 139 (39%) biopsies. In patients with moderate hypolactasia, according to the express test results, 20% confirmed intolerance to lactose as a result of the load test. In patients with severe hypolactasia, 72% were confirmed to be lactose intolerant, according to the results of an express test. There was no correlation between the level of calprotectin and the results of the glycemic load test with lactose.

Conclusion. Lactase deficiency is observed in a significant proportion of patients with cystic fibrosis, which may be a consequence of primary adult hypolactasia and chronic intestinal inflammation. In children with cystic fibrosis with dyspeptic symptoms persisted

despite correctly prescribed basic therapy and pancreatic enzymes, it is necessary to exclude lactose intolerance and prescribe a low-lactose diet.

Keywords: *children; hypolactasia; primary and secondary lactase deficiency; cystic fibrosis*

For citation: Roslavtseva E.A., Sokolov I., Simonova O.I., Bushueva T.V., Borovik T.E., Smirnov I.E., Chernevich V.P., Lokhmatov M.M. Diagnostic possibilities of lactase deficiency in children with cystic fibrosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2021; 24(3): 157-162. (in Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-3-157-162>

For correspondence: *Elena A. Roslavtseva*, MD, PhD, leading researcher of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, e-mail: roslikea@gmail.com

Contribution: Roslavtseva E.A., Simonova O.I. — concept and design of the study; Sokolov I., Lokhmatov M.M. — collection of material; Sokolov I., Bushueva T.V. — statistical processing; Roslavtseva E.A., Sokolov I., Simonova O.I., Borovik T.E., Chernevich V.P. — writing of the text; Simonova O.I., Smirnov I.E., Borovik T.E., Bushueva T.V. — editing. Approval of the final version of the manuscript, responsibility for integrity — all authors.

Information about the authors:

Roslavtseva E.A., <https://orcid.org/0000-0002-3993-1246>

Sokolov I., <https://orcid.org/0000-0001-9430-3448>

Simonova O.I., <https://orcid.org/0000-0002-3236-6942>

Bushueva T.V., <https://orcid.org/0000-0001-9893-9291>

Borovik T.E., <https://orcid.org/0000-0002-0603-3394>

Smirnov I.E., <https://orcid.org/0000-0002-4679-0533>

Chernevich V.P., <https://orcid.org/0000-0002-6529-958X>

Lokhmatov M.M., <https://orcid.org/0000-0002-8305-7592>

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: May 24, 2021

Accepted: June 23, 2021

Published: July 16, 2021

Муковисцидоз (МВ) является одной из сложных мультисистемных форм патологии у детей и взрослых. МВ обусловлен мутациями в гене муковисцидозного транспортного регулятора (МВТР), который расположен на длинном плече 7 хромосомы и кодирует работу белка — хлорно-натриевого канала на мембране эпителиальных клеток. Следствием нарушения движения ионов хлора через клеточную мембрану является образование вязкого секрета всеми экзокринными железами, что нарушает работу многих органов и систем, прежде всего дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [1–4]. Хроническая внешнесекреторная панкреатическая недостаточность считается основной причиной мальабсорбции при МВ, хотя в последнее время большое внимание уделяется хроническому кишечному воспалению [5]. Несмотря на адекватно подобранную базисную и заместительную терапию панкреатическими ферментами у пациентов с МВ нередко сохраняются гастроинтестинальные симптомы, причиной которых может являться лактазная недостаточность (ЛН).

В основе ЛН лежит нарушение расщепления молочного сахара — лактозы на глюкозу и галактозу, связанное с врожденным или приобретенным дефектом фермента лактазы — флоризингидролазы. Этот белок является основным гликопротеином мембраны щеточной каймы энтероцитов и обеспечивает расщепление лактозы на глюкозу и галактозу. Ген *LCT*, кодирующий лактазу и определяющий расщепление и переносимость лактозы, расположен на длинном плече хромосомы 2 в позиции 21; при этом сочетание аллелей может определять как лактозную толерантность, так и intolerance к лактозе [6].

