

УДК 616-053.36:613.287.8-08

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.68

*В.С. Хільчевська, І.Б. Харманська***МОЖЛИВОСТІ ЗАМІСНОЇ ФЕРМЕНТНОЇ ТЕРАПІЇ ЛАКТАЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. Лактазна недостатність широко розповсюджена серед населення всіх вікових груп, проте найбільше клінічне значення патологія набуває у дітей першого року життя. У роботі представлено дані щодо оптимізації лікування лактазної недостатності у дітей

шляхом застосування ферментного препарату «Мамалак».

Ключові слова: діти раннього віку, лактазна недостатність, замісна ферментна терапія.

Вступ. Лактазна недостатність (ЛН) – найбільш часта форма дисахаридазної недостатності, яка розвивається в результаті зниження або повної відсутності ферменту b-D галактозид гідролази (лактази) ентероцитів слизової оболонки тонкої кишки, відповідального за розщеплення дисахариду лактози до глюкози і галактози. Надлишок нерозщепленої, осмотично активної лактози сприяє накопиченню в кишковому середовищі рідини та великої кількості газів, розвивається клініка осмотичної діареї. Клінічні прояви захворювання, незалежно від характеру патології – первинного, транзиторного чи вторинного, з'являються чи підсилюються після вживання молока та молочних продуктів [1, 10]. До основних симптомів ЛН у дітей раннього віку належать посилення перистальтики кишечника, здуття живота, часті водянисті, пінисті випороження, інколи запори, зригування, неспокій, плач, порушення сну, недостатня прибавка у вазі. У більш тяжких випадках спостерігається наростання блювання, зневоднення, виразне порушення нутритивного статусу, що потребує від педіатрів проведення швидкої диференційної діагностики та ефективної лікувальної тактики [2].

Відомо, що тривалий надлишок або, навпаки, недостатність певних нутрієнтів у раціоні харчування в ранньому віці може призводити до серйозних негативних наслідків [4]. За некорегованої ЛН педіатри спостерігають вторинну недостатність харчування, оскільки порушення розщеплення лактози у тонкій кишці або недостатнє її надходження, у разі введення в раціон дитини безлактозної суміші, суттєво зменшує загальну калорійність раціону. Це пояснюється тим, що молочний цукор для дітей першого року життя є основним джерелом енергії, покриваючи 40-45 % добової потреби [8]. Лактоза стимулює утворення кишкових колоній *Lactobacillus bifidus*, що беруть участь у синтезі вітамінів групи В, засвоєнні і всмоктування мінералів і мікроелементів (Mg, Mn, Zn, Ca). Повне або часткове її виключення, як одного з найважливіших пробіотичних чинників, порушує формування біоценозу товстої кишки, створює умови для розвитку дефіциту макро- і мікроелементів. Крім того, лактоза є джерелом галактози, з якої синтезуються галактоцереброзиди, необхідні для розвитку головного мозку і сітківки ока в перші місяці життя дитини [6].

Патології, зумовлені харчовою непереносимістю, останнім часом все більше привертають увагу також дитячих неврологів. Відомо, що кількість та якість харчування позначається не тільки на фізичному розвитку, але й зумовлює особливості психомоторного й емоційного розвитку дітей, дозрівання нервової системи і становлення неврологічних функцій. Активно обговорюється питання про роль і місце харчової непереносимості при багатьох видах психоневрологічної патології, таких, як епілепсія, мігрень, аутизм, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю тощо [5, 9]. Слід визнати, що всі синдроми мальабсорбції, зокрема ЛН, що призводять до порушень нутритивного статусу, можуть супроводжуватися неврологічним дефіцитом різного ступеня виразності [1]. Так, судоми внаслідок гіпокальціємії або в поєднанні з іншими мікроелементами інколи виявляються одним з перших проявів ЛН поряд із м'язовою гіпотонією і вітамін-Д-дефіцитним рахітом. При ЛН можуть виникати порушення поведінки (розлади аутистичного характеру, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю тощо) [5].

