

# Современные аспекты проблемы лактазной недостаточности у детей раннего возраста

Ю.Г.Мухина, А.И.Чубарова, В.П.Гераськина

*Российский государственный медицинский университет, Москва*

Рассмотрены современные данные об онтогенезе кишечной лактазы у детей, патогенезе желудочно-кишечных симптомов при лактозной недостаточности и роли микрофлоры толстой кишки в их формировании. Значительное внимание уделено методам диагностики и лечения лактазной недостаточности в зависимости от ее этиологии.

**Ключевые слова:** лактазная недостаточность, дети раннего возраста

## Current problems of lactase insufficiency in infants

Yu.G.Mukhina, A.I.Chubarova, V.P.Gueras'kina

*Russian State Medical University, Moscow*

The article deals with present-day data concerning ontogenesis of enteric lactase in infants, pathogenesis of gastrointestinal symptoms in lactase insufficiency, and the role of microflora of the large intestine in formation thereof. Considerable attention is paid to the methods of diagnosis and treatment of lactase insufficiency, depending upon the aetiology thereof.

**Key words:** lactase insufficiency, infants

**Н**епереносимость молочного сахара является широко распространенной патологией. Наибольшую значимость проблема имеет для детей раннего возраста, поскольку в этот возрастной период молочные продукты составляют значительную долю в диете, а на первом году жизни являются основным продуктом питания. Так как понятие «непереносимость лактозы» является обобщающим и подразумевает появление каких-либо клинических симптомов в ответ на прием молочного сахара, данный термин не может фигурировать в качестве клинического диагноза. Появление клинической симптоматики может быть связано: 1) с недостаточным расщеплением дисахарида в тонкой кишке; 2) с нарушением всасывания моносахаров; 3) с нарушениями микробиоценоза кишечника. Термин «лактазная недостаточность» (ЛН) подразумевает, что клиническая симптоматика обусловлена именно недостаточным расщеплением лактозы в тонкой кишке. Первичная ЛН – снижение активности лактазы при сохранном энтероците (транзиторная ЛН недоношенных, врожденная ЛН, ЛН взрослого типа). Применение термина «функциональная» ЛН по отношению к транзиторной ЛН недоношенных является некорректным, так как каждая экспрессированная на апикальную мембрану энтероцита молекула фермента при данном состоянии является функционально и структурно полноценной. Вторичная ЛН – это снижение активности лактазы, связанное с повреждением энтероцита. Повреждение энтероцита возможно при инфекционном, иммунном

(непереносимость белка коровьего молока) воспалительном процессе в кишечнике, атрофических изменениях (например, после длительного периода полного парентерального питания), недостатке трофических факторов.

### Физиология расщепления лактозы в кишечнике

Лактоза является дисахаридом, состоящим из глюкозы и галактозы. Расщепление лактозы на глюкозу и галактозу происходит в пристеночном слое тонкой кишки под действием фермента, обладающего лактазной активностью.

В настоящее время показано, что лактазная активность связана в основном с ферментом лактазо-флоризин гидролазой. Лактазо-флоризин гидролаза является основным гликопротеидом мембраны микроворсин. Белок имеет две энзиматические активности: лактазную ( $\beta$ -D-галактозид гидролаза), которая отвечает за расщепление лактозы, и флоризингидролазы (гликозил N-ацетилсфингозин глюкогидразы), которая обеспечивает расщепление флоризина. Последний, по некоторым данным, регулирует всасывание моносахаров. Комплекс синтезируется в виде одноцепочного предшественника с последующим внутриклеточным процессингом. Затем фермент через гидрофобную последовательность на COOH-конце проходит через мембрану и работает в гликокаликсе [1]. Доказано, что при ЛН взрослого типа и врожденной ЛН происходит нарушение именно механизма активации фермента и экспрессии его на мембране [1].

Распределение лактазы вдоль оси ворсинка-крипта неравномерно. Клетки из криптальной зоны, являющейся зоной размножения энтероцитов, движутся в направлении вершины ворсин, одновременно происходит процесс их дифференцировки. Максимум дифференцировки они достигают у вершины ворсин [2]. Каждые 5–6 суток происходит смена клеток эпителия [3]. Высокую активность дисахаридаз обеспечивают именно

#### Для корреспонденции:

Чубарова Антонина Игоревна, доцент кафедры детских болезней №2 с курсом диетологии и нутрициологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета

Адрес: 103001, Москва, Садовая-Кудринская, 15

Телефон: (095) 254-6168

E-mail: avb@dol.ru

Статья поступила 25.10.2002 г., принята к печати 27.12.2002 г.

зрелые клетки, расположенные ближе к вершине ворсин. Лактаза щеточной каймы по сравнению с другими дисахаридазами расположена ближе к вершине ворсин, особенно в двенадцатиперстной кишке [2]. Этим обусловлено более частое возникновение вторичной ЛН при повреждении слизистой любой этиологии по сравнению с дефицитом других ферментов.

В разных отделах тонкой кишки активность лактазы также неодинакова. Максимальна она в дистальных отделах тощей кишки [4]. Различие в активности фермента вдоль длины кишки не зависит от полостных факторов, но регулируется внутриклеточными мРНК [5].