Выделяют первичную и вторичную ЛН. Первичная ЛН вызвана уменьшением активности лактазы при морфологически сохраненных энтероцитах, вторичная ЛН — снижением активности фермента, вызванным повреждением энтероцитов, которое может возникать при воспалительном или атрофическом процессе в кишечнике. По степени выраженности выделяют частичную лактазную (гиполактазию) и полную (алактазию) недостаточность [7–12].

Клиническим проявлением ЛН является «бродильная» или «осмотическая» диарея [13]. При недостаточной активности лактазы невсосавшаяся лактоза способствует выходу воды и электролитов в просвет кишечника и стимулирует моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Избыток лактозы поступает в толстую кишку, где активно ферментируется кишечной микробиотой с образованием органических кислот, газообразного водорода, метана, углекислого газа и воды, что вызывает метеоризм, колики, диарею, усиленную перистальтику и ускоряет пассаж химуса по кишечнику. При этом pH кишечного содержимого изменяется в кислую сторону [14].

Выраженность клинических проявлений ЛН широко варьирует в зависимости от уровня активности фермента, количества поступающей с питанием лактозы, индивидуальной чувствительности кишечника, особенностей кишечной микробиоты [15]. Следует отметить, что ни у взрослых, ни у детей не выявлено корреляций между степенью снижения активности лактазы в кишечнике и тяжестью клинических симптомов. Дети старшего возраста и взрослые нередко самостоятельно ограничивают потребление молочных продуктов, в связи с чем симптоматика может быть менее выражена, поэтому взрослые часто даже не подозревают о своей непереносимости лактозы. В то же время у каждого пациента наблюдается дозозависимый эффект: увеличение нагрузки лактозой ведёт к более ярким клиническим проявлениям [6].

Для диагностики ЛН в педиатрической практике чаще всего проводят анализ кала на содержание в нём углеводов, что отражает общую способность их усваивать. Однако этот метод является ориентировочным. Для объективной оценки используют определение содержания водорода, метана или ^{14}C -меченного CO_2 в выдыхаемом воздухе после нагрузочной пробы с лактозой, а также анализ гликемической кривой после нагрузки лактозой [16].

Точным методом диагностики ЛН является определение активности лактазы в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), однако инвазивный характер мето-

да ограничивает его использование. Традиционный метод определения активности дисахаридаз в биоптатах СОТК по А. Dahlquist применяется в научных целях, однако, помимо инвазивности, он является дорогостоящим, трудоёмким и требует специализированного лабораторного оборудования [17].

Симптомы ЛН могут ошибочно приниматься за гастроинтестинальные проявления МВ [18]. Изучению ЛН у пациентов с МВ посвящены единичные работы, и их результаты разноречивы, что, возможно, связано с различием применяемых методов диагностики. Ранее было показано, что у 7 (25%) из 28 пациентов с МВ обнаружено значительное снижение активности лактазы в биоптатах СОТК (по А. Dahlquist), у них же была выявлена «плоская» гликемическая кривая при нагрузочной пробе с лактозой. Однако у пациентов с МВ и панкреатической недостаточностью средние показатели активности лактазы были значительно выше, чем в референтной группе [19].

Е. Madry и соавт. показали, что аллели в гене *LCT*, обуславливающие первичную гиполактазию у 289 больных МВ с «мягкими» мутациями *MBTP*, встречались с такой же частотой, как и в общей популяции [20]. Установлена прямая корреляция между частотой мутаций *MBTP F508del* (распространённая мутация при МВ) и аллеля *LCT*P*, ассоциированного с переносимостью лактозы [21].

Проведённые нами ранее исследования активности лактазы в СОТК полуколичественным экспресс-методом у 31 больного МВ выявили неожиданно высокую частоту гиполактазии (45,2%). Однако не были установлены корреляции между лактазной активностью и эндоскопическими изменениями в двенадцатиперстной и тощей кишке, частотой гастроинтестинальных симптомов, а также не было выявлено значимых различий в нутритивном статусе (*Z*-scores индекс массы тела/возраст, WHO AnthroPlus) у детей с нормальной лактазной активностью и гиполактазией, что затрудняло интерпретацию полученных данных [22]. С увеличением числа наблюдений (103 пациента) частота выявляемой гиполактазии увеличилась. Снижение лактазной активности в биоптатах тонкой кишки было обнаружено у 60 (58,2%) из 103 детей: тяжёлая степень гиполактазии — в 32 (31%) и умеренная — в 28 (27,2%) случаях. Симптомы диспепсии (диарея, боли в животе, вздутие) чаще отмечались у детей с тяжёлой гиполактазией и уменьшались при назначении низколактозной диеты [23].

