

УДК 613.958.11:616.98:578.823.91:[616-008.64-021.633:547.458.2]-085

ВТОРИННА ЛАКТАЗНА НЕДОСТАТНІСТЬ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА РОТАВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ

Кірсанова Т.О., Кузнецов С.В.

Харківський національний медичний університет

Вступ. Кардинальні зміни останніх років, що відбулися в індустрії дитячого харчування, багато молочних консервованих продуктів і замінників грудного молока, поява цілих лінійок харчових продуктів з різним вмістом окремих компонентів і різного роду добавок, вивели проблему порушеного травлення та всмоктування вуглеводів в число найбільш актуальних [1].

Вроджене або надбане зниження активності лактази (ферменту пристінкового травлення, що розщеплює молочний цукор – лактозу) може бути маніфестним або прихованим [2]. Під непереносимістю лактози зазвичай розуміють клінічно виявлену нездатність ферментативних систем кишечника розщеплювати лактозу. По суті, непереносимість лактози – клінічний прояв лактазної недостатності (ЛН) [3]. Непереносимість молочного цукру поширена надзвичайно широко, і далеко не завжди її слід розглядати як захворювання, що підлягає лікуванню. Дуже багато людей не здатні перетравити лактозу, але не відчувають цього у зв'язку з цим будь-яких незручностей, так як не вживають її в їжу і найчастіше не здогадуються про свої ферментативні особливості. Найбільшу значимість проблема ЛН має для дітей раннього віку, так як для них молоко – це основний продукт харчування [4].

Лактоза є основним вуглеводом молока, дисахаридом, що складається з глюкози та галактози. Розщеплення лактози на моносахари відбувається в пристінковому шарі тонкої кишки під впливом ферменту лактази-флоризінгідролази на глюкозу і галактозу. Зниження активності лактази може бути генетично обумовленим і передаватися з покоління в покоління при вродженій, або сімейній ЛН [3]. У нормі активність лактази вперше виявляється в шлунково-кишковому тракті на 10-12-му тижні внутрішньоутробного розвитку, а з 24-го тижня вона значно зростає, досягаючи максимуму до моменту народження. С 28-го по 34-й тиждень внутрішньоутробного розвитку активність лактази становить не більше 30% від її рівня на 39-40-му тижні. Ця обставина визначає можливість розвитку ЛН у недоношених і незрілих до моменту народження дітей [1]. Для всіх ссавців, в т.ч. й для людини, типовим є зниження активності лактази при переході на дорослий тип харчування з одночасним наростанням активності сахарози і мальтази. У людини активність лактази починає знижуватися

наприкінці першого року життя, причому найбільшою інтенсивністю цей процес досягає протягом перших 3-5 років життя. Зниження активності лактази може тривати і надалі, хоча, як правило, проходить повільніше [2]. Закономірності, що наведені вище, лежать в основі ЛН дорослого типу (конституціональної ЛН), причому темпи зниження активності ферменту генетично зумовлені та в великій мірі визначаються етнічною приналежністю індивідуума. Так, в Швеції і Данії непереносимість лактози зустрічається приблизно у 3% дорослих осіб, Фінляндії і Швейцарії – 16%, Англії – 20-30%, Франції – 42%, країнах Південно-Східної Азії і Африці – майже у 90%. Висока частота конституціональної ЛН серед корінного населення Африки, Америки і ряду країн Азії певною мірою пов'язана з відсутністю в цих регіонах традиційного молочного тваринництва [3].

За ступенем виразності непереносимість лактози підрозділяється на часткову (гіполактазія) або повну (алактазія) [1].

За походженням виділяють первинну та вторинну ЛН. Первинна ЛН – це вроджене зниження активності лактази при зберіганні цілісності ентероцитів, варіантами якої є: 1) вроджена (генетично обумовлена, сімейна) ЛН; 2) транзиторна ЛН недоношених і незрілих до моменту народження дітей; 3) ЛН дорослого типу (конституціональна ЛН). Вторинна ЛН являє собою зниження активності лактази, що пов'язане з пошкодженням ентероцитів на фоні якого-небудь гострого або хронічного захворювання. Таке ушкодження ентероцитів можливе при інфекційному (кишкова інфекція), імунному (непереносимість білка коров'ячого молока), запальному процесі в кишечнику, атрофічних змінах (при целиакії, після тривалого періоду повного парентерального харчування та ін.), нестачі трофічних факторів [3].