Если активность лактазы недостаточна для переваривания всей поступившей лактозы, негидролизованная лактоза поступает в толстую кишку, где становится питательным субстратом для бифидобактерий, лактозоположительной кишечной палочки и других бактерий. Эти микроорганизмы ферментируют лактозу до короткоцепочных жирных кислот, молочной кислоты, углекислого газа, метана, водорода и воды. Следует отметить, что поступление лактозы в неперевааренном виде в толстую кишку имеет место даже у доношенных новорожденных, несмотря на то что уровень лактазы в тонкой кишке у них максимален. Этот факт подтверждается повышением содержания водорода в выдыхаемом воздухе у доношенных новорожденных в возрасте до 3 мес до уровня, характерного для взрослых с непереносимостью молочного сахара при отсутствии клиники ЛН [6–8]. Более того, для детей грудного возраста наличие лактозы в питании и ее неполное расщепление в тонкой кишке является необходимым. Ферментация лактозы в толстой кишке бактериальной микрофлорой имеет большое значение для формирования биоценоза кишечника: поступающая лактоза является питательной средой для бифидобактерий, а продукты ее ферментации – короткоцепочные жирные кислоты – создают кислую *pH*, способствующую приживлению бифидобактерий. Некоторое время существовало мнение, что короткоцепочные жирные кислоты, образующиеся в процессе бактериальной ферментации лактозы, играют роль в возникновении диареи. Однако в настоящее время показано, что они не только не замедляют всасывание электролитов и воды, но и сами всасываются в кровь и метаболизируются в организме человека, сохраняя при этом часть потерянных калорий. Важным является факт, что спектр образующихся при ферментации лактозы жирных кислот различается в зависимости от вида вскармливания: на естественном вскармливании преобладает ацетат, на искусственном – бутират. Учитывая способность последнего инициировать синтез провоспалительных агентов, сохранение естественного вскармливания, даже при наличии непереносимости лактозы, является принципиально важным [9].

### **Развитие функции переваривания лактозы в онтогенезе**

Лактаза впервые обнаруживается на 10–12-й неделе гестации, с 24 нед начинается рост ее активности, который достигает максимума к моменту рождения. С 17-й по 24-ю неделю гестации наибольшая активность наблюдается в тощей кишке, затем активность в проксимальном и дистальном отделе кишечника сравнивается. С 28-й по 34-ю неделю гестации активность лактазы составляет 30% от ее уровня на 39–40-й неделе гестации [10–12]. В последние недели гестации происходит быстрое нара-

стание активности лактазы до уровней, превышающего таковой у взрослого. В эксперименте на животных показано, что у плода в процессе созревания лактазной активности меняется соотношение мембранной и растворимой (внутриклеточной) форм фермента, что заставляет предполагать увеличение процесса проникновения через мембрану в процессе созревания [6].

Для всех млекопитающих типично снижение активности лактазы при переходе на взрослый тип питания, одновременно нарастают активность сахаразы и мальтазы [13]. У человека активность дисахаридаз, несомненно, тоже претерпевает изменения, среди которых наиболее выражено снижение активности лактазы.

По данным большинства авторов, у человека выраженное снижение активности лактазы происходит к 3–5 годам [14]. Оно начинается уже в конце первого года жизни (до 24 мес активность лактазы обратно пропорциональна возрасту), в дошкольном периоде уровень ее стабилен и после 5 лет снижение более выражено [15]. Интересно, что механизм ЛН взрослого типа и механизм врожденной лактазной недостаточности одинаковы: нарушается активация фермента, и его предшественник накапливается в комплексе Гольджи [1]. В пользу этой точки зрения свидетельствует и более высокая частота ЛН у недоношенных новорожденных в случае наличия у их родителей интолерантности к лактозе [16].

Таким образом, активность лактазы у человека существенно меняется в процессе онтогенеза. Максимальная активность наблюдается в 2–4 мес жизни, когда ребенок получает основное количество углеводов в виде лактозы. Небольшое несоответствие количества поступающей в тонкую кишку лактозы и активности лактазы является физиологичным для ребенка первых 3 (возможно, и более) мес жизни. Поступление некоторого количества лактозы в толстую кишку является условием формирования нормального биоценоза кишечника.

Лактаза является ферментом, продуцируемым зрелыми энтероцитами, ее активность меняется в процессе онтогенеза и, следовательно, все факторы, влияющие на процессы дифференцировки энтероцитов, на скорость их обновления, могут оказать влияние на уровень этого фермента. Ниже обобщены данные о различных факторах, влияние которых на лактазную активность доказано или возможно.

### **Факторы, влияющие на структуру и функцию эпителия слизистой оболочки тонкой кишки**

- I. Срок гестации.
- II. Генетические.
- III. Гормональные:

1. **Глюкокортикоиды** укорачивают цикл деления энтероцитов, повышают активность лактазы в период гестации, ускоряют снижение ее активности у животных при переходе на взрослый тип вскармливания. Предполагаемый механизм: вероятно, за счет повышения активности глутаминазы (в результате повышается потребление глутаминна энтероцитами) и орнитиндекарбоксилазы (повышает синтез биогенных аминов) [2, 6, 17–21].

