

Додає
цінність діагнозу



ЕКСПЕРТ У ЛАБОРАТОРНІЙ
ДІАГНОСТИЦІ

УДК 616-071+616.341-008+618.3

КВІТ Д.І.^{1,2}, МАРЧЕНКО Т.З.¹, ТОМКІВ Я.В.², ВІВЧАРІВСЬКА Г.З.², ШАЙДИЧ В.Д.², ЗАСТАВНА Л.В.², ГОРАЙСЬКА Л.М.², САКАЛОШ Л.П.¹, ТОМКІВ З.В.¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра педіатрії і неонатології ФПДО

²Львівська комунальна міська дитяча клінічна лікарня, Міський дитячий гастроентерологічний центр

ДО ПИТАННЯ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ СИНДРОМІВ МАЛЬАБСОРБЦІЇ (ЛАКТАЗНА НЕДОСТАТНІСТЬ, НЕПЕРЕНОСИМІСТЬ ГЛЮТЕНУ, ЦЕЛІАКІЯ)

Болі в животі, здуття, великий живіт, водяниста діарея, періодична блювота на фоні стійкого до терапії атопічного дерматиту (АД) у дітей тривалістю від кількох місяців до кількох років найчастіше ускладнюється порушенням нутритивного (трофологічного) статусу на фоні мальасиміляції як прояву синдрому мальнутриції [1, 2]. Причинами мальасиміляції можуть бути як морфофункціональна незрілість травної системи, так і ряд захворювань, особливо тонкого кишечника: лактазна недостатність (ЛН), дисахаридазна недостатність, непереносимість білків коров'ячого молока (що можуть бути первинними і вторинними), целіакія й інші глютензалежні захворювання (ГЗЗ) (непереносимість глютену без целіакії — НГБЦ, алергія на глютен), муковісцидоз, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, інфекційні й паразитарні захворювання [2]. Власне, із терапії інфекційно-паразитарних захворювань завжди починається процес лікування дітей із даним симптомокомплексом (болі в животі, здуття, блювота, водяниста діарея із переходом у запори на фоні порушень нутритивного статусу). Терапія може тривати роками, виявляється неефективною, високозатратною і для держави, і для сім'ї.

Дані скарги не можуть ідентифікувати все розмаїття причин патології, і, відповідно, відсутній індивідуальний підхід до дієтотерапії і патогенетичного лікування та симптоматичної терапії.

У даний час важко індивідуалізувати терапевтичний підхід до кожного пацієнта, оскільки чинні рекомендації базуються на результатах групових досліджень. Сучасні досягнення і клініко-наукові перспективи

персоніфікованої і геномної медицини диктують необхідність діагностики спадкових захворювань, а при поліорганності уражень травного тракту необхідно виключити спадкові, у тому числі метаболічні, захворювання та мітохондріальну дисфункцію [3]. Диференціально-діагностична програма з целіакії (за Catassi С., Fasano А., 2010) включає «правило четвірки» [4]: 1) типова симптоматика (класична целіакія); 2) виявлення в сироватці крові високих титрів специфічних для целіакії антитіл: до тканинної трансглутамінази (анти-ТТГ), ендомізіуму (анти-ЕМА), дезамінованих пептидів гліадину (анти-ДПГ-антитіла); 3) HLA-DQ2- або HLA-DQ8-позитивний генотип; 4) ентеропатія, верифікована при біопсії слизової оболонки тонкої кишки; 5) позитивна відповідь на безглютенову дієту (БГД). Згідно з цим правилом, за наявності 4 із 5 пунктів діагноз целіакії підтверджений.

Діагностичними критеріями НГБЦ, що запропоновані U. Volta і R. Giorgio у 2012 р. [5], є такі: вживання або введення глютену швидко викликає несприятливі кишкові або позакишкові реакції; симптоматика і скарги швидко зникають після виключення глютену з раціону харчування; повторне введення глютену відновлює симптоматику; тест на наявність ІgЕ-антитіл до пшениці і глютену, а також шкірні прик-тести не-

© Квіт Д.І., Марченко Т.З., Томків Я.В., Вівчарівська Г.З., Шайдич В.Д., Заставна Л.В., Горайська Л.М., Сакалош Л.П., Томків З.В., 2015

© «Гастроентерологія», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

гати́вні; негативні серологічні тести, специфічні для целіакії (анти-ТТГ, анти-ЕМА, анти-ДПП-антитіла); тест на наявність антитіл проти гліадину класу IgG позитивний у більше ніж половини пацієнтів; відсутність ентеропатії за результатами інтестинальної біопсії за умови виникнення підвищеної кількості інтраепітеліальних лімфоцитів; HLA-DQ2-/HLA-DQ8-тести позитивні в 40 % пацієнтів.