Цель: определить частоту ЛН у детей с МВ и необходимость соответствующей диетической коррекции их рационов.

Материалы и методы

Проведено комплексное обследование 213 детей с МВ, находившихся в пульмонологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. В отделении эндоскопических исследований Центра всем детям была выполнена плановая эзофагогастродуоденоюноскопия (ЭГДС) с биопсией СОТК. Далее проводили полуколичественный экспресс-тест «Lactose intolerance quick test» («Biohit Oy»), в основе которого лежит способность лактазы биоптата СОТК расщеплять лактозу субстрата до глюкозы и галактозы. Содержание глюкозы оценивали с помощью хромогена и сигнального реакционного раствора. Все реагенты хранили в холодильнике и перед проведением теста выдерживали при комнатной температуре в течение 15 мин. После проведения эндоскопа забирали биоптат

слизистой оболочки из постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки или начального отдела тощей кишки. Биоптат сразу помещали в лунку на пластине, куда добавляли 2 капли раствора субстрата, лунку накрывали этикеткой, компоненты осторожно перемешивали. Пластины выдерживали на столе в течение 15 мин, затем в лунку добавляли 1 каплю раствора хромогена и сразу же 2 капли сигнального раствора. Компоненты осторожно перемешивали. Через 5 мин проводили оценку результата путём сопоставления полученной цветовой реакции с прилагаемой эталонной цветовой табличкой. При нормолактазии происходит окрашивание раствора в лунке в синий цвет, при ЛН цвет не изменяется или изменяется незначительно. В заключении ЭГДС указывали результат: положительный (тяжёлая гиполактазия), среднеположительный (лёгкая гиполактазия), отрицательный (нормолактазия).

Больным МВ с выявленной гиполактазией проводили нагрузочный лактозо-толерантный гликемический тест по стандартной методике: глюкометром определяли уровень глюкозы натощак и через 15, 30, 60 мин после нагрузки пищевой лактозой в дозе 1 г/кг массы тела (но не более 50 г). Наличие ЛН подтверждали при повышении уровня гликемии в течение 60 мин менее чем на 1,1 ммоль/л или менее 20% от тощакового уровня, а также при появлении диареи в течение 24 ч после нагрузки. Перед выполнением теста родители/законные представители ребёнка были ознакомлены с техникой проведения исследования и подписывали добровольное информированное согласие.

С целью диагностики хронического воспалительного процесса в кишечнике у детей с гиполактазией определяли уровень кальпротектина в кале с помощью экспресс-анализатора «Buhlmann Quantum Blue», который использует лот-специфическую калибровочную кривую для расчёта концентрации кальпротектина в диапазоне 30–1000 мкг/г. Результат считается отрицательным при уровне кальпротектина ниже 50 мкг/г, пограничным — 50–200 мкг/г, положительным — выше 200 мкг/г.

Все полученные данные обработаны статистически с применением прикладных программ «SPSS 16» («IBM»), «Statistica 10» («StatSoft Inc.»). Описание количественных данных выполнено в виде абсолютных величин, процентов и *Z*-score. Для анализа связи между признаками применяли метод корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Под наблюдением находилось 213 детей, 119 (56%) девочек и 94 (44%) мальчика в возрасте от 6 мес до 17 лет 11 мес с подтверждённым диагнозом МВ (наличие специфической клинической картины, положительных потовых проб, обнаружение 2 патогенных мутаций в гене *MBTP*). У 62 (29%) детей была выявлена *F508del* мутация в гомозиготном состоянии, 77 (36%) пациентов являлись гетерозиготами по мутации *F508del*, 74 (35%) ребёнка — гомо- или гетерозиготами по другим мутациям (*1677delTA*, *E92K*, *CFTR dele2,3* (21kb), *W1282X*).