2. **Тиреоидные гормоны** – синергисты глюкокортикоидов при смене спектра активности дисахаридаз в постнатальном периоде. Предполагаемый механизм: действуют на посттрансляционном уровне, возможно, за счет изменения синтеза биогенных аминов [4, 13, 21, 22].

3. **Соматотропный гормон.** Трофическое действие на энтероцит опосредовано инсулиноподобным фактором роста.

4. **Инсулин** (повышает активность в период гестации).

IV. Вегетативная нервная система.

V. Белковые факторы роста (ускоряют деление и созревание энтероцитов):

1. **Трансформирующие факторы роста  $\alpha$  и  $\beta$ :** модуляторы репликации и дифференцировки энтероцитов.

2. **Эпидермальный фактор роста (ЭФР):** влияет на размножение клеток кишечного эпителия, в первую очередь крипт, на форму мембраны щеточной каймы (вследствие изменения ее текучести) и экспрессию на ней дисахаридаз [3, 23–25].

3. **Инсулиноподобные факторы роста 1 и 2:** синергисты ЭФР [26].

VI. Полостные факторы:

1. **Биогенные амины** оказывают трофическое действие на энтероцит, ускоряют «возрастную» инверсию дисахаридаз у животных.

2. **Короткоцепочные жирные кислоты** улучшают микроциркуляцию слизи, повышают энергетическое обеспечение энтероцита, улучшают всасывание электролитов.

3. **Нуклеотиды:** ускоряют созревание эпителия тонкой кишки, повышают активность дисахаридаз, снижают зависимость энтероцитов от экзогенного глутамата.

4. **Аминокислоты** (глутамин, аргинин, орнитин): оказывают трофическое, иммуномодулирующее действие на кишечник. Глутамин повышает высоту ворсин слизистой оболочки тонкой кишки, стимулирует пролиферацию эндотелия и улучшает межклеточное взаимодействие в слизи, улучшает всасывание электролитов, повышает синтез глутатиона.

VII. Факторы, повреждающие энтероцит (снижают ферментацию лактозы за счет прямого повреждения энтероцита, увеличения скорости пассажа по кишечнику):

1. **Инфекционные.**

2. **Токсические.**

3. **Аллергические.**

Позднее созревание фермента в онтогенезе ведет к транзиторной ЛН у недоношенных (влияние срока гестации). По механизму развития – это первичная недостаточность. Бактериальная ферментация лактозы при создании условий (в первую очередь, наличия вскармливания нативным молоком) приводит к отсутствию клинической значимости ЛН у большинства недоношенных [16].

Общность механизмов первичной врожденной ЛН и недостаточности взрослого типа позволяет рассматривать влияние генетических факторов не только при ЛН взрослого типа, но и при врожденной недостаточности.

Данные о влиянии гормонов на активность лактазы, полученные в большинстве случаев в ходе эксперимента на животных, показывают, что наибольшую роль в активации лактазы играют гормоны, относящиеся к «гормонам стресса». При этом эффект выражен только в период грудного вскармливания, во взрослом состоянии он практически отсутствует [13].

Среди трофических факторов наиболее известен ЭФР. Он обладает способностью независимо от гормонов воздействовать на энтероцит, оказывая трофическое действие и влияя на созревание клеток [3, 23–25]. Следует также отметить, что большое количество ЭФР содержится в грудном молоке [25]. Поэтому ребенок, находящийся на грудном

вскармливании, лучше адаптируется к снижению активности фермента.

Наличие пищи в полости кишки является наиболее сильным трофическим фактором для ее слизистой [27]. В нормальной диете (грудном молоке) имеются вещества, непосредственно влияющие на пролиферацию слизистой. Каждый год список таких веществ расширяется. Это аминокислоты, полиамины, нуклеотиды. В этой связи представляется нецелесообразным отменять естественное вскармливание детям с ЛН, так как наиболее полно такие вещества представлены в грудном молоке. Следует также упомянуть, что для профилактики вторичной ЛН, связанной с атрофией слизистой, необходимо максимально сокращать время полного парентерального питания.

### Патогенез и клиническая картина непереносимости лактозы

Выраженность клинической симптоматики при ЛН широко варьирует, так как она обусловлена:

- различным уровнем снижения активности фермента;
- различиями биоценоза кишечника;
- индивидуальными особенностями чувствительности кишечника;
- различным количеством поступающей с питанием лактозы.

В зависимости от степени снижения активности лактазы различные количества непереваренного дисахарида поступают в начальные отделы толстой кишки. В толстой кишке лактоза становится субстратом для нормальной микрофлоры кишечника. На эффективность утилизации лактозы бактериями оказывают влияние как количество ферментирующих лактозу бактерий, так и различия метаболизма внутри вида: бактерии, выращенные на среде с единственным углеводным компонентом – лактозой, способны лучше ее утилизировать, чем штаммы, выращенные на среде с лактозой и глюкозой. Следует отметить, что у взрослых постепенное увеличение количества употребляемой лактозы приводит к адаптации микрофлоры толстой кишки к повышенному количеству поступающей лактозы и уменьшению клинических проявлений [28]. Эти факты также свидетельствуют в пользу сохранения небольшого количества лактозы в диете при ЛН.