Сучасна класифікація і диференціальна діагностика ГЗЗ [6]:

Механізми патогенезу

1. Автоімунний:

- Целіакія:
 - а) класична;
 - б) атипова;
 - в) потенціальна.
- Глютенова атаксія.
- Герпетиформний дерматит Дюринга.

2. Алергічний:

- Алергія на пшеницю:
 - а) респіраторна алергія;
 - б) харчова алергія;
 - в) кропив'янка.

3. Не перший і не другий:

- Непереносимість глютену без целіакії.

Безглютенова дієта у хворих на целіакію без іншої патології зазвичай має добрий ефект. Щоправда у різні строки залежно від адаптаційних можливостей пацієнта і тривалості хвороби [7]. Якщо, незважаючи на БГД, симптоматика зберігається або погіршується, то, за даними дослідників [7], у 44 % пацієнтів причиною є ЛН, у 19 % — зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, у 12,3 % — синдром надмірного бактеріального росту. Тому диференціальна діагностика целіакії, ГЗЗ, ЛН надзвичайно важлива для пацієнта. Натомість тепер у світі діагностують харчову алергію на білки пшениці значно частіше (> 3 %), ніж очікувано (< 1 %) [8]. Залежно від дози вжитого алергену і стану імунної системи пацієнта виникають класичні алергічні прояви з ураженням шкіри (АД, кропив'янка), травного тракту і/або дихальних шляхів (риніт, астма) із вирішальною роллю антитіл IgE. За даними шведських досліджень [8, 10], чутливість до пшениці серед 2336 дітей віком 4 років становила 4 %, знижуючись із віком, але в дослідженнях Р.М. Matricardi et al. (2008) [11] зроблений інший висновок: серед 273 дітей віком 2–10 років при тривалому спостереженні переважання антитіл IgE до пшениці прогресивно збільшується із віком від 2 до 9 %.

Наявність алергічних реакцій на певні продукти, атопій, не опосередкованих IgE, у хворих із целіакією, НГБЦ та іншими захворюваннями тонкого кишечника при пошкодженні ентероцитів можна пояснити відсутністю толерантності до гістаміну через знижену продукцію діамінооксидази (ДАО), корекція якої сьогодні доступна [12].

За домовленістю з Українською асоціацією целіакії лабораторія «Сінево» виконує весь спектр обстежень на целіакію, глютензалежні захворювання, лактазну

недостатність (генетичні дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції), непереносимість гістаміну (рівень ДАО).

Діагностика ЛН згідно з наказом МОЗ України № 59 [13] передбачає такі тести:

- Клінічний аналіз крові: можливий тромбоцитоз.
- Клінічний аналіз сечі: можлива протеїнурія, лейкоцитурія, циліндрурія.
- Біохімічне дослідження крові: можливе підвищення рівня холестерину, АЛАТ, АсАТ. Біохімічне дослідження сечі: лактозурія, гіпераміноацидурія.
- Сплощення глікемічної кривої при навантаженні лактозою.
- Копрограма: кисла реакція калу (рН менше від 5,5).
- Рентгенологічне обстеження органів черевної порожнини: надлишкова кількість рідини та газу в просвіті тонкого кишечника, дискінетичні його розлади, змазаність рельєфу слизової.
- Гістохімічне дослідження біоптату тонкого кишечника: різке зниження вмісту β-D-галактозид-гідролази.
- Провокаційний тест: погіршення стану дитини (пооява діареї) після введення лактози на фоні поліпшення на безлактозній дієті.

За даними літератури [14], у дітей раннього віку водневий дихальний і навантажувальний лактозою тест не можуть бути застосовані через велику ймовірність тяжкої дегідратації внаслідок посилення діареї як реакції на введення лактози.

У роботі [15] відмічається низька чутливість і специфічність даного тесту через великий відсоток хибнопозитивних (унаслідок швидкого транзиту, імовірно порушеної толерантності до глюкози або цукрового діабету в пацієнта, тому порушення всмоктування неправильно діагностується) і хибнонегативних результатів (порушення всмоктування помилково виключені через коливання рівня цукру в крові); даний тест не виключає вторинні причини ЛН і тому рідко виконується. Крім того, автори рекомендують проведення пацієнтам тесту толерантності до глюкози перед провокаційним тестом із лактозою.