Тяжёлая хроническая внешнесекреторная панкреатическая недостаточность, характеризующаяся стойким снижением панкреатической эластазы-1 кала менее 50 мкг/г, выявлена у большинства пациентов (194 человека; 91%), у 12 (6%) диагностирована панкреатическая недостаточность средней тяжести, у 7 (4%) показатели панкреатической эластазы-1 находились в пределах нормы.

В ходе исследования было проведено 359 экспресс-тестов «Lactose intolerance quick test» в биоптате СОТК: у 116 детей (1-я группа) — однократно; 97 детям, обследованным в динамике (2-я группа) проведено 243 исследования.

Оценка результатов теста показала нормальную активность лактазы в 129 (36%) из 359 исследованных биоптатов, умеренную гиполактазию (подгруппа У) — в 91 (25%) биоптате, тяжёлую гиполактазию (подгруппа Т) — в 139 (39%) биоптатах.

У 34 (29,3%) пациентов 1-й группы обнаружена нормолактазия, у 33 (28,4%) — умеренная и у 49 (42,2%) — тяжёлая гиполактазия. Первичный анализ у больных МВ 2-й группы выявил умеренную гиполактазию у 42 (43%) пациентов, тяжёлую — у 34 (35%). Повторные тесты, проведённые в динамике у детей этой группы, установили, что у 46 (47%) пациентов результаты были аналогичны исходным данным. У 51 (53%) пациента первый и последующие результаты экспресс-теста значительно различались: у 29 (57%) детей отмечено нарастание гиполактазии, у 22 (43%) — уменьшение степени гиполактазии.

Таким образом, более чем в половине (64%) первично исследованных биоптатов СОТК установлено снижение лактазной активности, причём в 39% случаях — значительное.

Для оценки клинической значимости полученных с помощью экспресс-тестов данных у 37 больных МВ была проведена нагрузочная проба с лактозой. Пациентам с нормолактазией и отсутствием симптомов ЛН нагрузочную пробу с лактозой не проводили.

Из 75 детей с умеренной гиполактазией, установленной по результатам экспресс-теста (подгруппа У), 15 пациентам были проведены нагрузка лактозой и исследование кала на содержание кальпротектина. Только у 3 (20%) из них нагрузочная проба выявила снижение толерантности к лактозе, при этом у 2 из них в течение 24 ч после проведения теста появились клинические симптомы (ди-

арея, боли в животе). Гликемические кривые этих детей представлены на **рис. 1**.

Для оценки хронического кишечного воспаления у этих же 15 пациентов определяли уровень кальпротектина в кале. Средний уровень кальпротектина составил $157,85 \pm 143,5$ мкг/г (30–450 мкг/г). У 6 (40%) детей содержание кальпротектина было выше 200 мкг/г. Обнаружена слабая корреляция между данными нагрузочного теста с лактозой и уровнем кальпротектина ($r = 0,4$; $p < 0,05$).

В анамнезе у 6 больных МВ с тяжёлой гиполактазией по данным экспресс-теста (подгруппа Т) отмечались симптомы ЛН, в связи с чем из их ежедневного рациона были исключены лактозосодержащие молочные продукты. Нагрузочный тест с лактозой был проведён 22 детям из подгруппы Т. У 16 из них он оказался положительным, а клинические проявления в первые 24 ч после проведения теста отмечены у 11 детей. У 1 из этих детей (**рис. 2**, ребёнок 2), несмотря на высокий уровень гликемии через час после нагрузки (точка 0 = 5,6, через 60 мин = 6,1), отмечены клинические проявления ЛН в виде диареи (до 6 раз за 24 ч) и боли в животе.

Среди этих 22 пациентов у 5 детей уровень кальпротектина имел пограничные значения, у 6 — был выше нормы, а у остальных 11 детей его содержание было нормальным. В среднем данный показатель составил $218,7 \pm 283,3$ мкг/г (20–1000 мкг/г). При этом нами не выявлено корреляции между данными гликемического нагрузочного теста с лактозой и содержанием кальпротектина.