Дані численних досліджень останніх двох десятиліть і розробка сучасних методів діагностики інфекційних діарей у дітей привели до розуміння того, що в чималій мірі причиною їх розвитку (в першу чергу при вірусних інфекціях) є саме непереносимість основного вуглеводу молока – лактози, за рахунок феномена вторинної ЛН [5].

Все це з цілком зрозумілої причини дозволяє сподіватися, що заповнення саме цього дефекту або виключення з харчового раціону молочного цукру стане ефективним заходом у комплексному лікуванні захворювань у дітей раннього віку, що супроводжуються діареєю, в тому числі й інфекційного походження. Значимість позитивного результату такого роду корекції стає істотною, якщо згадати, що 80-90% гострих кишкових інфекцій у немовлят становлять вірусні діареї, лєвова частка яких припадає саме на ротавірусну інфекцію [6]. Так, щорічно в світі реєструється до 25 млн. випадків ротавірусної інфекції, 600-900 тис. з яких закінчуються летально, що становить майже чверть

від усіх смертельних випадків захворювань з діарейним синдромом. Найчастіше ротавірусна природа кишкових інфекцій реєструється у дітей перших трьох-п'яти років життя. У 90% дітей старшого віку в крові виявляються противірусні антитіла, що свідчить про значне поширення цієї інфекції [5].

Патогенез ротавірусної інфекції характеризується проникненням вірусу до епітеліоцитів слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, переважно тонкої кишки, що призводить до їх пошкодження і відторгнення від ворсинок. Внаслідок цього на ворсинках тонкої кишки з'являються функціонально і структурно незрілі ентероцити з низькою здатністю до синтезування травних ферментів [7]. При ротавірусному гастроентериті це проявляється зниженням рівня дисахаридаз, розвивається вторинна дисахаридозна недостатність. У загальній структурі причин низької дисахаридазної активності при кишкових інфекціях саме ЛН є домінуючою, при цьому ступінь зниження активності лактази прямо корелює з виразністю атрофії ворсин і запаленням слизової оболонки тонкої кишки. У шлунково-кишковому тракті лактаза, що виробляється ентероцитами, розщеплює молочний цукор на глюкозу і галактозу, які потім всмоктуються в кишечнику [8]. Нерозщеплена, осмотично активна лактоза накопичується в просвіті кишечника і утримує там рідину, сприяючи розвитку діареї, утворення великої кількості газу, появу спастичного болю у животі. Але звичайно ж не всі патологічні зміни при вірусних діареях пов'язані тільки з ЛН. Це, безумовно, досить складний інфекційний процес. Причому класична осмотична діарея, що розвивається в таких випадках, несе в собі риси як і секреторної, і ексудативної [7].

З огляду на все вищевикладене, в лікуванні ротавірусної інфекції необхідним є комплексний підхід, що вимагає проводити в тому числі і корекцію вторинної ЛН.

У комплекс лікування ЛН входить адекватна дієтотерапія, ферментотерапія, корекція дисбіозу кишечника (враховуючи, що значну частку лактази (приблизно 80%) виробляють бактерії нормальної кишкової амілолітичної мікрофлори (переважно біфідо-і лактобактерії)).

Дієтотерапія при ЛН – це виключення молочних продуктів з раціону дитини і призначення низько- і безлактозної дієти. У більшості випадків у хворих з вторинною ЛН дефіцит лактази носить характер гіполактазії. Повне виключення лактози з раціону таких дітей недоцільне, так як лактоза необхідна для стимуляції росту нормальної флори товстого кишечника, синтезу вітамінів групи В і галактози, яка бере участь у формуванні галактоцереброзидів головного мозку. Лактоза сприяє кращому засвоєнню магнію і кальцію, знижуючи ризик виникнення анемії і рахіту. Невелика кількість

лактози в їжі сприяє стимуляції вироблення власного ферменту лактази. Тому зміни в дієті виправдано починати з використанням молочної низьколактозної суміші (наприклад, Нутрилон низьколактозний), в якому лактоза становить 18% вуглеводного компоненту. Зазначена кількість лактози стимулює вироблення власної лактази, впливає на синтез вітамінів групи В, а також сприяє зростанню корисної біфідофлори в кишечнику. 82% вуглеводного компоненту продукту представлено глюкозним сиропом (глюкоза, мальтоза, полісахариди), що зменшує навантаження на ферментну систему тонкого кишечника немовляти і знижує осмолярність суміші, а це в свою чергу дуже важливо для дитини, що страждає діареєю. Якщо при дієтотерапії низьколактозною сумішшю не відмічається клінічного поліпшення стану дитини і позитивних змін лабораторних даних, то хворий переводиться на безлактозну дієту (NAN безлактозний (Nestlé S.A.), Нутрилон Соя (Nutricia) та ін.). У дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, його не припиняють, а для корекції ЛН доцільно використовувати ферменти з лактазною активністю (Мамалак (Lecifarma-Laboratorio Farmaceutico), Коліпрев (Селсис Фармасьютика С.А.) та ін.), розрахунок дози проводиться від кількості з'їденого молока; а мати дитини на цей період повинна виключити зі свого раціону незбиране молоко, обмежити цукор і солодощі [9].