При сохраненной микрофлоре небольшие количества лактозы могут с успехом ферментироваться молочно-кислыми бактериями без заметных клинических проявлений, поступление большого количества лактозы вызывает появление метеоризма и вздутия кишечника из-за образования большого количества газов при ферментации. У детей раннего возраста метеоризм может стать причиной срыгиваний, но это малохарактерный симптом для изолированной ЛН. Наконец, когда количество поступившей лактозы превышает потребности бактерий, развивается диарея. Именно такую динамику во времени имеют симптомы первичной ЛН при отсутствии дисбактериоза кишечника: при небольшом количестве лактозы в диете появляются вздутие живота и метеоризм, а при увеличении количества потребляемой лактозы (для людей с ЛН взрослого типа это количество обычно соответствует 200–250 г молока или 14–21 г лактозы) появляется диарея. В этом случае стул бывает переваренный, обычного цвета с кислым запахом, разжиженный, пенистый. Патологические примеси отсутствуют. Следует отметить, что субъективные ощущения – боли в животе – в большей степени зависят от ин-

дивидуальной чувствительности к растяжению кишки при скоплении газов, чем от количества непереваренной лактозы и скорости пассажа по кишечнику [29]. Для грудных детей характерно беспокойство через несколько минут после начала кормления при сохранении хорошего аппетита. Трудность трактовки болевого синдрома у грудных детей часто приводит к тому, что родители обращаются за консультацией к неврологу.

Если возможности микрофлоры толстой кишки недостаточны для ферментации всей поступившей лактозы, то именно сам дисахарид приводит к повышению осмотической концентрации в полости кишки, выходу воды и развитию диареи. На фоне лечения симптомы исчезают в порядке, обратном появлению: сначала диарея, затем болевой синдром, затем метеоризм. Важно добиться исчезновения болей у ребенка.

Следует отметить, что ни у взрослых, ни у детей не обнаружено корреляции между выраженностью клинических симптомов и уровнем активности лактазы (по данным биопсии кишечника) или уровнем водорода в выдыхаемом воздухе. Иными словами, при одной и той же степени недостаточности фермента наблюдается большая вариабельность в появлении как диареи, так и метеоризма и болевого синдрома. Однако у каждого конкретного больного наблюдается дозозависимый эффект от количества лактозы в диете: увеличение нагрузки лактозой ведет к более яркой симптоматике.

Иная клиническая картина имеет место при снижении количества молочно-кислой флоры, т.е. при дисбактериозе кишечника. В этом случае компенсаторные возможности микрофлоры по перевариванию лактозы снижены, диарея возникает при

меньших количествах непереваренной лактозы,  $pH$  в кишечнике сдвигается в щелочную сторону, что еще больше ухудшает приживание бифидо- и лактобактерий и усугубляет дисбактериоз. Такая ситуация имеет место при сочетании первичной ЛН с дисбактериозом кишечника (например, у глубоко недоношенных детей) и при вторичной ЛН на фоне кишечных инфекций. В этих случаях стул может иметь патологические примеси: слизь, зелень. Помимо этого, при поздней диагностике первичной ЛН также могут присоединиться симптомы дисбактериоза кишечника, поскольку оставшаяся лактоза может стать субстратом для гнилостных бактерий, и они начинают постепенно угнетать нормальную микрофлору.

Итак, клиническая картина ЛН складывается из симптомов, связанных с ферментацией лактозы молочно-кислыми бактериями (метеоризм, вздутие кишечника, стул пенистый с кислым запахом), симптомов, обусловленных наличием неферментированной лактозы (жидкий, частый стул), и в некоторых случаях из симптомов, связанных с размножением патогенной флоры. Наличие ацидоза, упорной рвоты, аминокислотурии для изолированной первичной ЛН нехарактерно. Такая симптоматика требует дифференциальной диагностики с наследственными нарушениями обмена веществ и другими заболеваниями.

### **Методы диагностики**

Современные данные литературы свидетельствуют о том, что в постановке диагноза интолерантности к лактозе врач должен прежде всего ориентироваться на клиническую картину,



определяя объем обследований на основании выраженности симптоматики. Ниже представлены наиболее информативные методы диагностики заболевания.

### 1. Определение общего содержания углеводов в кале.

Этот метод отражает общую способность усваивать углеводы. Метод не позволяет дифференцировать различные виды дисахаридазной недостаточности между собой, однако совместно с клиническими данными вполне достаточен для скрининга и контроля правильности подбора диеты. Преимуществом метода является также его экономичность и доступность. В грудном возрасте содержание углеводов в кале не должно превышать 0,25%, а у детей старше года они должны отсутствовать.