Гістохімічне дослідження біоптатів тонкого кишечника практично недоступне через інвазивність, найвищу вартість і труднощі проведення гістохімії [15].

У наказі № 59 відсутні рекомендації з проведення генетичних досліджень ЛН. Але ряд публікацій свідчать про високу інформативність, доступність і малоінвазивність генетичних методів діагностики ЛН [15, 16]. Дослідження поліморфізму с.-13010 С > Т гена лактази (LCT) має діагностичне і прогностичне значення, що дозволяє визначити лактозну непереносимість, передбачити її розвиток [16]. Ген LPH (LCT) кодує амінокислотну послідовність ферменту лактази. Цей фермент виробляється в тонкому кишечнику і бере участь у розщепленні лактази. Поліморфізм цього гена впливає на вироблення лактази. При цьому нормальний варіант поліморфізму С пов'язаний зі зниженням синтезу лактази, а мутантний варіант Т — зі збереженням лактазної активності. Таким чином, гомозиготні носії варіанту С не здатні до засвоєння лактози (рівень синтезу мРНК

гена лактази в них знижений до 2–22 %). Гомозиготні носії варіанта Т легко засвоюють лактозу [16]. Високий ступінь кореляції дихального тесту і генетичних досліджень підтверджується рядом досліджень [17, 18].

Проведені статистичні розрахунки генетичних даних показують, що селекція присутності лактази почалася недавно — протягом останніх 10 000 років [14–16]. Присутність лактази була вигідна для наших предків [18] і надавала селективну перевагу 1,5–19 % осіб у кожному поколінні [20, 21]. Це вказує на сильний тиск відбору, порівнянний із генами стійкості малярії (2–5 % — для дефіциту G6PD, 5–18 % — для серпоподібноклітинної риси) у різних частинах світу.

Точний молекулярний механізм присутності лактази невідомий, але припускають, що фактори, які підсилюють транскрипцію генів, зв'язуються з регуляторною ділянкою від 13 000 до 14 030 пар основ вище гена лактази [18, 23–25]. У дорослих пацієнтів із гомозиготною лактазною присутністю рівень ферментів в облямівці тонкого кишечника на межі в 10 разів вищий, ніж у пацієнтів із гомозиготною непостійністю, гетерозиготні особи показують проміжні рівні [26]. Майбутні генетичні тести охоплюють ширший спектр генетичних поліморфізмів.

У європейському огляді за 2013 рік [15] даються такі визначення важливих понять.

Лактази непостійність. У більшості людей активність ферменту лактази в щіткової облямівці тонкого кишечника зменшується після відлучення від грудей. У деяких осіб це зниження активності може викликати симптоми після прийому лактози їжі.

Лактази постійність. Збереження високої активності ферменту лактази в зрілому віці. Цей фенотип полегшує засвоєння більшої кількості лактози.

Лактозна мальабсорбція. Неєфективне перетравлення лактози через лактазну непостійність або інші кишкові патології.

Лактозна мальасиміляція. Неєфективне поглинання лактози через лактозну мальабсорбцію.

Непереносимість лактози. Шлунково-кишкочові симптоми в індивідуума з лактозною мальабсорбцією.

Лактоза є основним джерелом цукру з молока і молочних продуктів в усіх ссавців, за винятком морського лева. Недостатність активності призводить до потрапляння лактози в товстий кишечник. Там кишкова флора забезпечує реутилізацію лактози, розщеплюючи її до коротколанцюгових жирних кислот і газу, переважно водню (H_2), діоксиду вуглецю (CO_2) і метану (CH_4). Неперетравлена лактоза може викликати осмотичну діарею; продукти бактеріального перетравлення можуть призвести до секреторної діареї й газотворення. Це розтягує кишечник, що, як правило, може спричинити клінічну симптоматику [27].

Найбільш частою причиною лактозної мальабсорбції є лактазна непостійність — загальний стан, у якому експресія лактази знижується в період дитинства. На відміну від цього вроджений дефіцит лактази у зв'язку з повною відсутністю ферменту є рідкісним станом, що проявляється тяжкими симптомами в новонародже-

них. Крім того, мальабсорбція лактази може бути вторинною стосовно набутих станів, включаючи синдром надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику, інфекційний ентерит (наприклад, лямбліоз) або пошкодження слизової оболонки при целиакії, запальних захворюваннях кишечника, лікуванні, хірургії травного каналу; синдром короткого кишечника, променевиї ентерит, умови, що призводять або до зниження поглинальної здатності, або до пригнічення експресії лактази в тонкому кишечнику [15].