Таким образом, среди пациентов подгруппы У только 20% человек продемонстрировали непереносимость лактозы; а среди пациентов подгруппы Т непереносимость лактозы наблюдалась уже в 72% случаев (**рис. 3**).

Клинические примеры

1. Мальчик Д., 5,5 лет, диагноз МВ [генотип *1677delTA/1677delTA*], лёгочно-кишечная форма, среднетяжёлое течение. Хронический бронхит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжёлой степени. Диагноз был выставлен в возрасте 6 мес. Несмотря на высокую дозу панкреатического заменителя ($>10\,000$ МЕ/кг/сут), у ребёнка сохранялся дискомфорт в животе, частый жидкий стул (более 3 раз в день).

Проведена ЭГДС с экспресс-тестом на ЛН, по данным которого обнаружена ЛН средней тяжести. Содержание кальпротектина в кале — 30 мкг/г.

Для уточнения диагноза проведён гликемический нагрузочный тест с лактозой. Сахарная кривая увеличилась на 0,2 ммоль/л (от 5,9 ммоль/л в точке 0 до 6,1 ммоль/л через 60 мин). После нагрузки в течение 24 ч у ребёнка участился стул до 7 раз и появились боли в животе.

Был поставлен диагноз «лактазная недостаточность», проведена коррекция диеты, из рациона исключены лактозосодержащие молочные продукты. При дальнейшем наблюдении отмечено улучшение общего состояния и самочувствия (купировались боли в животе, стул 1 раз в сутки, оформленный), что позволило уменьшить дозу панкреатического заменителя до 7500 МЕ/кг/сут.

2. Девочка Р., 14 лет, диагноз МВ [генотип: *F508del/F508del*], лёгочно-кишечная форма, тяжёлое течение. Хронический бронхит. Распространённые бронхоэктазы обоих лёгких. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжёлой степени. Диагноз был выставлен в возрасте 3 лет. Доза панкреатического заменителя со-

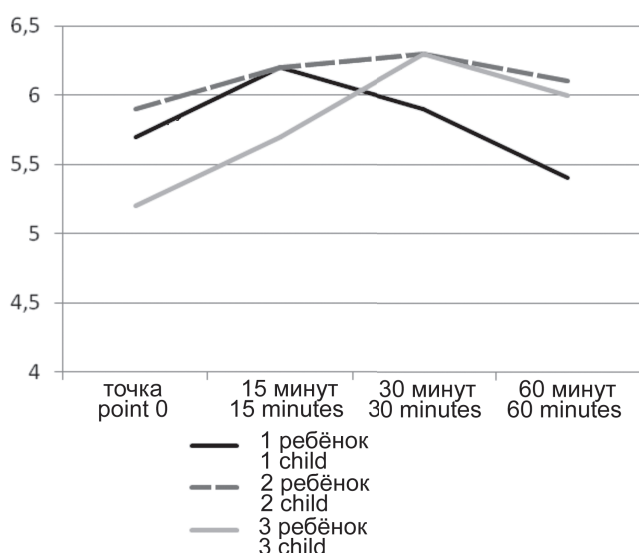


Рис. 1. Гликемические кривые детей с подтверждённой ЛН из группы пациентов с умеренной гиполактазией по результатам экспресс-теста (подгруппа У).

Fig. 1. Glycemic curves of children with confirmed lactase deficiency, from the group of patients with moderate hypolactasia, according to the results of an express test (subgroup Y).