Возможно также селективное определение уровня экскреции различных углеводов (в том числе лактозы) с калом методом хроматографии. Метод целесообразно использовать для дифференциальной диагностики различных видов ЛН.

**2. Определение содержания водорода, метана или меченного  $^{14}\text{C}$   $\text{CO}_2$  [12, 30] в выдыхаемом воздухе.** Методы отражают активность микрофлоры по ферментации лактозы. Отсутствие или снижение количества бактерий, ферментирующих лактозу, может привести к ложноотрицательному результату. Определять концентрацию газов целесообразно после дозированной нагрузки обычной или меченой лактозой. Простое определение уровня водорода в выдыхаемом воздухе у детей первых месяцев жизни использовать сложно, так как не существует отработанных нормативов. Работы по определению водорода в выдыхаемом воздухе, проведенные у детей первых месяцев жизни, показали, что у детей, находящихся на естественном вскармливании, уровень водорода соответствует таковому у взрослых, имеющих ЛН взрослого типа. Диагностическим критерием считается повышение водорода в выдыхаемом воздухе после нагрузки лактозой на 20 ppm (частиц на миллион). Метод широко используется для диагностики ЛН у взрослых и детей старшего возраста [31]. У детей до 3 мес жизни без клинических признаков ЛН содержание водорода в выдыхаемом воздухе соответствует таковому у взрослых при ЛН. Следовательно, в этом возрасте критерии диагноза должны быть иными, и в настоящее время они еще не отработаны.

**3. Нагрузочные тесты с лактозой.** Уровень гликемии, регистрируемый до и после нагрузки лактозой, отражает суммарный результат расщепления лактозы и всасывания моносахаров в тонкой кишке. Поэтому нагрузочные тесты с лактозой малоприменимы для диагностики ЛН в ситуациях, когда можно предполагать нарушение всасывания и наличие повреждения слизистой оболочки.

На характер гликемической кривой влияют уровень инсулина и степень его повышения при повышении концентрации глюкозы в крови. При гиперинсулинизме (например, у детей с диабетической фетопатией) результат тестирования может быть ложноположительным.

**4. Определение активности лактазы в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки.** Метод лишен недостатков предыдущих методов, поэтому является «золотым стандартом» для диагностики ЛН. Однако инвазивность метода ограничивает его использование. На полученные результаты влияет также из какого места получен биоптат (из двенадцатиперстной или тощей кишки). При вторичной ЛН снижение активности фермента имеет разную степень выраженности на поверхности слизистой, и

необходимо брать несколько образцов. Следовательно, метод является оптимальным для диагностики первичной ЛН.

Важно знать, что морфологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки не дает информации относительно ЛН, поскольку она не имеет специфических морфологических маркеров [10, 16]. Тем более неинформативно эндоскопическое исследование, так как описываемые после визуальной оценки состояния «атрофии» или «гипертрофии» слизистой в большинстве случаев не являются таковыми по данным морфометрии.

**5. Определение соотношения лактозы и лактулозы в моче после нагрузки дисахаридами, меченными изотопами углерода [6].** Лактулоза не расщепляется в тонкой кишке, но метаболизируется микрофлорой толстой кишки так же, как и лактоза. Это позволяет «вычленить» долю расщепления лактозы в тонкой кишке.

Вспомогательное значение для подбора последующей терапии имеет исследование биоценоза кишечника.

Рентгенологические методы исследования, предлагаемые в качестве одного из компонентов схемы обследования при подозрении на ЛН в некоторых отечественных публикациях, не дают информации об активности лактазы.

## Лечение

Приведенные данные о патогенезе ЛН свидетельствуют о том, что в случае первичной и вторичной ЛН тактика лечения должна быть различна. При заболеваниях, приводящих к вторичной ЛН, основное внимание должно быть уделено лечению основного заболевания, снижение же количества лактозы в диете является временным мероприятием, которое проводится до восстановления слизистой оболочки тонкой кишки.

На нашей кафедре впервые разработана и используется около 10 лет тактика индивидуального поэтапного подбора количества лактозы в диете доношенных и недоношенных детей с ЛН. Количество лактозы в диете снижается, степень снижения подбирается индивидуально под контролем экскреции углеводов с калом [32].

Снизить количество лактозы в диете можно следующими способами.

Следует снизить или полностью исключить употребление молока. Этот способ вполне приемлем для взрослых и детей старшего возраста с ЛН взрослого типа. Его можно использовать и при вторичной ЛН на фоне кишечных инфекций. Допускается редкое использование кисломолочных продуктов со сниженным количеством лактозы (йогуртов, простокваши), творога, масла, твердых сыров, а также безлактозных продуктов на основе коровьего белка. Следует учитывать возможное снижение потребления кальция при безмолочной диете.

Однако в грудном возрасте проблема коррекции диеты при ЛН становится гораздо более сложной. Если ребенок находится на естественном вскармливании, то уменьшение количества грудного молока в диете является нежелательным. Количество лактозы в грудном молоке не зависит от диеты матери, поэтому снижать количество лактозы в диете матери нецелесообразно. Следует лишь порекомендовать ограничить использование продуктов с большим содержанием цельного коровьего белка для профилактики аллергии к белку коровьего молока и формирования вторичной ЛН.