Замісна ферментотерапія при осмотичному типі діареї на тлі ротавірусної інфекції повинна проводитися з перших днів захворювання з використанням ферментів з лактазною активністю або поліферментних препаратів з підвищеною амілолітичною активністю (панцитрат, панзинорм, пангротта ін.), а при наявності виражених явищ метеоризму – препарати на основі панкреатину з диметиконом (зімоплекс, панкреофлатта ін.) [5].

До пробіотиків, що можуть бути застосовані при ЛН, пред'являються наступні вимоги: високий антагоністичний індекс по відношенню до умовно-патогенної флори; висока ферментативна активність і здатність розщеплювати вуглеводи; відсутність лактози в складі препарату. Таким вимогам відповідають бактисубтіл, бактиспорин, біфіформ, премадофілюста ін., до складу яких входять біфідо-талактобактерії різних штамів, але ці препарати не містять лактози [10,11,12].

З огляду на все описане вище, слід зазначити, що все ж таки на першому місці в корекції ЛН повинна бути дієтотерапія зі зменшенням або повним припиненням вживання продуктів, що містять лактозу. Якщо дитина перебуває на штучному вигодовуванні проведення дієтотерапії не складає труднощів – достатньо всього лише перевести дитину на низько- або безлактозні суміші. А ось якщо дитина перебуває на природному вигодовуванні така дієтотерапія стає неможливою бо припинити грудне вигодовування ні в якому разі не можна. У таких

випадках деякі автори рекомендують тимчасово призначати прийом лактазовмісних препаратів (Мамалак (Lecifarma-Laboratorio Farmaceutico), Коліпрев (Селсиш Фармасьютика С.А.) та ін.).

Мета дослідження. Вивчити ефективність прийому препаратів лактази у дітей першого року життя з ротавірусною інфекцією, що знаходяться на грудному вигодовуванні.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебувало 28 дітей першого року життя на природному вигодовуванні, батьки яких звернулися за медичною допомогою з симптомами кишкової інфекції і у яких ми діагностували ротавірусну етіологію захворювання. Діагноз встановлювався шляхом виявлення ротавірусного антигену в калових масах хворих і антитіл до нього в сироватці крові. У кожному випадку ретельно аналізувалися скарги батьків дитини, анамнез захворювання, епідеміологічний анамнез, клінічна картина захворювання, результати загальноприйнятих лабораторно-інструментальних методів обстеження, а також дослідження калу на вуглеводи (метод Бенедикта) та визначення рН калу з метою підтвердження наявності у хворих лактазної недостатності.

Всі хворі були розділені на дві групи з урахуванням віку та статі дітей, преморбідним фоном, етіологією захворювання і іншими параметрами: - перша група (n=12) - діти, які в комплексній терапії ротавірусної інфекції не отримували препаратів, що містять лактазу; - друга група (n=16) - діти, в комплексній терапії яких використовувалися препарати, що містять лактазу.

Усі дослідження були проведені відповідно до етичних принципів медичного дослідження, що проводиться на людях, які були прийняті Гельсінською декларацією й Якісною клінічною практикою (GCP) і відповідають загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів і особистої гідності учасників дослідження; лабораторні й інструментальні методи дослідження є загальноприйнятими.

Для проведення досліджень було отримано дозвіл комісії з етики та біоетики Харківського національного медичного університету.

Від батьків усіх дітей, які брали участь у дослідженні, було отримано письмову інформовану згоду на проведення усіх досліджень.

Математично-статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою комп'ютера Pentium Intel (R) 4 CPU 2,40 GHz 496 МБ ОЗП із застосуванням програм Microsoft Excel 2003 та Statgraphics Centurion XVI.I.

При обробці результатів дослідження розраховували середню арифметичну величину ряду (M), середнє квадратичне відхилення (σ), помилку середньої арифметичної величини ряду (m).

Вірогідність розходжень між середніми величинами визначали за допомогою критерію Ст'юдента (t).