Тому останніми роками Львівський міський дитячий гастроцентр проводить клініко-лабораторно-інструментальну диференціальну діагностику хворим різного віку із синдромом мальабсорбції. Клінічна картина у 83 обстежених дітей була майже ідентичною: болі в животі, рідкі пінисті випорожнення зі слизом, здуття, великі розміри живота, зниження апетиту, блювота. Але у 8 з них діарейний синдром змінився запорами. Вік дітей — від 1 року 5 міс. до 11 років, середній вік — $3,4 \pm 1,2$ року. Обтяжений сімейний анамнез щодо непереносимості молока був у 49 дітей (59,0 %).

Тривалість хвороби становила від 6 місяців до 4 років, у середньому — $1,1 \pm 0,9$ року. У 47 дітей (56,6 %) виявлена затримка фізичного розвитку (в основному за масою тіла) до 5-го перцентилі. У 31 дитини (39,2 %) мала місце затримка психомоторного і мовного розвитку з порушенням поведінки (агресія), більшість із них (25 дітей) були направлені в гастроцентр неврологом у зв'язку з абдомінальним больовим і диспептичним синдромами. Атопічний дерматит тривалістю від 4 міс. до 5 років діагностовано у 33 дітей (40 %). Обсяг додаткових обстежень у лабораторії «Сінево» включав серологічні маркери целиакії й непереносимості глютену згідно з чинними рекомендаціями, генетичну діагностику лактазної недостатності (дослідження поліморфізму с.-13910 C/T гена лактази LCT) і целиакії (HLA-DQ2, -DQ7, -DQ8), дослідження у крові рівня вітаміну D_3 (25-OH- D_3) і кальцію іонізованого; гістологічну діагностику біоптатів тонкого кишечника в разі позитивних серологічних маркерів целиакії (анти-ТТГ, анти-ЕМА, анти-ДПП-антитіла).

Целиакія була виявлена у 7 (8,7 %) дітей віком від 1,5 до 5 років і підтверджена всіма серологічними (анти-ТТГ, анти-ЕМА, у дітей до 3 років — анти-ДПП-антитілами) і гістологічними результатами обстежень. Генетичне обстеження на целиакію проведено в 1 пацієнтки за бажанням матері, діагноз целиакії було підтверджено (позитивні HLA-DQ2, -DQ7, -DQ8). У всіх цих дітей мали місце лактазна недостатність — гомозиготність за геном лактазної недостатності (C/C) і стійкий до терапії атопічний дерматит. Сімейний анамнез щодо ЛН був обтяжений у 3 пацієнтів. Діагностика й лікування целиакії, ЛН сприяли досягненню клінічної ремісії в 6 дітей, а в 1 дитини з целиакією й атопією виявлено різке зниження ДАО (у 5 разів менше за нижню межу норми), після корекції якої можливим стало досягнення ремісії. Симптоматична терапія проводилася препаратами без глютену і лактози.

Непереносимість глютену на фоні атопії без целиакії і ЛН виявлена в 14 дітей (16,9 %). Діагноз підтверджували на основі підвищення рівня антитіл до гліадину (IgG від двох до десяти норм) за відсутності підвищення рівня інших антитіл (анти-ТТГ, анти-ЕМА, анти-ДПГ-антитіла). Цим дітям разом із дієтичним харчуванням (агліадиновим) призначалися медикаменти без глютену.

Найчастіше в наших 35 (42 %) пацієнтів ми діагностували непереносимість глютену в комбінації з лактазною недостатністю (із них у 14 (40,0 %) дітей виявлений С/С-поліморфізм, асоційований із непереносимістю лактози; у 2 (5,7 %) — Т/Т-поліморфізм, асоційований із непереносимістю лактози, не виявлений; у 19 (54,3 %) — С/Т-поліморфізм, гетерозиготне носійство, варіабельний рівень ЛН, при якій частіше розвивається вторинна ЛН). Це зумовлювало розширення дієтичних заходів, призначення специфічної терапії. Ймовірно, С/С-поліморфізм гена ЛН зумовлював не алактазію, а гіполактазію в наших пацієнтів, інакше їх можна було би втратити в перші місяці життя, а стан здоров'я після 1 року життя був би набагато гіршим.