В случае наличия достаточного количества грудного молока

у матери оптимальным вариантом является использование препаратов лактазы, которые смешиваются со сцеженным грудным молоком, не влияя на остальные свойства грудного молока. Лактаза выпускается в капсулах для взрослых (Фермент Лактаза (Enzym Lac tase) фирмы Nature's Way содержит 3450 ед или 230 мг лактазы в капсуле), поэтому лучше внести ее в первую порцию молока, предварительно сцеженного, и дать несколько минут для прохождения ферментации. Доза лактазы, используемая нами, – от  $\frac{1}{6}$  до  $\frac{1}{4}$  капсулы на 100 мл молока. Препарат дается в каждое кормление, которое начинается с порции сцеженного молока с лактазой, а затем ребенок докармливается из груди.

Следует отметить, что не следует полностью исключать лактозу из питания грудного ребенка, даже если имеет место врожденная ЛН. Полное исключение лактозы ведет к нарушению биоценоза кишечника (поскольку лактоза является питательным субстратом для молочнокислых бактерий). Кроме того, лактоза является основным источником поступления галактозы в организм ребенка. Хотя большая часть галактозы в организме перерабатывается в глюкозу, но небольшие ее количества крайне необходимы для синтеза галактоцереброзидов в центральной нервной системе и сетчатке глаза.

Детям, находящимся на искусственном вскармливании, следует подобрать смесь с максимальным количеством лактозы, которое не вызывает появления клинической симптоматики и повышения количества углеводов в кале. В каждом клиническом случае продукт для докорма или полного искусственного вскармливания подбирается индивидуально. Адаптированные смеси для вскармливания грудных детей, которые могут использоваться у детей при смешанном и искусственном вскармливании детей с ЛН, представлены в таблице. Здесь же приведены сведения о других компонентах данных смесей, обладающих способностью изменять утилизацию лактозы.

Если состояние ребенка не нарушено, отсутствует токсикоз с экзикозом и повышение содержания углеводов в кале составляет 0,3–0,6%, то начинать можно с диеты, содержащей до  $\frac{2}{3}$  углеводов в виде лактозы. Такого соотношения можно достигнуть, комбинируя обычную адаптированную смесь с низколактозной (Нутрилон низколактозный – содержит 1,3 г лактозы на 100 мл) или безлактозной (АЛ 110 или НАН безлактозный, МАМЕКС безлактозный) или назначив кисломолочную смесь Лактофидус (содержит 5,3 г лактозы на 100 мл и имеет фиксированную лактазную активность) в виде монотерапии. В случае использования двух смесей распределять их в течение суток необходимо равномерно (например, в каждое кормление 40 мл Нутрилона низколактозного и 80 мл стандартной смеси). После изменения диеты следует проверить содержание углеводов в кале через 1 нед и решить вопрос о необходимости дальнейшего снижения количества лактозы.

При снижении нутритивного статуса ребенка недоношенности, представляется целесообразным использовать смеси для недоношенных и детей с малой массой тела, содержащие около  $\frac{1}{2}$  количества углеводов в виде лактозы (Ненатал, Энфалак), в качестве монотерапии.

При выраженном дефиците лактазы, отсутствии эффекта при снижении количества лактозы наполовину, при первичной ЛН рекомендуется использовать смесь Нутрилон низколактозный в качестве монотерапии.

В случаях поздней диагностики, а также при вторичной ЛН

**Таблица. Адаптированные смеси для искусственного вскармливания со сниженным содержанием лактозы**

Название	Содержание лактозы, г/100 мл (общее содержание углеводов)	Компоненты, оказывающие регуляторное воздействие на утилизацию лактозы
Смеси для недоношенных детей		
Фрисопре	6 (7,9)	Гидролизат белка, среднецепочные триглицериды*, длинноцепочные полиненасыщенные жирные кислоты, аргинин
Хумана 0	5,9 (8,2)	
Хумана ГА	5,5 (7,7)	
Ненатал	4 (8)	Среднецепочные триглицериды* Среднецепочные триглицериды*
Алпрем	2 (8)	
Энфалак	0 (7,4)	
МАМЕКС безлактозный	0 (7,22)	
Смеси для доношенных детей на основе коровьего белка		
Лактофидус	5,3 (8,3)	Обладает фиксированной лактазной активностью 28 ед. в 100 мл, содержит бифидобактерии
Нутрилон низколактозный	1, 3 (7,1)	Среднецепочные триглицериды*
Хумана ЛП + СЦТ	0,36 (9,5)	
Хумана ЛП	0,1 (9,2)	
АЛЛ 110 (НАН безлактозный)	0 (7,55)	
Смеси на основе соевого белка		
Нутри-соя	0 (6,7)	Среднецепочные триглицериды*
Алсой	0 (7,3)	
Соя Семп	0 (6,9)	
Смеси на основе гидролизата белка с высокой степенью гидролиза		
Фрисопеп	Следы (7,2)	Среднецепочные триглицериды*
Алфаре	0 (7)	
Нутрамиген	0 (7,4)	
Прегестимил	0 (6)	
* Возможно, но не доказано, трофическое влияние на энтероцит.		