Результати. Клінічна картина ротавірусної інфекції у них характеризувалася симптомами інтоксикації, катаральним і діарейним синдромами. При цьому ураження шлунково-кишковий тракту проявлялося наступними симптомами: у 24 дітей (85,7%) мале місце блювання (при цьому у 18 з них (75,0%) воно було багаторазовим), у 22 дітей (78,6%) визначалося здуття живота, у 4 хворих (14,3%) частота випорожнень збільшувалася до 8, а у 24 (85,7%) - 9 і більше разів на добу; випорожнення у 26 (92,9%) були рясними, водянистими, пінистими з неприємним кислим запахом; 16 (57,1%) виявлені неперетравлені грудочки, 3 (10,7%) були з домішками слизу, 1 (3,6%) мали зелене забарвлення. З огляду на наявність в клінічній картині захворювання багаторазового блювання і частих рясних водянистих випорожнень у більшості хворих (21 дитина; 75,0%) мали місце симптоми зневоднення різного ступеня виразності (сухість шкіри та слизових оболонок, зниження еластичності шкіри і тургору м'яких тканин, зниження темпу діурезу і ін.). В копрограмі 18 хворих (64,3%) виявлені зміни у вигляді підвищеного вмісту рослинної клітковини, м'язових волокон і нейтрального жиру; 4 (14,3%) - слизу. Додатково всім дітям проводили дослідження калу на вуглеводи за методом Бенедикта (метод відображає загальну здатність засвоєння вуглеводів і може бути використаний для скринінгу ЛН - в нормі у дітей грудного віку рівень вуглеводів калу не перевищує 0,25%), у всіх дітей, які були під нашим спостереженням рівень вуглеводів калу перевищував 0,25%, що свідчило про наявність у них ЛН. Крім того, всім дітям визначали рН калу (метод є додатковим діагностичним критерієм ЛН (в нормі рН калу 5,5), у всіх хворих дітей рН було нижчим за 5,5. Ми проаналізували залежність тривалості та виразності клінічних проявів захворювання в залежності від одержаного лікування і виявили, що в групі дітей, у комплексній терапії яких використовувалися препарати, що містять лактазу, регресування клінічної симптоматики проходило достовірно швидше, ніж в групі дітей, які не отримували ці лікарські засоби (табл. 1).

Відмінності результатів, що були отримані при обстеженні обох груп хворих дітей залежно від призначення до схеми комплексної терапії препаратів, що містять лактазу, значною мірою підтверджує думку про те, що діарея та ЛН при ротавірусної інфекції - два пов'язаних між собою процеси.

Висновки. Таким чином, дослідження, що було проведено нами, дозволило ще раз підтвердити факт вторинної лактазної недостатності, яка розвивається при ротавірусній інфекції. Зв'язок тривалості діареї з рівнем нерозщепленого цукру в обох групах дітей - прямий тому доказ.

Таблиця 1. Тривалість (доба) клінічних проявів залежно від лікування хворих дітей

Симптоми	Доба спостереження	
	1 група хворих дітей	2 група хворих дітей
Тривалість блювання	3,12±1,1	3,03±0,9
Нормалізація частоти випорожнень	7,29±0,34 ¹	3,97±0,41
Характеристика випорожнень: домішки слизу неперетравлені грудочки їжі водяниста консистенція	6,31±0,40 ¹	2,47±0,39
	7,56±0,37 ¹	4,72±0,39
	9,08±0,57 ¹	4,12±0,61
Здуття животу	8,24±0,51 ¹	3,50±0,55
Наявність симптомів зневоднення	3,18±0,69	2,47±0,58
Нормалізація показників копрограм хворих	10,12±0,38 ²	5,70±0,52
Поліпшення лабораторних показників вуглеводної (лактазної) недостатності: - зниження рівня вуглеводів калу - підвищення рівня рН калу	7,69±0,82 ¹	3,67±1,1
	6,17±1,9 ¹	3,17±2,0

Примітка: тут і далі достовірність ознаки $p^1 < 0,05$ відносно дітей другої групи

З огляду на те, що у дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, неможливе проведення корекції дієтотерапії з виключенням продуктів харчування, що містять лактозу (тобто грудне молоко) і що може призводити до пролонгації тривалості клінічних проявів захворювання, в якості додаткових методів зменшення тривалості реєстрації симптомів лактазної недостатності можна рекомендувати включення до плану лікування дітей раннього віку, які перебувають на природному вигодовуванні, хворих на ротавірусну інфекцію, препаратів, що містять лактазу (Мамалак (Lecifarma-Laboratorio Farmaceutico), Коліпрев (Селсиш Фармасьютика С.А) та ін.). Використання препаратів, що містять лактазу, в лікуванні дітей, що перебувають на грудному вигодовуванні, хворих на ротавірусну кишкову інфекцію, з метою корекції лактазної недостатності безсумнівно ефективно, так як призводить до більш швидкогозникнення клінічних проявів захворювання. Результати нашого дослідження дозволяють розглянути можливість включення лактазовмісних препаратів до схеми комплексної терапії дітей раннього віку, які перебувають на природному вигодовуванні, хворих на ротавірусну кишкову інфекцію.