Світовий досвід свідчить, що рання діагностика і терапія ЛН зменшує ризик розвитку ускладнень [3, 11]. У сучасних умовах є всі можливості для своєчасної діагностики даної ензимопатії, однак більшість інформативних методів часто не можуть використовуватися в педіатричній практиці внаслідок технічних труднощів, їх провокаційного характеру або високої інвазивності. Наприклад, застосування «золотого стандарту» діагностики, який полягає у визначенні активності лактази в біоптатах слизової оболонки тонкої кишки, у дітей є обмеженим. Як додаткові методи дослідження у верифікації ЛН широко використовують визначення рН випорожнень та загального вмісту вуглеводів (за допомогою смужок типу Testatape або проби Бенедикта) [3].

Можливості застосування у дітей раннього віку дієтотерапії, спрямованої на зменшення вмісту в раціоні лактози, досить обмежені. При природному вигодовуванні зменшення кількості грудного молока в харчуванні або заміна його безлактозною сумішшю є неприйнятним. Крім дієтологічного підходу, за ЛН широко впроваджується метод замісної ферментної терапії. Ферментна терапія препаратом лактази дозволяє усувати

основні прояви ЛН, зберігаючи при цьому грудне вигодовування, що є більш фізіологічним порівняно зі штучним і змішаним вигодовуванням із використанням безлактозних чи низьколактозних сумішей [12]. Лактаза також може застосовуватися в лікуванні дітей, які отримують високоадаптовані стандартні, максимально наближені за складом до грудного молока, суміші, що містять лактозу [6].

Все вищенаведене підтверджує необхідність широкого застосування замісної ферментотерапії для лікування ЛН у дітей. Клінічними дослідженнями останніх років, які проводились у світі, показана ефективність застосування препаратів лактази у дітей раннього віку з проявами ЛН за різних видів вигодовування. Дієтична добавка «Мамалак» у краплях (виробник Laboratorios Tego, Іспанія) – єдиний зареєстрований в Україні препарат лактази, що розширює можливості лікування ЛН у дітей різного віку, рекомендований при грудному і штучному вигодовуванні на початку кожного годування [7].

Мета дослідження. Оцінити ефективність застосування ферментного препарату «Мамалак» у дітей раннього віку з лактазною недостатністю.

Матеріал і методи. В умовах відділення дітей молодшого віку обласної дитячої клінічної лікарні (м. Чернівці) із дотриманням принципів біоетики вивчено динаміку клінічно-параклінічної симптоматики первинної та транзиторної ЛН у 20 дітей віком від 4 тижнів до одного року за 10 днів застосування препарату «Мамалак». Діти з вторинною ЛН у дослідження не входили. Середній вік дітей становив 6,5 місяця, серед них хлопчиків – 60,0 %, дівчаток – 40,0 %. Дітей, пацієнтів, що проживають у місті, виявилось 65,0 %, сільських мешканців – 35,0 %. Грудне вигодовування підтримувалося у 35,0 % дітей, на доповненому грудному (змішаному) вигодовуванні знаходилося 45,0 % дітей, на штучному – кожна п'ята дитина (20,0 %). Як заміник грудного молока діти отримували високоадаптовані стандартні суміші.

У 18 (90,0 %) пацієнтів констатовано наявність частих розріджених випорожнень із кислим запахом, у 2 (10,0 %) малюків – схильність до запорів. У більшості дітей (80,0 %) спостерігалися інші гастроінтестинальні прояви: метеоризм, зригування, коліки, що поєднувалися з плачем та неспокоєм, переважно пов'язаних із вживанням молочної їжі. При вивченні анамнестичних даних встановлено, що троє дітей (15,0 %) народилися недоношеними, з них всі хлопчики. Алергологічний анамнез у досліджуваній групі дітей був необтяжений. Спадковий анамнез виявився обтяженим у 8 дітей (40,0 %). У 7 пацієнтів (35,0 %) було проведено генетичне дослідження за програмою «ПЛР, лактазна непереносимість» та виявлено генетично детерміноване порушення синтезу лактази (генотипи С/С або С/Т поліморфізмів 13910Т>С та 22018Т>С гена MCM6).