\* Возможно, но не доказано, трофическое влияние на энтероцит.

на фоне поливалентной пищевой аллергии у недоношенных с не выясненной причиной ЛН и нарушением толерантности к пище, у детей с выраженным синдромом мальабсорбции коррекцию диеты следует начинать со смесей на основе частичного или полного гидролизата белка (Прегестимил, Алфаре) до выяснения основной причины заболевания. Затем диету можно расширять, подбирая нагрузку лактозой индивидуально для каждого ребенка. Увеличение нагрузки лактозой целесообразно проводить также поэтапно (до  $\frac{1}{3}$ ,  $\frac{1}{2}$ ,  $\frac{2}{3}$  углеводов) под строгим клиническим и лабораторным контролем.

При вторичной ЛН на фоне аллергии к белку коровьего молока можно использовать смеси на основе другого белка. Ассортимент безлактозных смесей на основе цельного белка ограничен соевыми смесями, использовать которые следует с большой осторожностью, так как соевый белок также является потенциальным аллергеном. Следовательно, соевые смеси не являются продуктом выбора при первичной ЛН, а при вторичной недостаточности на фоне аллергии к белку коровьего молока вопрос целесообразно решать индивидуально. Использовать эти смеси у недоношенных не рекомендуется.

В любом случае ребенка с ЛН следует наблюдать и необходимо контролировать содержание углеводов в кале: при возобновлении симптомов – снизить количество лактозы, а при появлении склонности к запорам (что бывает гораздо чаще, ибо при правильной тактике толерантность к лактозе со временем повышается) – увеличить количество лактозы. Так, у большин-

ства недоношенных с транзитной ЛН к 3–4 мес жизни можно вернуться к молочной диете.

Аналогичную тактику можно применять, если препаратов лактазы нет в продаже, у детей, находящихся на естественном вскармливании. В этом случае часть грудного молока можно заменить низколактозной смесью (Нутрилон низколактозный). Сохраняется максимальное количество грудного молока, не вызывающее симптомов непереносимости.

Диета и назначение лактазы являются основой лечения заболевания. У взрослых пациентов иногда используют препараты, замедляющие пассаж по кишечнику, такие как лоперамид [33].

### Заключение

В современных условиях есть все возможности для своевременной диагностики и лечения данного заболевания. Мы переживаем даже некоторый период агрессивной тактики, когда детям с подозрением на ЛН назначаются сложные обследования, не меняющие принципиально тактики ведения; а также проводится излишне активное лечение, вплоть до пожизненного исключения не только молока, но и всех молочных продуктов, что совершенно неоправданно. Особенно актуальна в наше время проблема сохранения естественного вскармливания детям с ЛН. Наличие препарата лактазы делает возможным сохранение вскармливания грудью и является важным средством профилактики целого ряда заболеваний у детей.