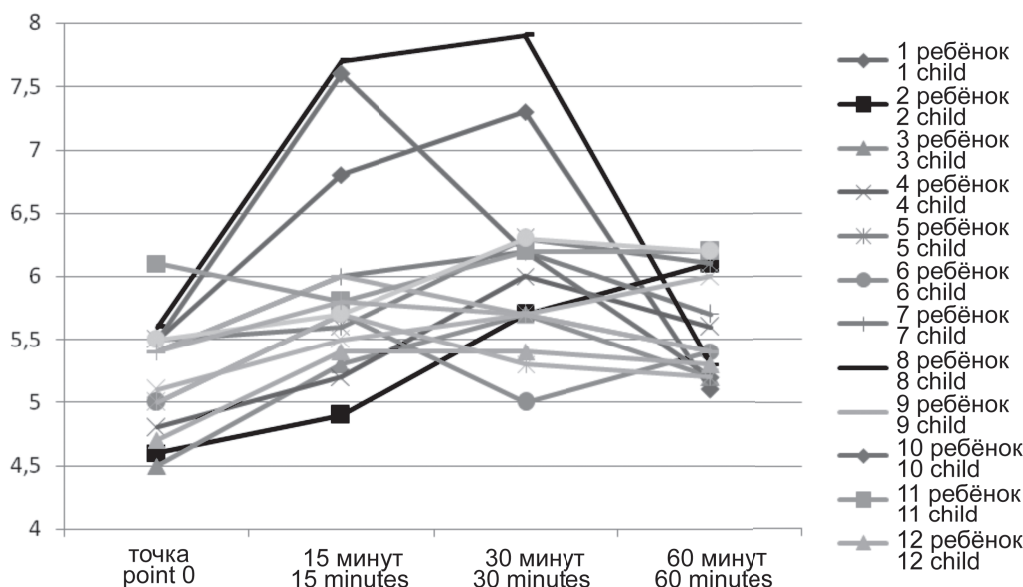


Рис. 2. Гликемические кривые детей с подтверждённой ЛН из группы пациентов с тяжёлой гиполактазией, по результатам экспресс-теста (группа Т).

Fig. 2. Glycemic curves in children with confirmed Lactase deficiency from the group of patients with severe hypolactasia, according to the results of an express test (group T).



Рис. 3. Сравнительная оценка методов диагностики ЛН по данным экспресс-теста в биоптате СОТК и нагрузочного теста с лактозой.

Fig. 3. Comparative evaluation of two diagnostic methods of lactase deficiency, according to the results of an express test in a biopsy sample and a lactose-tolerant glycemic test.

ставляет 7500 МЕ/кг/сут. Стул в норме, 1 раз в сутки или через день. Однако длительно сохраняются жалобы на боли в животе, независимо от состава рациона. Содержание кальпротектина в кале 324 мкг/г (норма до 200 мкг/г).

Проведена ЭГДС с экспресс-тестом на ЛН, выявлена ЛН тяжёлой степени. Для подтверждения ЛН был проведён гликемический нагрузочный тест с лактозой, результат отрицательный (точка 0 — 5,6 ммоль/л, через 60 мин — 7,9 ммоль/л). Изменений в самочувствии после нагрузки с лактозой не было, нежелательных явлений не отмечено. ЛН была исключена.

Обсуждение

Для выявления ЛН у детей широко используют ориентировочный метод — определение углеводов в кале, а также нагрузочный тест с лактозой и последующим измерением содержания водорода, метана или ^{14}C -меченного CO_2 в выдыхаемом воздухе, лактозотолерантный тест с построением гликемической кривой [16]. Метод А. Dahlquist (1964), позволяющий определять активность дисахаридаз в биоптатах СОТК, считается высокочувствительным, но используется преимущественно в научных целях [17]. При этом большинство исследователей отмечают, что перспективным является использование экспресс-тестов для быстрого определения активности фермента лактазы в биоптатах СОТК. С помощью данного теста в 359 образцах биоптатов СОТК, взятых у 213 больных МВ, мы выявили выраженное уменьшение активности лактазы в 139 (39%) образцах, умеренное — в 91 (25%). Проведение нагрузочного лактозотолерантного теста у 37 больных с умеренной/тяжёлой гиполактазией позволило подтвердить наличие ЛН у 19 (51%) детей с МВ.

Отрицательные результаты повторных экспресс-тестов у детей с тяжёлым течением МВ, вероятно, были связаны с хроническим кишечным воспалением, свойственным данному заболеванию, и проводимой массивной антибактериальной терапией. Положительные результаты, полученные в динамике наблюдения, возможно, были обусловлены назначением низколактозной диеты, что свидетельствовало о вторичном генезе гиполактазии.