Копрологічне дослідження з визначенням рН випорожнень шляхом стандартного експрес-

методу (тест-смужки) проводили всім дітям до початку замісної ферментної терапії та на 10-й день її проведення [5]. У копроцитограмі при ЛН, зазвичай, виявляється збільшення кількості крохмалю, клітковини, зниження показника рН (<5,5) за відсутності запальних змін. Прожилок крові у випорожненнях обстежених дітей не спостерігалось, проба Грегерсена була негативна. Бактеріологічне дослідження випорожнень виключало наявність патогенної кишкової групи.

Сумарна кількість вуглеводів у випорожненнях визначалася пробою Бенедикта у 1-й та 10-й день дослідження. Даний напівкількісний метод розроблено для швидкої діагностики дисахаридної недостатності, однак не дозволяє диференціювати її варіанти. Проба Бенедикта дозволяє виявити загальну здатність засвоєння вуглеводів, завдяки чому її можна віднести до неінвазивних скринінгових методів діагностики ЛН у дітей грудного віку. Реактив Бенедикта є водним розчином сірчаноокислої міді, лимоннокислою і вуглекислою натрію, колір якого змінюється залежно від вмісту вуглеводів у випорожненнях. За норми показник не повинен перевищувати 0,25 % у дітей до 12 місяців і бути негативним після одного року [8].

Як замісну ферментну терапію діти отримували крапельну форму препарату «Мамалак», який містить фермент лактазу в кількості 3000 Од в 1 мл. «Мамалак» дозувався із розрахунку 750 Од лактази (5 крапель) на 100 мл молока або молочної суміші. Лактазу попередньо додавали в невелику порцію зціженого молока або молочної суміші, потім прикладали до грудей або пропонували молочну суміш в об'ємі разового годування. Зі збільшенням об'єму харчування збільшували кількість лактази. Динаміку стану дітей оцінювали протягом 10 днів спостереження. Виразність клінічних симптомів ЛН оцінювали за психофізичною шкалою від 0 до 4 балів.

Отримані результати аналізувалися за допомогою статистичної програми «Statistica 8.0» (Statsoft, USA).

Результати дослідження та їх обговорення.

На фоні проведеного лікування відзначалося покращання клінічної картини ЛН (вірогідно значиме зменшення діарейного синдрому, метеоризму, неспокою, припинення блювання) (табл. 1). При опитуванні батьків відзначено позитивні зміни психоемоційного стану дітей – зниження збудливості, неспокою, менша тривалість плачу, покращення нічного сну.

Переважна більшість дітей (85,0 %) у групі спостереження були доношеними, троє дітей (15,0 %) народилися недоношеними (маса тіла при народженні від 2000 до 2450 г), з них – всі хлопчики. Тільки у двох дітей (10,0 %) прибавка маси тіла за 1-й місяць життя становила менше 600 г. Показники маси тіла на момент обстеження були середніми та нижче середніх у 16 (80,0 %) дітей. У 3 (25,0 %) хлопчиків та 1 (12,5 %) дівчинки спостерігався низький та вкрай

Таблиця 1

Динаміка клінічних симптомів під час застосування замісної терапії (у балах)

Клінічний симптом	День обстеження		P
	1-й день	10-й день	
Діарея	3,18±0,23	1,30±0,18	P<0,05
Неспокій	3,06±0,23	1,53±0,21	P<0,05
Метеоризм	2,70±0,27	1,29±0,24	P<0,05
Зригування	1,95±0,34	1,17±0,24	P>0,05
Блювання	0,60±0,25	0,06±0,05	P<0,05

Таблиця 2

Особливості динаміки маси тіла в групі обстежених дітей залежно від статі

Показник	Хлопчики	Дівчатка	P
Маса тіла при народженні (г),	3000,6±139,3	3535,0±176,8	P>0,05
Прибавка в масі за 1-й місяць (г)	854,5±109,1	676,7±128,1	P>0,05
Маса тіла на момент обстеження (г)	6690,9±922,2	6500,0±513,8	P>0,05
Низький та вкрай низький показник маси (%)	25,0	12,5	P>0,05
Прибавка в масі тіла за період дослідження (г)	345,5±70,0	466,7±98,8	P>0,05

Таблиця 3

Показники копроцитограми у динаміці (в од.)