References

- Mukhina YG, Chubarov AI, Geraskina VP. Modern aspects of lactase deficiency in infants // Questions of children's nutrition. 2013. №1. P.50-56.
- Pfefferkorn M, Fitzgerald J, Croffie J et al. Lactase Deficiency: Not More Common in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease Than In Patients With Chronic Abdominal Pain // J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2012. Vol. 3. №35. P. 339-343.
- Heyman MB. Lactose intolerance in infants, children and adolescents // Pediatrics. 2009. Vol. 3. №118 (3). P.1279-1286.

- Usenko DV, Gorelov AV. Lactase deficiency in children // Pediatrics. 2009. №1. P. 33-36.
- Patton JT. Rotavirus diversity and evolution in the post-vaccine world // Discov. Med. 2012. Vol.68. №13. P. 85-97.
- The immunological basis for immunization series: module 21: rotavirus / Immunization, Vaccines and Biologicals. WHO, 2011 http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502641_eng.pdf
- Smiyan EA. The modern view of the pathogenesis of rotaviral infection // Materials of XIII scientific conference of young scientists and specialists with international participation "Young scientists to medicine" on 22-24 March 2014 in Vladikavkaz. 2014. P. 267-270.
- Usacheva EV, Tarasenko NV. Lactase deficiency in the pathogenesis of rotaviral infection and the possibility of its correction // Med. J. of Zaporozhye. 2014. Vol.85. №4. P. 45-49.
- Olhovska OM. Diet of infants with rotaviral infection // Child Health. 2015. №62. P. 42-44.
- Walker R, Buckley M. Probiotic microbes: the scientific basis // A report from the American Academy of Microbiology. 2009.
- Arroyo R., Martín V, Maldonado A et al. Treatment of Infectious Mastitis during Lactation: Antibiotics versus Oral Administration of Lactobacilli Isolated from Breast Milk // Clin. Infect. Dis. 2010. Vol. 12. №50. P.1551-1558.
- Van Niel C, Feudtner C, Garrison M et al. Christakis Lactobacillus Therapy for Acute Infectious Diarrhea in Children: A Meta-analysis // Pediatrics. 2012. №109. P. 678-684.

UDC 613.958.11:616.98:578.823.91:[616-008.64-021.633:547.458.2]-085

SECONDARY LACTASE DEFICIENCY AND ITS CORRECTION IN INFANTS ILL WITH ROTAVIRUS INFECTION

Kirsanova T.A., Kuznetsov S.V.

Introduction. Cardinal changes in medicine during recent years have made the problem of disorders in digestion and carbohydrate absorption one of the most crucial. Lactose intolerance (lactase deficiency) is a clinically revealed inability of intestinal enzymatic systems to break down lactose, where secondary lactose deficiency results from damage of erythrocytes against a background of some disease, including that of an infectious origin, particularly in viral intestinal infections. **Purpose of the study.** To study the efficacy of taking lactase preparations by infants during the first year of their life, who are breast fed and ill with rotavirus infection. **Materials and methods.** The study involved 28 naturally fed infants of the first year of life with rotavirus infection. The diagnosis was made by revealing the virus antigen in the patients' faeces and antibodies to it in their blood. Besides the standard methods of examination the faeces were analysed for carbohydrates and pH values. The patients were divided into two groups: the first group of infants did not receive lactase-containing drugs in their combined therapy; the second group took them. **Results.** Damage of the gastrointestinal tract of the retrovirus aetiology was characterized by the following signs: vomiting, abdominal distention, diarrhoea with watery frothy stool having sour odour and undigested boluses. In the group of infants, whose combined therapy used lactase-containing drugs, regression of their clinical signs passed reliably more rapidly than in the group of infants, who did not receive the above medicines. **Conclusion.** The use of lactase-containing preparations in the treatment of infants, who are breast fed and ill with rotavirus infection, is undoubtedly effective in order to correct lactase deficiency, since it causes a more rapid disappearance of clinical manifestations of the disease, thereby making it possible to examine the possible inclusion of these drugs into the scheme of combined therapy for the above category of infants.

Key words: lactase deficiency, infants, rotavirus infection, treatment.