Экспресс-метод определения лактазной активности в биоптате СОТК можно считать достаточно чувствитель-

ным, но малоспецифичным. Он может использоваться в качестве ориентировочного теста в ходе выполнения ЭГДС. Следует учитывать, что его результаты не всегда совпадают с данными лактозотолерантного нагрузочного теста и клинической картиной.

Учитывая значимость хронического кишечного воспаления в генезе мальабсорбции у детей с МВ, можно полагать, что оно нередко способствует развитию вторичной ЛН. В связи с этим ЛН, как коморбидное состояние с МВ, должна своевременно выявляться у больных с помощью различных методов диагностики гиполактазии для последующего назначения лечебной элиминационной диеты, без которой общий прогноз течения МВ у детей будет ухудшаться. При сохранении диспептических симптомов у больного с МВ, несмотря на правильно подобранную базисную терапию и назначение панкреатических ферментов, необходимо исключить непереносимость лактозы и обеспечить адекватную коррекцию диеты.

Литература

(п.п. 2-5; 10-12; 17-23 см. References)

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014.
- Хавкин А.И. Непереносимость лактозы: современные подходы к диагностике и лечению. *Вопросы диетологии*. 2020; 10(1): 59–67. <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2020-10-59-67>
- Богданова Н.М. Лактазная недостаточность и непереносимость лактозы: основные факторы развития и принципы диетотерапии. *Медицина: теория и практика*. 2020; 5(1): 62–70.
- Зиятдинова Н.В., Маланичева Т.Г., Бареева Л.А. Лактазная недостаточность и гастроинтестинальная аллергия у детей раннего возраста. *Медицинский совет*. 2020; (10): 86–90. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-86-90>
- Ипатова М.Г., Дубровская М.И., Корнева Т.И., Кургашева Е.К., Мухина Ю.Г. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста и особенности питания при патологии. Разбор клинических случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11(1): 119–23.
- Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Гераскина В.П., Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Боровик Т.Э. и др. Рабочий протокол по диагностике и лечению лактазной недостаточности у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2016; 14(1): 64–9.
- МР. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.; 2019.
- Бабаян М.Л. Лактазная недостаточность: современные методы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2013; (1-1): 24–7.
- Мухина Ю.Г., Шумилов П.В., Дубровская М.И. Современные подходы к диагностике и терапии дисахаридазной недостаточности у детей. *Трудный пациент*. 2006; 4(9-1): 12–6.

References

- Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. *Cystic Fibrosis [Mukovistsidoz]*. Moscow: Medpraktika-M; 2014. (in Russian)
- Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H., Macek M., Madge S., Davies J.C., et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8(1): 65–124. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30337-6)
- Bergeron C., Cantin A.M. Cystic fibrosis: pathophysiology of lung disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40(6): 715–26. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1694021>
- Egan M.E. Genetics of cystic fibrosis: clinical implications. *Clin. Chest Med.* 2016; 37(1): 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.11.002>
- Munk A. Cystic Fibrosis: evidence for gut inflammation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2014; 52: 180–3. <https://doi.org/10.1016/j.jbiocel.2014.02.005>
- Khavkin A.I. Lactose intolerance: current approaches to diagnosis and treatment. *Voprosy dietologii*. 2020; 10(1): 59–67. <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2020-10-59-67> (in Russian)
- Bogdanova N.M. Lactase deficiency and intolerance to lactose: the main factors of development and the principles of diet therapy. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2020; 5(1): 62–70. (in Russian)
- Ziatdinova N.V., Malanicheva T.G., Bareeva L.A. Lactase deficiency and gastrointestinal allergy in young children. *Meditsins-*