Показник	День обстеження		P
	1-й день	10-й день	
Нейтральний жир	2,06±0,35	1,44±0,25	P>0,05
Крохмаль	0,17±0,12	0,17±0,10	P>0,05
Клітковина	0,40±0,18	0,22±0,13	P>0,05
Слиз	1,28±0,50	0,83±0,48	P>0,05
Лейкоцити	2,22±0,43	0,61±0,24	P<0,05
Йодофільна флора	0,89±0,51	0,61±0,50	P>0,05

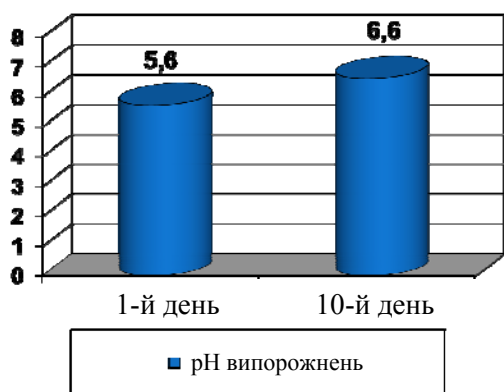


Рис. 1. Динаміка показника рН випорожнень у дітей з лактазою недостатністю

низький показник маси тіла по відношенню до статеві-вікових стандартів. За період проведення терапії лактазою темпи збільшення маси тіла дещо покращилися (табл. 2).

У копроцитограмі в обстежених дітей виявлялася незначна кількість нейтрального жиру, крохмалю, клітковини, слизу. Запальних зміни в

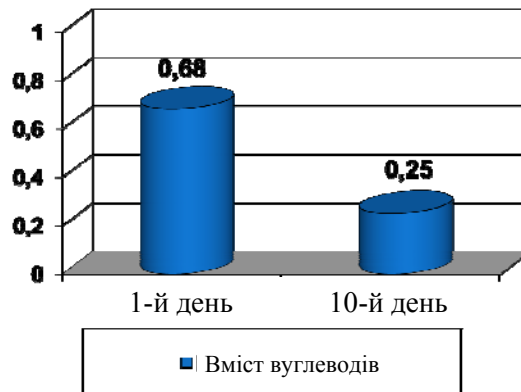


Рис. 2. Динаміка вмісту вуглеводів у випорожненнях за пробою Бенедикта (у %)

кишечнику не спостерігалось, кількість лейкоцитів не перевищувала 10 у полі зору, еритроцити не виявлялися (табл. 3).

До початку терапії препаратом «Мамалак» у 12 (60,0 %) дітей спостерігався зсув рН випорожнень у кислий бік (<5,5), у 8 (40,0 %) пацієнтів – зберігався в межах 6,0-6,5. За 10 днів лікування

показник рН випорожнень підвищувався у середньому від $5,6 \pm 0,2$ до $6,6 \pm 0,1$ ($p > 0,05$) (рис. 1).

Результати проби Бенедикта в групі обстежених дітей до початку лікування виявлялися в межах 0,4-1,5%. Екскреція вуглеводів з випорожненнями вірогідно знижувалася за 10 днів замісної терапії з 0,68 до 0,25% ($p < 0,05$) (рис. 2).

Отже, лабораторні критерії захворювання нормалізувалися у дітей разом із суттєвим покращанням клінічної симптоматики. Під час лікування препаратом лактази побічних ефектів та алергічних реакцій у пацієнтів не спостерігалось.

Висновки

1. Лактазна недостатність, як один із варіантів дисахаридазної недостатності, є найбільш частою формою синдрому мальабсорбції у дітей раннього віку і може бути причиною цілого ряду захворювань та ускладнень, у тому числі неврологічних.

2. Сучасна медицина володіє всіма можливостями для своєчасної діагностики та корекції даної патології.

3. Особливо актуальною виявляється проблема збереження природного вигодовування дітям із лактазною недостатністю, що стає можливим із використанням ферментної замісної терапії.