### Литература:

1. Sterch E.S., Mills P.R., Fransen J.A. Biogenesis of intestinal lactase-phlorizin hydrolase in adults with lactose intolerance. Evidence for reduced biosynthesis and slowed-down maturation in enterocytes. *Journal of Clinical Investigation* 1990; 86: 4: 1329–1337.
2. Sangild P.T., Sjöström H., Norin O., Fowden A.L., Silver M. The prenatal development and glucocorticoid control of brush-border hydrolases in the pig small intestine. *Pediatr Res* 1995; 37: 2: 207–212.
3. Challacombe D.N., Wheller E.E. Trophic action of epidermal growth factor on human duodenal mucosa culture in vitro. *Gut* 1991; 32: 9: 991–993.
4. Lobley R.W., Burrows P.C., Pemberton P.W., Bradbury F.M., D'Souza S.W., Smart J.L. Longitudinal variation in the activities of mucosal enzymes in the small intestine of suckling rats. *Reprod Fertil Dev* 1996; 8: 3: 439–441.
5. Estrada G., Krasinski S.D., Montgomery R.K., Grand R.J., Garcia-Valero J., Lipez-Tejoro M.D. Quantitative analysis of lactase-phlorizin hydrolase expression in the absorptive. *Am J Physiol* 1995; 269: 1: 160–166.
6. Barr R.G., Hanley P., Patterson D.L., Woolridge J. Breath hydrogen excretion in normal newborn infant, in response to usual feeding patterns: evidence of «functional lactase insufficiency» beyond the first month of life *J Ped* 1984; 104: 4: 527–532.
7. Midtvedt A.C., Carlstedt-Duke B., Norin K.E., Saxerholt H., Midtvedt T. Development of five metabolic activities associated with the intestinal microflora of healthy infants *J Ped Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 4: 559–567.
8. Mobassaleh M., Montgomery R.K., Biller J.A., Grand R.J. Development of carbohydrate absorption in the fetus and neonate. *Pediatrics* 1985; 75: 1: 160–166.
9. Sanderson I.R. The physicochemical environment of the neonatal intestine. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 5: 1028–1034.
10. Талалаев А.Г. Морфология и патогенез нарушений пищеварения и всасывания в тонкой кишке у детей. Автореф. дисс. ... д-ра мед наук, М., 1992.
11. Auricchio S., Rubino R., Murset G. Intestinal Glycosidase activities in the human embryo, fetus and newborn. *Pediatrics* 1965; 35: 944–945.
12. Lerch M.M., Rieband H.C., Feldberg W., Matern S. Concordance of Indirect methods for the detection of lactose malabsorption in diabetic and nondiabetic subjects. *Digestion* 1991; 48: 2: 81–88.
13. Henning S.J. Postnatal development: coordination of feeding, digestion and metabolism. *Am J Physiol* 1981; 241: 3: 199–241.
14. Spender Q.W., Cronc C.E., Stallings V.A. Assessment of linear growth of children with cerebral palsy, use of alternative measures to height or length. *Development Med Child Neurol* 1989; 31: 2: 206–214.
15. Heitlinger L.A., Rossi T.M., Lee P.C. and Lebenthal E. Human intestinal disaccharidase activities: correlation with age, biopsy technique and degree of villus atrophy. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 2: 204–208.
16. Чубарова А.И. Морфо-функциональные особенности тонкой кишки у детей грудного возраста с поражением центральной нервной системы. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, М. 1996.
17. Садыков Б.А., Рахимов К.Р. Влияние недоедания в период молочного вскармливания на активность ферментов начального и заключительного гидролиза углеводов в тонкой кишке растущих крыс. *Вопросы питания* 1990; 2: 65–69.
18. Gimez S., Angeles M.L., Cuarny J.A. Growth performance and enzyme development in weanling pigs injected with dexamethasone. *Anim Sci* 1997; 75: 4: 993–1000.
19. Neu J., Crim W.N., Hoyde N.C. Comparative effects of glucocorticoids and prostaglandin on small intestine of infant rats. *Ped Research* 1986; 20: 2: 109–112.
20. Tutton P.J., Helme R.D. Stress induced inhibition jejunal crypt proliferation. *Virchows Archiv B* 1973; 15: 1: 23–34.
21. Yeh K.Y., Yeh M., Holt P.R. Tyroxine and cortisone cooperate to modulate postnatal intestinal enzyme differentiation in the rat. *Am J Physiol, Gastrointest Liver Physiol* 1991; 260: 3: 23–30.
22. Henning S.J., Permissive role of the thyroxine in the ontogeny of jejunal sucrase. *Endocrinol* 1978; 102: 1: 9–15.
23. Buchmiller T.L., Shaw K.S., Chopourian H.I., Lloyd K.C.H., Gregg J.P., Rivera F., Lam M.J., Diamond J.M., Fonkalsrud E.W. Effect of transamniotic administration of epidermal growth factor on fetal rabbit small intestinal nutrient transport and disaccharidase development. *J Ped Surg* 1993; 28: 10: 1239–1244.
24. Foltzre-Jeurdainne C., Garaud J.C., Nsi-Emvo E., Raul F. Epidermal growth factor and the maturation of intestinal sucrase in suckling rats. *Am J Physiol, Gastrointest Liver Physiol* 1993; 265: 3: 28–33.
25. Jchiba H., Kusuda S., Jtagava Y., Fujia K., Jssiki G. Measurement of growth promoting activity in human milk using fetal small intestinal cell line. *Biolog Neonat* 1992; 61: 1: 47–53.
26. Dunean M.D., Korman L.Y., Bass B.L. Epidermal growth factor primes intestinal epithelial cells for proliferative effect of insulin-like growth factor I. *Digestive Diseases Sciences* 1994; 39: 10: 2197–2220.
27. Harrison M., Wakker-Smith J.A. Reinvestigation of lactose intolerant children: lack of correlation between continuing lactose intolerance and small intestinal morphology, disaccharidase activity and lactose tolerance tests. *Gut* 1977; 18: 1: 48–52.
28. Hermans M.M., Brummer R.J., Ruijters A.M., Stockbrenger R.W. The relationship between lactose tolerance test results and symptoms of lactose intolerance. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 6: 981–984.
29. Hammer H.F., Petritsch W., Pristautz H., Krejs G.J. Evaluation of the pathogenesis of flatulence and abdominal cramps in patients with lactose malabsorption. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108: 6: 175–179.
30. Murray R.D., Boutton T.W., Klein P.D. Comparative absorption of [<sup>13</sup>C]glucose and [<sup>13</sup>C]lactose by premature infants. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1: 59–66.
31. Arola H. Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption. *Scand J Gastroenterol* 1994; 202: 29: 26–35.
32. Гераськина В.П., Чубарова А.И., Кургашева Е.К. Оптимальные сроки обследования доношенных и недоношенных новорожденных для исключения непереносимости лактозы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1999, том 9, Приложение №1. Материалы 5 Российской гастроэнтерологической недели, с. 127.
33. Szilagyi A., Salomon R., Seidman Influence of loperamide on lactose handling and oral-caecal transit time. *Aliment Pharm Ther* 1996; 10: 5: 765–770.