Лактазну недостатність без целиакії і НГБЦ діагностовано у 27 (33 %) дітей (із них у 7 (2,6 %) дітей — С/С-поліморфізм; у 2 (7,4 %) — Т/Т-поліморфізм; у 18 (67 %) — С/Т-поліморфізм гена, при якому частіше розвивається вторинна ЛН на фоні перенесених кишкових інфекцій і їх терапії).

Отже, ЛН із С/С-поліморфізмом гена була виявлена у 28 дітей (34,4 %), із С/Т-поліморфізмом гена — у 37 дітей (44,6 %), із Т/Т-поліморфізмом — у 4 дітей (4,8 %), будучи як дуже частим супутнім захворюванням при НГБЦ і целиакії, так і частим самостійним станом (у 33,0 % дітей).

У двох пацієнтів із гомозиготністю за лактазною недостатністю виявлена генетична схильність до целиакії (HLA-DQ2) без серологічних і гістологічних маркерів целиакії.

Загальний IgE був незначно підвищений лише в 4 дітей (4,8 %).

У 2014 році Міжобласний медико-генетичний центр рекомендував 3 дітям соціальну допомогу з приводу лактазної недостатності.

У 3 з обстежених 4 пацієнтів виявлений різко виражений дефіцит 25-ОН- D_3 (нижче 20 нг/мл) та дефіцит іонізованого кальцію, що зумовило корекцію лікувальних заходів.

У половини пацієнтів копроскопічно виявляли гельмінтози й паразитози, при яких також проводили специфічне лікування.

Лікування, що проводилося згідно з отриманими результатами досліджень і включало дієтотерапію, санацію від гельмінтів, боротьбу з метеоризмом, диференційований підхід до призначення етіопатогенетичної і симптоматичної терапії залежно від умісту в них глютену й лактози, сприяло ліквідації патологічних синдромів, нормалізації копроскопії, позбавленню від атопії і санації від гельмінтів, збільшенню маси тіла, покращенню фізичного, психомоторного і мовленнєвого розвитку.

Клінічний випадок

У дівчинки був верифікований клінічний діагноз целиакії у 2-річному віці після 9 разів лікування у стаціонарі в різних лікарнях із різними діагнозами. Клінічні дані були такі: дефіцит маси тіла — 5-й перцентиль, затримка психомоторного розвитку, порушення поведінки — агресія, великий розмір живота, болі в животі, блювота, запори. За допомогою іригоскопії й фіброколоноскопії виключена вроджена аномалія кишечника. Наявна анемія, стійка до феротерапії, нормальні показники хлоридів поту й антигліадинових антитіл та різко підвищені рівні анти-ТТГ IgG (у 70 разів), біопсійні ознаки целиакії підтвердили діагноз.

Безгліадинова дієта не сприяла стійкій ремісії, спостерігалися рецидиви, порушення поведінки, тому було проведено дообстеження: генетичні дослідження на лактазну недостатність (виявлений С/С-поліморфізм), на целиакію (виявлений генотип HLA-DQ2, -DQ7, -DQ8), вміст ДАО (у 5 разів менше за нижню межу). Копроскопічно виявлені аскариди. Лише після додаткової корекції в дієті, призначення патогенетичного лікування стан дитини покращився за всіма показниками.

Отже, за наявності в дитини атопії, больового абдомінального синдрому, диспептичних проявів (метеоризм, діарейний синдром, рідше — запори), а особливо на фоні затримки фізичного, психомоторного і мовного розвитку, обов'язковим є дотримання такого алгоритму диференціальної діагностики: генетичні маркери ЛН, визначення серологічних маркерів целиакії і НГБЦ, гістологічна діагностика целиакії, а в сумнівних випадках — генетична діагностика целиакії; у хворих зі стійким атопічним дерматитом доцільно визначати рівні загального IgE і IgE до злаків, а також ДАО, вітаміну D_3 і кальцію іонізованого. Це дає можливість раціональної корекції дієти, етіопатогенетичного і симптоматичного лікування, тим самим скоротити тривалість хвороби, покращити якість життя не тільки дитини, але і всієї родини.

Список літератури

1. Лактазная недостаточность у детей [Текст] / Н.В. Нагорная, Е.В. Бордюгова, А.В. Дубовая, Н.В. Нагорная // *Здоровье ребенка*. — 2012. — Т. 7. — С. 104-109.
2. Шалаева И.В. Внепанкреатические проявления вследствие трофологической недостаточности при заболеваниях поджелудочной железы / И.В. Шалаева // *Новости медицины и фармации*. — 2012. — № 434. — С. 24-28.
3. Гречанина О.Я. Ураження травної системи як прояв плейотропної дії генів при мітохондріальній дисфункції / О.Я. Гречанина [та ін.]. // *Лікарська справа*. — 2014. — № 11. — С. 29-39.
4. Catassi C. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms / C. Catassi, A. Fasano // *Am. J. Med.* — 2010. — Vol. 123. — P. 691-693.
5. Volta U., DeGiorgio R. // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — 9. — 295-299; publishedonline 28 February 2012; doi:10.1038/nrgastro.2012.15.