4. Застосування крапельної форми препарату лактази «Мамалак» дозволяє купірувати прояви лактазної недостатності в дітей упродовж 10 днів терапії, підтримати природне вигодовування, відновити темпи наростання маси тіла.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення замісної ферментної терапії лактазної недостатності в групах доношених та недоношених новонароджених дітей.

Література

1. Бельмер С.В. Принципы диагностики и лечения лактазной недостаточности у детей / С.В. Бельмер // Вопр. практ. педиатрии. – 2011. – № 1. – С. 73-77.

2. Эффективность застосування крапельної форми ферменту лактази «Мамалак» при ротавірусній інфекції у дітей / І.І. Незгода, О.М. Науменко, А.А. Асауленко [та ін.] // Соврем. педиатрия. – 2015. – № 1 (64). – С. 102-108.
3. Климов Л.Я. Лабораторная диагностика и принципы диетической коррекции непереносимости лактозы у детей грудного возраста / Л.Я. Климов, О.К. Кулешова, М.А. Шелегеда // Вопр. соврем. педиатрии. – 2004. – № 5. – С. 105-108.
4. Комарова О.Н. Недостаточность питания у детей раннего возраста / О.Н. Комарова, А.И. Хавкин // Леч. врач. – 2014. – № 9. – С. 24-27.
5. Лактазная недостаточность и нейродиетология / В.М. Студеникин, В.И. Шелковский, Т.Э. Боровик [и др.] // Леч. врач. – 2011. – № 1. – С. 18-24.
6. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста и особенности питания при патологии. Разбор клинических случаев / М.Г. Ипатова, М.И. Дубровская, Т.И. Корнева [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии. – 2012. – № 1. – С. 119-123.
7. Солодова И.В. Применение препарата лактазы "Мамалак" на фоне грудного вскармливания у детей с кишечными инфекциями / И.В. Солодова, О.Г. Иванько, И.В. Пашенко // Соврем. педиатрия. – 2013. – № 2. – С. 118-123.
8. Шадрин О.Г. Кишковые колики у детей раннего возраста при разных типах лактазной недостаточности, особенности диагностики та корекції / О.Г. Шадрин, К.О. Хомутовська // Соврем. педиатрия. – 2014. – № 6 (62). – С. 102-107.
9. Heyman M.B. The Committee on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents / M.B. Heyman // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118. – P. 1279-1286.
10. Kneepkens C.M. Malabsorption of carbohydrates / C.M. Kneepkens, J.H. Hoekstra // Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program. – 2005. – Vol. 56. – P. 57-69.
11. Lomer M.C. Review article: lactose intolerance in clinical practice - myths and realities / M.C. Lomer, G.C. Parkes, J.D. Sanderson // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 27. – P. 93-103.
12. Randomized, double-blind clinical trial of a lactose-free and a lactose-containing formula in dietary management of acute childhood diarrhea / N. Simakachorn, Y. Tongpenyai, O. Tongtan [et al.] // J. Med. Assoc. Thai. – 2004. – Vol. 87, № 6. – P. 641-649.

ВОЗМОЖНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

В.С. Хильчевская, И.Б. Харманская

Резюме. Лактазная недостаточность широко распространена среди населения всех возрастных групп, однако наибольшее клиническое значение патология имеет у детей первого года жизни. В статье представлены данные по оптимизации лечения лактазной недостаточности у детей с использованием ферментного препарата «Мамалак».

Ключевые слова: дети раннего возраста, лактазная недостаточность, заместительная ферментная терапия.

POSSIBILITY OF REPLACEMENT THERAPY OF LACTASE INSUFFICIENCY IN CHILDREN OF EARLY AGE

V.S. Khilchevska, I.B. Kharmanska

Abstract. Lactase insufficiency is widespread among people of all age groups, however, it is of the most significance for children of the first year of life. The article presents data on the optimization of the treatment of lactase insufficiency in children with the use of the enzyme preparation «Mamalak».

Key words: children of early age, lactase insufficiency, enzyme replacement therapy.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. С.В. Сокольник

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 2. – P. 96-99