- kiy sovets*. 2020; (10): 86–90. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-86-90> (in Russian)
- Ipatova M.G., Dubrovskaya M.I., Korneva T.I., Kurgasheva E.K., Mukhina Yu.G. Infantile lactase deficiency and dietary habits. Clinical cases. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2012; 11(1): 119–23. (in Russian)
- Anguita-Ruiz A., Aguilera C.M., Gil Á. Genetics of lactose intolerance: an updated review and online interactive world maps of phenotype and genotype frequencies. *Nutrients*. 2020; 12(9): 2689. <https://doi.org/10.3390/nu12092689>
- Ugidos-Rodríguez S., Matallana-González M.C., Sánchez-Mata M.C. Lactose malabsorption and intolerance: a review. *Food Funct.* 2018; 9(8): 4056–68. <https://doi.org/10.1039/c8fo00555a>
- Wanes D., Husein D.M., Naim H.Y. Congenital lactase deficiency: mutations, functional and biochemical implications, and future perspectives. *Nutrients*. 2019; 11(2): 461. <https://doi.org/10.3390/nu11020461>
- Mukhina Yu.G., Chubarova A.I., Geras'kina V.P., Bel'mer S.V., Gasilina T.V., Bоровик Т.Э., et al. Working protocol for the diagnosis and treatment of lactase deficiency in children. *Voprosy detskoy dietologii*. 2016; 14(1): 64–9. (in Russian)
- Guidelines. *Optimization Program for feeding of children of the first year of life in Russian Federation*. Moscow; 2019. (in Russian)
- Babayan M.L. Lactase deficiency: latest diagnostic methods and treatment. *Meditsinskiy sovets*. 2013; (1-1): 24–7. (in Russian)
- Mukhina Yu.G., Shumilov P.V., Dubrovskaya M.I. Modern approaches to the diagnosis and treatment of disaccharidase deficiency in children. *Tрудный пациент*. 2006; 4(9-1): 12–6. (in Russian)
- Dahlqvist A. Method for assay of intestinal disaccharidases. *Anal. Biochem.* 1964; 7: 18–25. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(64\)90115-0](https://doi.org/10.1016/0003-2697(64)90115-0)
- Fidler-Witon E., Lisowska A., Walkowiak J. Lactose intolerance in cystic fibrosis. *Pediatrica polska*. 2010; 85(6): 629–32.
- Antonowicz I., Reddy V., Khaw K.T., Schwachmann H. Lactase deficiency in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1968; 42(3): 492–500.
- Mądry E., Fidler E., Sobczyńska-Tomaszewska A., Lisowska A., Krzyżanowska P., Pogorzelski A., et al. Mild CFTR mutations and genetic predisposition to lactase persistence in cystic fibrosis. *Eur. J. Hum. Genet.* 2011; 19(7): 748–52. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.36>
- Modiano G., Cimineli B., Pignatti P.E. Cystic fibrosis and lactase persistence: a possible correlation. *Eur. J. Hum. Genetics*. 2007; 15(3): 225–9. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201749>
- Roslavtseva E., Simonova O., Lokhmatov M., Tupylenko A., Ignatova A., Gorinova Y. Lactase activity in small intestinal biopsies in cystic fibrosis (CF) children. *J. Cyst. Fibrosis*. 2017; 16(S1): S135. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(17\)30626-4](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(17)30626-4)
- Roslavtseva E., Simonova O., Lokhmatov M., Gordeeva I. Lactase activity in biopsy specimens of the small intestine mucosa in children with CF (continued). *J. Cyst. Fibrosis*. 2018; 17(3): 108.

Сведения об авторах:

Соколов Ина, аспирант пульмонологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: ina.sokolova.1985@mail.ru; **Симонова Ольга Игоревна**, доктор мед. наук, проф., зав. пульмонологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, проф. каф. педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), e-mail: oisimonova@mail.ru; **Бушueva Татьяна Владимировна**, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. питания здорового и больного ребенка ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, проф. каф. биохимической генетики и наследственных болезней обмена веществ ФГБУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова», e-mail: tbushueva1@yandex.ru; **Боровик Татьяна Эдуардовна**, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. питания здорового и больного ребенка ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, проф. каф. педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), e-mail: nutrborovik@mail.ru; **Смирнов Иван Евгеньевич**, доктор мед. наук, проф., начальник методического отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: smirnov@nczd.ru; **Черневич Вера Петровна**, науч. сотр. лаб. редких и наследственных болезней у детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: verikin@yandex.ru; **Лохматов Максим Михайлович**, доктор мед. наук, зав. отд-нием эндоскопических исследований ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: lokhmatov@mail.ru