6. Губская Е.Ю. Новое понимание спектра глутензависимых заболеваний / Е.Ю. Губская // *Сучасна гастроентерологія*. — 2014. — № 1 (75). — С. 160-165.
7. Передерий В.Г. Целиакия — самое частое заболевание тонкой кишки: Монография / В.Г. Передерий, Е.Ю. Губская. — К., 2013. — 112 с.
8. *The prevalence of plant food allergies: a systematic review* / L. Zuidmeer, K. Goldhahn, R.J. Rona [et al.] // *J. Allerg. Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 121. — P. 1210-1218.
9. Catassi C., Kryszak D., Bhatti B. et al. *Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974* // *Ann. Med.* — 2010. — Vol. 42. — P. 530-538.
10. Catassi C., Kryszak D., Louis-Jacques O. et al. *Detection of celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America* // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 1454-1460.
11. Matricardi P.M., Bockelbrink A., Beyer K. et al. *Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort* // *Clin. Exp. Allergy.* — 2008. — Vol. 38. — P. 493-500.
12. Наумова О.А. Синдром низкой толерантности к гистамину // *Дитячий лікар*. — 2013. — № 3(24). — С. 44-50.
13. Наказ МОЗ України від 29.01.2013 № 59 «Про затвердження Уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення».
14. Мисник В.П. Непереносимость лактозы. Современные принципы патогенетической терапии / В.П. Мисник // *Клиническая практика*. — 2007. — № 12(21). — С. 60-64.
15. *Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment* / B. Misselwitz, D. Pohl, H. Frihauf [et al.] // *United European Gastroenterol. J.* — 2013 Jun. — 1(3). — 151-159.
16. *Лабораторный справочник СИНЭВО* / Под ред. О.В. Небыльцовой. — К.: Доктор-Медиа, 2013. — 644 с.
17. *Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment* / D. Pohl, E. Savarino, M. Hersberger [et al.] // *Br. J. Nutr.* — 2010. — 104. — 900-907.
18. *Concordance of genetic and breath tests for lactose intolerance in a tertiary referral centre* / M. Krawczyk, M. Wolska, S. Schwartz [et al.] // *J. Gastrointest. Liver. Dis.* — 2008. — 17. — 135-139.
19. *Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence* / C.J. Ingram, C.A. Mulcare, Y. Itan [et al.] // *Hum. Genet.* — 2009. — 124. — 579-591.
20. *Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene* / T. Bersaglieri, P.C. Sabeti, N. Patterson [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 2004. — 74. — 1111-1120.
21. *Microsatellite variation and evolution of human lactase persistence* / M. Coelho, D. Luiselli, G. Bertorelle [et al.] // *Hum. Genet.* — 2005. — 117. — 329-339.
22. *Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe* / S.A. Tishkoff, F.A. Reed, A. Ranciaro [et al.] // *Nat. Genet.* — 2007. — 39. — 31-40.
23. Lewinsky R.H., Jensen T.G., Moller J. et al. *T-13910 DNA variant associated with lactase persistence in teracts with Oct-1 and stimulates lactase promoter activity in vitro* // *Hum. Mol. Genet.* — 2005. — 14. — 3945-3953.
24. Olds L.C., Ahn J.K., Sibley E. *13915*G DNA polymorphism associated with lactase persistence in Africa in teracts with Oct-1* // *Hum. Genet.* — 2011. — 129. — 111-113.
25. Jensen T.G., Liebert A., Lewinsky R. et al. *The -14010*C variant associated with lactase persistence is located between an Oct-1 and HNF 1 alpha binding site and increases lactase promoter activity* // *Hum. Genet.* — 2011. — 130. — 483-493.
26. Enattah N.S., Kuokkanen M., Forsblom C. et al. *Correlation of intestinal disaccharidase activities with the C/T-13910 variant and age* // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — 13. — 3508-3512.
27. Gasbarrini A., Corazza G.R., Gasbarrini G. et al. *Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference* // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — 29(Suppl. 1). — 1-49.

Отримано 04.02.15 ■